



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201300384 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：101110869

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/31 美國

61/470,076

2012/02/15 美國

61/599,022

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

美國

(72)發明人：亞安德 克里斯多福 AM ENDE, CHRISTOPHER WILLIAM (US)；費雪 班傑明 FISH, BENJAMIN ADAM (US)；格林 麥可 GREEN, MICHAEL ERIC (US)；強森 道格拉斯 JOHNSON, DOUGLAS SCOTT (US)；姆林斯 派翠克 MULLINS, PATRICK BRADLEY (US)；納法拉藍 塔雅蘭 NAVARATNAM, THAYALAN (CA)；歐丹尼爾 克里斯多福 O'DONNELL, CHRISTOPHER JOHN (US)；彼德森 馬丁 PETTERSSON, MARTIN YOUNGJIN (SE)；史帝夫 柯里 STIFF, CORY MICHAEL (US)；薩布拉曼揚 查卡帕尼 SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI (US)；傳 端芳 TRAN, TUAN PHONG (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 193 頁

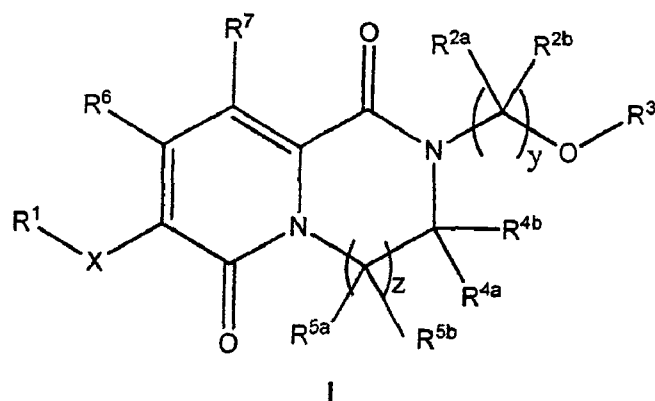
(54)名稱

新穎的雙環吡啶酮類

NOVEL BICYCLIC PYRIDINONES

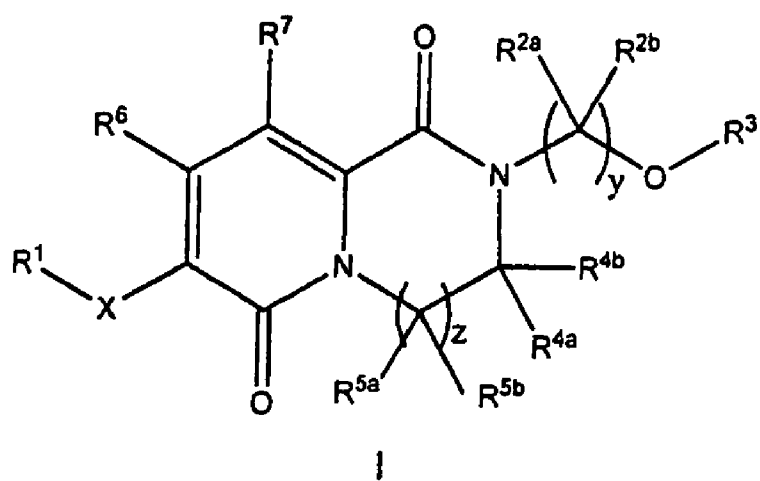
(57)摘要

本發明係揭示化合物及化合物的醫藥上可接受之鹽類，其中該化合物具有如本文所定義之式 I 結構



本發明亦揭示對應之醫藥組成物、治療方法、合成方法及中間物。

式 I





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201300384 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：101110869

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/31 美國

61/470,076

2012/02/15 美國

61/599,022

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

美國

(72)發明人：亞安德 克里斯多福 AM ENDE, CHRISTOPHER WILLIAM (US)；費雪 班傑明 FISH, BENJAMIN ADAM (US)；格林 麥可 GREEN, MICHAEL ERIC (US)；強森 道格拉斯 JOHNSON, DOUGLAS SCOTT (US)；姆林斯 派翠克 MULLINS, PATRICK BRADLEY (US)；納法拉藍 塔雅蘭 NAVARATNAM, THAYALAN (CA)；歐丹尼爾 克里斯多福 O'DONNELL, CHRISTOPHER JOHN (US)；彼德森 馬丁 PETTERSSON, MARTIN YOUNGJIN (SE)；史帝夫 柯里 STIFF, CORY MICHAEL (US)；薩布拉曼揚 查卡帕尼 SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI (US)；傳 端芳 TRAN, TUAN PHONG (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 193 頁

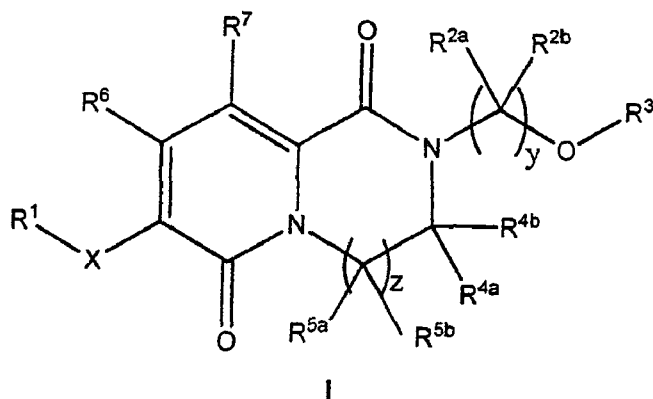
(54)名稱

新穎的雙環吡啶酮類

NOVEL BICYCLIC PYRIDINONES

(57)摘要

本發明係揭示化合物及化合物的醫藥上可接受之鹽類，其中該化合物具有如本文所定義之式 I 結構



本發明亦揭示對應之醫藥組成物、治療方法、合成方法及中間物。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101110869

※申請日：101 年 03 月 28 日

※IPC 分類：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

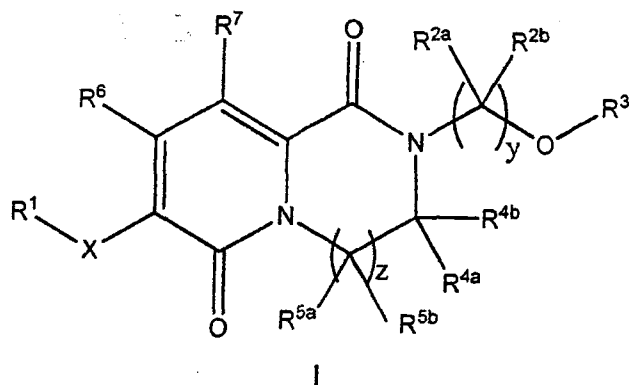
一、發明名稱：(中文／英文)

新穎的雙環吡啶酮類

Novel Bicyclic pyridinones

二、中文發明摘要：

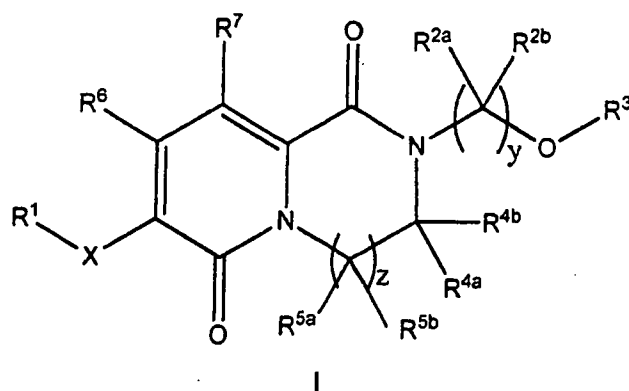
本發明係揭示化合物及化合物的醫藥上可接受之鹽類，其中該化合物具有如本文所定義之式 I 結構



本發明亦揭示對應之醫藥組成物、治療方法、合成方法及中間物。

三、英文發明摘要：

Compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds are disclosed, wherein the compounds have the structure of Formula I



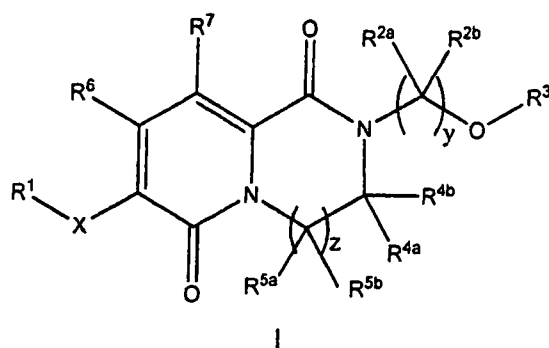
as defined herein. Corresponding pharmaceutical compositions, methods of treatment, methods of synthesis, and intermediates are also disclosed.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 I



六、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於哺乳動物(包括人類)的阿茲海默氏症及其他神經退化性及/或神經性異常的治療。本發明亦關於哺乳動物(包括人類)體內的 A- β 肽類之製造的調節作用，該肽類可助長澱粉樣蛋白質神經沉著的形成。更特別地，本發明係關有用於治療與 A- β 肽製造有關之神經退化性及/或神經性異常(諸如阿茲海默氏症和唐氏症候群)的新穎雙環吡啶酮化合物類。

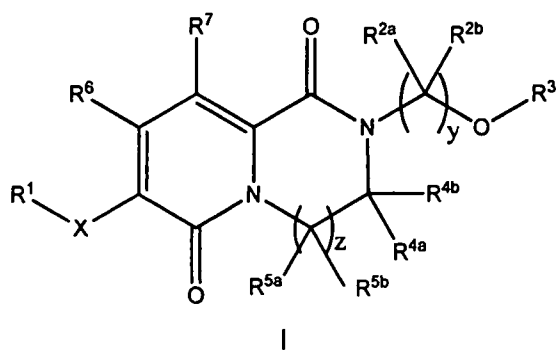
【先前技術】

痴呆症係由多種廣泛的特殊的病理過程所造成的。造成痴呆症之最常見的病理過程為阿茲海默氏症(AD)、腦澱粉樣蛋白質血管病(CM)及由感染性蛋白(prion)介入之疾病(參見例如 Haan 等人之 Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner 等人之 J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28)。AD 影響超過 85 歲之所有人的幾乎半數，其為美國人口中最快速成長的族群。因此，美國的 AD 病患人數預期到了下一世紀的中期會從約四百萬增加到一千四百萬。

本發明係關於用作為治療與 A- β 肽製造有關的神經退化性及/或神經性異常(諸如阿茲海默氏症和唐氏症候群)之 γ -分泌酶調節子的腦可穿透之 γ -分泌酶調節子(參見 Ann. Rep. Med. Chem. 2007, Olsen 等人之 42: 27-47)。

【發明內容】

本發明係關於一種式 I 化合物，包括其醫藥上可接受之鹽類，



其中：

X 為含有 1-3 個雜原子之 5-至 14-員雜芳基；

R¹ 為氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；其中該烷基、環烷基、烯基或炔基可隨意地且獨立地經氟、氰基、-CF₃、羥基或 C₁₋₆ 烷氧基中之 1 至 3 個取代；

R^{2a} 和 R^{2b} 就各情況而言係各自獨立為氫、氟、氰基、-CF₃、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、(C₄₋₁₀) 雙環烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 亞烷基或 C₂₋₆ 炔基；其中該烷基、環烷基、雙環烷基、烯基、亞烷基或炔基可隨意地且獨立地經氰基、C₁₋₃ 烷基或 1 至 3 個氟取代；或 R^{2a} 和 R^{2b} 與彼等鍵結之碳一起形成隨意地經 1 至 3 個 R⁸ 取代之 3-至 5-員環烷基；

R³ 為 -(C(R¹¹))₂)_t-(C₆₋₁₀ 芳基) 或 -(C(R¹¹))₂)_t-(5-至 14-員雜芳基)；其中該芳基或雜芳基部分可隨意獨立地經 1 至

5 個 R^{10} 取代；

R^{4a} 和 R^{4b} 係各自獨立為氫、 $-CF_3$ 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基隨意地經 1 至 3 個 $-CF_3$ 、氰基或氟取代；或 R^{4a} 和 R^{4b} 與彼等鍵結之碳一起形成 3-至 5-員環烷基，其中該環烷基隨意地經 $-CF_3$ 、氰基、氟或 C_{1-6} 烷基中之 1 至 3 個取代；

R^{5a} 和 R^{5b} 就各情況而言係各自獨立為氫、 $-CF_3$ 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基隨意地經 1 至 3 個 $-CF_3$ 、氰基或氟取代；或 R^{5a} 和 R^{5b} 與彼等鍵結之碳一起形成 3-至 5-員環烷基，其中該環烷基隨意地經 1 至 3 個 $-CF_3$ 、氰基、氟或 C_{1-6} 烷基取代；

R^6 ， R^7 和 R^8 係獨立為氫、 $-CF_3$ 、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 $-OR^9$ ；先決條件係 R^6 和 R^7 皆不可為 $-OH$ ；

R^9 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 烯基或 C_{3-6} 炔基；其中該烷基、環烷基、烯基或炔基可隨意地且獨立地經氰基或 1 至 3 個氟取代；

各 R^{10} 係獨立為氫、鹵素、氰基、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(C(R^{11})_2)_m-(C_{3-6} \text{ 環烷基})$ 、 $-(C(R^{11})_2)_m-((C_{4-10}) \text{ 雙環烷基})$ 、 $-(C(R^{11})_2)_m-(4\text{-至 } 10\text{-員雜環烷基})$ 、 $-(C(R^{11})_2)_m-(C_{6-10} \text{ 芳基})$ 、 $-(C(R^{11})_2)_m-(5\text{-至 } 10\text{-員雜芳基})$ 、 $-(C(R^{11})_2)_m-OR^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-SF_5$ 或 $-Si(CH_3)_3$ ，其中該烷基、環烷基、雙環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基部分可隨意地且獨立地經 1 至 3 個 R^{14} 取代；

各 R^{11} 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

基、 C_{3-4} 環烷基、氟、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-OR^{12}$ ；其中該烷基、烯基、炔基或環烷基部分可隨意獨立地經 1 至 3 個氟或氰基取代；

各 R^{12} 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 $-CF_3$ 、 $-(C(R^{14})_2)_n-$ (C_{3-6} 環烷基)、 $-(C(R^{14})_2)_n-$ (4-至 10-員雜環烷基)、 $-(C(R^{14})_2)_n-$ (C_{6-10} 芳基) 或 $-(C(R^{14})_2)_n-$ (5-至 10-員雜芳基)；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基部分可隨意獨立地經 1 至 3 個 R^{16} 取代；

各 R^{13} 係獨立為 C_{1-6} 烷基、 $-(C(R^{16})_2)_p-$ (C_{3-6} 環烷基)、 $-(C(R^{16})_2)_p-$ (4-至 10-員雜環烷基)、 $-(C(R^{16})_2)_p-$ (C_{6-10} 芳基) 或 $-(C(R^{16})_2)_p-$ (5-至 10-員雜芳基)；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基部分可隨意獨立地經 1 至 3 個 R^{16} 取代；

各 R^{14} 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵素、氰基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OR^9$ 或 $-OCF_3$ ；

R^{16} 係獨立為氫、 $-CF_3$ 、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 $-OR^9$ ；其中該烷基部分可隨意地經 1 至 3 個 R^{17} 取代；

R^{17} 係獨立為氫、羥基、 $-CF_3$ 、氰基、氟、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；其中該烯基或炔基部分可隨意地經 1 至 3 個氫、氟或 C_{1-6} 烷基取代；及

各 t ， m ， n 或 p 為獨立選自 0，1，2，3 及 4 之整數；

z 為選自 1 及 2 之整數；

y 為選自 1，2，3 及 4 之整數；

及其醫藥上可接受之鹽類。

在一個具體例中，X 為咪唑基、吡唑基、異噻唑基、噻唑基、異噁唑基、噁唑基或吡啶基。在較佳的具體例中，X 為咪唑基。

在另一具體例中， R^1 為 C_{1-6} 烷基。在較佳的具體例中， R^1 為甲基，y 為 2 或 3，及 z 為 1。

在一個具體例中， R^3 為芳基或雜芳基。在較佳的具體例中， R^3 為苯基、萘、2,3-二氫-1H-茚、喹啉、異喹啉、吡唑、苯並[b]呋喃、2,3-二氫苯並呋喃、1,2-苯並異噻唑、1,3-苯並噻唑、苯並呋喃並[3,2-c]吡啶、吡啶、吡嗪、苯並[d]異噁唑、苯並環丁烷、1,2,3,4-四氫萘、二苯並[b,d]噻吩、二苯並[b,d]呋喃或吡啶。

在一個具體例中， R^{10} 係獨立為氫、鹵素、氰基、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 (C_{4-10}) 雙環烷基、 $-(C(R^{11})_2)_m-(C_{3-6}$ 環烷基)、 $-(C(R^{11})_2)_m-(4$ 至 10 -員雜環烷基)、 $-(C(R^{11})_2)_m-(C_{6-10}$ 芳基)、 $-(C(R^{11})_2)_m-(5$ -至 10 -員雜芳基)、 $-(C(R^{11})_2)_m-OR^{12}$ 或 $-C(O)R^{13}$ ；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基部分可隨意獨立地經 1 至 3 個 R^{14} 取代。在較佳的具體例中， R^{10} 為氫、氫、氟、溴、氰基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、雙環烷基、羥基、甲氧基、吡唑、異噻唑、噻唑、1,3,4-噻二唑、異噁唑、噁唑、吡啶、嘧啶、苯並呋喃、苯並[d][1,3]二噁茂、四氫吡喃或苯基；其中該 C_{1-6} 烷基、雙環烷基、環烷基、雜環烷基，

雜芳基或芳基部分可隨意獨立地經 1 至 3 個 R^{14} 取代。

在較佳的具體例中， R^3 為苯基、萘、2,3-二氫-1H-茚、喹啉、異喹啉、吡啶、苯並[b]呋喃、2,3-二氫苯並呋喃、1,2-苯並異噻唑、1,3-苯並噻唑、苯並呋喃並[3,2-c]吡啶、吡啶、呋喃、吡啶、呋喃、苯並[d]異噻唑、1,2,3,4-四氫萘、二苯並[b,d]噻吩、二苯並[b,d]呋喃、苯甲醯基環丁烷或吡啶；

R^{4a} ， R^{4b} ， R^{5a} ， R^{5b} ， R^6 ， R^7 和 R^8 係各自獨立為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、氯、溴或氟、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-OR^9$ ；

及 R^{17} 係獨立為氫或 $-CF_3$ 或苯基；其中該苯基和 C_{1-6} 烷基部分可獨立地經 1 至 3 個氫或鹵素取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

在一個具體例中，本發明亦關於如主題應用的實例章節中的實例 1-116 所述之各個化合物類中之各者(包括游離鹼或其醫藥上可接受之鹽類)。

在另一具體例中，本發明係關於選自由下列所組之群組的較佳化合物：

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-

1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{2-[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)-1,3-苯並噁唑-7-基]氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-氟苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{[2-(三氟甲基)-1,3-苯並噁唑-7-基]氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氟-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-((2S)-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-

二 酮 ；

2-{2-[(2,2-二 氟 -2,3-二 氫 -1H-茛 -4-基)氧 基]乙 基 }-7-(4-甲 基 -1H-咪 唑 -1-基)-3,4-二 氫 -2H-吡 啶 並 [1,2-a]吡 咩 -1,6-二 酮 ；

2-{2-[(2,2-二 氟 -1,3-苯 並 二 噁 茂 -4-基)氧 基]乙 基 }-7-(4-甲 基 -1H-咪 唑 -1-基)-3,4-二 氫 -2H-吡 啶 並 [1,2-a]吡 咩 -1,6-二 酮 ； 及

2-{2-[2-(雙 環 [1.1.1]戊 -1-基)-4-氯 苯 氧 基]乙 基 }-7-(4-甲 基 -1H-咪 唑 -1-基)-3,4-二 氫 -2H-吡 啶 並 [1,2-a]吡 咩 -1,6-二 酮 ；

或 上 述 中 任 一 者 之 醫 藥 上 可 接 受 之 鹽 。

本 發 明 的 又 另 一 觀 點 係 指 向 治 療 在 哺 乳 動 物 (較 佳 為 人 類)中 經 確 認 提 高 γ 分 泌 酶 活 性 之 中 樞 神 經 系 統 的 病 況 或 疾 病 之 方 法 ， 諸 如 尼 曼 匹 克 (Niemann Pick)C 型 ； 神 經 性 異 常 (諸 如 偏 頭 痛 、 癲 癇 、 阿 茲 海 默 氏 症 、 帕 金 森 氏 症 、 腦 損 傷 、 中 風 、 腦 血 管 疾 病 (包 括 腦 動 脈 硬 化 、 腦 澱 粉 樣 蛋 白 質 血 管 病 、 遺 傳 性 腦 出 血 、 腦 缺 氧 -缺 血)； 認 知 異 常 (包 括 失 憶 症 、 老 年 癡 呆 症 、 HIV 相 關 之 痴 呆 症 、 阿 茲 海 默 氏 症 、 亨 丁 頓 氏 (Huntington's)病 、 路 易 體 (Lewy body)癡 呆 症 、 血 管 性 癡 呆 症 、 藥 物 有 關 之 痴 呆 症 、 遲 發 性 運 動 障 礙 、 肌 陣 攣 、 肌 張 力 障 礙 、 譫 妄 症 、 皮 克 氏 (Pick's)病 、 庫 賈 氏 症 (Creutzfeldt-Jacob disease)、 HIV 疾 病 、 妥 瑞 氏 (Gilles de la Tourette's)症 候 群 、 癲 癇 ， 肌 肉 痙 攣 和 與 肌 肉 痙 攣 或 無 力 相 關 的 異 常 ， 包 括 震 顫 ， 輕 度 認

知功能障礙)；智力不足(包括痲攣、唐氏症候群和脆性 X 症候群)；睡眠異常(包括嗜睡，睡眠晝夜節律異常、失眠、異睡症、睡眠剝奪)與精神異常(諸如焦慮症(包括急性應激異常、廣泛性焦慮異常、社交焦慮異常、恐慌異常、創傷後壓力異常、廣場恐怖症和強迫症)；人爲異常(包括急性幻覺狂躁症)；衝動控制異常(包括強迫性賭博和間歇性爆發性異常)；情緒異常(包括第一型躁鬱症、第二型躁鬱症、狂躁症、混合型情感狀態、抑鬱症、慢性抑鬱症、季節性抑鬱症、精神病性抑鬱症、季節性抑鬱症、經前症候群(PMS)、經前期煩躁不安症(PDD)和產後抑鬱症)；心理運動異常；精神性異常(包括精神分裂症、分裂情感異常、精神分裂障礙和妄想症異常)；藥物依賴(包括麻醉依賴、酗酒、安非他命依賴、可卡因成癮、尼古丁依賴和藥物戒斷症候群)；進食異常(包括厭食症、貪食症、暴飲暴食症、過食症、肥胖、強迫進食異常和冰食症)；性功能障礙；尿失禁；神經元損傷異常(包括眼損傷、視網膜病變或眼睛的黃斑變性、耳鳴、聽力障礙和喪失和腦水腫)及小兒精神異常(包括注意力缺失異常、注意力缺失/過動症、進行異常和孤獨症)，該方法包含將治療有效量之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽投予該哺乳動物。

式 I 化合物類亦可用於改進記憶力(短期和長期兩者)及學習能力。

精神疾病的診斷和統計手冊的第四版修訂版(DSM-IV-TR)(2000，華盛頓 D.C.之美國精神病協會(American

Psychiatric Association))提供確認許多本文所述之異常的診斷工具。熟練的技術人員承認有本文所述之異常的替代名稱、疾病分類學和分類系統，包括如 DMS-IV 中所敘述者且承認術語和分類系統係隨著醫療科學進步而發展。

較佳的方法係用於治療在哺乳動物(較佳為人類)中的神經性異常(諸如偏頭痛、癲癇、阿茲海默氏症、帕金森氏症、尼曼匹克 C 型、腦損傷、中風、心血管疾病、認知異常、睡眠異常)或精神異常(諸如焦慮症、人為異常、衝動控制異常、情緒異常、心理運動異常、精神性異常、藥物依賴性、進食異常和小兒精神異常)，該方法包含將治療有效量之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽投予該哺乳動物。

本文亦提供包含治療有效量之本文所述化合物中之一或多者及醫藥上可接受之媒劑、載劑或賦形劑的組成物。

本發明包括如式 I 所提供之 γ -分泌酶調節子化合物與一或多種額外的醫藥活性劑之組合的用途。若投予活性劑之組合，則該等可以單獨的劑型或組合成單一劑型依序或連續投予。據此，本發明亦包括含有下列量之醫藥組成物：(a)第一劑，其包含式 I 化合物或化合物之醫藥上可接受之鹽；(b)第二醫藥活性劑；及(c)醫藥上可接受之媒劑、載劑或稀釋劑。

可取決於待治療之疾病、異常或病況而選擇多種醫藥活性劑類連同式 I 化合物類一起使用。可與本發明的組成物組合使用的醫藥活性劑類包括(非限制)：

(i) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈齊(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) 吡斯的明 (pyridostigmine) (MESTINON)、安貝氯鎂 (ambenonium) (MYTELASE)、戴馬克利 (demarcarium)、Debio 9902 (亦稱為 ZT-1; Debiopharm)、利發史替明 (rivastigmine) (EXELON)、拉多替吉 (ladostigil)、NP-0361、加蘭他敏 (galantamine) 氫溴酸鹽 (RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN)、塔克林 (tacrine) (COGNEX)、托絲胺酸 (tolserine)、順丁烯二酸維吡啶 (velnacrine maleate)、美莫醌 (memoquin)、希普金 (huperzine) A (HUP-A; NeuroHitech)、吩絲胺酸 (phenserine)、約卓風寧 (edrophonium) (ENLON、TENSILON) 和 INM-176;

(ii) 澱粉樣蛋白- β (或其片段)，諸如經共軛至泛 HLA DR- 結合抗原決定部位 (PADRE) 之 $A\beta_{1-15}$ 、ACC-001 (Elan/Wyeth)、ACI-01、ACI-24、AN-1792、Affitope AD-01、CAD106 和 V-950;

(iii) 對澱粉樣蛋白- β (或其片段) 之抗體，諸如彭尼如馬伯 (ponezumab)、索蘭如馬伯 (solanezumab)、貝品如馬伯 (bapineuzumab) (亦稱為 AAB-001)、AAB-002 (Wyeth/Elan)、ACI-01-Ab7、BAN-2401、靜脈內 Ig (GAMMAGARD)、LY2062430 (人化 m266; Lilly)、R1450 (Roche)、ACU-5A5、huC091 和那些在國際專利公

開案號 WO04/032868、WO05/025616、WO06/036291、WO06/069081、WO06/118959 中，在美國專利公開案號 US2003/0073655、US2004/0192898、US2005/0048049、US2005/0019328 中，在歐洲專利公開案號 EP0994728 和 1257584 中，及美國專利案號 5,750,349 中所揭示者；

(iv)澱粉樣蛋白-降低或抑制劑(包括那些降低澱粉樣蛋白生產、蓄積及原纖維化者)，諸如狄密朋、達維尼泰得(davunetide)、艾玻第賽(eprodisate)、留普利得(leuprolide)、SK-PC-B70M, 塞來昔布(celecoxib)、羅凡司它汀(lovastatin)、安那普索(anapsos)、奧新拉西坦(oxiracetam)、普密拉西坦(pramiracetam)、維瑞尼林(varenicline)、尼舍高林(nicergoline)、可洛史催寧(colostrinin)、雙諾西絲胺酸(bisnorcymserine)(亦稱為BNC)、NIC5-15(Humanetics)、E-2012(Eisai)、皮歐葛塔宗(pioglitazone)、可利歐喹啉(clioquinol)(亦稱為PBT1)、PBT2(Prana Biotechnology)、氟雙丙吩(flurbiprofen)(ANSAID、FROBEN)及其R-對掌異構物塔倫弗必(tarenflurbil)(FLURIZAN)、硝基氟雙丙吩(nitroflurbiprofen)、菲諾丙吩(fenoprofen)(FENOPRON、NALFON)、異丁苯丙酸(ibuprofen)(ADVIL、MOTRIN、NUROFEN)、異丁苯丙酸離胺酸鹽、甲氯滅酸(meclofenamic acid)、甲氯滅酸鈉(MECLOMEN)、吲哚美薩辛(indomethacin)(INDOCIN)、二克氯吩鈉(VOLTAREN)、二克氯吩(diclofenac)鉀、沙林達克

(sulindac)(CLINORIL)、沙林達克(sulindac)硫化物、二氟苯柳酸(DOLOBID)、那丙新(naproxen)(NAPROSYN)、那丙新鈉(ANAPROX、ALEVE)、ARC031(Archer Pharmaceuticals)、CAD-106(Cytos)、LY450139(Lilly)、胰島素-降解酵素(亦稱為胰島素酶)、銀杏萃取物 EGb-761(ROKAN、TEBONIN)、催米普賽特(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、臬普溶素(neprilysin)(亦稱為中性內肽酶(NEP))、青蟹-肌醇(亦稱為鯊肌醇)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)(LIPITOR)、辛伐制菌素(simvastatin)(ZOCOR)、KLVFF-(EEX)₃、SKF-74652、衣布塔莫倫(ibutamoren)甲烷磺酸鹽、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 分泌酶調節子(諸如 ELND-007)和 RAGE(用於經發展之糖化最終產物的受體)抑制劑(諸如 TTP488(Transtech)和 TTP4000(Transtech))，以及那些在美國專利案號 7,285,293 中所揭示者，包括 PTI-777；

(v) α - 腎上腺素能受體促效劑，諸如胍發辛(guanfacine)(INTUNIV、TENEX)、可樂寧(clonidine)(CATAPRES)、米塔拉密諾(metaraminol)(ARAMINE)、甲基多巴(ALDOMET、DOPAMET、NOVOMEDOPA)、太札尼定(tizanidine)(ZANAFLEX)、苯腎上腺素(亦稱為新福

林)、美氧胺(methoxamine)、西拉唑啉(cirazoline)、胍發辛(INTUNIV)、洛非西定(lofexidine)、塞拉景(xylazine)、蒙達非尼(modafinil)(PROVIGIL)、阿卓非尼(adrafinil)和阿莫達非尼(armodafinil)(NUVIGIL)；

(vi) β -腎上腺素能受體阻斷劑(β 阻斷劑)，諸如卡替歐羅(carateolol)、伊斯莫羅(esmolol)(BREVIBLOC)、拉貝塔羅(labetalol)(NORMODYNE、TRANDATE)、烯丙氧心安(oxprenolol)(LARACOR、TRASACOR)、品多羅(pindolol)(VISKEN)、丙喏羅(propanolol)(INDERAL)、梭達羅(sotalol)(BETAPACE、SOTALEX、SOTACOR)、替莫羅(timolol)(BLOCADREN、TIMOPTIC)、醋丁醯心安(acebutolol)(SECTRAL、PRENT)、萘羥心安(nadolol)(CORCARD)、美多心安(metoprolol)酒石酸鹽(LOPRESSOR)、美多心安(metoprolol)琥珀酸鹽(TOPROL-XL)、胺醯心安(atenolol)(TENORMIN)、丁氧胺和 SR 59230A(Sanofi)；

(vii) 抗膽鹼能藥，諸如阿米替林(amitriptyline)(ELAVIL、ENDEP)、丁替林(butriptyline)、苯甲托品甲烷磺酸鹽(COGENTIN)、三己苯尼地(trihexyphenidyl)(ARTANE)、苯海拉明(diphenhydramine)(BENADRYL)、奧菲那啉(orphenadrine)(NORFLEX)、莨菪素、阿托品(ATROPEN)、莨菪鹼(TRANSDERM-SCOP)、莨菪鹼甲基溴化物(PARMINE)、雙環維林(dicycloverine)(BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE)、托帖洛定

(tolterodine) (DETROL) 、 氧 丁 炔 寧 (oxybutynin)(DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、溴化戊硫乃定 (penthienate bromide)、丙泛西林 (propantheline)(PRO-BANTHINE)、環利吡 (cyclizine)、丙咪胺 (imipramine)鹽酸鹽 (TOFRANIL)、丙咪胺順丁烯二酸鹽 (SURMONTIL)、洛非丙胺 (lofepramine)、去鬱敏 (desipramine)(NORPRAMIN) 、 多 慮 平 (doxepin)(SINEQUAN、ZONALON)、三甲丙咪胺 (trimipramine)(SURMONTIL) 和 胃 長 寧 (glycopyrrolate) (ROBINUL)；

(viii) 抗 癲 癇 藥，諸如胺甲醯氮平 (carbamazepine) (TEGRETOL、CARBATROL)、羧咪平 (oxcarbazepine) (TRILEPTAL)、苯妥英鈉 (phenytoin sodium) (PHENYTEK)、磷苯妥因 (fosphenytoin)(CEREBYX、PRODILANTIN)、二維丙若斯鈉 (divalproex sodium) (DEPAKOTE)、加巴潘亭 (gabapentin)(NEURONTIN)、普瑞加巴林 (pregabalin)(LYRICA)、托吡酯 (topiramate) (TOPAMAX)、法普酸 (valproic acid)(DEPAKENE)、法普酸鈉 (DEPACON)、1-苯甲基-5-溴尿嘧啶、丙加拜得 (progabide)、苳氯丙醯胺 (beclamide)、柔尼斯醯胺 (zonisamide)(TRERIEF、EXCEGRAN)、CP-465022、瑞提加賓 (retigabine)、塔拉潘尼 (talampanel) 和 去 氧 苯 比 妥 (primidone)(MYSOLINE)；

(ix) 抗 精 神 病 藥，諸如路拉西東 (lurasidone)

(LATUDA，亦稱為 SM-13496；Dainippon Sumitomo)、阿利吡拉唑 (aripiprazole)(ABILIFY)、氯丙嗪 (chlorpromazine)(THORAZINE)、鹵哌啶酮 (haloperidol)(HALDOL)、依洛伯利酮 (iloperidone)(FANAPTA)、氟噻噸 (flupentixol) 癸酸鹽 (DEPIXOL、FLUANXOL)、利血平 (reserpine)(SERPLAN)、哌迷清 (pimozide)(ORAP)、氟奮乃靜 (fluphenazine) 癸酸鹽、氟奮乃靜鹽酸鹽、普氯伯嗪 (prochlorperazine)(COMPRO)、阿西那平 (asenapine)(SAPHRIS)、洛克塞平 (loxapine)(LOXITANE)、莫林酮 (molindone)(MOBAN)、羥哌氯丙嗪 (perphenazine)、甲硫噻嗪 (thioridazine)、胺硯噻噸 (thiothixine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)(STELAZINE)、瑞密爾提翁 (ramelteon)、氯氮平 (clozapine)(CLOZARIL)、正可洛札平 (norclozapine)(ACP-104)、瑞培里酮 (risperidone)(RISPERDAL)、巴里伯利酮 (paliperidone)(INVEGA)、美哌隆 (melperone)、歐蘭雜平 (olanzapine)(ZYPREXA)、奎爾替平 (quetiapine)(SEROQUEL)、塔尼坦特 (talnetant)、阿米蘇來得 (amisulpride)、吉普拉西酮 (ziprasidone)(GEODON)、布隆那絲林 (blonanserin)(LONASEN)和 ACP-103(Acadia Pharmaceuticals)；

(x)鈣通道阻斷劑，諸如羅密瑞嗪 (lomerizine)、齊寇諾泰得 (ziconotide)、尼瓦地平 (nilvadipine) (ESCOR、NIVADIL)、代柏地平 (diperdipine)、胺若地平 (amlodipine)(NORVASC、ISTIN、AMLODIN)、非若地平

(felodipine)(PLENDIL) 、 尼 卡 地 平 (nicardipine)(CARDENE) 、 硝 苯 吡 啶 (nifedipine)(ADALAT 、 PROCARDIA) 、 MEM 1003 及 其 親 體 化 合 物 尼 莫 地 平 (nimodipine)(NIMOTOP) 、 尼 索 地 平 (nisoldipine)(SULAR) 、 尼 蘭 地 平 (nitrendipine) 、 拉 西 地 平 (lacidipine)(LACIPIL 、 MOTENS) 、 勒 肯 尼 地 平 (lercanidipine)(ZANIDIP) 、 利 發 里 吡 (lifarizine) 、 迪 耳 替 阿 簡 (diltiazem)(CARDIZEM) 、 異 博 停 (verapamil)(CALAN 、 VERELAN) 、 AR-R 18565(AstraZeneca)和 約 尼 卡 汀 (enecadin) ；

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

(xii) 中 樞 神 經 系 統 刺 激 劑 ， 諸 如 阿 托 摩 辛 汀 (atomoxetine) 、 瑞 保 辛 汀 (reboxetine) 、 右 希 賓 (yohimbine) 、 咖 啡 鹼 、 菲 曼 吡 (phenmetrazine) 、 吩 二 美 拉 吡 (phendimetrazine) 、 苯 異 妥 英 (pemoline) 、 芬 坎 法 明 (fencamfamine)(GLUCOENERGAN 、 REACTIVAN) 、 苯 丙 胺 乙 茶 鹼 (fenethylamine)(CAPTAGON) 、 哌 苯 甲 醇 (pipradol)(MERETRAN) 、 二 甲 胺 乙 醇 (亦 稱 為 二 甲 胺 基 乙 醇) 、 吩 奈 酸 甲 酯 (methylphenidate)(DAYTRANA) 、 吩 奈 酸 甲 酯 鹽 酸 鹽 (RITALIN) 、 脫 吩 奈 酸 甲 酯 (dexmethylphenidate)(FOCALIN) 、 安 非 他 命 (單 獨 或 與 其 他 的 CNS 刺 激 劑 組 合 ， 例 如 阿 得 羅 (ADDERALL)(安 非 他 命 天 冬 胺 酸 鹽 、 安 非

他命硫酸鹽、右旋安非他命蔗糖酸鹽和右旋安非他命硫酸鹽))、右旋安非他命硫酸鹽(DEXEDRINE、DEXTROSTAT)、甲基苯異丙胺(methamphetamine)(DESOXYN)、利迭非塔胺(lisdexamfetamine)(VYVANSE)和甲基苯異丙基苯甲胺(benzphetamine)(DIDREX)；

(xiii)皮質類固醇，諸如潑尼松(STERAPRED、DELTASONE)、氫化潑尼松(PRELONE)、氫化潑尼松乙酸鹽(OMNIPRED、PRED MILD、PRED FORTE)、氫化潑尼松磷酸鈉(ORAPRED ODT)、甲基氫化潑尼松(MEDROL)；甲基氫化潑尼松乙酸鹽(DEPO-MEDROL)和甲基氫化潑尼松琥珀酸鈉(A-METHAPRED、SOLU-MEDROL)；

(xiv)多巴胺受體促效劑，諸如阿樸嗎啡(APOKYN)、溴麥角環肽(PARLODEL)、卡伯哥林(cabergoline)(DOSTINEX)、二氫瑞西定(dihydropyridine)、二氫麥角卡里鹼、吩諾多片(fenoldopam)(CORLOPAM)、利蘇來得(lisuride)(DOPERGIN)、特古得史泊高利(terguride spergolide)(PERMAX)、皮利貝迪(piribedil)(TRIVASTAL、TRASTAL)、普拉米佩索(pramipexole)(MIRAPEX)、昆皮洛(quinpirole)、羅賓尼羅(ropinirole)(REQUIP)、洛提哥汀(rotigotine)(NEUPRO)、SKF-82958(GlaxoSmithKline)、卡瑞普吡(cariprazine)、杷多普諾斯巴達(pardoprunox)和沙利左坦(sarizotan)；

(xv)多巴胺受體拮抗劑，諸如氯丙吡、氟奮乃靜、鹵

哌啶酮、羅茲平(loxxpine)、瑞斯迫東(resperidone)、噻瑞達吡(thioridazine)、噻賽辛(thiothixene)、翠扶泊吡(trifluoperazine)、四苯拿吡(tetrabenazine)(NITOMAN、XENAZINE)、7-羥胺氧平(hydroxyamoxapine)、達哌啶酮(droperidol)(INAPSINE、DRIDOL、DROPLETAN)、冬培利酮(domperidone)(MOTILIUM)、L-741742、L-745870、拉可洛來得(raclopride)、SB-277011A、SCH-23390、約可吡片(ecopipam)、SKF-83566 和胃復安(metoclopramide)(REGLAN)；

(xvi) 多巴胺再攝取抑制劑，諸如布普平歐(bupropion)、沙非那麥得(safinamide)、諾米吩辛(nomifensine)順丁烯二酸鹽(MERITAL)、伐諾司林(vanoxerine)(亦稱為 GBR-12909)及其癸酸酯 DBL-583 和阿米庚酸(amineptine)；

(xvii) γ -胺基-丁酸(GABA)受體促效劑，諸如氯苯胺丁酸(baclofen)(LIORESAL、KEMSTRO)、西克芬(siclofen)、戊巴比妥(pentobarbital)(NEMBUTAL)、丙加拜得(progabide)(GABRENE)和克羅美噻唑(clomethiazole)；

(xviii) 組織胺 $3(H_3)$ 拮抗劑，諸如西普洛凡(ciproxifan)、提普利散特(tiprolisant)、S-38093、依達必散特(irdabisant)、皮托利散特(pitolisant)、GSK-239512、GSK-207040、JNJ-5207852、JNJ-17216498、HPP-404、SAR-110894、反-3-氟-3-(3-氟-4-吡咯啶-1-基

甲基-苯基)-環丁烷羧酸乙基醯胺(PF-3654746 和那些在美國專利公開案號 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 所揭示者)；

(xix)免疫調節劑，諸如葛拉提拉莫(glatiramer)乙酸鹽(亦稱為共聚物-1；COPAXONE)、MBP-8298(合成髓磷脂鹼性蛋白質肽)、反丁烯二酸二甲酯、吩哥利莫得(fingolimod)(亦稱為 FTY720)、洛奎尼美斯(roquinimex)(LINOMIDE)、拉喹莫德(laquinimod)(亦稱為 ABR-215062 與 SAIK-MS)、ABT-874(人類抗-IL-12 抗體；Abbott)、利圖西馬伯(rituximab)(RITUXAN)、阿連圖馬伯(alemtuzumab)(CAMPATH)、達可利諸伯(daclizumab)(ZENAPAX)和那塔利諸馬(natalizumab)(TYSABRI)；

(xx)免疫壓抑劑，諸如胺甲喋呤(TREXALL、RHEUMATREX)、絲裂黃酮(mitoxantrone)(NOVANTRONE)、分枝酚酸莫非替(mycophenolate mofetil)(CELLCEPT)、黴菌酚鈉(MYFORTIC)、硝基脒唑硫嘌呤(AZASAN、IMURAN)、巯基嘌呤(PURINETHOL)、環磷醯胺(NEOSAR、CYTOXAN)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(LEUKERAN)、克拉利賓(cladribine)(LEUSTATIN、MYLINAX)、 α -胎蛋白、恩塔

梲西伯 (etanercept)(ENBREL)和 4-苯甲氧基-5-((5-十一基-2H-吡咯-2-亞基)甲基)-2,2'-雙-1H-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(或其甲酯或乙酯)，單獨或與 DOPA 脫羧酶抑制劑組合(例如，卡比多巴(carbidopa)(SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)、羥苳絲肼(benserazide)(MADOPAR)、 α -甲基多巴、單氟基甲基多巴、二氟甲基多巴、溴克利辛(brocresine)或間-羥苳基肼)；

(xxiii)N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑，諸如美漫汀(memantine)(NAMENDA、AXURA、EBIXA)、金剛胺(SYMMETREL)、阿肯前列素(acamprosate)(CAMPRAL)、貝松洛迪(besonprodil)、氯胺酮(ketamine)(KETALAR)、迪路西明(delucemine)、迪沙那比諾(dexanabinol)、右依法克生(dexefaroxan)、右美沙芬(dextromethorphan)、右羥嗎喃(dextrorphan)、卓索洛迪爾(traxoprodil)、CP-283097、喜曼坦(himantane)、愛旦塔噪(idantadol)、依片嗎宗(ipenoxazone)、L-701252(Merck)、蘭西胺(lancicemine)、羥甲左嗎南(levorphanol)(DROMORAN)、LY-233536 與 LY-235959(兩者均為 Lilly)、美沙酮(methadone)(DOLOPHINE)、尼拉美山(neramexane)、伯井弗帖(perzinfotel)、苯環力定

(phencyclidine)、太安梟亭(tianeptine)(STABLON)、迪左席平(dizocilpine)(亦稱為 MK-801)、EAB-318 (Wyeth)、伊菠因(ibogaine)、老刺木鹼、提列塔胺(tiletamine)、利魯唑(riluzole)(RILUTEK)、阿提加尼爾(aptiganel)(CERESOTAT)、加維提尼爾(gavestinel)和瑞馬西醯胺(remacimide)；

(xxiv)單胺氧化酶(MAO)抑制劑，諸如西列葛林(selegiline)(EMSAM)、西列葛林鹽酸鹽(1-地普瑞尼(deprenyl)、ELDEPRYL、ZELAPAR)、二甲基司來吉蘭(dimethylselegilene)、布洛發洛明(brofaromine)、苯乙肼(phenelzine)(NARDIL)、反苯環丙胺(tranylcypromine)(PARNATE)、莫可若貝胺(moclobemide)(AURORIX、MANERIX)、貝氟沙通(befloxatone)、沙非那麥得、異羧吉得(isocarboxazid)(MARPLAN)、菸肼醯胺(nialamide)(NIAMID)、瑞沙吉林(rasagiline)(AZILECT)、異丙異菸肼(iproniazide)(MARSILID、IPROZID、IPRONID)、CHF-3381(Chiesi Farmaceutici)、衣丙洛再得(iproclozide)、托氧酮(toloxatone)(HUMORYL、PERENUM)、二苯美倫(bifemelane)、脫氧佩加寧(desoxypeganine)、野芸香素(亦稱為特列巴辛(telepathine)或巴那史多林(banasterine))、野芸香副鹼、林尼內酯(linezolid)(ZYVOX、ZYVOXID)和巴吉林(pargyline)(EUDATIN、SUPIRDYL)；

(xxv) 蠅蕈鹼受體(特別是 M1 亞型)促效劑，諸如色維米林(cevimeline)、左乙拉西坦(levetiracetam)、氯化胺甲醯甲膽鹼(DUVOID、URECHOLINE)、伊他美林(itameline)、毛果芸香鹼(SALAGEN)、NGX267、檳榔鹼、L-687306(Merck)、L-689660(Merck)、呋索碘鉍(furtrethonium iodide)(FURAMON、FURANOL)、呋索鉍(furtrethonium)苯磺酸鹽、呋索鉍對-甲苯磺酸鹽、McN-A-343、氧震顫素、沙可美林(sabcomeline)、AC-90222(Acadia Pharmaceuticals)和卡巴可(carbachol)(CARBASTAT、MIOSTAT、CARBOPTIC)；

(xxvi) 神經保護藥物，諸如伯舒提尼伯(bosutinib)、控多利茲(condoliase)、艾莫可洛摩(airmoclomol)、拉摩特瑞吉日(lamotrigine)、皮拉潘爾(perampanel)、安尼拉色坦(aniracetam)、密那普姆(minaprimine)、維露柔、2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-3-酮肟、脫莫提雷斯(desmoteplase)、安那提邦(anatibant)、蝦青素、神經肽NAP(例如，AL-108與AL-208；兩者均為Allon治療劑)、神經史托(neurostrol)、佩蘭配臬(perampenel)、依斯普尼可林(ispronidine)、酒石酸雙(4-β-D-呋喃葡萄糖基氧基苯甲基)-2-β-D-呋喃葡萄糖基-2-異丁酯(亦稱為指洛新(dactylorhin)B或DHB)、弗莫巴汀(formobactin)、札利普洛墊(xaliproden)(XAPRILA)、乳胱胺酸(lactacystin)、代美玻林(dimeboline)鹽酸鹽(DIMEBON)、代蘇吩通(disufenton)(CEROVIVE)、阿蘭迪克(arundic)酸(ONO-

2506、PROGLIA、CEREACT)、胞二磷膽鹼(亦稱為胞嘧啶核苷 5'-二磷醯膽鹼)、艾達拉逢(edaravone)(RADICUT)、AEOL-10113 與 AEOL-10150 (Aeolus Pharmaceuticals)、AGY-94806(亦稱為 SA-450 與 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))、吡哆醛 5'-磷酸鹽(亦稱為 MC-1)、微纖維酶、S-18986、皮可洛坐坦(piclozotan)、NP031112、塔可利馬斯(tacrolimus)、L-絲胺醯基-L-甲硫丁胺醯基-L-丙胺醯基-L-離胺醯基-L-麩胺醯基-甘胺醯基-L-纈胺酸、AC-184897(Acadia Pharmaceuticals)、ADNF-14 (National Institutes of Health)、氮氧化二苯乙烯甙、SUN-N8075(Daiichi Suntory Biomedical Research)和唑那巴臬(zonampanel) ;

(xxvii) 菸鹼酸受體促效劑，諸如伊匹倍替定(epibatidine)、布普平歐、CP-601927、伐倫克林(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 與 TC-5619(兩者均為 Targacept)和 RJR-2403 ;

(xxviii) 正腎上腺素(去甲腎上腺素)再攝取抑制劑，諸

如阿托莫西汀 (atomoxetine)(STRATTERA)、多慮平 (doxepin)(APONAL、ADAPIN、SINEQUAN)、諾三替林 (nortriptyline)(AVENTYL、PAMELOR、NORTRILEN)、胺氧平 (amoxapine)(ASENDIN、DEMOLOX、MOXIDIL)、瑞玻西汀 (reboxetine)(EDRONAX、VESTRA)、威氧吡 (viloxazine)(VIVALAN)、馬普洛替林 (maprotiline)(DEPRILEPT、LUDIOMIL、PSYMION)、丁胺苯丙酮 (WELLBUTRIN) 和拉達沙吩 (radaxafine)；

(xxix) 磷酸二酯酶 (PDE) 抑制劑，包括 (a) PDE1 抑制劑類 (例如，長春波西亭 (vinpocetine)(CAVINTON、CERACTIN、INTELECTOL) 和那些在美國專利 6,235,742 中所揭示者，(b) PDE2 抑制劑類 (例如，赤蘚式-9-(2-羥基-3-壬基)腺嘌呤 (EHNA)、BAY 60-7550 和那些在美國專利 6,174,884 中所述者)，(c) PDE3 抑制劑類 (例如，阿那格雷 (anagrelide)、西洛他唑 (cilostazol)、米利濃 (milrinone)、奧普利濃 (olprinone)、帕羅格列 (parogrelil) 和皮莫班丹 (pimobendan))，(d) PDE4 抑制劑類 (例如，阿普密拉特 (apremilast)、艾布迪拉特 (ibudilast)、洛弗密拉特 (roflumilast)、羅利普蘭 (rolipram)、Ro 20-1724、艾布迪拉特 (KETAS)、皮可米拉特 (piclamilast) (亦稱為 RP73401)、CDP840、西若米拉斯特 (cilomilast)(ARIFLO)、洛弗密拉特、托非米拉特 (tofimilast)、歐列米拉特 (oglemilast) (亦稱為 GRC 3886)、帖妥米拉特 (tetomilast) (亦稱為 OPC-6535)、里利

米發特 (lirimifast)、茶鹼 (UNIPHYL、THEOLAIR)、阿洛非林 (arofylline)(亦稱為 LAS-31025)、多索非林 (doxofylline)、RPR-122818 或美仙布林 (mesembrine))，及 (e)PDE5 抑制劑類 (例如，席迪那費 (sildenafil)(VIAGRA、REVATIO)、塔達拉費 (tadalafil)(CIALIS)、乏迪那費 (vardenafil)(LEVITRA、VIVANZA)、烏迪那費 (udenafil)、阿凡那非 (avanafil)、二吡達莫 (dipyridamole)(PERSANTINE)、E-4010、E-4021、E-8010、札普那斯特 (zaprinast)、艾歐迪那費 (iodenafil)、米洛迪那費 (mirodenafil)、DA-8159 和那些在國際專利申請案 WO2002/020521、WO2005/049616、WO2006/120552、WO2006/126081、WO2006/126082、WO2006/126083 及 WO2007/122466 中所揭示者)，(f)PDE9 抑制劑類 (例如，BAY 73-6691(Bayer AG)和那些在美國專利公開案號 US2003/0195205、US2004/0220186、US2006/0111372、US2006/0106035 及 USSN 12/118,062(2008 年 5 月 9 日申請)中所揭示者)，及 (g)PDE10 抑制劑，諸如 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)苯氧基甲基]喹啉 (PF-2545920)和 SCH-1518291；

(xxx)喹啉類，諸如奎寧 (包括其鹽酸鹽、二鹽酸鹽、硫酸鹽、酸式硫酸鹽及葡萄糖酸鹽)、氯喹 (chloroquine)、頒托喹 (sontoquine)、羥氯喹 (PLAQUENIL)、甲氟喹 (LARIAM)和胺酚喹 (amodiaquine)(CAMOQUIN、FLAVOQUINE)；

(xxxi) β -分泌酶抑制劑類，諸如 ASP-1702、SCH-745966、JNJ-715754、AMG-0683、AZ-12304146、BMS-782450、GSK-188909、NB-533、LY-2886721、E-2609、HPP-854、(+)-吩絲胺酸(phenserine)酒石酸鹽(POSIPHEN)、LSN-2434074(亦稱為 LY-2434074)、KMI-574、SCH-745966、Ac-rER(N^2 -乙醯基-D-精胺醯基-L-精胺酸)、洛西制菌素(loxistatin)(亦稱為 E64d)和 CA074Me；

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

(xxxiii)血清素(5-羥色胺) $1A(5-HT_{1A})$ 受體拮抗劑，諸如史皮普酮(spiperone)、左旋-品多羅(pindolol)、BMY 7378、NAD-299、S(-)-UH-301、NAN 190、列可坐坦(lecozotan)；

(xxxiv)血清素(5-羥色胺) $2C(5-HT_{2c})$ 受體拮抗劑，諸如戊卡色林(vabicaserin)和奇闊奈平(zicronapine)；

(xxxv)血清素(5-羥色胺) $4(5-HT_4)$ 受體拮抗劑，諸如 PRX-03140(Epix)；

(xxxvi)血清素(5-羥色胺) $6(5-HT_6)$ 受體拮抗劑，諸如 A-964324、AVI-101、AVN-211、米安斯林(mianserin)(TORVOL、BOLVIDON、NORVAL)、甲硫吉平

(methiothepin) (亦稱為美提替平(metitepine))、利坦絲胺酸(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，諸如阿拉丙雷特(alaproclate)、西塔洛蘭(citalopram)(CELEXA、CIPRAMIL)、約西塔洛蘭(escitalopram)(LEXAPRO、CIPRALEX)、可洛米胺(clomipramine)(ANAFRANIL)、杜奧西汀(duloxetine)(CYMBALTA)、非莫西汀(femoxetine)(MALEXIL)、芬弗拉胺(fenfluramine)(PONDIMIN)、去乙芬氟拉明(norfenfluramine)、氟西汀(floxetine)(PROZAC)、氟伯斯胺(flvoxamine)(LUVOX)、吲達平(indalpine)、米那西普蘭(milnacipran)(IXEL)、帕西汀(paroxetine)(PAXIL、SEROXAT)、色他林(sertraline)(ZOLOFT、LUSTRAL)、搓唑酮(trazodone)(DESYREL、MOLIPAXIN)、溫拉發辛(venlafaxine)(EFFEXOR)、吉美利定(zimelidine)(NORMUD、ZELMID)、必西發定(bicifadine)、脫文拉發辛(desvenlafaxine)(PRISTIQ)、布索吩辛(brasofensine)、維拉柔東(vilazodone)、卡瑞普咩(cariprazine)、紐拉史特姆(neuralstem)和提索吩辛

(tesofensine)；

(xxxviii)營養因子，諸如神經生長因子(NGF)、鹼性成纖維細胞生長因子(bFGF；ERSOFERMIN)、神經營養素-3(NT-3)、心臟營養素-1、腦部-衍生之神經營養因子(BDNF)、神經胚素、鎳紋蛋白和神經膠質-衍生之神經營養因子(GDNF)，及刺激營養因子生產之劑，諸如丙戊非林(propentofylline)、艾地苯醌(idebenone)、PYM50028(COGANE；Phytopharm)和 AIT-082(NEOTROFIN)；

(xxxix)甘胺酸運送子-1 抑制劑類，諸如杷利弗汀(paliflutine)、ORG-25935, JNJ-17305600 和 ORG-26041；

(xl)AMPA-型麩胺酸受體調節劑，諸如皮拉潘爾、密巴帕特(mibampator)、舍露拉潘爾(selurampanel)、GSK-729327 和 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；

及類似物。

將本文述及之所有的專利、專利申請案及參考文獻以彼之全文特此併入以供考。

本發明的其他特性及優點將從此說明書及用於說明本發明所附的申請專利範圍顯而易見。

定義

術語“烷基”係指含有從 1 至 20 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基取代基(亦即從烴移除氫所獲得的取代基)；在一個具體例中含有從 1 至 12 個碳原子；在另一具體例中含有從 1 至 10 個碳原子；在另一具體例中含有從 1 至

6 個碳原子；而在另一具體例中含有從 1 至 4 個碳原子。此等取代基的實例包括甲基，乙基，丙基(包括正丙基和異丙基)、丁基(包括正丁基、異丁基、第二丁基和第三丁基)、戊基、異戊基、己基及類似物。在一些事例中，在烴基部分(亦即烷基、環烷基等)中的碳原子數量係以字首“C_{x-y}”表示，其中 x 為取代基中的碳原子數量之最小值及 y 為最大值。因此，例如“C₁₋₆ 烷基”係指含有從 1 至 6 個碳原子之烷基取代基。

“烯基”係指具有至少一個碳-碳雙鍵之脂族烴，包括具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈、支鏈或環狀基團。其較佳為具有 2 至 6 個碳原子之中等尺寸烯基。例如，如本文所使用之術語“C₂₋₆ 烯基”意謂 2 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈不飽和基，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-丁烯基及類似物；隨意地經 1 至 5 個如上述定義之適合的取代基取代，諸如氟、氯、三氟甲基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C₁-C₆)烷基。當本發明的化合物類含有 C₂₋₆ 烯基時，則化合物可以純 E(相反(entgegen))型、純 Z(共同(zusammen))型或其任何混合物存在。

“亞烷基”係指藉由從相同的碳原子移除兩個氫原子而從烷所形成的二價基團，其游離價為雙鍵的一部分。

“炔基”係指具有至少一個碳-碳參鍵之脂族烴，包括具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈、支鏈或環狀基團。其

較佳為具有 2 至 6 個碳原子之低級炔基。例如，本文所使用之術語“C₂₋₆ 炔基”係用於意謂具有 2 至 6 個碳原子及一個參鍵的如上述定義之炔直鏈或支鏈炔基。

術語“環烷基”係指係指藉由從飽和碳環分子移除氫而獲得及具有 3 至 14 個碳原子之碳環取代基。在一個具體例中，環烷基取代基具有 3 至 10 個碳原子。環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

術語“環烷基”亦包括與 C₆-C₁₀ 芳族環或 5-至 10-員雜芳族環稠合之取代基，其中作為取代基的具有此一稠合環烷基的基團係與環烷基的碳原子結合。當此一稠合環烷基經一或多個取代基取代時，除非另有其他指定，該一或多個取代基各自與環烷基的碳原子結合。稠合 C₆-C₁₀ 芳族環或 5-至 10-員雜芳族環可隨意地被鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基或 =O 取代。

環烷基可為單環，其典型地含有從 3 至 6 個環原子。實例包含環丙基、環丁基、環戊基和環己基。另一選擇地，可將 2 或 3 個環稠合在一起，諸如雙環癸基及十氫萘基。術語“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]庚烷和雙環[1.1.1]戊烷。

術語“芳基”係指含有 1 個環或 2 或 3 個稠合環之芳族取代基。芳基取代基可具有 6 至 18 個碳原子。作為實例的芳基取代基可具有 6 至 14 個碳原子。術語“芳基”可指諸如苯基、萘基和蒽基之取代基。術語“芳基”亦包括與 C₄₋₁₀ 碳環狀環(諸如 C₅ 或 C₆ 碳環狀環)或與 4-至 10-

員雜環狀環稠合之取代基，諸如苯基、萘基和蒽基，其中作為取代基之具有此一稠合芳基的基團與芳基的芳族碳結合。當此一稠合芳基經一或多個取代基取代時，除非另有其他指定，該一或多個取代基各自與稠合芳基的芳族碳結合。稠合 C_{4-10} 碳環或 4-至 10-員雜環狀環可隨意地被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 $=O$ 取代。芳基的實例據此包括苯基、萘基、四氫萘基（亦稱為“四氫萘基 (tetralinyl)”）、茛基、異茛基、二氫茛基、蒽基、菲基、苯並萘次甲基（亦稱為“葩基”）及茈基。

術語“氫”係指氫取代基且可以 $-H$ 描述。

術語“羥基 (hydroxy) 或 (hydroxyl)”係指 $-OH$ 。當與另一術語組合使用時，字首“羥基”表示與字首連接的取代基經一或多個羥基取代基取代。攜有與一或多個羥基取代基連接的碳之化合物類包括例如醇、烯醇及酚。

術語“氰基”（亦稱為“腈”）意謂 $-CN$ ，其亦可以：
 $\text{---}\overset{\text{~}}{\underset{\text{~}}{\text{C}}}\equiv\text{N}$ 描述。

術語“鹵素”係指氟（其可以 $-F$ 描述）、氯（其可以 $-Cl$ 描述）、溴（其可以 $-Br$ 描述）或碘（其可以 $-I$ 描述）。在一個具體例中，鹵素為氯。在另一具體例，鹵素為氟。在另一具體例中，鹵素為溴。

術語“雜環烷基”係指藉由從含有總共 4 至 14 個環原子的飽和或部份飽和環結構移除氫而獲得的取代基，其中環原子中之至少一者為選自氧、氮或硫的雜原子。例如，如本文所使用之術語“4-至 10-員雜環烷基”意謂取

代基為具有 4 至 10 個總成員之單環。雜環烷基另外可包含 2 或 3 個稠合在一起的環，其中至少一個此環含有雜原子做為環原子(亦即氮、氧或硫)。在具有雜環烷基取代基的基團中，與基團結合的雜環烷基取代基之環原子可為至少一個雜原子，或其可為環碳原子，其中環碳原子可與至少一個雜原子在相同的環中，或其中環碳原子可與至少一個雜原子在不同的環中。同樣地，若雜環烷基取代基依次經基團或取代基取代時，此基團或取代基可與至少一個雜原子結合，或其可與環碳原子結合，其中環碳原子可與至少一個雜原子在相同的環中，或其中環碳原子可與至少一個雜原子在不同的環中。

術語“雜環烷基”亦包括與 C₆-C₁₀ 芳族環或 5-至 10-員雜芳族環稠合之取代基，其中做為取代基的具有此一稠合雜環烷基的基團與雜環烷基的雜原子或與雜環烷基的碳原子結合。當此一稠合雜環烷基經一或多個取代基取代時，除非另有其他指定，該一或多個取代基各自與雜環烷基的雜原子或與雜環烷基的碳原子結合。稠合 C₆-C₁₀ 芳族環或 5-至 10-員雜芳族環可隨意地被鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 =O 取代。

術語“雜芳基”係指含有從 5 至 14 個環原子的芳族環結構，其中環原子中之至少一者為雜原子(亦即氧、氮或硫)，其餘環原子係獨立選自碳、氧、氮及硫。雜芳基可為單環或 2 或 3 個稠合環。雜芳基取代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

嗒咭基；5-員環取代基，諸如三唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基和異噻唑基；6/5-員稠合環取代基，諸如苯並硫代呋喃基、異苯並硫代呋喃基、苯並異噁唑基、苯並噁唑基、嘌呤基和鄰胺苯甲醯基(anthranilyl)；及6/6-員稠合環取代基，諸如喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基和1,4-苯並噁咭基。在具有雜芳基取代基的基團中，與基團結合的雜芳基取代基的環原子可為至少一個雜原子，或其可為環碳原子，其中環碳原子可與至少一個雜原子在相同的環中，或其中環碳原子可與至少一個雜原子在不同的環中。同樣地，若雜芳基取代基依次經基團或取代基取代時，此基團或取代基可與至少一個雜原子結合，或其可與環碳原子結合，其中環碳原子可與至少一個雜原子在相同的環中，或其中環碳原子可與至少一個雜原子在不同的環中。術語“雜芳基”亦包括吡啶基 N-氧化物和含有吡啶 N-氧化物環的基團。

在一些事例中，在含有一或多個雜原子之環狀取代基(亦即雜芳基或雜環烷基)中的原子數量係以字首“X-至 Y-員”表示，其中 X 為構成取代基之環狀部分的原子之最小值及 Y 為最大值。因此，例如，5-至 8-員雜環烷基係指在雜環烷基之環狀部分中含有從 5 至 8 個原子(包括一或多個雜原子)之雜環烷基。

單環雜芳基及雜環烷基的實例包括但不限於呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基(亦稱為“硫代呋喃

基”)、二氫噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、異吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑基、異咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、二硫雜環戊烯基(dithiolyl)、氧硫雜環戊烯基(oxathiolyl)、噁唑基、異噁唑基、異噁唑啉基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻二唑基、噁噻唑基、噁二唑基(包括噁二唑基、1,2,4-噁二唑基(亦稱為“唑肟基(azoximyl)”)、1,2,5-噁二唑基(亦稱為“呋咕基”)或1,3,4-噁二唑基)、哌喃基(包括1,2-哌喃基或1,4-哌喃基)、二氫哌喃基、吡啶基(亦稱為“吡基(azinyl)”)、哌啶基、二吡基(包括嗒吡基(亦稱為“1,2-二吡基”)、嘧啶基(亦稱為“1,3-二吡基”或“嘧啶基(pyrimidyl)”)或吡吡基(亦稱為“1,4-二吡基”))、哌吡基、三吡基(包括s-三吡基(亦稱為“1,3,5-三吡基”)、as-三吡基(亦稱為“1,2,4-三吡基”)及v-三吡基(亦稱為“1,2,3-三吡基”))、咪啉基、氮呋基、噁呋基(oxepinyl)、噻呋基(thiepinyl)和二氮呋基。

2-稠合環雜芳基及雜環烷基的實例包括但不限於吲哚基、哌喃並吡咯基、4H-喹啉基、嘌呤基、蔡啶基、吡啶並吡啶基(包含吡啶並[3,4-b]-吡啶基、吡啶並[3,2-b]吡啶基或吡啶並[4,3-b]吡啶基)及喹啉基、吲哚基、異吲哚基、異吲唑基、苯並吡基(benzazinyl)、酞吡基、喹噁啉基、噻唑啉基、苯並二吡基、苯並哌喃基、苯並硫代哌喃基、苯並噁唑基、吲哚噁吡基(indoxazinyl)、鄰胺苯甲

醯基、苯並二噁茂基 (benzodioxolyl)、苯並二噁烷基 (benzodioxanyl)、苯並噁二唑基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、異苯並噻吩基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並三唑基、苯並噁呋基、苯並異噁呋基及四氫異喹啉基。

3-稠合環雜芳基或雜環烷基的實例包括但不限於 5,6-二氫-4H-咪唑並[4,5,1-ij]喹啉、4,5-二氫咪唑並[4,5,1-hi]吲哚、4,5,6,7-四氫咪唑並[4,5,1-jk][1]苯並氮呋及二苯並呋喃基。

稠合環雜芳基的其他實例包括但不限於苯並稠合雜芳基，諸如吲哚基、異吲哚基(亦稱為“異苯並唑基”或“假異吲哚基”)、甲吲哚基(indoleninyl)(亦稱為“假吲哚基(pseudoindolyl)”)、異吲唑基(亦稱為“苯並吡唑基”)、苯並呋基(包括喹啉基(亦稱為“1-苯並呋基”)或異喹啉基(亦稱為“2-苯並呋基”))、酞呋基、喹呋啉基、喹唑啉基、苯並二呋基(包含吡啉基(亦稱為“1,2-苯並二呋基”)或喹唑啉基(亦稱為“1,3-苯並二呋基”))、苯並哌喃基(包括“色滿基”或“異色滿基”)、苯並硫代哌喃基(亦稱為“硫代色滿基”)、苯並噁唑基、吲唑噁呋基(亦稱為“苯並異噁唑基”)、鄰胺苯甲醯基、苯並二噁茂基、苯並二噁烷基、苯並噁二唑基、苯並呋喃基(亦稱為“香豆酮基”)、異苯並呋喃基、苯並噻吩基(benzothieryl)(亦稱為“苯並噻吩基(benzothiophenyl)”、“硫代萘次甲基(thionaphthenyl)”或“苯并硫代呋喃基”)、異苯並噻吩

基(亦稱為“異苯並噻吩基”、“異硫代蔡次甲基”或“異苯并硫代呋喃基”)、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並三唑基、苯並噁吡基(包括 1,3,2-苯並噁吡基、1,4,2-苯並噁吡基、2,3,1-苯並噁吡基或 3,1,4-苯並噁吡基)、苯並異噁吡基(包含 1,2-苯並異噁吡基或 1,4-苯並異噁吡基)、四氫異喹啉基、呋唑基，咕噸基(xanthenyl)及吡啶基。

術語“雜芳基”亦包括與 C_4-C_{10} 碳環狀環(諸如 C_5 或 C_6 碳環狀環)或 4-10 員雜環狀環稠合之取代基，諸如吡啶基及喹啉基，其中做為取代基的具有此一稠合雜芳基的基團與雜芳基的芳族碳或雜芳基的雜原子結合。當此一稠合雜芳基被一或多個取代基取代時，除非另有其他指定，該一或多個取代基各自與雜芳基的芳族碳或雜芳基的雜原子結合。稠合 C_4-C_{10} 碳環或 4-10-員雜環狀環可隨意地被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 $=O$ 取代。

雜芳基及雜環烷基的額外實例包括但不限於：3-1H-苯並咪唑-2-酮、(經 1-取代之)-2-酮基-苯並咪唑-3-基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫哌喃基、3-四氫哌喃基、4-四氫哌喃基、[1,3]-二氧戊環基(dioxalanyl)、[1,3]-二硫戊環基(dithiolanyl)、[1,3]-二噁烷基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-咪啉基、3-咪啉基、4-咪啉基、2-硫代咪啉基、3-硫代咪啉基、4-硫代咪啉基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-哌吡基、2-哌吡基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、4-噻唑啶基、二噻

醯基 (diazolonyl)，經 N-取代之二唑醯基、1-酞咪啉基 (phthalimidiny)，苯並呋烷基、苯並 [1,3]二呋吡、苯並 [1,4]二呋吡、苯並吡咯啉基、苯並哌啉基、苯並呋烷基、苯並二噻吩烷基 (benzothiolany)、4,5,6,7-四氫吡啶並 [1,5-a]吡啶、苯並四氫噻喃基 (benzothianyl)、吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啉基、咪啉基、硫代咪啉基、噻烷基、哌吡基、吡丁啉基、氧雜環丁基 (oxetanyl)、硫雜環丁基 (thietanyl)、高哌啉基、氧雜環庚基 (oxepanyl)、硫雜環庚基 (thiepanyl)、呋氮吡基 (oxazepiny)、二氮吡基、噻氮吡基 (thiazepiny)、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二呋烷基、1,3-二氧戊環基、吡啶啉基、二硫雜環己基 (dithianyl)、二硫戊環基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡啶啉基、咪啶啉基、咪啶啉基、3-氮雜雙環 [3.1.0]己基、3-氮雜雙環 [4.1.0]庚基、3H-吲哚基、喹吡基、吡啶基、咪啶基、噻啶基、吡啶基、三唑基、吡吡基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異呋啶基、噻啶基、呋啶基、異噻啶基、吡咯基、噻啶基、異噻啶基、吲哚基、苯並咪啶基、苯並呋喃基、噻啶基、吲啶基、吲哚吡基、酞吡基、噻吡基、三吡基、異吲哚基、噻啶基、噻啶基、呋二唑基、噻二唑基、呋咕基、苯並呋咕基、苯並噻吩基、苯並噻啶基、苯並呋啶基、噻啶基、噻呋啶基、噻呋啶基及呋喃並吡啶基。如衍

生自上列基團的前述基團可經 C-連接或 N-連接，其中此連接是有可能的。例如，衍生自吡咯的基團可為吡咯-1-基(經 N-連接)或吡咯-3-基(經 C-連接)。再者，衍生自咪唑的基團可為咪唑-1-基(經 N-連接)或咪唑-2-基(經 C-連接)。

若取代基包含至少一個與一或多個氫原子鍵結的碳或氮原子時，則取代基是“可取代的”。因此，例如氫、鹵素及氰基不落在此定義內。

若取代基經說明為“經取代”時，則非氫取代基代替在取代基的碳或氮上的氫取代基。因此，例如經取代之烷基取代基為其中至少一個非氫取代基代替在烷基取代基上的氫取代基之烷基取代基。以實例說明，單氟烷基為以氟取代基取代之烷基及二氟烷基為以兩個氟取代基取代之烷基。應承認若在取代基上有超過一個以上的取代基時，則各非氫取代基可相同或不同(除非另有其他陳述)。

若取代基經說明為“可隨意地經取代”時，則取代基可為(1)未經取代或(2)經取代。若取代基的碳經說明為被一或多個列示之取代基隨意地取代時，則碳上的一或多個氫(至任何程度)可個別及/或一起被獨立選擇之隨意的取代基置換。若取代基的氮經說明為被一或多個列示之取代基隨意地取代時，則氮上的一或多個氫(至任何程度)可各自被獨立選擇之隨意的取代基置換。可將一個例示之取代基描述為-NR'R''，其中，R'及 R''與彼等連接在一起的氮原子可形成包含 1 或 2 個獨立選自氧、氮或硫的雜原子之雜

環狀環，其中該雜環烷基部分可隨意地被取代。從 R' 及 R'' 與彼等連接在一起的氮原子所形成之雜環狀環可為部份或完全飽和或芳族。在一個具體例中，雜環狀環係由 4 至 10 個原子所組成。在另一具體例中，雜環狀環係選自哌啶基、咪啉基、吡丁啶基 (azetidinyI)、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基和四唑基。

本說明書可交換使用術語“取代基”、“基”及“基團”。

若取代基群組經統合說明為被一或多個列示之取代基隨意地取代時，則群組可包括：(1)不可取代之取代基、(2)未被隨意的取代基取代之可取代的取代基，及/或(3)被一或多個隨意的取代基取代之可取代的取代基。

若取代基經說明為被至多特定數量的非氫取代基隨意地取代時，則此取代基可為(1)未經取代；或(2)以至多此特定數量的非氫取代基或以取代基上至多最大數量的可取代位置取代(以何者為較少的取代)。因此，例如若取代基經說明為被至多 3 個非氫取代基隨意地取代之雜芳基，則具有少於 3 個可取代位置的任何雜芳基可被至多僅與雜芳基具有的可取代位置一樣多的非氫取代基隨意地取代。以實例說明，四唑基(其僅具有一個可取代位置)可被至多一個非氫取代基隨意地取代。以實例進一步說明，若胺基氮經說明為被至多 2 個非氫取代基隨意地取代時，假設此胺基氮為一級氮，則氮被至多 2 個非氫取代基隨意地取代，反之，假設此胺基氮為二級氮，則胺基氮被至多僅 1 個非

氫取代基隨意地取代。

與多部份之取代基連接的字首僅應用於第一部份。以實例說明，術語“烷基環烷基”含有二部份：烷基及環烷基。因此，C₁₋₆ 烷基環烷基上的 C₁₋₆-字首意謂烷基環烷基的烷基部份含有從 1 至 6 個碳原子；C₁₋₆-字首不說明環烷基部份。以實例進一步說明，在鹵烷氧基烷基上的字首“鹵基”表示烷氧基烷基取代基的僅烷氧基部份被一或多個鹵素取代基取代。若鹵素取代僅發生於烷基部份上，則取代基係以“烷氧基鹵烷基”說明。若鹵素取代係發生於烷基部份及烷氧基部份，則取代基係以“鹵烷氧基鹵烷基”說明。

若取代基經說明為“獨立選自”群組時，則各取代基與其他取代基係獨立選擇。因此，各取代基可與其他取代基相同或不同。

應瞭解任何一個取代基(諸如 R¹)的說明可與任何其他的取代基(諸如 R²)的說明組合，使得本文所提供之第一取代基與第二取代基的各及每個組合與若各組合係具體且單獨列出時相同。例如，在一種變型中，取 R¹ 與 R² 一起提供其中 R¹ 為甲基及 R² 為鹵素的具體例。

如本文所使用之術語“式 I”可於下文稱為“本發明化合物”。該等術語亦經定義以包括所有形式的式 I 化合物，包括其水合物、溶劑合物、異構物、結晶及非結晶形式、同形物、多晶形物及代謝物。例如，式 I 化合物類或其醫藥上可接受之鹽類可以非溶劑化及溶劑化形式存在。

當與溶劑或水緊密結合時，則複合物具有與濕度無關的完全限定之化學計量。然而，當與溶劑或水微弱結合時(如在通道溶劑合物及吸濕性化合物中)，則水/溶劑含量係取決於濕度及乾燥條件而定。在此等例子中，以非化學計量為基準。

式 I 化合物類可以晶籠化合物或其他複合物存在。在本發明範疇內包括諸如晶籠化合物之複合物、藥物-宿主包含錯合物，與前述溶劑合物相比，其中藥物及宿主係以化學計量或非化學計量之量存在。亦包括含有二或多個可具有化學計量或非化學計量之量的有機及/或無機組份的式 I 複合物。可將所得複合物離子化、部分離子化或未離子化。此等複合物的檢視參見 Haleblan 之 *J. Pharm. Sci.*, 64(8), 1269-1288(1975 年 8 月)。

式 I 化合物類可具有不對稱碳原子。式 I 化合物類的碳-碳鍵在本文可以實線(——)、實楔形(——)或虛楔形(.....)描述。用以描述至不對稱碳原子的鍵之實線意謂著表明包括在該碳原子上的所有可能的立體異構物(例如，特定的鏡像異構物、消旋混合物等)。用以描述至不對稱碳原子的鍵之實楔形或虛楔形意謂著表明僅有意包括所示之立體異構物。有可能式 I 化合物類可含有超過一個不對稱碳原子。在該等化合物類中，用以描述至不對稱碳原子的鍵之實線意謂著表明有意包括所有可能的立體異構物。例如，除非另有其他陳述，意欲使式 I 化合物類可以鏡像異構物及非鏡像異構物，或其消旋物及混合物存在。用以

描述至式 I 化合物中的一或多個不對稱碳原子之鍵的實線及用以描述至相同化合物中的其他不對稱碳原子之鍵的實或虛楔形意謂著表明有非鏡像異構物之混合物存在。

式 I 之立體異構物包括式 I 化合物類(包括展現出超過一種的異構現象類型之化合物類)的順式及反式異構物、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、構象異構物及互變異構物，及其混合物(諸如消旋物及非鏡像異構物對)。亦包括酸加成或鹼加成鹽，其中相對離子具有光學活性(例如，D-乳酸鹽或 L-離胺酸)或消旋性(例如，DL-酒石酸鹽或 DL-精胺酸)。

當任何消旋物結晶時，有可能具有兩種不同類型的晶體。第一類型為上述之消旋性化合物(真正的消旋物)，其中產生一種含有等莫耳量的兩種鏡像異構物的均質形式之晶體。第二類型為消旋性混合物或晶團(conglomerate)，其中產生具有等莫耳量的兩種晶體形式，各包含單一鏡像異構物。

本發明亦包括以同位素標記之化合物，其與那些以上述式 I 所引述者相同，但事實上一或多個原子被具有與通常在自然中發現的原子質量或質量數不同的原子質量或質量數之原子置換。可併入式 I 化合物類之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如但不限於 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。特定以同位素標記之式 I 化合物類(例如，那些併入

放射性同位素者，如 ^3H 及 ^{14}C) 可用於藥物及 / 或基質組織分佈檢定法中。氚化 (亦即 ^3H) 及碳 -14 (亦即 ^{14}C) 同位素係以其容易製備及可檢測性而特別佳。再者，以較重的同位素 (諸如氘，亦即 ^2H) 取代可供給由較高的代謝穩定性所導致的特定治療優勢，例如增加活體內半衰期或減少劑量需求，且因此在某些情況中可能較佳。以同位素標記之式 I 化合物類通常可藉由以同位素標記之試劑取代未以同位素標記之試劑來進行下述流程及 / 或實例及製備法中所揭示之程序而製備。

本發明化合物類可以從無機或有機酸所衍生之鹽型式使用。取決於特別的化合物而定，化合物的鹽可由於一或多種鹽的物理性質而有利，諸如增進在不同溫度及濕度中的醫藥穩定性，或在水或油中的所欲溶解性。在一些事例中，化合物的鹽亦可用做為化合物隔離、純化及 / 或解析的輔助劑。

意欲以鹽投予病患時 (與例如用於試管內背景相反)，此鹽較佳為醫藥上可接受。術語 “醫藥上可接受之鹽” 係指藉由將式 I 化合物與其陰離子通常被認為適合於人類消耗的酸或其陽離子通常被認為適合於人類消耗的鹼組合而製備之鹽。醫藥上可接受之鹽特別用做為本發明方法的產物，因為其相對於親體化合物具更大的溶解性。在藥中使用的本發明化合物類的鹽為無毒性之 “醫藥上可接受之鹽”。包含於術語 “醫藥上可接受之鹽” 內的鹽係指本發明化合物類的無毒性鹽，其通常係藉由將游離鹼與適合的

有機或無機酸反應而製備。

當可能時，本發明化合物類之適合的醫藥上可接受之酸加成鹽包括那些從無機酸，諸如氫氯酸、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，及從有機酸，諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、甘醇酸、羥基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、馬來酸、蘋果酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸所衍生之鹽。適合的有機酸通常包括但不限於脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環狀、羧羧和磺酸類別的有機酸。

適合的有機酸之特殊實例包括但不限於乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、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、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、丙酮酸鹽、天門冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺酸、苯甲酸、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)、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、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、

硫代氰酸鹽和十一烷酸鹽。

此外，在本發明化合物類攜帶酸性部份時，其適合的醫藥上可接受之鹽類可包括鹼金屬鹽類，亦即鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽類，例如鈣或鎂鹽；及與適合的有機配位體所形成之鹽類，例如四級銨鹽類。在另一具體例，鹼鹽類係從形成無毒性鹽類之鹼所形成，包括鋁、精胺酸、苺星(benzathine)、膽鹼、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、離胺酸、甲基葡胺(meglumine)、乙醇胺(olamine)、胺丁三醇和鋅鹽。

有機鹽可從二級、三級或四級胺鹽製得，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、甲基葡胺(N-甲基葡萄糖胺)和普魯卡因。鹼性含氮基團可以如下之劑四級化，諸如低級烷基(C₁-C₆)鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基和丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(亦即硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯)、長鏈鹵化物(亦即癸基、月桂基、肉荳蔻基和硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(亦即苯甲基和苯乙基之溴化物)及其他等。

在一個具體例中，亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

本發明化合物典型地以有效治療如本文所述之病況的量投予。本發明的化合物類可藉由任何適合的途徑以適合於此一途徑之醫藥組成物且對意欲治療有效之劑量投予。

用於治療醫學病況發展所必需之化合物的治療有效劑量可由熟諳本技術者使用醫學技術熟悉的臨床前及臨床方法輕易地確定。如本文所使用之術語“治療有效量”係指使欲治療之異常的徵候中之一或多者緩解至某種程度的欲投予之化合物量。

除非另有其他表明，如本文所使用之術語“治療(treating)”意謂逆轉、減輕、抑制此等術語適用之異常或病況或此等異常或病況的徵候中之一或多者的發展，或預防該等異常或病況。除非另有其他表明，如本文所使用之術語“治療(treatment)”係指剛如上述所定義之治療(treating)”的行為。術語“治療(treating)”亦包括對象的佐劑及新佐劑治療。

本發明的詳細說明

本發明的化合物類可經口服投予。口服投予可包含吞食，使得化合物類進入胃腸道內，或可使用口腔或舌下投予，藉此使化合物從嘴直接進入血流內。

在另一具體例中，本發明化合物類亦可直接投予血流內、肌肉內或內部器官內。適合於非經口投予的手段包括靜脈內、動脈內、腹腔內、鞘內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內和皮下。適合非經口投予的裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及灌注技術。

在另一具體例中，本發明化合物類亦可經局部投予皮膚或黏膜，亦即經皮膚或穿透皮膚。在另一具體例中，本

發明化合物亦可以經鼻內或吸入投予。在另一具體例中，本發明化合物可經直腸或陰道投予。在另一具體例中，本發明化合物亦可直接投予眼睛或耳朵。

化合物類及/或含有化合物的組成物之劑量制度係以各種因素為基準，包括病患的類型、年齡、重量、性別和醫學病況；病況的嚴重性；投予途徑；及所使用之特別化合物的活性。因此，劑量制度可廣泛地改變。以每天每公斤體重計從約 0.01 毫克至約 100 毫克等級之劑量水平有用於治療上述表明之病況。在一個具體例中，本發明化合物的總日劑量(以單一或分次劑量投予)典型地從約 0.01 至約 100 毫克/公斤。在另一具體例中，本發明化合物的總日劑量係從約 0.1 至約 50 毫克/公斤，且在另一具體例中，從約 0.5 至約 30 毫克/公斤(亦即每公斤體重計的本發明化合物毫克量)。在一個具體例中，服用量係從 0.01 至 10 毫克/公斤/天。在另一具體例中，服用量係從 0.1 至 1.0 毫克/公斤/天。單位劑量組成物可含有構成日劑量的此等量或其次倍量。在許多事例中，化合物的投予可於一天內重複許多次(典型為不超過 4 次)。若有要求時，典型地可以每天使用多次劑量來增加總日劑量。

用於口服投予的組成物可以含有 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 毫克活性成分的錠劑形式提供以徵候調整之劑量予病患。藥劑典型地含有從約 0.01 毫克至約 500 毫克活性成分，或在另一具體例

中，從約 1 毫克至約 100 毫克活性成分。在以固定速度灌注期間經靜脈內投予之劑量係以從約 0.1 至約 10 毫克/公斤/分鐘為範圍。

根據本發明適合的對象包括哺乳類對象。根據本發明的哺乳類包括但不限於犬、貓、牛、公山羊、馬、綿羊、豬、嚙齒動物、兔、靈長類和類似動物，且包含在子宮內的哺乳類。在一個具體例中，人類為適合對象。人類對象可為任一性別且於任何的發展階段。

在另一具體例中，本發明包含一或多種本發明化合物類用於製備供治療本文引述之病況的藥劑之用途。

用於治療上述病況的本發明化合物類可以化合物本身投予。另一選擇地，醫藥上可接受之鹽類適合於醫學應用，因為其相對於親體化合物具更大的水溶解性。

在另一具體例中，本發明包含醫藥組成物。此等醫藥組成物包含與醫藥上可接受之載劑呈現的本發明化合物。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%之活性化合物類。本發明化合物可與做為標靶藥物載劑之適合的聚合物偶合。其他的藥理活性物質亦可存在。

本發明化合物類可以任何適合途徑投予，較佳為適合於此一途徑的醫藥組成物形式，且對意欲治療有效的劑量投予。活性化合物類及組成物類例如可經口服、直腸、非經腸或局部投予。

固體劑型的口服投予可以分立單位呈現，諸如硬或軟

膠囊、藥丸、藥包、菱形錠或錠劑，各劑型含有預定量的至少一種本發明化合物。在另一具體例中，口服投予可呈粉末或顆粒形式。在另一具體例中，口服劑型為舌下用劑型，諸如菱形錠。在此等固體劑型中，式 I 化合物類通常與一或多種佐劑組合。此等膠囊或錠劑可含有控制型釋放調配物。在膠囊、錠劑和藥丸的例子中，劑型亦可包含緩衝劑，或可以腸溶性包膜製備。

在另一具體例中，口服投予可呈液體劑型。用於口服投予的液體劑型包括例如含有常用於本技術的惰性稀釋劑(亦即水)的醫藥上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。此等組成物亦可包含佐劑，諸如濕潤、乳化、懸浮、調味(例如，甜化)及/或調香劑。

在另一具體例中，本發明包含非經腸劑型。“非經腸投予”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合的分散、濕潤及/或懸浮劑調配。

在另一具體例中，本發明包含局部用劑型。“局部投予”包括例如穿透皮膚投予(諸如經由穿透皮膚貼片或導入裝置)、眼內投予或鼻內或吸入投予。用於局部投予的組成物亦包括例如局部用凝膠、噴霧、軟膏和乳霜。局部用調配物可包括增進活性成分經由皮膚或其他受影響區域吸收或滲透的化合物。當本發明化合物類係藉由穿透皮膚裝置投予時，該投予係使用儲庫及多孔膜型式或固體基質

變型的貼片實現。以此爲目的之典型的調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳霜、軟膏、散布劑、敷料、發泡劑、膜、皮膚貼片、粉片、植入劑、海棉、纖維、繃帶和微乳液。亦可使用脂質體。典型的載劑包括醇、水、礦物油、液態石蠟、白石蠟、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可併入滲透增進劑 - 參見例如 Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88(10), 955-958(1999)。

適合於局部投予眼睛的調配物包括例如眼睛滴劑，其中將本發明化合物溶解或懸浮在適合的載劑中。適合於眼或耳投予之典型的調配物可呈在經 pH 調整之等張性無菌食鹽水中的微米化懸浮液或溶液之滴劑形式。適合於眼及耳投予的其他調配物包括軟膏、可生物降解(亦即可吸收之凝膠海棉，膠原蛋白)與不可生物降解(亦即矽氧烷)之植入劑、粉片、鏡片和微粒或囊泡系統，諸如非離子微粒或脂質體。聚合物(諸如交聯之聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、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)或雜多醣聚合物(例如，葛蘭膠))可與保存劑(諸如羥基氯苯胺)一起併入。此等調配物亦可以離子導入術輸送。

以鼻內投予或吸入投予的本發明活性化合物方便由病患按壓或泵取而從泵噴灑容器以溶液或懸浮液形式輸送，或使用適合的推進劑從加壓容器或噴灑器呈氣溶膠噴霧形式輸送。適合於鼻內投予的調配物典型地呈乾粉末形式(單獨；呈混合物，例如在與乳糖的乾摻合物中；或呈混

合型組份顆粒，例如與磷脂(諸如磷脂醯膽鹼)混合)從乾粉末吸入器投予，或使用或不使用適合的推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)從加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳為使用電流體動力學之霧化器，以產生細微霧氣)或噴灑器呈氣溶膠噴霧形式投予。鼻內使用之粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖或環糊精。

在另一具體例中，本發明包含直腸用劑型。此直腸用劑型可呈例如栓劑形式。可可脂為傳統的栓劑基底，但是若適當時可使用各種替代物。

亦可使用在醫藥技術中已知的其他載劑材料及投予模式。本發明的醫藥組成物類可以任何熟知的醫藥技術製備，諸如有效的調配及投予程序。關於有效的調配及投予程序的上述考量為本技術中所熟知，且說明於標準教科書中。藥物的調配討論於例如 Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman 等人編輯之 Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 及 Kibbe 等人編輯之 Handbook of Pharmaceutical Excipients(3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999 中。

本發明化合物類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的治療劑可同時(以相同劑型或個別劑型)或依序投予。例示之治療劑

可為例如代謝型麩胺酸受體促效劑。

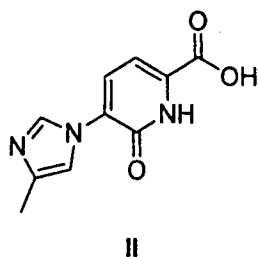
二或多種化合物“組合”投予意謂兩種化合物以足以使一種化合物的存在改變另一種化合物的生物效應的接近時間投予。二或多種化合物可同時、同步或依序投予。另外，同時投予可藉由將化合物在投予前混合或藉由將化合物在相同的時間點但是不同的組織位置上或使用不同的投予途徑投予來進行。

詞組“同步投予”、“共同投予”、“同時投予”及“同時地投予”意謂化合物係組合投予。

本發明進一步包含適合用於執行上述治療方法之套組。在一個具體例中，套組含有包含一或多種本發明化合物的第一劑型及用於劑量的容器，其量足以進行本發明方法。

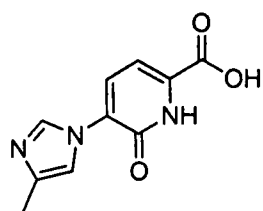
在另一具體例中，本發明套組包含一或多種本發明化合物類。

在另一具體例中，本發明係關於有用於製備本發明化合物類的新穎中間物。例如，式 II 化合物有用於製備本發明化合物類。

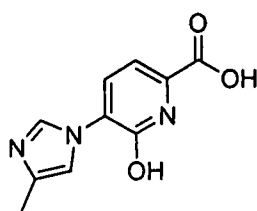


式 II 化合物類可展現互變異構性現象。例如，式 II 化合物類可以許多互變異構物形式存在，包括吡啶酮型式

IIa 和 羧基吡啶型式 IIb。所有此等互變異構物形式包括在式 II 化合物類的範圍內。互變異構物係以互變異構物組於溶液中的混合物存在。在固體形式中，經常以一種互變異構物佔優勢。雖然可以一種互變異構物說明，但是本發明包括式 II 化合物類及其鹽類的所有互變異構物。互變異構物的實例係以式 IIa 和 IIb 化合物類說明。

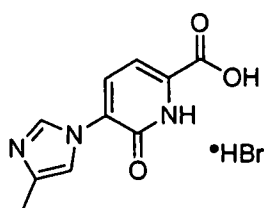


IIa

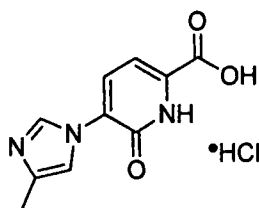


IIb

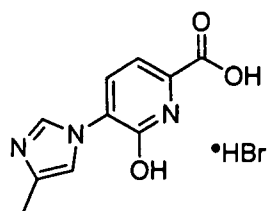
互變異構物之鹽形式的實例係以式 IIai、IIaii、IIbi、IIbii 化合物類說明。



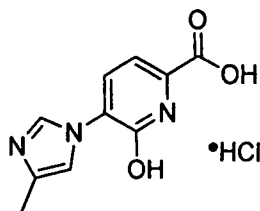
IIai



IIaii



IIbi



IIbii

當用於合成本發明化合物類中間物類併入鹼性中心時，則可以彼等適合的酸加成鹽類用於合成路徑中。此等適合的加成鹽類包括但不限於那些從無機酸，諸如氫氯

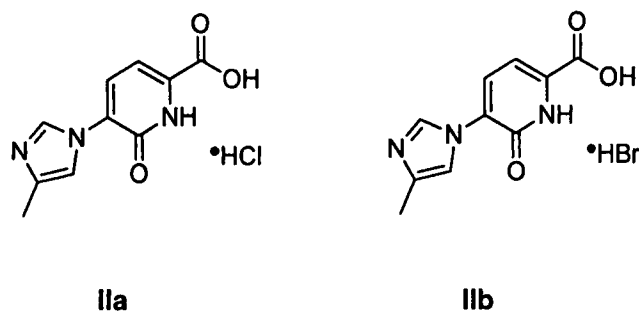
酸、氫溴酸、氫氟酸、氫碘酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、硝酸、碳酸和硫酸，及從有機酸，諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、乙烷磺酸、富馬酸、乳酸、馬來酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸和三氟乙酸所衍生之鹽。適合的有機酸通常包括但不限於脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環狀、羧酸和磺酸類別的有機酸。

適合的有機酸之特殊實例包括但不限於乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、苯甲酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、苯基乙酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、己二酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、3-苯基丙酸鹽、特戊酸鹽和十一烷酸鹽。

此外，在用於製備本發明化合物類的中間物類攜帶酸性部份時，可以其適合的鹽類用於合成。此等鹽類包括鹼金屬鹽類，亦即鋰、鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽類，例如鈣或鎂鹽；及與適合的有機配位體所形成之鹽類，諸如胺或四級銨陽離子。此等酸性中間物類的有機鹽類可從一級、二級或三級胺製得，諸如甲胺、二乙胺、乙二胺或三甲胺。四級胺可藉由三級胺與劑，諸如低級烷基(C₁-C₆)鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基和丁基鹵化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(亦即硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯)、芳基烷基鹵化物(亦即苯甲基和苯乙基溴化物)

及其他等的反應而製備。

此等式 II 化合物中間物鹽形式的實例描述於下：



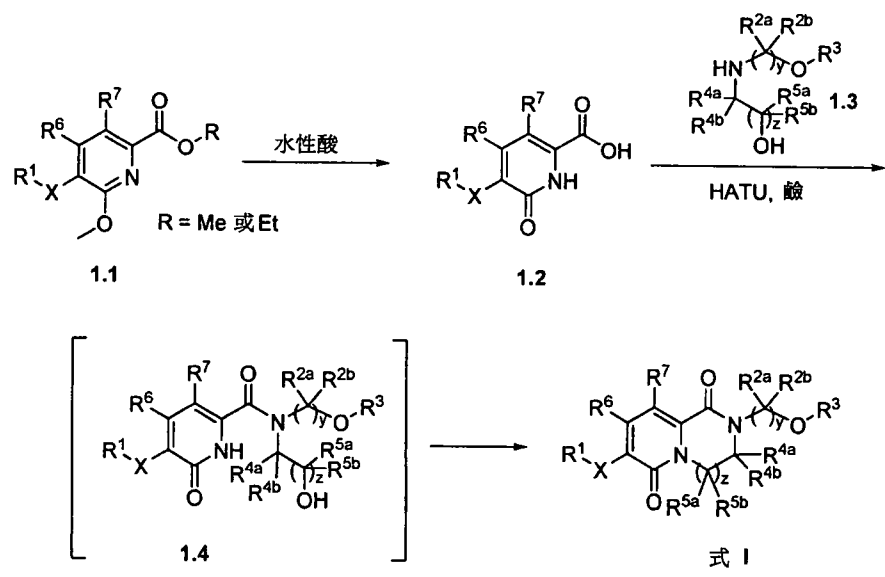
式 I 和 II 化合物類可以下述方法與有機化學技術中已知的合成方法，或與那些一般熟諳本技術者熟悉的修改及衍化法一起製備。本文所使用之起始材料為市場上可取得或可以本技術中已知的慣例方法製備(諸如那些在標準參考書籍所揭示之方法，諸如 COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-XII(由 Wiley-Interscience 所出版))。較佳的方法包括但不限於那些下述者。

在任何下列的合成順序期間，可能需要及/或希望保護所涉及之任何分子上的敏感性或反應性基團。此保護可利用習知的保護基團達成，諸如那些在 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 中所述者，將該等特此併入以供參考。

式 I 化合物類或其醫藥上可接受之鹽類可根據本文下述所討論之反應流程製備。除非另有其他表明，流程中的取代基係如上述所定義。產物的分離及純化係藉由一般熟諳的化學家已知的標準程序實現。

熟諳本技術者應瞭解在流程、方法及實例中所使用之各種符號、上標及下標係爲了方便呈現及/或反映該等在流程中引入的順序而使用，並不意欲必定要對應於所附申請專利範圍中的符號、上標或下標。流程係代表有用於合成本發明化合物類之方法。該等流程不以任何方式限制本發明的範疇。

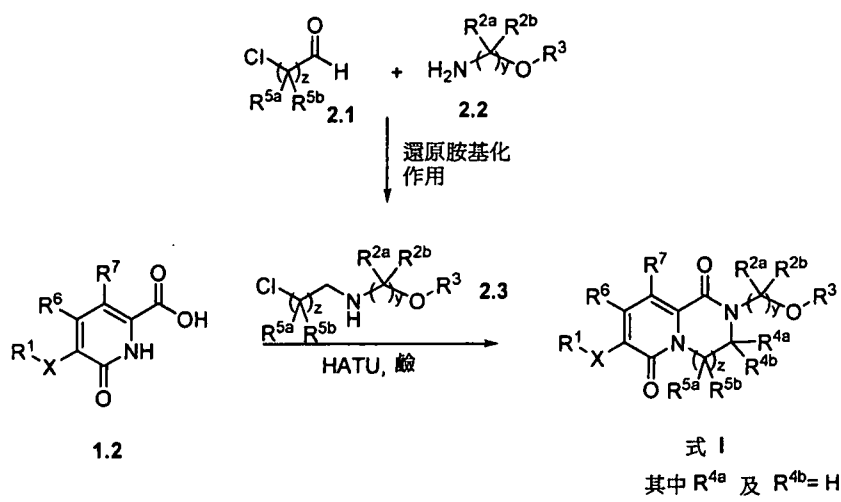
流程 1



流程 1 例證製備式 I 化合物類之方法。將式 1.1 化合物在水性酸(諸如氫氨酸)的存在下加熱，以供應對應的式 1.2 之吡啶酮酸。使式 1.2 中間物接受使用偶合劑(諸如 HATU [六氟磷酸 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗])的醯胺偶合反應及與式 1.3 之胺基醇的原位環

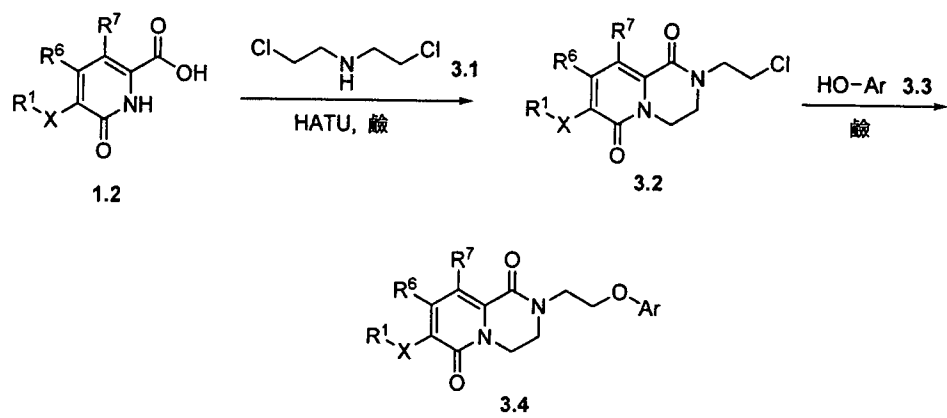
化反應。反應係在適合鹼(諸如二異丙基乙胺)存在下及溶劑(諸如二氯甲烷或二甲基甲醯胺)中進行。

流程 2



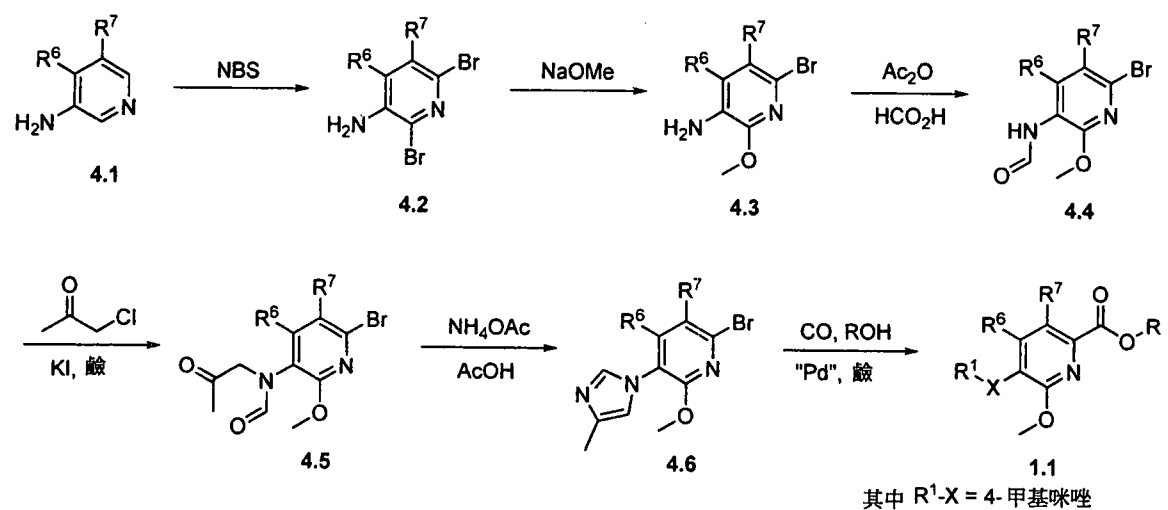
流程 2 例證製備式 I 化合物類之方法。此方法係使用那些熟諳本技術者已知的許多還原胺基化模式中之一的氯醛(2.1)及式 2.2 之胺基的還原胺基化作用開始。例如，此反應可使用還原劑(諸如三乙醯氧基硼氫化鈉)在適合的溶劑(諸如甲醇)中進行。在純化之後，可將所得氯乙胺 2.3 分離且以其 HCl 鹽貯存。最終的式 I 化合物接著可藉由以適合的醯胺偶合劑(諸如 BOP-Cl[(雙(2-酮基-3-嘮啶基)磷醯氯)、T3P[丙基膦酸酐]或 HATU(較佳為 HATU))在溶劑(諸如二氯甲烷)中處理氯烷基胺 2.3、酸 1.2 與鹼(諸如二異丙基乙胺)的混合物而製備。

流程 3



流程 3 例證製備式 3.4 化合物類之方法。將式 1.2 之酸在適合的溶劑(諸如 DMF)以雙(2-氯乙基)胺(3.1)、鹼(諸如 K₂CO₃)及醯胺偶合試劑(諸如 HATU)處理。接著將所得式 3.2 中間物在適合的鹼(諸如 K₂CO₃)存在下於溶劑(諸如 DMF 或 DMSO)中以加熱與式 3.3 化合物偶合，以供應最終的式 3.4 化合物。

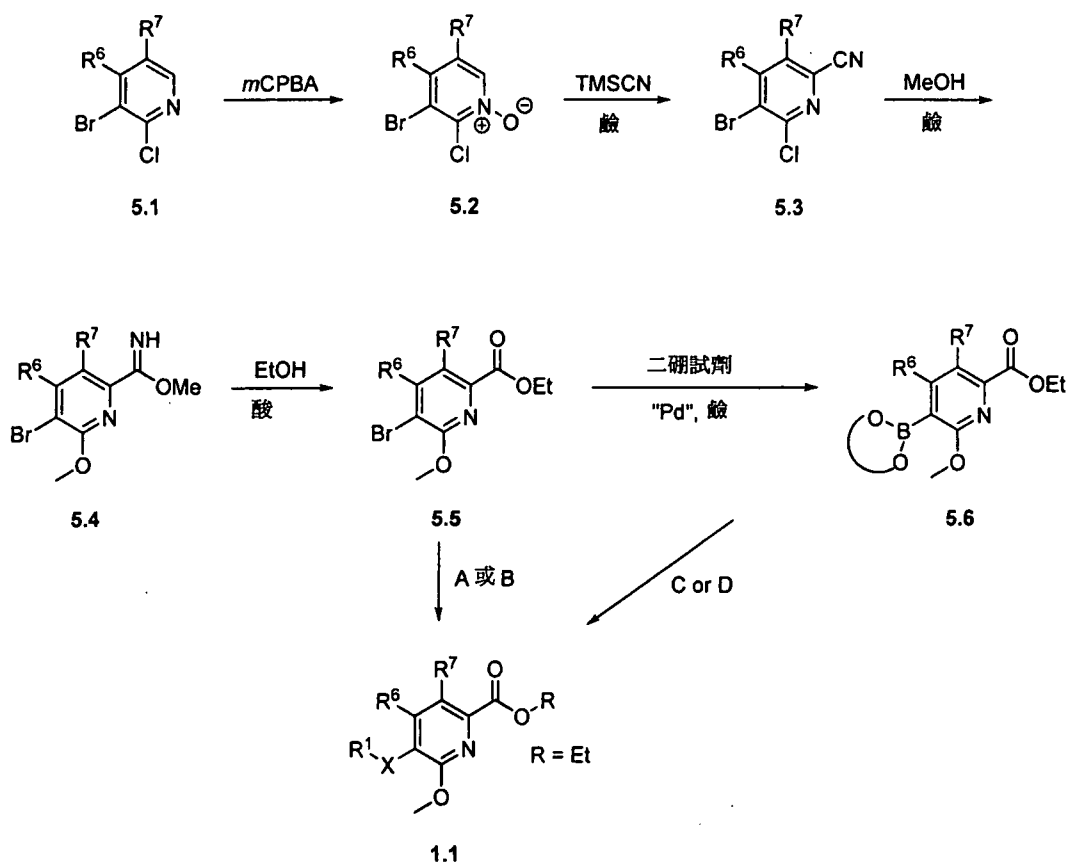
流程 4



流程 4 例證製備其中 R¹-X=4-甲基咪唑的式 1.1 化合物類之方法。將式 4.1 之 3-胺基吡啶化合物使用 N-溴琥珀醯亞胺在溶劑(諸如 DMSO 與水之混合物)中溴化。接著

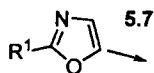
將所得式 4.2 中間物在適合的溶劑(諸如 1,4-二噁烷)中與甲醇鈉加熱，以供應式 4.3 化合物。接著將式 4.3 中間物以乙酸酐與甲酸的混合物處理，以供應式 4.4 之甲醯胺，將其在碘化鉀及鹼(諸如 Cs_2CO_3)的存在下於適合的溶劑(諸如 DMF)中以氯丙酮烷基化。接著將所得式 4.5 中間物在 NH_4OAc 的存在下於乙酸中加熱，以供應咪唑衍生物 4.6。最後，式 1.1 化合物可藉由使式 4.6 中間物接受羰基化反應而製備。此轉變作用可藉由在 CO 氣體下於適合的鈀觸媒(諸如 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物])存在下加熱在適合的醇溶劑(諸如甲醇)中之 4.6 溶液及鹼(諸如三乙胺)來進行。

流程 5

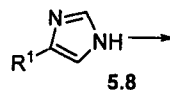


A) Suzuki 偶合反應： $R^1X-B(OH)_2$, "Pd", 鹼

B) CH-活化作用: "Pd", 5-員雜芳基, 諸如



C) Chan-Lam 偶合反應： CuO_2 或 $Cu(OAc)_2$, 5-員雜芳基, 諸如



D) Suzuki 偶合反應： R^1X-Br , "Pd", 鹼

其中 X = 6-員雜芳基環

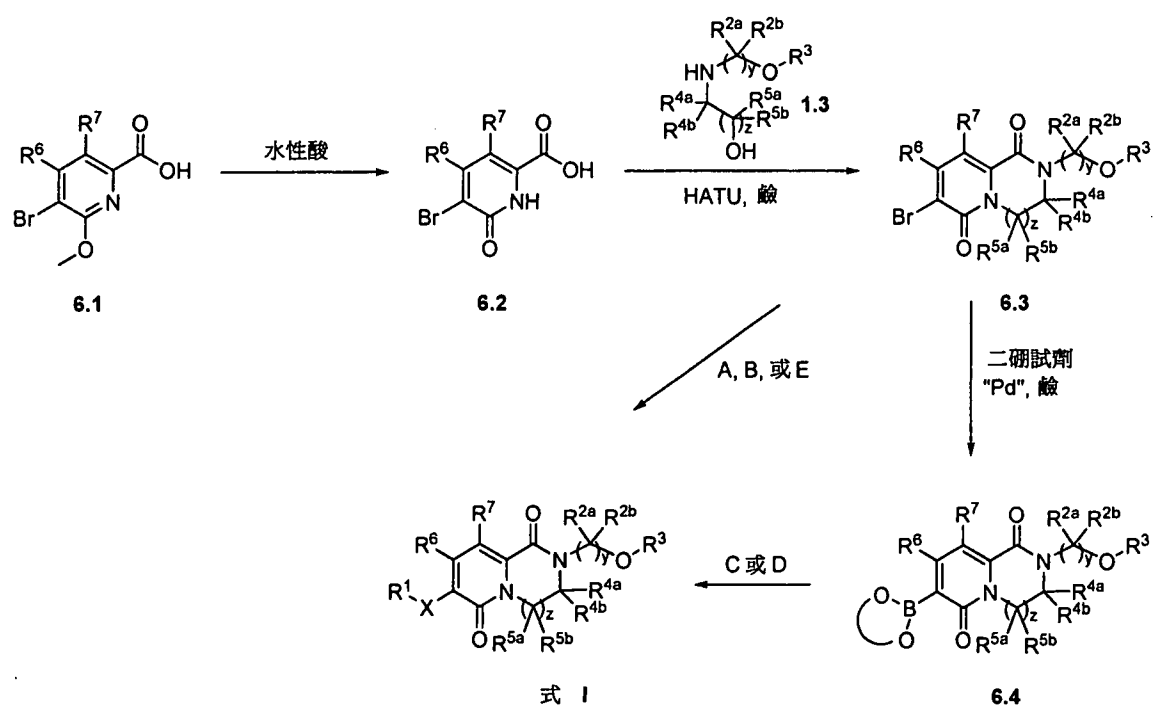
或 5-員雜芳基環

流程 5 描述用於製備式 1.1 化合物類之方法。將式 5.1 之吡啶基衍生物在適合的溶劑(諸如二氯乙烷)中以氧化劑(諸如 mCPBA[間-氯過苯甲酸])氧化, 以以供應對應的式 5.2 之 N-氧化物。接著將式 5.2 中間物在 TMSCN[三甲基甲矽烷基氰化物]及鹼(諸如三乙胺)的存在下於溶劑(諸如乙腈)中加熱, 以供應式 5.3 中間物。接著可以兩個步驟從 5.3 製備式 5.5 之乙酯: 使 5.3 接受在溶劑(諸如 THF)中的甲醇鈉及接著以 EtOH 和酸(諸如 HCl)處理。式 5.5 之酯為多功能中間物, 其容許引入各種的雜環 X。例如, 可使 5.5 使用那些熟諳本技術者熟知的方法接受與雜芳基硼酸的 Suzuki 偶合反應[參見 Tetrahedron 2002, 58, 9633-9695]。另一選擇地, 式 5.5 化合物可使用直接的芳基化方法與雜環 R^1X 偶合[參見 J. Org. Chem. 2011, DOI: 10.1021/jo102081a 和其中的參考文獻]。例如, 可將 5.5 在適合的鈀觸媒(諸如氯化烯丙基鈀二聚物)和鹼(諸如 K_2CO_3)存在下於溶劑(諸如 1,4-二噁烷)中加熱而與 2-甲基-1,3-噁唑[式 5.7, 其中 $R^1=Me$]偶合, 以供應其中 X=噁唑及 $R^1=Me$ 之式 1.1 中間物。

另一選擇地, 可將式 5.5 化合物轉化成對應的硼酸酯 5.6, 其轉化係在乙酸鉀及鈀觸媒(諸如 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$)

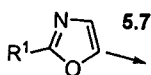
的存在下於溶劑(諸如 1,4-二噁烷)中使用與二硼試劑(諸如 5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼氫烷)的鈀催化之交叉偶合反應。可使所得式 5.6 之硼酸酯中間物依此接受與雜芳基鹵化物的 Suzuki 偶合反應，以供應最終的式 1.1 化合物。用於引入雜環 X 的另一方法包含使用 Chan-Lam 偶合反應[參見 Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3863-3865 和 Synthesis, 2008, 5, 795-799]。例如，可將 5.6 在空氣的存在下於溶劑(諸如甲醇)中與銅氧化物加熱而與經取代之咪唑 5.8 偶合，以供應其中 X=咪唑之式 1.1 中間物。

流程 6

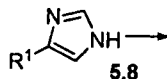


A) Suzuki 偶合反應: $R^1X-B(OH)_2$, "Pd", 鹼

B) CH- 活化作用: "Pd", 5-員雜芳基, 諸如

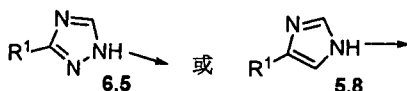


C) Chan-Lam 偶合反應: CuO_2 或 $Cu(OAc)_2$, 5-員雜芳基, 諸如



D) Suzuki 偶合反應: R^1X-Br , "Pd", 鹼

E) 鹼及雜芳基, 諸如

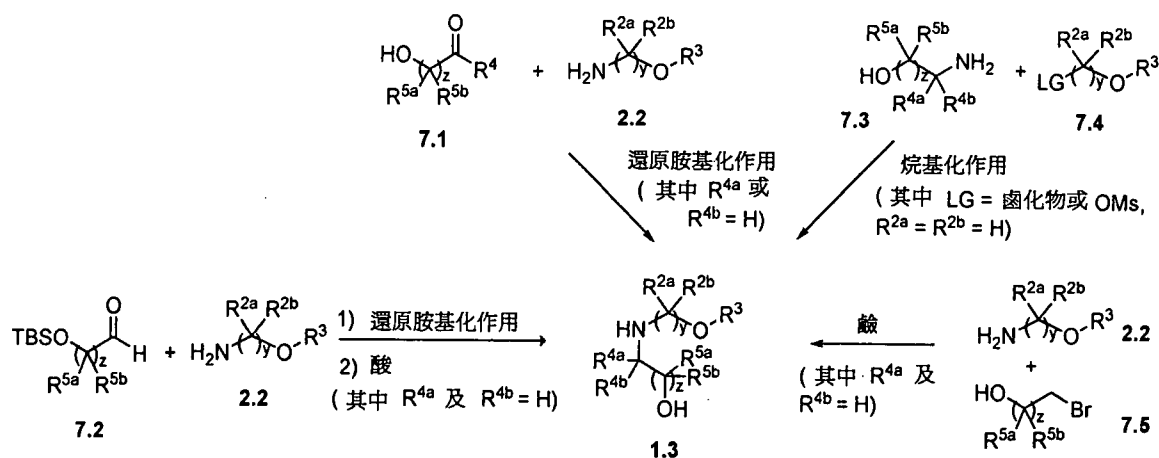


其中 $X = 6$ -員雜芳基環

或 5-員雜芳基環

流程 6 例證用於合成式 I 化合物類之方法。該方法係藉由將式 6.1 化合物在酸(諸如氫氯酸)中加熱以供應吡啶酮酸中間物 6.2 而開始。使用流程 1 中所述之化學, 可使式 6.2 之酸接受與式 1.3 之胺基醇的偶合/環化反應, 以供應式 6.3 中間物。接著最終的式 I 化合物可從 6.3 直接獲得或使用以流程 5 詳細討論的策略而經由硼酸酯 6.4 獲得。另一選擇地, 其中雜環 X 係經由 C-N 鍵與吡啶酮環連結的式 I 化合物類可以親核性芳族取代作用而形成。例如, 可將三唑 6.5 在鹼(諸如 K_2CO_3)及溶劑(諸如 DMSO)的存在下以加熱與 6.3 偶合, 以供應最終其中 $X =$ 三唑之式 I 化合物。

流程 7



式 1.3 之胺基醇偶合件可經由多種廣泛的合成方法而製備，其可由熟諳本技術者輕易地設想及發展。該等方法包括但不限於那些在流程 7 中所例證之方法。例如，可使用那些熟諳本技術者熟知的許多程序中之一製備式 1.3 之胺基醇，該製備係藉由進行式 7.1 之酮與式 2.2 之胺的還原胺基化作用。另一方法包含式 7.2 之醛與式 2.2 之胺的還原胺基化作用，接著使用適合的程序移除 TBS 保護基，包括以甲醇 HCl 或氟化四丁基銨處理。用於合成式 1.3 之胺基醇的代表性方法之另一實例包含胺 7.3 與式 7.4 之鹵化物或甲磺酸酯化的烷基化作用。又另一方法包含式 2.2 之胺與 2-溴醇 7.5 的烷基化作用。

【實施方式】

實驗程序及運作實例

以下例證本發明的各種化合物類之合成法。在本發明的範疇內之額外的化合物類可使用在該等實例中所例證之方法單獨或與本技術中通常已知的技術組合而製得。

應瞭解上述本發明的中間化合物不限於所示之特殊的鏡像異構物，並亦包括其所有的立體異構物及混合物。亦應瞭解式 I 化合物類可包括式 I 化合物類之中間物類。

合成程序

實驗通常係在惰性氣體(氮氣或氬氣)中進行，特別在其中使用氧-或水分-敏感性試劑或中間物類的例子中。通

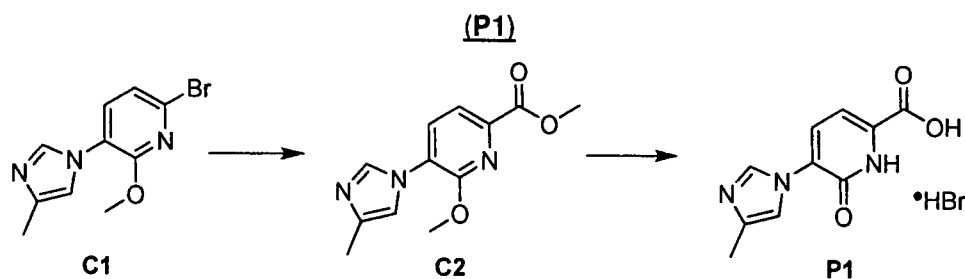
常使用市售溶劑及試劑而未進一步純化，包括在適當時的無水溶劑（通常為來自 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin 之 Sure-SealTM 產品）。在進行至進一步的反應或提供於生物測試之前，通常將產物在真空下乾燥。質譜法數據係從液相層析術-質譜法 (LCMS)、大氣壓力化學離子化法 (APCI) 或氣相層析術-質譜法 (GCMS) 儀器所記述。核磁共振 (NMR) 數據的化學位移係參考所使用之氘化溶劑的殘餘波峰而以每百萬計之份數 (ppm, δ) 表示。

可改變反應條件 (反應長度和溫度) 而用於參考其他實例或方法中之程序的合成法。反應通常係以薄層層析術或質譜法追蹤，且在適當時接受整理。純化法可於實驗之間改變：通常用於溶析液 / 梯度之溶劑及溶劑比係經選擇以提供適當的 R_f 或滯留時間。

製備作用

製備作用 1

5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸，氫溴酸鹽 (P1)



步驟 1：6-甲氧基-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-羧

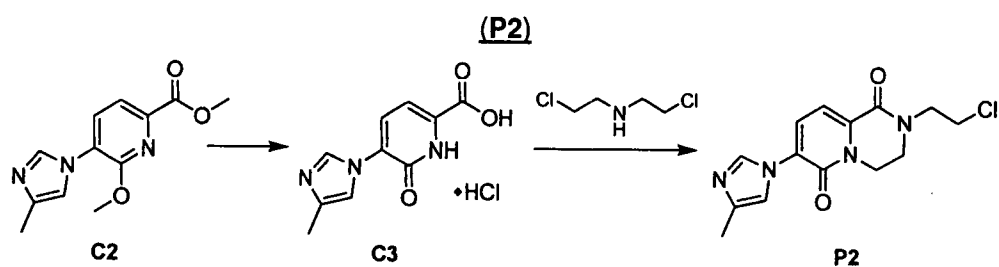
酸甲酯之合成法(C2)。將三乙胺(46 毫升, 330 毫莫耳)及 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II), 二氯甲烷複合物(6.7 公克, 8.24 毫莫耳)添加至甲醇(165 毫升)中的已知之 6-溴-2-甲氧基-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶(C1, T. Kimura 等人之美國專利申請公開案(2009), US 20090062529 A1)(44.2 公克, 165 毫莫耳)之溶液中。將混合物以氮氣脫氣數次。將反應在帕爾(Parr)裝置中於 CO 氣體下(3 巴)加熱至 70℃。在 30 分鐘之後, 壓力下降至 0.5 巴; 添加額外的 CO, 直到壓力固定停留 30 分鐘時間為止。容許混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。將矽藻土墊以甲醇清洗兩次且將合併的濾液在減壓下濃縮。將殘餘物(88 公克)溶解在乙酸乙酯(1 公升)及水(700 毫升)中且將層分離。將有機層以水(200 毫升)清洗且將水層以乙酸乙酯(500 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾且濃縮以提供標題化合物。產量: 42.6 公克, 175 毫莫耳, 定量值。

步驟 2: 5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸, 氫溴酸鹽(P1)之合成法。將在乙酸(30 毫升)及水性氫溴酸(48%, 30 毫升)中的 6-甲氧基-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯(C2)(3.82 公克, 15.9 毫莫耳)之溶液在回流下加熱 4 小時。容許反應冷卻至室溫, 接著在冰浴中驟冷; 經由過濾收集所得沉澱物且以冰水(30 毫升)清洗。從乙醇(20 毫升)再結晶, 提供成為淺黃色固體的標題化合物。產量: 3.79 公克, 12.6 毫莫耳, 79%。

LCMS m/z 220.1(M+1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.34(br s, 3H), 7.09(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.88-7.91(m, 1H), 8.07(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.58-9.60(m, 1H), 12.6(v br s, 1H)。

製備作用 2

2-(2-氯乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮 (P2)



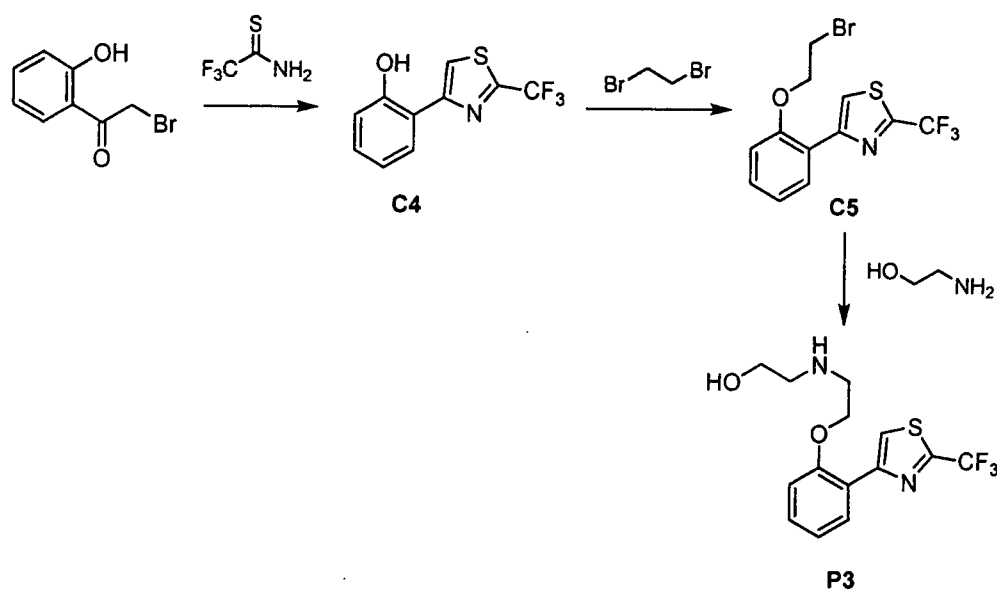
步驟 1：5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸鹽酸鹽 (C3) 之合成法。將在水性氫氯酸 (37%，230 毫升) 及 1,4-二噁烷 (230 毫升) 中的 6-甲氧基-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 吡啶-2-羧酸酯 (C2) (34.3 公克，139 毫莫耳) 之溶液在回流下加熱 18 小時。在冷卻至室溫之後，將反應過濾且將固體以 1,4-二噁烷 (2 × 100 毫升) 清洗。將固體與甲醇 (500 毫升) 混合且在真空中移除揮發物。將殘餘物與甲醇 (100 毫升) 攪拌 15 分鐘且添加 1,4-二噁烷 (250 毫升)。所得混合物攪拌 15 分鐘；以過濾收集固體且以 1,4-二噁烷清洗，以提供成為米黃色固體的標題化合物。產量：35.4 公克，138 毫莫耳，99%。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.33(d, $J=0.9$ Hz, 3H), 7.09(d, $J=7.5$ Hz, 1H),

7.84-7.87(m, 1H), 8.04(d, J=7.5 Hz, 1H), 9.50(d, J=1.6 Hz, 1H)。

步驟 2：2-(2-氯乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(P2)之合成法。將碳酸鉀(195.4 公克, 1414 毫莫耳)添加至 N,N-二甲基甲醯胺(670 毫升)中的 5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸鹽酸鹽(C3)(34.5 公克, 135 毫莫耳)與 2-氯-N-(2-氯乙基)乙胺鹽酸鹽(37.8 公克, 212 毫莫耳)之混合物中且將反應攪拌 10 分鐘。添加六氟磷酸 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗(HATU, 83.5 公克, 219 毫莫耳)且持續攪拌額外 3 小時又 40 分鐘。接著將反應混合物倒入水(4 公升)中且攪拌 30 分鐘。在以二氯甲烷(3 × 1 公升)萃取之後, 將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(3 × 3 公升)清洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮。最後, 使用甲醇/液態氮冷卻器移除大部份的 DMF。將殘餘物在乙酸乙酯(約 50 毫升)中攪拌 30 分鐘。以過濾收集固體且以乙酸乙酯及戊烷清洗, 以提供成為黃色固體的標題化合物。產量: 23.0 公克, 75.0 毫莫耳, 56%。LCMS m/z 307.1(M+1)。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.29(br s, 3H), 3.80-3.93(m, 6H), 4.38-4.44(m, 2H), 7.13-7.16(m, 1H), 7.27(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.45(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.24(d, J=1.0 Hz, 1H)。

製備作用 3

2-[(2-{2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯氧基}乙基)胺基]乙醇(P3)



步驟 1：2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]酚(C4)之合成法。將乙醇(1.3 毫升)中的 2,2,2-三氟乙烷硫醯胺(其可以 J. H. Hillhouse 等人之 *Phosphorus, Sulfur Relat. Elem.* 1986, 26, 169-84 中的方法製備)(157 毫克, 1.22 毫莫耳)逐滴添加至乙醇(1.3 毫升)中的 2-溴-1-(2-羥基苯基)乙酮(119 毫克, 0.55 毫莫耳)之溶液中且將反應回流隔夜。將反應在真空中濃縮且經由矽膠層析術純化(梯度：庚烷中的 5% 至 20% 之乙酸乙酯), 以供應標題化合物。產量：67 毫克, 0.27 毫莫耳, 49%。LCMS m/z 246.0(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 6.95(ddd, $J=8, 7, 1$ Hz, 1H), 7.07(dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.33(ddd, $J=8, 7, 2$ Hz, 1H), 7.64(dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 10.47(s, 1H)。

步驟 2：4-[2-(2-溴乙氧基)苯基]-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑(C5)之合成法。將碳酸鉀(266 毫克, 0.816 毫莫耳)添加

至乙腈(33 毫升)中的 2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]酚(C4)(100 毫克, 0.408 毫莫耳)及 1,2-二溴乙烷(0.35 毫升, 4.1 毫莫耳)之溶液中且將混合物在 70℃ 下加熱 18 小時。在冷卻至室溫之後, 將反應分溶在二氯甲烷與水之間; 將有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 庚烷中的 10% 至 30% 之乙酸乙酯), 以供給標題化合物。產量: 115 毫克, 0.327 毫莫耳, 80%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 3.78(br dd, J=5.5, 5.5 Hz, 2H), 4.48(dd, J=5.7, 5.5 Hz, 2H), 6.97(br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.13(ddd, J=7.7, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.35(ddd, J=8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 8.31(dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.37(s, 1H)。

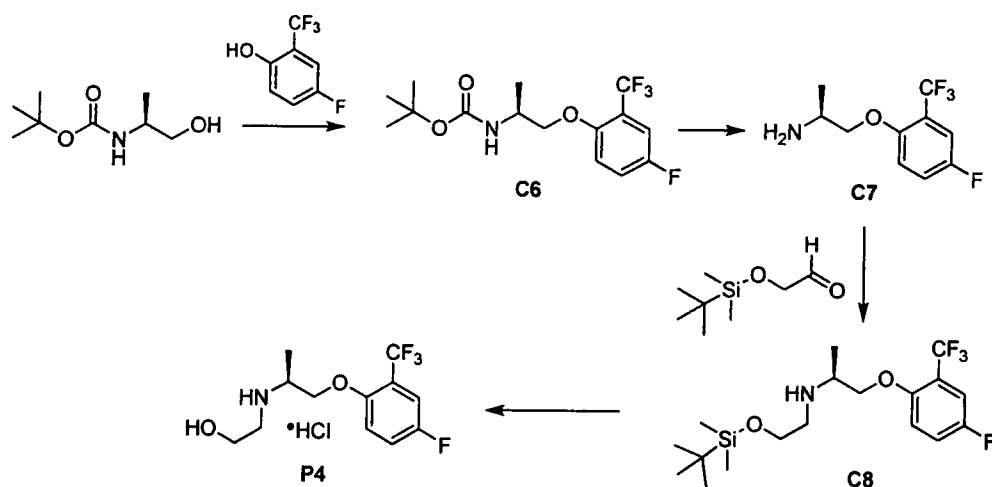
步驟 3: 2-[(2-{2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯氧基}乙基)胺基]乙醇(P3)之合成法。將 4-[2-(2-溴乙氧基)苯基]-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑(C5)(115 毫克, 0.327 毫莫耳)與 2-胺基乙醇(0.197 毫升, 3.26 毫莫耳)之混合物加熱至 80 °C 經 3 小時。在冷卻至室溫之後, 將反應以二氯甲烷稀釋且以 0.5 N 氫氧化鈉水溶液清洗, 接著以水清洗。將有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮, 得到成為白色固體的標題化合物。產量: 113 毫克, 定量值。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.88(dd, J=5.2, 5.1 Hz, 2H), 3.15(dd, J=5, 5 Hz, 2H), 3.68(br dd, J=5, 5 Hz, 2H), 4.25(dd, J=5, 5 Hz, 2H), 7.03(br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.08-7.12(m, 1H), 7.33-7.38(m, 1H), 8.18(s, 1H), 8.21(br d,

$J=7.9\text{ Hz}$, 1H)。

製備作用 4

2-((2S)-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-基)胺基)

乙醇鹽酸鹽 (P4)



步驟 1：{(2S)-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-基}胺基甲酸第三丁酯(C6)之合成法。將偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD, 1.37 公克, 6.66 毫莫耳), 逐滴添加至四氫呋喃(50 毫升)中的[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺基甲酸第三丁酯(1.07 公克, 6.11 毫莫耳)、4-氟-2-(三氟甲基)酚(1.10 公克, 5.55 毫莫耳)與三苯膦樹脂(2.80 公克, 8.40 毫莫耳)之混合物中。容許反應在室溫下攪拌 3 天, 接著過濾且以乙酸乙酯沖洗。將合併的濾液以 0.5 N 水性氫氧化鈉及氯化鈉飽和水溶液清洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(庚烷中的 50% 之乙酸乙酯), 以供給成為黃色澄清油的標題化合物。樣品含有一些殘餘的偶氮二羧酸二異丙酯且以未進一步純化而繼續。產量: 2.52 公克, 134%。LCMS m/z 282.0 {[M-(2-甲基-丙-1-

烯)]+1}。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.31(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.45(s, 9H), 3.98-4.03(m, 2H), 4.04-4.13(m, 1H), 6.95(dd, $J=9.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.30(dd, $J=8.3, 3.0$ Hz, 1H)。

步驟 2：(2S)-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-胺(C7)之合成法。將氯化氫溶液(在 1,4-二噁烷中的 4 N 溶液, 5 毫升)添加至甲醇(10 毫升)中的{(2S)-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-基}胺基甲酸第三丁酯(C6)(1.87 公克, 5.54 毫莫耳)之溶液中。在 4 小時之後, 將反應混合物在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解在二氯甲烷中且以碳酸氫鈉飽和水溶液及水清洗。將有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 乙酸乙酯中的 0 至 20% 之甲醇), 以供給成為黃色液體的標題化合物。產量: 785 毫克, 3.31 毫莫耳, 60%。LCMS m/z 238.1($M+1$)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.19(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 3.35-3.44(m, 1H), 3.74(dd, $J=8.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.94(dd, $J=8.5, 4.0$ Hz, 1H), 6.93(dd, $J=9.1, 4.2$ Hz, 1H), 7.18(br ddd, $J=9, 8, 3$ Hz, 1H), 7.30(dd, $J=8.4, 3.1$ Hz, 1H)。

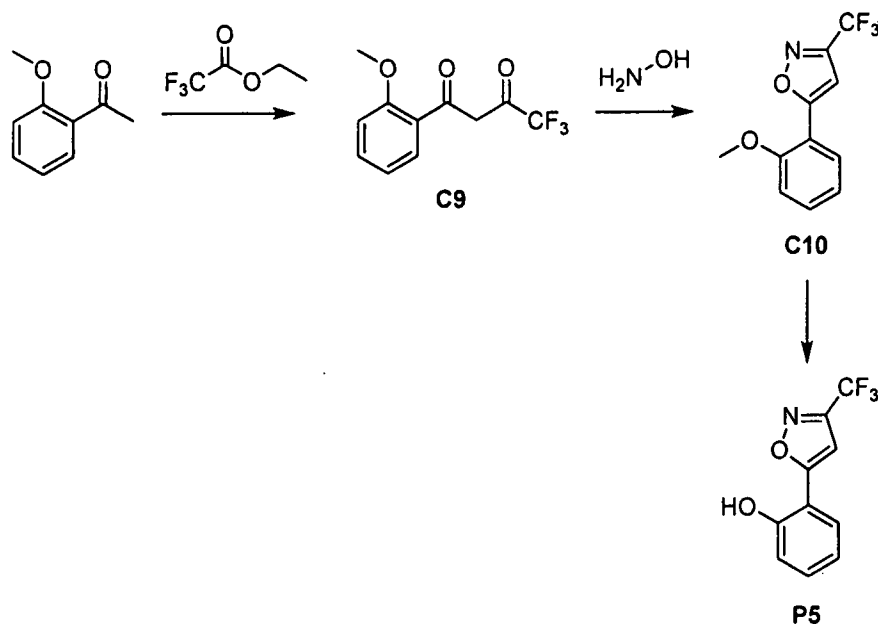
步驟 3：(2S)-N-(2-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-胺(C8)之合成法。將{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙醛(577 毫克, 3.31 毫莫耳)添加至二氯甲烷(15 毫升)中的(2S)-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-胺(C7)(785 毫克, 3.31 毫莫

耳)之溶液中。在 2 小時之後，分批添加三乙醯氧基氫化鈉。容許反應混合物在室溫下攪拌隔夜，接著溶解在二氯甲烷中且以碳酸氫鈉飽和水溶液及水清洗。將有機層在真空中濃縮，接著經由矽膠層析術純化(梯度：乙酸乙酯中的 0 至 7% 之甲醇)，以供應成為澄清液體的標題化合物。產量：466 毫克，1.18 毫莫耳，36%。LCMS m/z 396.2(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.07(s, 6H), 0.90(s, 9H), 1.19(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 2.73-2.86(m, 2H), 3.11-3.19(m, 1H), 3.74(dd, $J=5.6, 5.4$ Hz, 2H), 3.92(d, $J=5.5$ Hz, 2H), 6.94(dd, $J=9.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.15-7.21(m, 1H), 7.29(dd, $J=8.4, 3.1$ Hz, 1H)。

步驟 4：2-((2S)-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-基)胺基)乙醇鹽酸鹽(P4)之合成法。將氫化氫溶液(在二噁烷中的 4N 溶液，2 毫升)添加至甲醇(5 毫升)中的(2S)-N-(2-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-胺(C8)(460 毫克，1.16 毫莫耳)之溶液中。在 4 小時之後，將反應混合物在真空中濃縮，以供應成為澄清膠的標題化合物。產量：398 毫克，100%。LCMS m/z 282.0(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.51(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.28-3.32(m, 2H, 推定；大部分被溶劑波峰所掩蓋), 3.80-3.87(m, 1H), 3.84(dd, $J=5.3, 5.2$ Hz, 2H), 4.29(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=10.6, 5.8$ Hz, 1H), 4.38(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=10.6, 4.0$ Hz, 1H), 7.30(dd, $J=9.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.38-7.45(m, 2H)。

製備作用 5

2-[3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-5-基]酚 (P5)



步驟 1：4,4,4-三氟-1-(2-甲氧基苯基)丁烷-1,3-二酮 (C9)之合成法。將三氟乙酸乙酯(954 微升，8.0 毫莫耳)及接著 1-(2-甲氧基苯基)乙酮(552 微升，4.0 毫莫耳)逐滴添加至 1,2-二甲氧基乙烷(4 毫升)中的氫化鈉(在礦物油中的 60%，202 毫克，8.0 毫莫耳)之懸浮液中且將反應在微波中加熱至 160°C 經 15 分鐘。添加水性氫氯酸(1 N，20 毫升)且將混合物以第三丁基甲醚(3 × 10 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度：庚烷中的 0% 至 10% 之第三丁基甲醚)，以供給成為紅色固體的標題化合物。產量：933 毫克，3.79 毫莫耳，95%。GCMS m/z 246(M^+)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.96(s, 3H), 6.99(s, 1H), 7.02(br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.08(ddd, $J=8, 7, 1.0$ Hz, 1H), 7.55(ddd, $J=8.4, 7.4,$

1.8 Hz, 1H), 7.99(dd, J=7.9, 1.9 Hz, 1H)。

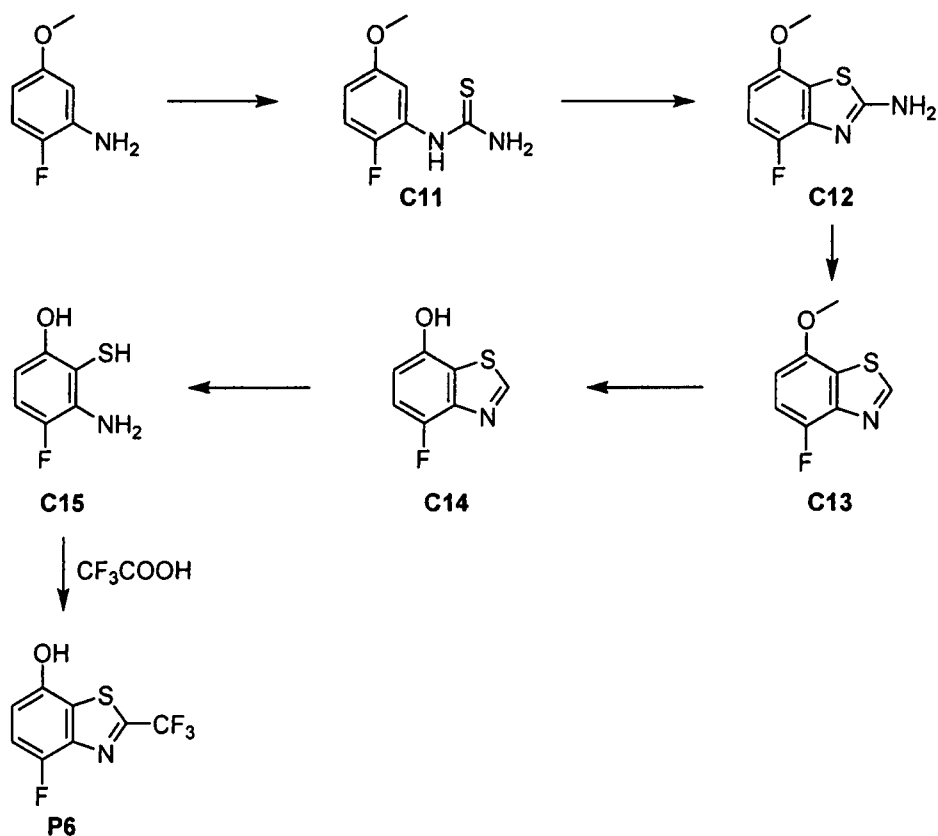
步驟 2：5-(2-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1,2-噁唑(C10)之合成法。將乙醇(10 毫升)中的 4,4,4-三氟-1-(2-甲氧基苯基)丁烷-1,3-二酮(C9)(933 毫克, 3.79 毫莫耳)與羥胺鹽酸鹽(798 毫克, 11.4 毫莫耳)之混合物在氮氣下回流 3 小時, 接著冷卻至室溫。將反應在真空中濃縮, 以水(30 毫升)處理且以二氯甲烷(3×10 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 庚烷中的 0% 至 20% 之乙酸乙酯), 以供給成爲黃色油的標題化合物。產量: 502 毫克, 2.06 毫莫耳, 54%。GCMS m/z 243(M^+)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00(s, 3H), 7.01(s, 1H), 7.05(dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.11(ddd, J=7.8, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.48(ddd, J=8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.00(dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H)。

步驟 3：2-[3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-5-基]酚(P5)之合成法。將三氯化硼(在二氯甲烷中的 1 M, 4.95 毫升, 4.95 毫莫耳)添加至冷卻至 $-78^\circ C$ 之二氯甲烷(20 毫升)中的 5-(2-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1,2-噁唑(C10)(502 毫克, 2.06 毫莫耳)及碘化四正丁基銨(915 毫克, 2.48 毫莫耳)之混合物中。容許反應在室溫下攪拌 24 小時且接著冷卻至 $-78^\circ C$, 此時緩慢添加甲醇(3 毫升), 接著添加水(30 毫升)。將混合物以二氯甲烷(2×10 毫升)萃取, 將合併的有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 庚烷中的 0% 至 20% 之第三丁基甲醚), 以供給成

為白色固體的標題化合物。產量：283 毫克，1.23 毫莫耳，60%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.94(s, 1H), 6.96(br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 7.09(br dd, J=8, 8 Hz, 1H), 7.39(ddd, J=8, 8, 1.6 Hz, 1H), 7.89(dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H)。

製備作用 6

4-氟-2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑-7-醇 (P6)



步驟 1：1-(2-氟-5-甲氧基苯基)硫脲(C11)之合成法。將丙酮(60 毫升)中的 2-氟-5-甲氧基苯胺(15.90 公克，112.6 毫莫耳)添加至 60℃ 下在丙酮(350 毫升)中的異硫代氰酸苯甲醯酯(20.20 公克，123.9 毫莫耳)之溶液中。將反應混合物回流 2 小時且冷卻至室溫。將溶液濃縮至約 100

毫升體積且接著倒入冰水(900 毫升)中。收集所得沉澱物，以水及己烷清洗且在 40℃ 之真空下乾燥。接著將其添加至 80℃ 下在水(300 毫升)中的氫氧化鈉(15.00 公克，375.0 毫莫耳)之溶液中。持續加熱 2 小時。在反應冷卻至室溫之後，以濃縮氫氯酸調整 pH 至 10。以過濾收集沉澱物且以碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 250 毫升)、水(2 × 250 毫升)及己烷(2 × 250 毫升)清洗，以供應成為白色固體的標題化合物。產量：17.40 公克，86.9 毫莫耳，77%。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 3.86(s, 3H), 6.13(br s, 1H), 6.82(m, 1H), 6.90(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.63(br s, 1H)。

步驟 2：4-氟-7-甲氧基-1,3-苯並噻唑-2-胺(C12)之合成法。將溴(4.44 毫升，86.4 毫莫耳)逐滴添加至 0℃ 下在氯仿(160 毫升)中的 1-(2-氟-5-甲氧基苯基)硫脲(C11)(17.30 公克，86.40 毫莫耳)之懸浮液中。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘且接著加熱至回流 18 小時。將其倒入含有過量碳酸氫鈉之冰水(1.0 公升)中。以過濾收集所得沉澱物且以水及己烷清洗，以供應成為白色固體的標題化合物。產量：15.40 公克，77.69 毫莫耳，90%。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.84(s, 3H), 6.60(m, 1H), 7.03(m, 1H), 7.73(s, 2H)。

步驟 3：4-氟-7-甲氧基-1,3-苯並噻唑(C13)之合成法。將亞硝酸異戊酯(15.0 毫升，111.6 毫莫耳)添加至 1,4-二噁烷(700 毫升)中的 4-氟-7-甲氧基-1,3-苯並噻唑-2-胺(C12)(15.40 公克，77.69 毫莫耳)之溶液中。將反應混

合物在 85℃ 下攪拌 18 小時且接著冷卻至室溫。在真空中移除溶劑且以矽膠層析術進行純化(溶析液：1：1 之二氯甲烷/己烷)，以供應成為黃色固體的標題化合物。產量：12.0 公克，65.5 毫莫耳，84%。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 3.98(s, 3H), 6.77(m, 1H), 7.16(m, 1H), 8.98(s, 1H)。

步驟 4：4-氟-1,3-苯並噻唑-7-醇(C14)之合成法。將氯化鋁(30.56 公克，229.2 毫莫耳)在室溫下以一份添加至二氯甲烷(250 毫升)中的 4-氟-7-甲氧基-1,3-苯並噻唑(C13)(10.50 公克，57.30 毫莫耳)之溶液中。將反應混合物攪拌 12 小時且添加額外的氯化鋁(30.56 公克，229.2 毫莫耳)。在另外 12 小時之後，將反應混合物倒入冰水(1.0 公升)中。以過濾收集所得沉澱物，以水及以 1：1 之二氯甲烷/己烷清洗，以供應成為黃色固體的標題化合物。產量：6.60 公克，39.0 毫莫耳，68%。熔點：165-167 °C。LCMS m/z 170.4(M+1)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.82(m, 1H), 7.21(m, 1H), 9.37(s, 1H), 10.57(s, 1H)。

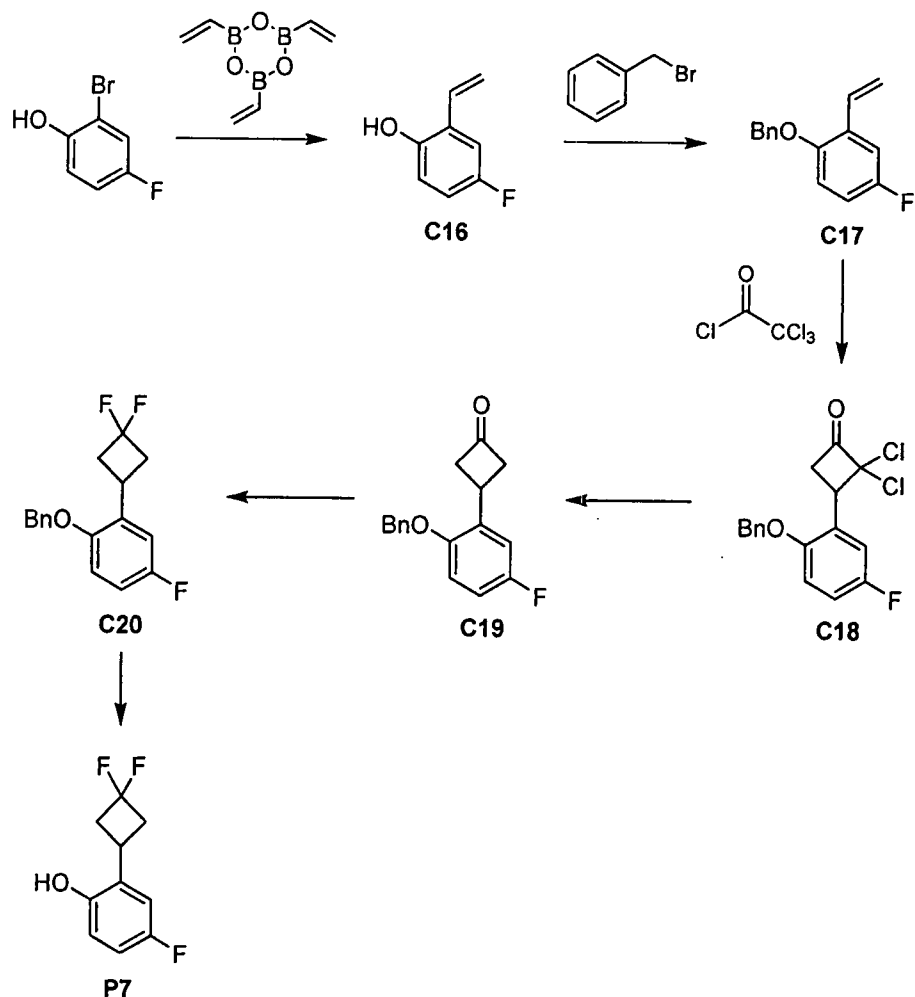
步驟 5：3-胺基-4-氟-2-硫烷基酚(C15)之合成法。將乙醇(20 毫升)中的 4-氟-1,3-苯並噻唑-7-醇(C14)(2.02 公克，11.93 毫莫耳)之溶液以單水合肼(12.7 毫升，167 毫莫耳)處理且在 80℃ 下攪拌 1 小時。將反應在真空中濃縮且直接用於以下步驟中。

步驟 6：4-氟-2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑-7-醇(P6)之合成法。將在三氟乙酸(20 毫升)中含有粗 3-胺基-4-氟-2-硫烷基酚(C15)(步驟 1)與聚磷酸三甲基甲矽烷酯(10 毫升)

之混合物在 95℃ 下攪拌 18 小時。在冷卻至室溫之後，將反應以碳酸氫鈉飽和水溶液處理及以二氯甲烷 (3 × 10 毫升) 萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化 (梯度：庚烷中的 0% 至 30% 之第三丁基甲醚)，以供給成為固體的標題化合物。產量：1.66 公克，7.0 毫莫耳，59%。GCMS m/z 237 (M^+)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.90 (dd, $J=8.7, 3.3$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=10.2, 8.7$ Hz, 1H)。

製備作用 7

2-(3,3-二氟環丁基)-4-氟酚 (P7)



步驟 1：2-乙 烯 基 -4-氟 酚 (C16)之 合 成 法。將 氮 氣 起 泡 流 經 1,2-二 甲 氧 基 乙 烷 (15 毫 升)中 的 2-溴 -4-氟 酚 (1.6 公 克，8.38 毫 莫 耳)、乙 烯 基 硼 酸 酐 吡 啶 複 合 物 (95%，806 毫 克，3.35 毫 莫 耳)與 碳 酸 鉀 (1.17 公 克，8.38 毫 莫 耳)之 混 合 物 中 30 分 鐘。將 肆 (三 苯 磷)鉀 (97.2 毫 克，0.084 毫 莫 耳)添 加 至 此 混 合 物 中。容 許 將 反 應 在 90℃ 下 攪 拌 16 小 時。添 加 水 (50 毫 升)且 將 混 合 物 以 乙 酸 乙 酯 (2 × 100 毫 升)萃 取。將 合 併 的 有 機 層 以 水 性 氫 氧 化 鈉 溶 液 (1 N，100 毫 升)及 氯 化 鈉 飽 和 水 溶 液 (100 毫 升)清 洗，經 硫 酸 鎂 乾 燥 且 在 真 空 中 濃 縮。經 由 矽 膠 層 析 術 純 化 (梯 度：庚 烷 中 的 0% 至 30% 之 乙 酸 乙 酯)，以 供 給 成 為 白 色 固 體 的 標 題 化 合 物。產 量：1.03 公 克，7.46 毫 莫 耳，89%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.91 (br s, 1H), 5.41 (dd, J=11.1, 1.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J=17.6, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.8, 4.7 Hz, 1H), 6.82-6.95 (m, 2H), 7.10 (dd, J=9.5, 3.0 Hz, 1H)。

步驟 2：苯 甲 基 2-乙 烯 基 -4-氟 苯 醚 (C17)之 合 成 法。將 丙 酮 (35 毫 升)中 的 2-乙 烯 基 -4-氟 酚 (C16) (1.03 公 克，7.46 毫 莫 耳)與 碳 酸 鉀 (3.12 公 克，22.4 毫 莫 耳)之 混 合 物 以 苯 甲 基 溴 (1.78 毫 升，14.9 毫 莫 耳)處 理 且 在 回 流 下 攪 拌 3 小 時。將 混 合 物 在 真 空 中 濃 縮，添 加 乙 酸 乙 酯 (100 毫 升)且 將 混 合 物 以 水 (2 × 50 毫 升)及 氯 化 鈉 飽 和 水 溶 液 (50 毫 升)清 洗。將 有 機 層 經 硫 酸 鎂 乾 燥 且 在 真 空 中 濃 縮。經 由 矽 膠 層 析 術 純 化 (梯 度：庚 烷 中 的 0% 至 15% 之 乙 酸 乙

酯)，以供給成爲無色油的標題化合物。產量：1.64 公克，7.23 毫莫耳，97%。GCMS m/z 228(M^+)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08(s, 2H), 5.33(dd, $J=11.1, 1.0$ Hz, 1H), 5.76(dd, $J=17.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.85-6.95(m, 2H), 7.11(ddd, $J=17.8, 11.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.23(dd, $J=9.4, 2.9$ Hz, 1H), 7.33-7.48(m, 5H)。

步驟 3：3-[2-(苯甲氧基)-5-氟苯基]-2,2-二氫環丁酮(C18)之合成法。將鋅-銅偶(1.71 公克，13.1 毫莫耳)添加至二乙醚(15 毫升)中的苯甲基 2-乙烯基-4-氟苯醚(C17)(1.0 公克，4.38 毫莫耳)之溶液中。將二乙醚(5 毫升)中的磷醯氯(446 微升，4.82 毫莫耳)與三氯乙醯基氯(978 微升，8.76 毫莫耳)之混合物逐滴添加至此混合物中。將混合物在 40℃ 下攪拌 2 小時，冷卻至室溫且再攪拌 18 小時。將溶液經由矽藻土過濾，將濾液以水(2 × 100 毫升)及氯化鈉飽和水溶液(100 毫升)清洗，經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮，以供應成爲無色油的標題化合物。產量：1.4 公克，4.13 毫莫耳，94%。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.57(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=18.0, 10.5$ Hz, 1H), 3.65(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=18.0, 9.4$ Hz, 1H), 4.49(dd, $J=10.1, 9.8$ Hz, 1H), 5.14(AB 四重峰, $J_{AB}=12.0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=12.2$ Hz, 2H), 6.91-6.95(m, 2H), 7.01(ddd, $J=9.0, 7.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.32-7.44(m, 3H), 7.45-7.49(m, 2H)。

步驟 4：3-[2-(苯甲氧基)-5-氟苯基]環丁酮(C19)之合成法。將乙酸(25 毫升)中的 3-[2-(苯甲氧基)-5-氟苯基]-

2,2-二氯環丁酮(C18)(1.4 公克, 4.14 毫莫耳)與鋅粉(1.08 公克, 16.5 毫莫耳)之混合物在室溫下攪拌 2 小時且接著在 100℃ 下攪拌 1.25 小時。將混合物經由矽藻土過濾, 將濾液以水(50 毫升)及氯化鈉飽和水溶液(50 毫升)清洗, 經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 庚烷中的 0% 至 30% 之乙酸乙酯), 以供給成為無色油的標題化合物。產量: 674 毫克, 2.49 毫莫耳, 60%。LCMS m/z 179.4 $[M-(C_7H_7)]$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.22-3.31(m, 2H), 3.36-3.46(m, 2H), 3.75-3.85(m, 1H), 5.08(s, 2H), 6.87-6.95(m, 2H), 6.99(dd, $J=9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.33-7.44(m, 5H)。

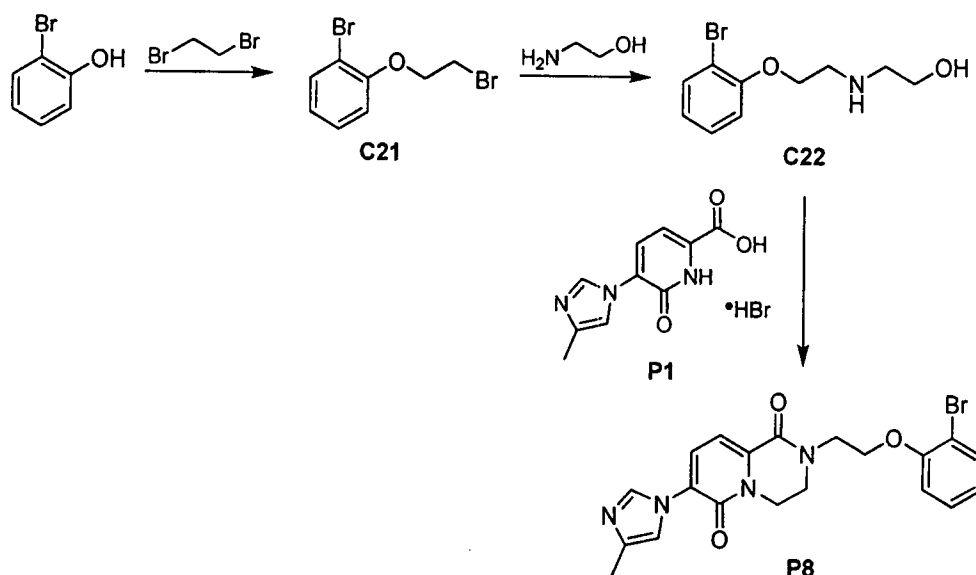
步驟 5: 苯甲基 2-(3,3-二氟環丁基)-4-氟苯醚(C20)之合成法。將冷卻至 -78℃ 之二氯甲烷(20 毫升)中的 3-[2-(苯甲氧基)-5-氟苯基]環丁酮(C19)(600 毫克, 2.22 毫莫耳)之溶液以(二乙胺基)三氟化硫(753 毫克, 4.44 毫莫耳)處理 5 分鐘的時間。將混合物在 -78℃ 下攪拌 30 分鐘, 在此時容許其溫熱至室溫且持續攪拌 16 小時。將混合物冷卻至 -78℃ 且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(10 毫升)。容許混合物溫熱至室溫且添加額外的碳酸氫鈉飽和水溶液(50 毫升), 接著以二氯甲烷(2×50 毫升)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(50 毫升)清洗, 經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 庚烷中的 0% 至 25% 之乙酸乙酯), 以供給成為無色油的所欲標題化合物。產量: 315 毫克, 108 毫莫耳, 48%。GCMS m/z

292(M^+)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.58-2.73(m, 2H), 2.90-3.03(m, 2H), 3.53-3.64(m, 1H), 5.06(s, 2H), 6.83-6.94(m, 3H), 7.34-7.45(m, 5H)。

步驟 6：2-(3,3-二氟環丁基)-4-氟酚(P7)之合成法。
將乙醇(15 毫升)中的苯甲基 2-(3,3-二氟環丁基)-4-氟苯醚(C20)(60 毫克, 0.20 毫莫耳)之混合物以鈀(50 毫克, 0.47 毫莫耳)處理且在室溫下於帕爾氫化器上(50 psi)搖動 2 小時。將混合物經由矽藻土過濾且在真空中濃縮, 以供應成為黃色油的標題化合物。產量：20 毫克, 0.065 毫莫耳, 100%。GCMS m/z 202(M^+)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.60-2.78(m, 2H), 2.92-3.07(m, 2H), 3.46-3.58(m, 1H), 6.61-6.95(m, 3H)。

製備作用 8

2-[2-(2-溴苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(P8)



步驟 1：1-溴-2-(2-溴乙氧基)苯(C21)之合成法。將乙腈(50 毫升)中的 2-溴酚(3.50 公克，20.23 毫莫耳)、1,2-二溴乙烷(19.00 公克，101 毫莫耳)及碳酸鉀(7.06 公克，2.92 毫莫耳)之懸浮液加熱至 80℃。在加熱隔夜之後，將反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋且以水及氯化鈉飽和水溶液清洗。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且將濾液在真空中濃縮，以供應成為澄清油的標題化合物。產量：6.36 公克，100%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 3.69(dd, J=6.6, 6.4 Hz, 2H), 4.35(dd, J=6.7, 6.4 Hz, 2H), 6.87-6.94(m, 2H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.56(dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H)。

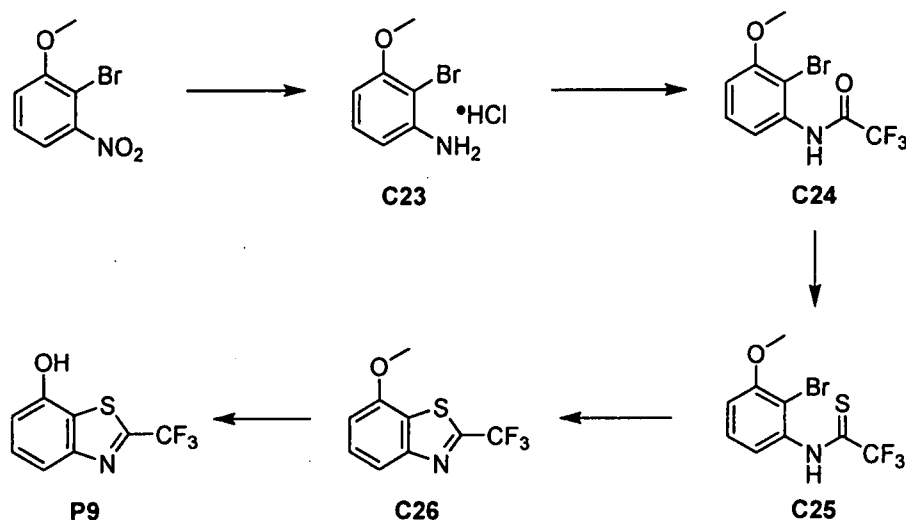
步驟 2：2-{[2-(2-溴苯氧基)乙基]胺基}乙醇(C22)之合成法。將 2-丙醇(50 毫升)中的 1-溴-2-(2-溴乙氧基)苯(C21)(5.66 公克，20.22 毫莫耳)及 2-胺基乙醇(12.30 公克，202 毫莫耳)之溶液加熱至 80 °C。在加熱隔夜之後，將反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解在二氯乙烷且以碳酸氫鈉飽和水溶液及水清洗。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且將濾液在真空中濃縮，以供應成為黃色澄清油的標題化合物。產量：5.12 公克，20.18 毫莫耳，97%。LCMS m/z 259.9(M+1)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.88(dd, J=5.3, 5.1 Hz, 2H), 3.08(dd, J=5.1, 5.1 Hz, 2H), 3.67(dd, J=5.3, 5.3 Hz, 2H), 4.14(dd, J=5.1, 5.1 Hz, 2H), 6.85(ddd, J=7.6, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.91(dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.26(ddd, J=8.2, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54(dd,

$J=8.0, 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H})$ 。

步驟 3：2-[2-(2-溴苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(P8)之合成法。將二氯甲烷(50 毫升)中的化合物 P1(1.5 公克, 5.0 毫莫耳)、2-{[2-(2-溴苯氧基)乙基]胺基}乙醇(C22)(1.95 公克, 7.5 毫莫耳)、六氟磷酸 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗(HATU, 6.46 公克, 12 毫莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(3.5 公克, 27 毫莫耳)之混合物攪拌 24 小時。將反應倒入水中且將水相以二氯甲烷(2×100 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以乙酸乙酯(10 毫升)處理, 過濾且將所收集的固體以乙酸乙酯清洗, 以供應成為黃色固體的標題化合物。產量: 1.5 公克, 3.4 毫莫耳, 68%。LCMS m/z 442.9(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.15(s, 3H), 3.88-3.96(m, 4H), 4.24-4.30(m, 4H), 6.90(dd, $J=8, 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.08(d, $J=7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.15(br d, $J=8 \text{ Hz}$, 1H), 7.34(dd, $J=8, 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.40(br s, 1H), 7.58(br d, $J=8 \text{ Hz}$, 1H), 7.78(d, $J=7.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.25(s, 1H)。

製備作用 9

2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑-7-醇(P9)



步驟 1：2-溴-3-甲氧基苯胺 (C23) 之合成法。將鐵 (1.94 公克，34 毫莫耳) 添加至乙醇 (18 毫升) 及濃縮氫氟酸 (1 毫升) 中的 2-溴-1-甲氧基-3-硝苯 (2.50 公克，10.77 毫莫耳) 之溶液中且將反應在回流下加熱 1.5 小時。將混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且在真空中濃縮，以供應成為固體的標題化合物。產量：2.57 公克，10.77 毫莫耳，100%。LCMS m/z 202.1 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.77 (s, 3H), 6.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H)。

步驟 2：N-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (C24) 之合成法。將三氟乙酸酐 (3.0 毫升，22 毫莫耳) 添加至 -78°C 下在二氯甲烷 (30 毫升) 中的 2-溴-3-甲氧基苯胺 (C23) (2.57 公克，10.77 毫莫耳) 及三乙胺 (4.51 毫升，32.3 毫莫耳) 之溶液中。容許反應溫熱至室溫且持續攪拌 18 小時，在此時將混合物倒入水 (40 毫升) 中且以二氯甲烷 (2×20 毫升) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中

濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度：己烷中的 0% 至 30% 之甲基第三丁醚)，以供給成爲無色固體的標題化合物。產量：2.97 公克，9.96 毫莫耳，92%。GCMS m/z 297, 299(M^+)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94(s, 3H), 6.81(dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.35(dd, $J=8.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.97(dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.59(br s, 1H)。

步驟 3：N-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙烷硫醯胺(C25)之合成法。將 1,4-二噁烷(13 毫升)中的 N-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(C24)(776 毫克，2.6 毫莫耳)及勞森氏(Lawesson's)試劑(1.07 公克，2.6 毫莫耳)之溶液加熱至 135℃ 隔夜。將混合物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度：0% 至 20% 之庚烷中的乙酸乙酯)，以供給成爲油的標題化合物。產量：839 毫克，2.60 毫莫耳，定量值。LCMS m/z 314.0($M+1$)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95(s, 3H), 6.92(dd, $J=8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.39(dd, $J=8.4, 8.3$ Hz, 1H), 8.28(dd, $J=8.2, 0.8$ Hz, 1H), 9.75(br s, 1H)。

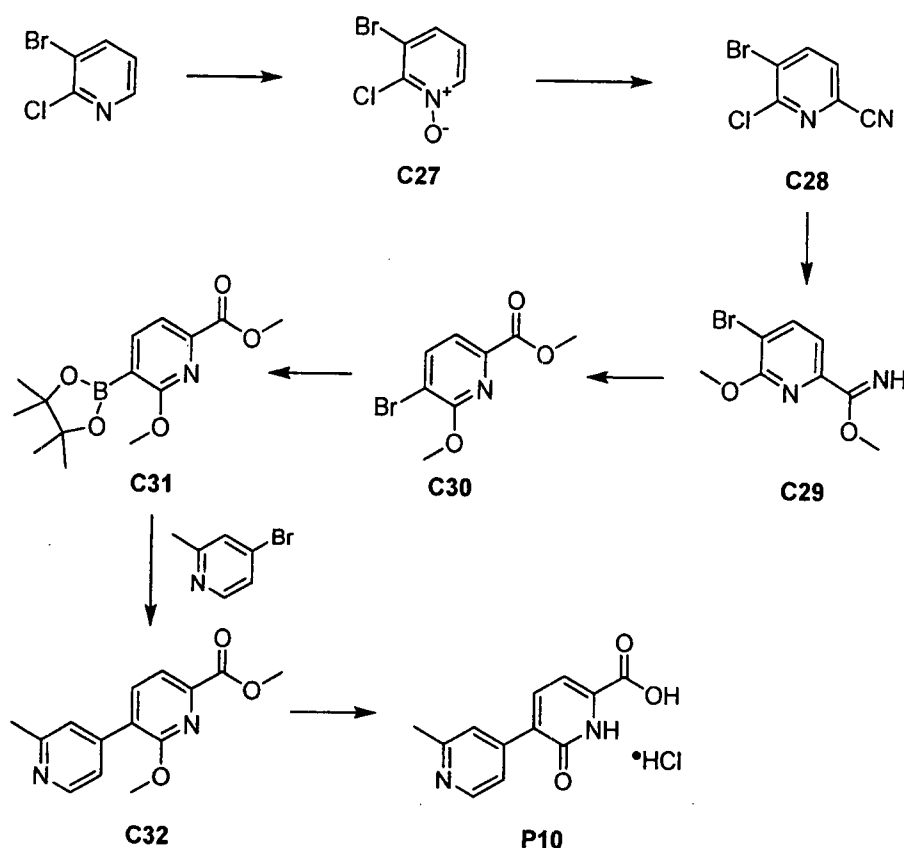
步驟 4：7-甲氧基-2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑(C26)之合成法。將 1,10-啡啉(88.4 毫克，0.48 毫莫耳)、碳酸鉍(1.55 公克，4.76 毫莫耳)及碘化銅(45.3 毫克，0.24 毫莫耳)添加至 1,2-二甲氧基乙烷(11.9 毫升)中的 N-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙烷硫醯胺(C25)(748 毫克，2.38 毫莫耳)之溶液中。將氮氣起泡流經反應 30 分鐘且將反應加熱至 80℃ 經 48 小時。將混合物冷卻至室溫，過濾且在

真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度：己烷中的 0% 至 30% 之二乙醚)，以供給成爲無色固體的標題化合物。產量：398 毫克，1.71 毫莫耳，72%。GCMS m/z 233(M^+)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03(s, 3H), 6.97(br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56(dd, $J=8.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.82(dd, $J=8.3, 0.6$ Hz, 1H)。

步驟 5：2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑-7-醇(P9)之合成法。將二氯甲烷(10 毫升)中的 7-甲氧基-2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑(C26)(398 毫克，1.71 毫莫耳)之溶液在 $-78^\circ C$ 下以三溴化硼(在二氯甲烷中的 1 M, 3.41 毫升，3.41 毫莫耳)處理，溫熱至室溫且攪拌 18 小時。將甲醇(3.0 毫升)添加至 $-78^\circ C$ 下的混合物中且將混合物溫熱至室溫。添加水(30 毫升)且將混合物以二氯甲烷(2×10 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度：庚烷中的 0% 至 20% 之甲基第三丁醚)，以供給成爲無色固體的標題化合物。產量：251 毫克，1.15 毫莫耳，67%。GCMS m/z 219(M^+)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.44(br s, 1H), 6.95(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.47(dd, $J=8.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.82(d, $J=8.2$ Hz, 1H)。

製備作用 10

2'-甲基-2-酮基-1,2-二氫-3,4'-雙吡啶-6-羧酸鹽酸鹽(P10)



步驟 1：3-溴-2-氯吡啶 1-氧化物 (C27) 之合成法。將 1,2-二氯乙烷 (600 毫升) 中的 3-溴-2-氯吡啶 (50 公克，0.26 莫耳) 及 3-氯過氧苯甲酸 (以水成為 70-75% 濕性；67.3 公克，0.39 莫耳) 之溶液在回流下加熱 7 小時。接著將反應在減壓下濃縮成約 200 毫升體積且以矽膠上的層析術純化 (梯度：庚烷中的 80% 至 100% 之乙酸乙酯，接著以 5% 至 10% 之乙酸乙酯中的甲醇)，得到成為棕色固體的標題化合物。產量：32.9 公克，0.158 莫耳，61%。LCMS m/z 210.0 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (dd, $J=7.8$, 6.9 Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)。

步驟 2：5-溴-6-氯吡啶-2-甲腈 (C28) 之合成法。三甲

基甲矽烷基氰化物(19 毫升, 0.15 莫耳)添加至乙腈(400 毫升)中的 3-溴-2-氯吡啶 1-氧化物(C27)(31.6 公克, 0.152 莫耳)及三乙胺(63.4 毫升, 0.46 莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物加熱至 50 °C 經 2 小時。接著將其冷卻至室溫且添加額外的三甲基甲矽烷基氰化物(19 毫升, 0.15 莫耳)。將反應混合物在 50°C 下加熱 1.5 小時之後, 添加最後部分的三甲基甲矽烷基氰化物(28.5 毫升, 0.23 莫耳)且將反應在回流下加熱 3 天。在以二氯甲烷(2 公升)稀釋之後, 將反應以碳酸氫鈉飽和水溶液(800 毫升)及接著以水(1 公升)清洗, 經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 庚烷中的 20% 至 25% 之乙酸乙酯), 以供給成為黃色固體的標題化合物。產量: 14.92 公克, 68.6 毫莫耳, 45%。

將反應亦使用醯化劑(二甲基胺甲醯基氯)進行。將二氯甲烷(23 毫升)中的二甲基胺甲醯基氯(12.9 毫升, 0.14 莫耳)逐滴添加至二氯甲烷(200 毫升)中的 3-溴-2-氯吡啶 1-氧化物(C27)(11.23 公克, 53.9 毫莫耳)及三甲基甲矽烷基氰化物(17.5 毫升, 0.14 莫耳)之攪拌溶液中。將反應混合物在回流下加熱 3 天, 接著以二氯甲烷(450 毫升)稀釋且以碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 200 毫升)及接著以水(200 毫升)清洗, 經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 庚烷中的 15% 至 20% 之乙酸乙酯), 以提供成為灰白色固體的標題化合物(受到二甲基胺甲醯基氰化物的污染)(12.73 公克, 100%)。雜質係藉由氫氧化

鈉水溶液 (2 N) 的重複清洗及在矽膠上的第二次層析術而減少。雖然雜質無法完全移除，但是以此材料用於下一步驟中卻沒有任何有害的影響。產量：7.83 公克，36.0 毫莫耳，67%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.8 Hz, 1H)。

步驟 3：5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧醯亞胺酸甲酯 (C29) 之合成法。將氫化鈉 (在礦物油中的 60% 分散液，3.57 公克，93.8 毫莫耳) 經 20 分鐘分批添加至氬氣下在四氫呋喃 (123 毫升) 中的甲醇 (7.1 毫升) 之攪拌溶液中；接著將反應再攪拌 55 分鐘。接著逐滴添加在四氫呋喃 (71 毫升) 中的 5-溴-6-氯吡啶-2-甲腈 (C28) (8.16 公克，37.5 毫莫耳) 之溶液中且將反應混合物攪拌 18 小時。在以氯化銨飽和水溶液 (200 毫升) 中止之後，將混合物以乙酸乙酯 (2 × 400 毫升) 萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液 (200 毫升) 清洗，經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮，得到成為橘色固體的粗標題化合物 (9.42 公克，定量)，以未進一步純化的產物用於下一步驟中，因為發現其在矽膠上不穩定。LCMS m/z 247.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.99 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.8 Hz, 1H)。

步驟 4：5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯 (C30) 之合成法。將甲醇 (66 毫升) 及濃縮氫氯酸 (6.6 毫升) 中的 5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧醯亞胺酸甲酯 (C29) (9.42 公克，38.4 毫莫耳) 之攪拌溶液在回流下加熱 18 小時。將反應在減壓

下濃縮至乾燥。將所得固體溶解在二氯甲烷(500 毫升)中且以碳酸氫鈉飽和水溶液(250 毫升)清洗。將水相以二氯甲烷(200 毫升)萃取且將合併的有機物以水(250 毫升)及氯化鈉飽和水溶液(250 毫升)清洗，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮，以提供標題化合物。將反應以額外的材料(1.65 公克，6.73 毫莫耳)重複，以類似的方式整理，與第一反應合併且以矽膠層析術純化(溶析液：庚烷中的 10% 之乙酸乙酯)，以提供成為黃色固體的標題化合物。產量：4.48 公克，18.2 毫莫耳，40%。LCMS m/z 246.1(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.97(s, 3H), 4.11(s, 3H), 7.59(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.93(d, $J=7.8$ Hz, 1H)。

步驟 5：6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼環戊烷-2-基)吡啶-2-羧酸甲酯(C31)之合成法。將[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)與二氯甲烷(740 毫克，0.91 毫莫耳)之複合物以一份添加至室溫及氬氣下在二噁烷(150 毫升)中之 5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧酸鉀酯(C30)(7.42 公克，30.2 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼環戊烷(9.19 公克，36.2 毫莫耳)與乙酸鉀(8.88 公克，90.5 毫莫耳)之脫氣混合物中且將反應在 100 °C 下加熱 18 小時。將混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，以乙酸乙酯(400 毫升)清洗且在真空中濃縮。以矽膠層析術(梯度：庚烷中的 15% 至 35% 之乙酸乙酯)供給成為無色油的標題化合物，其在靜置時固化，以形成白色結晶固體。產量：7.14 公克，24.4 毫莫耳，81%。LCMS

m/z 212.1(M, 就硼酸 +1 而言)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.37(s, 12H), 3.97(s, 3H), 4.06(s, 3H), 7.67(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.09(d, $J=7.3$ Hz, 1H)。從純化亦獲得第二收成材料(1.13 公克, 13%)；此材料以 NMR 分析含有少量雜質。

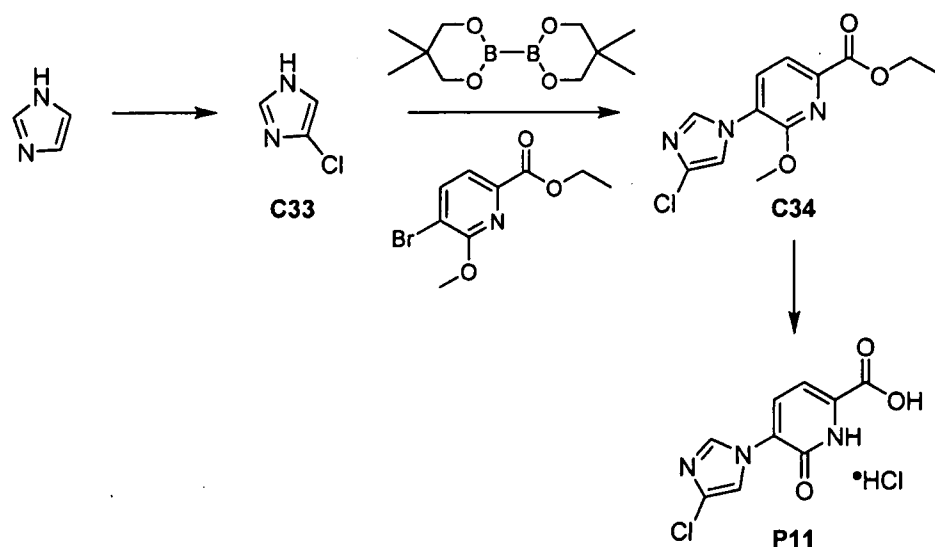
步驟 6：2-甲氧基-2'-甲基-3,4'-雙吡啶-6-羧酸甲酯(C32)之合成法。將脫氣之 1,2-二甲氧基乙烷(60 毫升)及水(0.5 毫升)添加至裝入 4-溴-2-甲基吡啶(1.20 公克, 6.98 毫莫耳)、6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼環戊烷-2-基)吡啶-2-羧酸甲酯(C31)(3.07 公克, 10.5 毫莫耳)、磷酸鉀(4.44 公克, 20.9 毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.81 公克, 0.70 毫莫耳)之燒瓶中。將混合物加熱至 80 °C 經 18 小時, 接著冷卻至室溫且在真空中濃縮。以矽膠層析術(溶析液: 乙酸乙酯)提供固體, 將其以 1:5 之乙酸乙酯與庚烷之混合物濕磨兩次, 以提供成為白色固體的標題化合物。產量: 1.68 公克, 6.50 毫莫耳, 93%。LCMS m/z 259.1(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.63(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.09(s, 3H), 7.32(br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.36(br s, 1H), 7.79(AB 四重峰, $J_{AB}=7.3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=24.1$ Hz, 2H), 8.57(d, $J=5.0$ Hz, 1H)。

步驟 7：2'-甲基-2-酮基-1,2-二氫-3,4'-雙吡啶-6-羧酸鹽酸鹽(P10)之合成法。將 2-甲氧基-2'-甲基-3,4'-雙吡啶-6-羧酸甲酯(C32)(1.25 公克, 4.84 毫莫耳)溶解在二噁烷(40 毫升)及水性氫氯酸(37%, 40 毫升)中且加熱至回流 18 小時。將反應冷卻且濃縮至乾燥, 與甲苯及甲醇共沸

且再濃縮至乾燥。重複此過程兩次且將所得固體以 1 : 2 : 0.5 之乙酸乙酯/庚烷/甲醇之混合物濕磨三次，得到成為黃色固體的標題化合物。產量：1.30 公克，4.87 毫莫耳，定量值。LCMS m/z 231.1(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.76(s, 3H), 7.08(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.24(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.31-8.38(m, 2H), 8.76(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 12.2(v br s, 1H)。

製備作用 11

4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸鹽酸鹽(P11)



步驟 1：4-氯-1H-咪唑(C33)之合成法。將 N,N-二甲基甲醯胺(總溶劑，160 毫升)中的 N-氯琥珀醯亞胺(25 公克，190 毫莫耳)之溶液逐滴添加至(超過 4 小時)0℃ 下之 N,N-二甲基甲醯胺中的 1H-咪唑(22.1 公克，324 毫莫耳)之溶液中。將反應在 0℃ 下攪拌 1 小時，在此時在 0℃ 下添加水(200 毫升)。將混合物以乙酸乙酯(3 × 50 毫升)萃

取且將合併的有機層在真空中濃縮。使用超臨界流體層析術進行純化(管柱：Princeton Cyano，5 微米；溶析液：15：85 之甲醇/二氧化碳)。將所得材料使用矽膠層析術再純化(移動相 A：乙酸乙酯；移動相 B：[在二氯甲烷中的 20% (在甲醇中的 2 M 氨)]：梯度：0% 至 10% 之 B)，以供應成為白色固體的標題化合物。產量：2.45 公克，23.9 毫莫耳，12%。GCMS m/z 102, 104(M^+)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.57(br s, 1H), 11.3(v br s, 1H)。

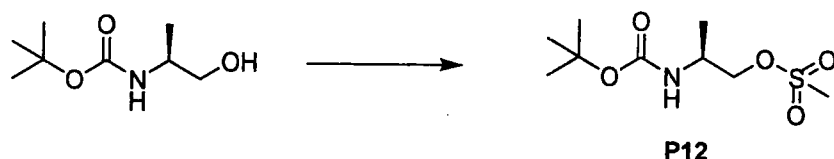
步驟 2：4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-6-甲氧基吡啶-2-羧酸乙酯(C34)之合成法。將 1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)-二氯甲烷複合物(49.8 毫克，0.068 毫莫耳)添加至 1,4-二噁烷(8 毫升)中的 5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧酸乙酯(以類似於製備作用 10 中之 5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯(C30)而製得；254 毫克，0.97 毫莫耳)、5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼氫烷(264 毫克，1.17 毫莫耳)及乙酸鉀(293 毫克，2.92 毫莫耳)之溶液中。將反應在 85℃ 下攪拌 6 小時，在此時容許其冷卻至室溫。添加二氯甲烷且將所得混合物以碳酸氫鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮，以供給中間物 5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環戊烷-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-羧酸乙酯。將 4-氯-1H-咪唑(C33)(100 毫克，0.97 毫莫耳)及銅(I)氧化物(14 毫克，0.098 毫莫耳)添加至甲醇(50 毫升)中的 5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼環戊烷-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-羧

酸乙酯(粗)之溶液中且將反應在周圍溫度下攪拌隔夜。將混合物加熱至 50 °C 經 2 小時且添加額外的銅(I)氧化物(14 毫克, 0.098 毫莫耳)。將反應加熱至回流 2 小時且接著經由矽藻土過濾。將矽藻土墊以甲醇清洗且將合併的濾液與清液在真空中濃縮。經由矽膠層析術進行兩次純化(梯度: 庚烷中的 0% 至 50% 之乙酸乙酯, 接著庚烷中的 0% 至 40% 之乙酸乙酯), 以供給成為白色固體的標題化合物。產量: 29.3 毫克, 0.104 毫莫耳, 11%。LCMS m/z 282.1(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.44(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.14(s, 3H), 4.46(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.24(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.67(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.82-7.83(m, 1H), 7.84(d, $J=7.8$ Hz, 1H)。

步驟 3: 4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸鹽酸鹽(P11)之合成法。將濃縮氫氯酸添加至乙酸(0.5 毫升)中的 4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-6-甲氧基吡啶-2-羧酸酯(C34)(20.9 毫克, 0.074 毫莫耳)之溶液中且將反應在 95°C 下攪拌 18 小時。在真空中移除溶劑, 以供給成為白色固體的標題化合物。產量: 20.4 毫克, 0.074 毫莫耳, 100%。LCMS m/z 240.3(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.19(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.94-7.98(m, 2H), 9.01-9.05(m, 1H)。

製備作用 12

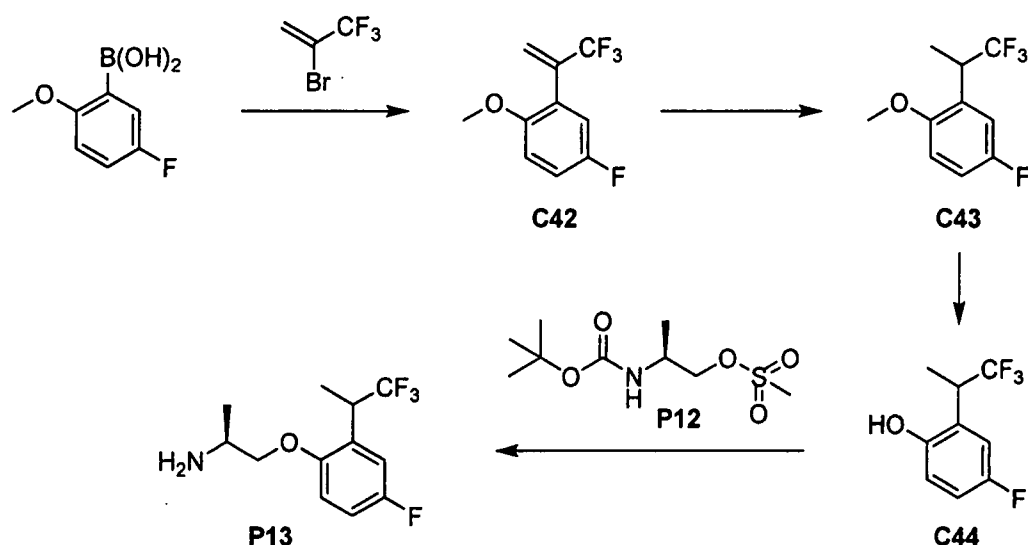
甲烷磺酸(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酯(P12)



將甲烷磺醯氯(13.2 毫升，170 毫莫耳)添加至 0℃下在二氯甲烷(350 毫升)中的[(2S)-1-羟基丙-2-基]胺基甲酸第三丁酯(28.4 公克，162 毫莫耳)及三乙胺(27 毫升，190 毫莫耳)之溶液中且容許反應混合物攪拌 30 分鐘。將氯化銨水溶液添加至反應混合物中之後，將水層以二氯甲烷萃取且將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。將所得黏性白色固體以二乙醚(100 毫升)製成漿液，攪拌 10 分鐘且過濾，以供應成為白色固體的產物。產量：28.8 公克，114 毫莫耳，70%。將濾液在減壓下濃縮且從二乙醚再結晶(在結晶之前，將熱混合物經由矽藻土過濾)，以提供成為白色固體的額外產物。產量：11.66 公克，45.63 毫莫耳，合併產量為 98%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.24(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.45(s, 9H), 3.04(s, 3H), 3.91-4.04(br m, 1H), 4.16(dd, 一半的 ABX 圖案, J=10.1, 4.2 Hz, 1H), 4.19-4.28(br m, 1H), 4.62(br s, 1H)。

製備作用 13

(2S)-1-[4-氟-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯氧基]丙-2-胺
(P13)



步驟 1：4-氟-1-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯 (C42)之合成法。將二氯雙(三苯膦)鈹(II)(98%，530 毫克，0.74 毫莫耳)添加至四氫呋喃(100 毫升)及水(30 毫升)中的(5-氟-2-甲氧基苯基)硼酸(10.0 公克，58.8 毫莫耳)、2-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯(6.75 毫升，65.0 毫莫耳)與碳酸鉀(16.3 公克，118 毫莫耳)之混合物中且將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。將水層以二乙醚(100 毫升)萃取且將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮，同時維持浴溫度在 $<30^{\circ}\text{C}$ 以下。添加戊烷(200 毫升)，將混合物過濾且將濾液在減壓下濃縮；使殘餘物接受矽膠層析術(溶析液：戊烷)，以供應成為無色油的產物。產量：9.08 公克，41.2 毫莫耳，70%。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.80(s, 3H), 5.69-5.70(m, 1H), 6.12-6.13(m, 1H), 6.88(dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 6.98(br dd, $J=8.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.05(ddd, $J=9.0, 7.8, 3.1$ Hz, 1H)。

步驟 2：4-氟-1-甲氧基-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯 (C43)

之合成法。將 4-氟-1-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯(C42)(82 公克, 370 毫莫耳)分成四批; 將各批溶解在甲醇(200 毫升)中, 以 10% 鈀/碳(1 公克, 10 毫莫耳)處理且在 50 psi 下氫化 15 分鐘。在經由矽藻土小心過濾及以甲醇沖洗濾墊之後, 將四份濾液合併且在真空中濃縮, 保持浴溫度在 $<25^{\circ}\text{C}$ 下。將殘餘物溶解在二氯甲烷, 經由矽藻土過濾且在減壓下濃縮, 以提供成為淺黃色油的產物。產量: 71.0 公克, 320 毫莫耳, 86%。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.42(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 4.06-4.19(m, 1H), 6.84(dd, $J=9.0$ + 4.5 Hz, 1H), 6.98(ddd, $J=9.0$, 7.8, 3.1 Hz, 1H), 7.06-7.11(m, 1H)。

步驟 3: 4-氟-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)酚(C44)之合成法。將三溴化硼(19.1 毫升, 198 毫莫耳)添加至 -78°C 下在二氯甲烷(400 毫升)中的 4-氟-1-甲氧基-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯(C43)(20.0 公克, 90.0 毫莫耳)之溶液中。移除冷卻浴且容許反應混合物經 66 小時溫熱至室溫。接著將其在冰浴中冷卻且以水(50 毫升)逐滴處理, 同時排放至水性碳酸鉀收集液中。當劇烈反應平息時, 添加額外的水(300 毫升)且將混合物攪拌, 直到所有的固體溶解為止。將水層以二氯甲烷(200 毫升)萃取, 將合併的有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 同時保持水浴介於 23°C 與 35°C 之間。獲得成為油的產物, 其含有一些以 ^1H NMR 評定的雜質; 使用未另外純化的該產物。產量: 20.6 公克, 推定為定量。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), 僅產物

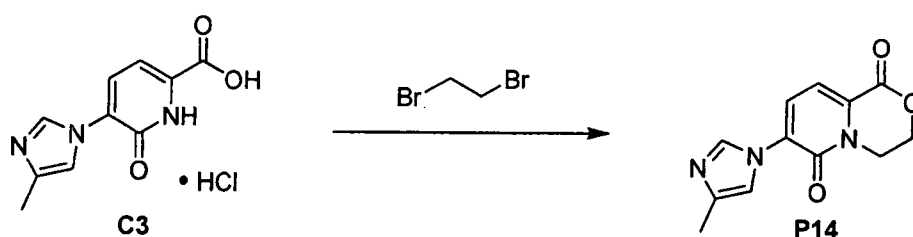
峰： δ 1.45(d, $J=7.4$ Hz, 3H), 3.98-4.12(m, 1H), 6.74(dd, $J=8.8$, 4.5 Hz, 1H), 6.85-6.91(m, 1H), 7.04-7.09(m, 1H)。

步驟 4：(2S)-1-[4-氟-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯氧基]丙-2-胺(P13)之合成法。將碳酸鉍(28.6 公克, 87.8 毫莫耳)添加至 N,N-二甲基甲醯胺(60 毫升)中的粗 4-氟-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)酚(C44)(6.00 公克, 28.8 毫莫耳)之溶液中。在添加甲烷磺酸(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酯(P12)(7.5 公克, 29.6 毫莫耳)之後, 將反應混合物在 60 °C 之油浴中加熱 30 分鐘, 接著以額外的 P12(7.5 公克, 29.6 毫莫耳)處理且加熱 18 小時。在此時, 容許反應混合物冷卻至室溫, 以水(500 毫升)稀釋且以二乙醚(3 × 150 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。將所得材料(11.23 公克)溶解在二氯甲烷(200 毫升)中; 添加三氟乙酸(40 毫升)且將反應混合物攪拌 1 小時。在真空中移除溶劑之後, 將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且以碳酸氫鈉飽和水溶液及氯化鈉飽和水溶液清洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮。使用矽膠層析術純化(溶析液: 庚烷中的 75% 之乙酸乙酯, 接著乙酸乙酯, 接著乙酸乙酯中的 10% 之甲醇)以供給成為約 1:1 之兩種非鏡像異構物之混合物的產物, 如以 ^1H NMR 所評定。產量: 5.44 公克, 20.5 毫莫耳, 71%。LCMS m/z 266.1(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ [1.31(d, $J=6.6$ Hz) 與 1.32(d, $J=6.6$ Hz), 共 3H], 1.41(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.50-3.59(m, 1H), 3.82-4.22(m, 3H), 6.79-6.84(m, 1H),

6.92-6.98(m, 1H), 7.05-7.11(m, 1H)。亦獲得富含較高的 R_f 之非鏡像異構物之材料(1.10 公克, 4.15 毫莫耳, 14%)及富含較低的 R_f 之非鏡像異構物之材料(324 毫克, 1.22 毫莫耳, 4%)。

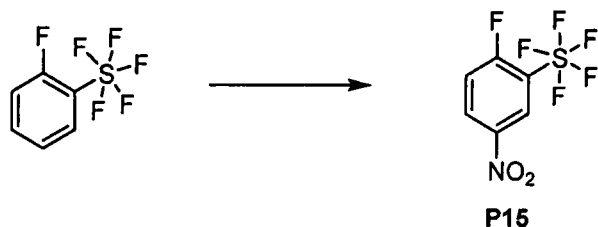
製備作用 14

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫吡啶並[2,1-c][1,4]嘔咩-1,6-二酮(P14)



將 N,N-二甲基甲醯胺(850 毫升)添加至 5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸鹽酸鹽(C3)(65 公克, 250 毫莫耳)、1,2-二溴乙烷(52.5 公克, 280 毫莫耳)與碳酸鉀(124 公克, 381 毫莫耳)之混合物中且將反應混合物加熱至 90°C 經 6 小時。在容許反應冷卻至室溫之後, 將混合物經由矽藻土過濾且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物溶解在二氯甲烷(500 毫升)中, 以氯化鈉飽和水溶液(100 毫升)清洗, 以水(50 毫升)清洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。將所得固體以乙腈清洗, 以提供產物。產量: 46.5 公克, 190 毫莫耳, 76%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.30(d, J=0.8 Hz, 3H), 4.38-4.42(m, 2H), 4.66-4.70(m, 2H), 7.15-7.17(m, 1H), 7.43(AB 四重峰, J_{AB}=7.7 Hz, Δν_{AB}=33.4 Hz, 2H), 8.33(d, J=1.4 Hz, 1H)。

製備作用 15

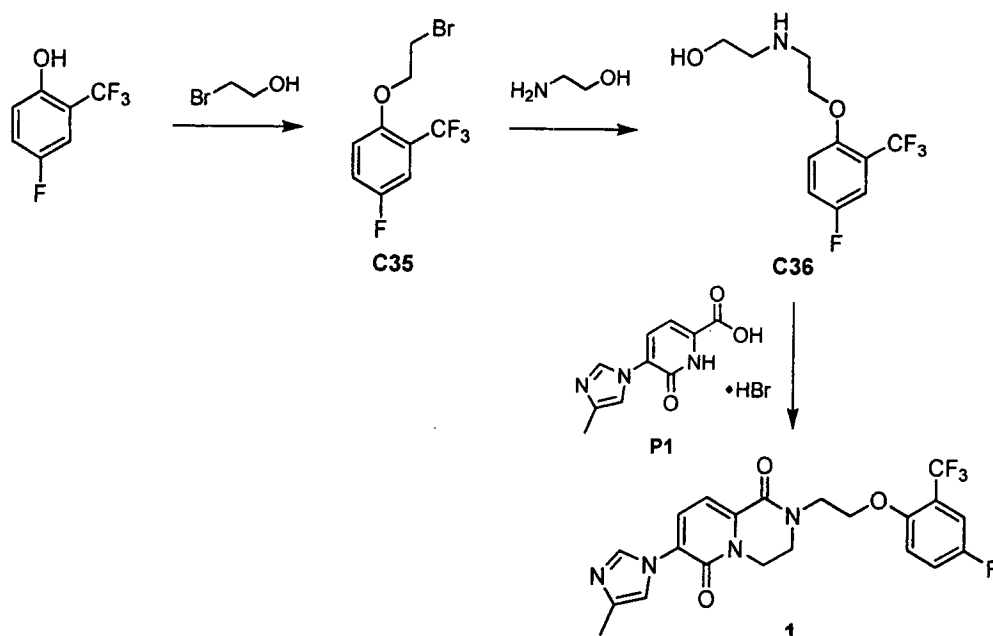
1-氟-4-硝基-2-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯 (P15)

將 1-氟-2-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯 (2.00 公克，9.00 毫莫耳)與硫酸 (4 毫升)之混合物在冰浴中冷卻。將硝酸 (4 毫升)添加至反應混合物中；在 5 分鐘之後，移除冷卻浴且在室溫下繼續攪拌 3 小時。接著將反應混合物倒入冰 (150 毫升)中且所得混合物以二乙醚 (2 × 75 毫升)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以提供油。在添加晶種之後，獲得成為固體的產物。產量：1.99 公克，7.45 毫莫耳，83 %。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (br dd, J=10, 9 Hz, 1H), 8.46 (br ddd, J=9.1, 3, 3 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1H)。

實例

實例 1

2-{2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮 (1)



步驟 1：1-(2-溴乙氧基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯 (C35) 之合成法。將四氫呋喃 (20 毫升) 中的 4-氟-2-(三氟甲基) 酚 (1.05 公克，5.83 毫莫耳)、2-溴乙醇 (0.62 毫升，8.7 毫莫耳) 與三苯膦 (2.29 公克，8.73 毫莫耳) 之混合物攪拌 5 分鐘。接著經 20 分鐘逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯 (94%，1.84 毫升，8.71 毫莫耳) 且將反應在室溫下攪拌 16 小時。添加水 (50 毫升) 且將混合物以二氯甲烷 (2 × 75 毫升) 萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液 (50 毫升) 清洗，經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化 (梯度：庚烷中的 0% 至 10% 之乙酸乙酯)，以供給成為白色固體的標題化合物。產量：600 毫克，2.09 毫莫耳，36%。GCMS m/z 286。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (dd, $J=6.6, 6.4$ Hz, 2H), 4.35 (dd, $J=6.5, 6.4$ Hz, 2H), 6.97 (br dd, $J=9.0, 4.1$ Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.32 (br dd, $J=8.3, 3.2$ Hz, 1H)。

步驟 2：2-({2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}胺基)

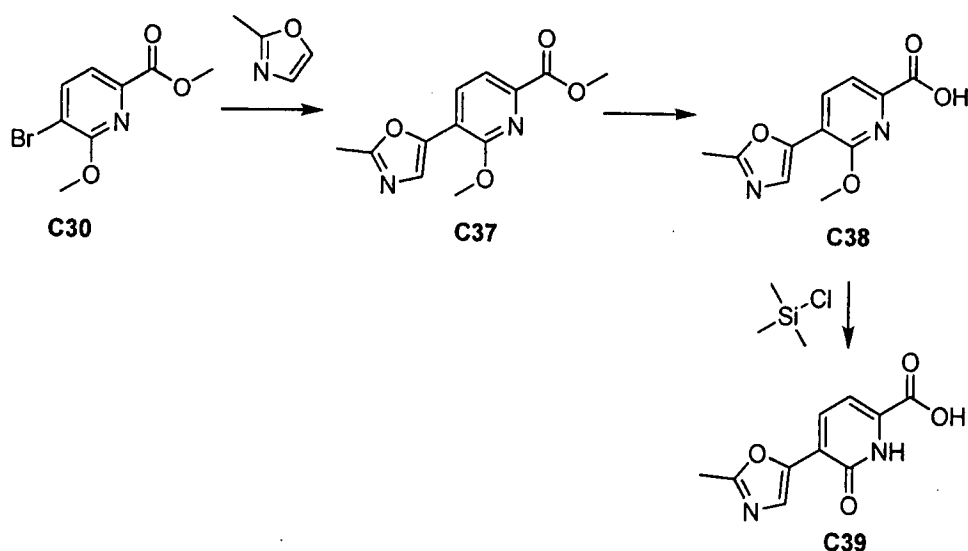
乙醇 (C36)之合成法。將 1-(2-溴乙氧基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯 (C35)(600 毫克, 2.09 毫莫耳)與 2-胺基乙醇(2.20 毫升, 52.4 毫莫耳)之混合物加熱至 80 °C 經 1.5 小時。容許反應冷卻至室溫, 以乙酸乙酯(75 毫升)稀釋且以氫氧化鈉水溶液清洗(1 N, 4 × 50 毫升)。將有機層經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮, 以提供成為白色固體的標題化合物。產量: 550 毫克, 2.06 毫莫耳, 99%。LCMS m/z 268.1(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 2.80(br dd, $J=5.5, 5.4$ Hz, 2H), 3.04(dd, $J=5.4, 5.2$ Hz, 2H), 3.68(br dd, $J=5.6, 5.4$ Hz, 2H), 4.20(dd, $J=5.3, 5.3$ Hz, 2H), 7.22(br dd, $J=8.8, 4.2$ Hz, 1H), 7.30-7.37(m, 2H)。

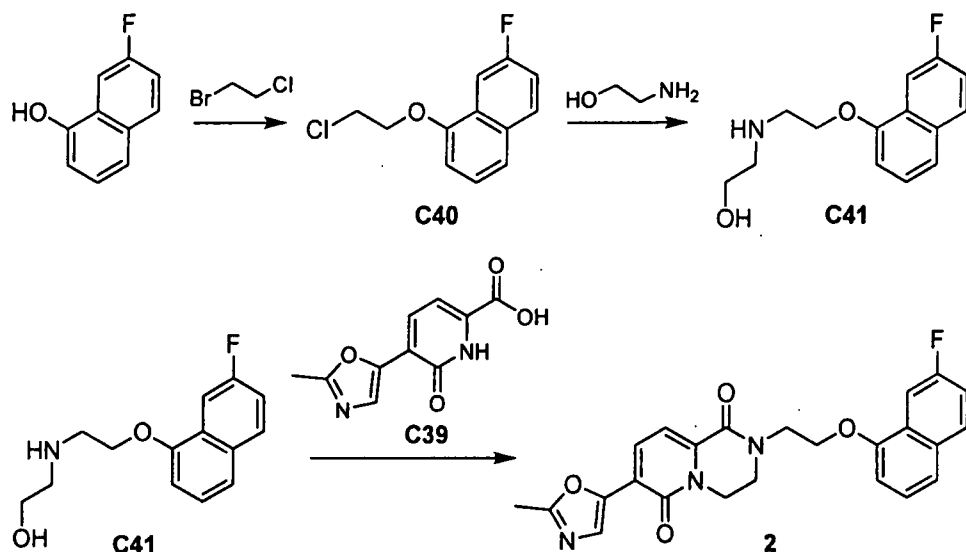
步驟 3: 2-{2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嘰-1,6-二酮(1)之合成法。將 5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸, 0.7 氫溴酸鹽(P1)(201 毫克, 0.729 毫莫耳)及 2-({2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}胺基)乙醇(C36)(214 毫克, 0.801 毫莫耳)與二氯甲烷(15 毫升)及 N,N-二異丙基乙胺(0.508 毫升, 2.92 毫莫耳)合併且將混合物在室溫下攪拌 5 分鐘。添加一份六氟磷酸 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗(HATU, 97%, 857 毫克, 2.19 毫莫耳)且將反應再攪拌 16 小時。添加水(50 毫升)且將混合物以二氯甲烷(3 × 50 毫升)萃取。將合併的有機層依序以碳酸氫鈉飽和水溶液(50 毫升)、水(50 毫升)及氯化鈉飽和水溶液(50 毫升)清洗, 接著經硫酸鎂乾燥且

在真空中濃縮。矽膠層析術進行兩次純化(梯度#1：二氯甲烷中的 0% 至 20% 之甲醇；梯度#2：乙酸乙酯中的 0% 至 70% 之 [10% 之 2 N 氨在甲醇中 / 90% 之乙酸乙酯])，以供應成為白色固體的標題化合物。產量：268 毫克，0.595 毫莫耳，82%。LCMS m/z 451.0 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.24 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 3.90-3.95 (m, 2H), 4.01 (dd, $J=5.1, 5.1$ Hz, 2H), 4.32-4.37 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)。

實例 2

2-{2-[(7-氟萘-1-基)氧基]乙基}-7-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嘧啶-1,6-二酮(2)





步驟 1: 5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸 (C39) 之合成法。

A: 6-甲氧基-5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)吡啶-2-羧酸甲酯 (C37) 之合成法。將 1,4-二噁烷 (11.6 毫升) 中的 2-甲基-1,3-噁唑 (2.41 公克, 29.0 毫莫耳)、5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯 (C30) (1.51 公克, 5.81 毫莫耳)、碳酸鉀 (細研磨, 2.41 公克, 17.4 毫莫耳) 與氯化烯丙基鉀二聚物 (224 毫克, 0.58 毫莫耳) 之混合物加熱至 100°C 隔夜。將混合物經由矽藻土過濾且將矽藻土墊以乙酸乙酯及接著以乙醇清洗。將合併的濾液與洗液在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化 (梯度: 庚烷中的 10% 至 100% 之乙酸乙酯), 以供給成為固體的標題化合物。產量: 267 毫克, 1.02 毫莫耳, 18%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.43 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.7 Hz, 1H)。

B: 6-甲氧基-5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)吡啶-2-羧酸

(C38)之合成法。將氫氧化鋰(62.8 毫克, 2.62 毫莫耳)添加至四氫呋喃(8.7 毫升)及水(2.0 毫升)中的 6-甲氧基-5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)吡啶-2-羧酸甲酯(C37)(217 毫克, 0.87 毫莫耳)之混合物中且將反應在室溫下攪拌 18 小時。將額外的氫氧化鋰(62.8 毫克, 2.62 毫莫耳)及 Amberlite IRC-50 離子交換樹脂添加至混合物中。混合物過濾, 在真空中濃縮且與甲苯共沸三次, 以供應成為固體的標題化合物。產量: 173 毫克, 0.74 毫莫耳, 85%。LCMS m/z 235.2(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 2.54(s, 3H), 4.18(s, 3H), 7.48(s, 1H), 7.70(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.07(d, $J=7.7$ Hz, 1H)。

C: 5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸(C39)之合成法。將碘化鈉(177 毫克, 1.18 毫莫耳)及三甲基甲矽烷基氫(149 微升, 1.18 毫莫耳)添加至 0℃ 下在無水乙腈(8.2 毫升)中的 6-甲氧基-5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)吡啶-2-羧酸(C38)(173 毫克, 0.74 毫莫耳)之溶液中。將混合物溫熱至室溫, 接著在回流下加熱 18 小時。將反應以甲醇中止, 在真空中濃縮且以氯化氫(在 1,4-二噁烷中的 4 M)及戊烷處理。將混合物過濾, 以供應成為固體的標題化合物。產量: 90 毫克, 0.41 毫莫耳, 55%。LCMS m/z 221.2(M+1)。

步驟 2: 2-({2-[(7-氟萘-1-基)氧基]乙基}胺基)乙醇(C41)之合成法。

A: 1-(2-氯乙氧基)-7-氟萘(C40)之合成法。將碳酸鉀

(682 毫克, 4.93 毫莫耳)及 1-溴-2-氯乙烷(1.46 毫升, 17.0 毫莫耳)添加至甲基乙酮(7.71 毫升)中的 7-氟萘-1-醇(500 毫克, 3.08 毫莫耳)之溶液中。將反應在回流下加熱 18 小時, 在此時容許其冷卻至室溫。添加飽和碳酸鉀水溶液且將混合物以乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 庚烷中的 10% 至 50% 之乙酸乙酯), 以供給成為油的標題化合物。產量: 429 毫克, 1.59 毫莫耳, 52%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 3.79(t, J=6.2 Hz, 2H), 4.48(t, J=6.2 Hz, 2H), 6.84(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.28(ddd, J=8.9, 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.34(br dd, J=8.2, 7.7 Hz, 1H), 7.47(br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.80(dd, J=9.0, 5.7 Hz, 1H), 7.91(br dd, J=10.6, 2.6 Hz, 1H)。

B: 2-({2-[(7-氟萘-1-基)氧基]乙基}胺基)乙醇(C41)之合成法。將 N,N-二甲基甲醯胺(8.9 毫升)中的 1-(2-氯乙氧基)-7-氟萘(C40)(429 毫克, 1.59 毫莫耳)之溶液以 2-胺基乙醇(1.03 毫升, 18.6 毫莫耳)處理且加熱至 80°C 經 18 小時。將反應冷卻至室溫, 以碳酸氫鈉飽和水溶液(100 毫升)處理且以乙酸乙酯(3 × 75 毫升)萃取。將合併的有機層以水性氫氧化鈉(1 M)清洗, 經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化, 以供給成為無色固體的標題化合物。產量: 194 毫克, 0.77 毫莫耳, 48%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.92-2.97(m, 2H), 3.19(dd, J=5.3, 5.1 Hz, 2H), 3.69-3.73(m, 2H), 4.27(dd, J=5.3, 5.1 Hz,

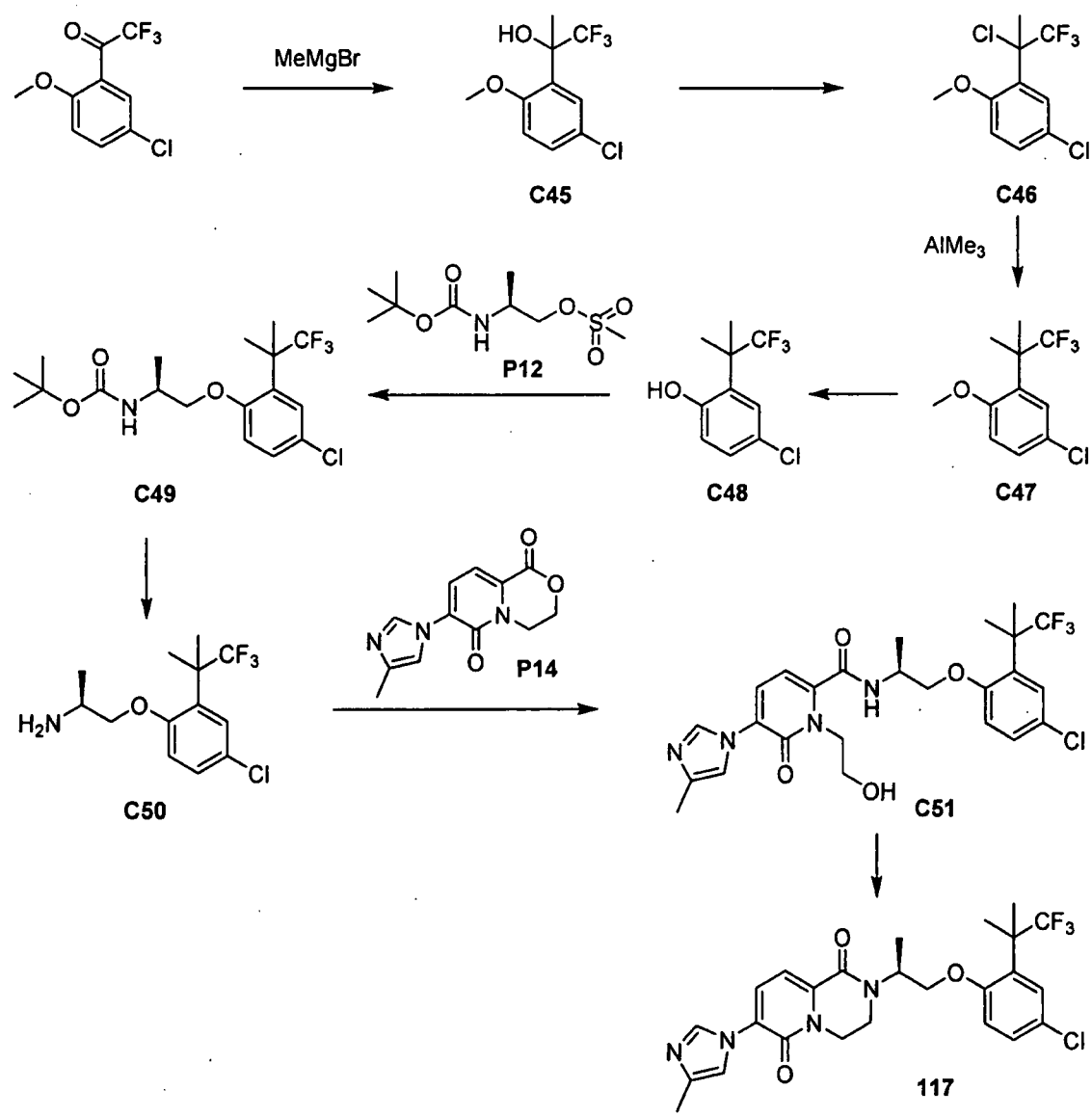
2H), 6.87(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25-7.30(m, 1H, 推定 ; 部分被溶劑波峰所掩蓋), 7.34(dd, $J=8.1, 7.7$ Hz, 1H), 7.44(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.80(dd, $J=9.1, 5.6$ Hz, 1H), 7.85(dd, $J=10.5, 2.5$ Hz, 1H)。

步驟 3 : 2-{2-[(7-氟萘-1-基)氧基]乙基}-7-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(2)之合成法。將 5-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸(C39)(45 毫克, 0.20 毫莫耳)及 2-({2-[(7-氟萘-1-基)氧基]乙基}胺基)乙醇(C41)(55.8 毫克, 1.1 毫莫耳)與二氯甲烷(4 毫升)及 N,N-二異丙基乙胺(178 微升, 1.02 毫莫耳)組合。添加六氟磷酸 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗(HATU, 97%, 171 毫克, 0.45 毫莫耳)且將反應在室溫下攪拌 18 小時。添加碳酸氫鈉飽和水溶液且將混合物以乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度: 庚烷中的 50% 至 100% 之乙酸乙酯, 接著以乙酸乙酯中的 20% 之甲醇溶析), 接著以高壓液相層析術純化(二氧化矽管柱, 5 微米; 梯度: 庚烷中的 5% 至 100% 之乙醇), 以供應成為固體的標題化合物。產量: 10 毫克, 0.022 毫莫耳, 11%。LCMS m/z 434.5(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.64(s, 3H), 3.97-4.02(m, 2H), 4.12-4.16(m, 2H), 4.39-4.47(m, 4H), 6.85(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26-7.31(m, 1H, 推定 ; 部分被溶劑波峰所掩蓋), 7.31-7.36(m, 2H), 7.46(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.71(dd, $J=10.3,$

2.5 Hz, 1H), 7.81(dd, J=9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.89(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00(s, 1H)。

實例 117

2-{(2S)-1-[4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]丙-2-基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(117)



步驟 1：2-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

(C45)之合成法。將四氫呋喃(30 毫升)中的 1-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙酮(3.00 公克, 12.6 毫莫耳)之溶液冷卻至 -78°C 。經 10 分鐘時間逐滴添加溴化甲基鎂(在二乙醚中的 3 M, 6.29 毫升, 18.9 毫莫耳), 將混合物溫熱至 0°C 且在此溫度下攪拌 30 分鐘。在藉由經 5 分鐘時間添加氯化銨飽和水溶液(10 毫升)而使反應中止之後, 添加水(50 毫升)且將所得混合物以二氯甲烷(3×50 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮, 以提供成為無色油的產物, 其含有殘餘的四氫呋喃(產物: 四氫呋喃之莫耳比為 2:1), 以未進一步純化之該產物進行以下步驟。修正之產量: 2.77 公克, 10.9 毫莫耳, 86%。GCMS m/z 254(M^{+})。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.76(br s, 3H), 3.94(s, 3H), 5.88(br s, 1H), 6.94(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.30-7.35(m, 2H)。

步驟 2: 4-氯-2-(2-氯-1,1,1-三氟丙-2-基)-1-甲氧基苯(C46)之合成法。將 2-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(C45)(1.20 公克, 4.71 毫莫耳)以亞硫醯氯(4 毫升, 50 毫莫耳)處理, 接著以吡啶(19.1 微升, 0.236 毫莫耳)處理。將反應混合物在 40°C 下加熱 16 小時, 接著倒入冰與碳酸氫鈉飽和水溶液之混合物中。將所得混合物以二氯甲烷(3×50 毫升)萃取, 將合併的有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。以 ^1H NMR 測定殘餘物為產物與消去作用所衍生之烯副產物的混合物(約 4:1 之比); 以未另外純化之該產物用於以下步驟中。GCMS m/z 272(M^{+})。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), 僅產物峰 : δ 2.27(br s, 3H), 3.86(s, 3H), 6.90(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.33(dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.69-7.73(m, 1H)。

步驟 3 : 4-氯-1-甲氧基-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯(C47)之合成法。將二氯甲烷(30 毫升)中的 4-氯-2-(2-氯-1,1,1-三氟丙-2-基)-1-甲氧基苯(C46)(從前述步驟中所衍生, ≤ 4.71 毫莫耳)溶液冷卻至 -78°C 。接著經 10 分鐘時間逐滴添加三甲基鋁(在己烷中的 2 M, 7.32 毫升, 14.6 毫莫耳)且將反應混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。接著容許其溫熱至室溫且攪拌 16 小時, 在此時冷卻至 -78°C 且以水(10 毫升)中止。將反應混合物經由矽藻土過濾且將濾墊以二氯甲烷清洗; 將合併的濾液以氯化鈉飽和水溶液清洗, 在真空中濃縮且使用矽膠層析術(溶析液: 己烷)純化, 以供應成為無色油產物。產量: 746 毫克, 2.95 毫莫耳, 經 2 個步驟為 63%。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), 特性波峰 : δ 3.83(s, 3H), 6.86(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25(dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.35-7.37(m, 1H)。

步驟 4 : 4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酚(C48)之合成法。將三溴化硼(在二氯甲烷中的 1 M, 16.8 毫升, 16.8 毫莫耳)經 10 分鐘逐滴添加至二氯甲烷(10 毫升)中的 4-氯-1-甲氧基-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯(C47)(850 毫克, 3.36 毫莫耳)之 -78°C 溶液中。在 -78°C 下攪拌 30 分鐘之後, 將反應混合物加熱至 40°C 且在此溫度下維持 24 小時。接著將反應混合物冷卻至 -78°C 且以碳酸

氫鈉飽和水溶液(10 毫升)中止。將 pH 以水性氫氨酸調整至約 5 且將混合物以二氯甲烷(3 × 50 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。使用矽膠層析術純化(梯度：庚烷中的 0% 至 20% 之乙酸乙酯)，以供給成為無色油的產物。產量：515 毫克，2.16 毫莫耳，64%。GCMS m/z 238(M^+)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.67(br s, 6H), 5.37(br s, 1H), 6.71(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.14(dd, $J=8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.33-7.36(m, 1H)。

步驟 5：{(2S)-1-[4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]丙-2-基}胺基甲酸第三丁酯(C49)之合成法。將碳酸銨(2.05 公克，6.28 毫莫耳)添加至 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)中的 4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酚(C48)(500 毫克，2.10 毫莫耳)之溶液中。添加甲烷磺酸(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酯(P12)(0.53 公克，2.1 毫莫耳)且將反應混合物加熱至 60℃。在 30 分鐘之後，添加額外的 P12(0.53 公克，2.1 毫莫耳)且繼續加熱 18 小時。添加水(100 毫升)且將混合物以二乙醚(3 × 50 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。以矽膠層析術(梯度：庚烷中的 0% 至 15% 之乙酸乙酯)供給成為無色油的產物。產量：625 毫克，1.58 毫莫耳，75%。

步驟 6：(2S)-1-[4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]丙-2-胺(C50)之合成法。將三氟乙酸(5 毫升)添加至二氯甲烷(24 毫升)中的 {(2S)-1-[4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]丙-2-基}胺基甲酸第三丁酯(C49)(600

毫克，1.52 毫莫耳)之溶液中且將反應混合物攪拌 30 分鐘。添加水性氫氧化鈉溶液(1 M，50 毫升)且將混合物以二乙醚(3 × 50 毫升)萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮，以供應成為淺琥珀色的產物，使用未進一步純化的該產物。產量：433 毫克，1.46 毫莫耳，96%。LCMS m/z 296.1, 298.1(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.24(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.67(br s, 6H), 2.13(br s, 2H), 3.41-3.50(m, 1H), 3.79(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=8.8$, 7.2 Hz, 1H), 3.86(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=8.9$, 4.4 Hz, 1H), 6.86(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.23(dd, $J=8.8$, 2.5 Hz, 1H), 7.36-7.39(m, 1H)。

步驟 7：N-{(2S)-1-[4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]丙-2-基}-1-(2-羥基乙基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧醯亞胺(C51)之合成法。將雙(三甲基鋁)-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷加成物(97%，398 毫克，1.51 毫莫耳)經 5 分鐘分批添加至四氫呋喃(8 毫升)中的(2S)-1-[4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]丙-2-胺(C50)(400 毫克，1.51 毫莫耳)之溶液中且將反應混合物加熱至 40℃ 經 45 分鐘。接著經約 5 分鐘時間分批添加 7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫吡啶並[2,1-c][1,4]嘔啉-1,6-二酮(P14)(555 毫克，2.26 毫莫耳)且將反應混合物加熱至 70℃ 經 6 小時，在此時將其冷卻至 0℃ 且以水性氫氯酸(1 M，1 毫升)緩慢中止。在添加水之後，將混合物以二氯甲烷萃取三次；將合併的有機層經硫酸鎂乾

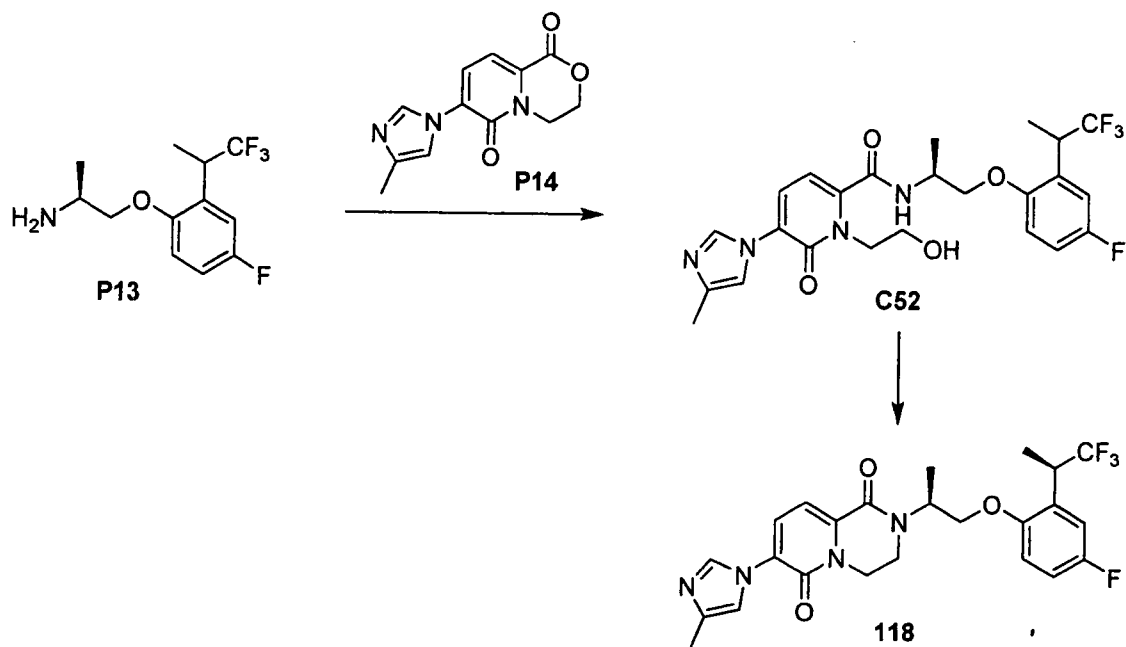
燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供成為淺黃色固體的產物，以未額外純化的該產物用於下一步驟中。產量：690 毫克，1.28 毫莫耳，85 %。LCMS m/z 541.3, 543.0(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.41(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.69(br s, 6H), 2.23(d, $J=1.0$ Hz, 3H), 3.85(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.05(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=9.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.14(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=9.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.41(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.48-4.57(m, 1H), 6.54(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.10(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.24-7.26(m, 1H), 7.31(dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.37-7.40(m, 1H), 7.67(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.19(d, $J=1.4$ Hz, 1H)。

步驟 8：2-{(2S)-1-[4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]丙-2-基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(117)之合成法。將偶氮二羧酸二異丙酯(94%，0.314 毫升，1.49 毫莫耳)添加至四氫呋喃(30 毫升)中的 N-{(2S)-1-[4-氯-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]丙-2-基}-1-(2-羥基乙基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧醯亞胺(C51)(671 毫克，1.24 毫莫耳)及三苯膦(390 毫克，1.49 毫莫耳)之混合物中且容許反應混合物在室溫攪拌 1 小時。在真空中移除溶劑之後，將殘餘物使用矽膠層析術(梯度：乙酸乙酯中的 0% 至 70% 之[10% (甲醇中的 2 N 氨)/90% 之乙酸乙酯])，接著經由手性 HPLC(管柱：Phenomenex Cellulose-1，5 微米；梯度：庚烷中的 5% 至 100% 之乙醇)純化，

以供應成爲淺黃色泡沫的產物。產量：409 毫克，0.782 毫莫耳，63 %。LCMS m/z 523.0, 525.0(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.41(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.59-1.62(m, 6H), 2.35(d, $J=1.0$ Hz, 3H), 3.59-3.72(m, 2H), 4.03(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=10.0$, 4.7 Hz, 1H), 4.11(dd, 一半的 ABX 圖案, $J=10.0$, 8.9 Hz, 1H), 4.25(ddd, $J=14.2$, 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.46(ddd, $J=14.3$, 6.4, 4.3 Hz, 1H), 5.16-5.26(m, 1H), 6.86(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.17-7.19(m, 1H), 7.25(dd, $J=8.8$, 2.5 Hz, 1H), 7.30(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36(br d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.54(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.48(br s, 1H)。

實例 118

2-[(2S)-1-{4-氟-2-[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]苯氧基}丙-2-基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(118)



步驟 1：N-{(2S)-1-[4-氟-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯氧基]丙-2-基}-1-(2-羥基乙基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧醯亞胺(C52)之合成法。將氫化二異丁基鋁(在甲苯中的 1.5 M，1.63 毫升，2.44 毫莫耳)添加至四氫呋喃(5 毫升)中的(2S)-1-[4-氟-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯氧基]丙-2-胺(P13)(使用富含較低的 R_f 之非鏡像異構物的部分，參見製備作用 13 的步驟 4；324 毫克，1.22 毫莫耳)之溶液中。在劇烈的起泡平息之後，將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加 7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫吡啶並[2,1-c][1,4]嘔咩-1,6-二酮(P14)(299.7 毫克，1.222 毫莫耳)且將反應混合物加熱至 60℃ 經 24 小時。接著將其冷卻至室溫，以 1 M 氫氧化鈉水溶液小心中止且以乙酸乙酯(2 × 30 毫升)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮，以供應成為黏性橘-褐色油的產物。以未另外純化的

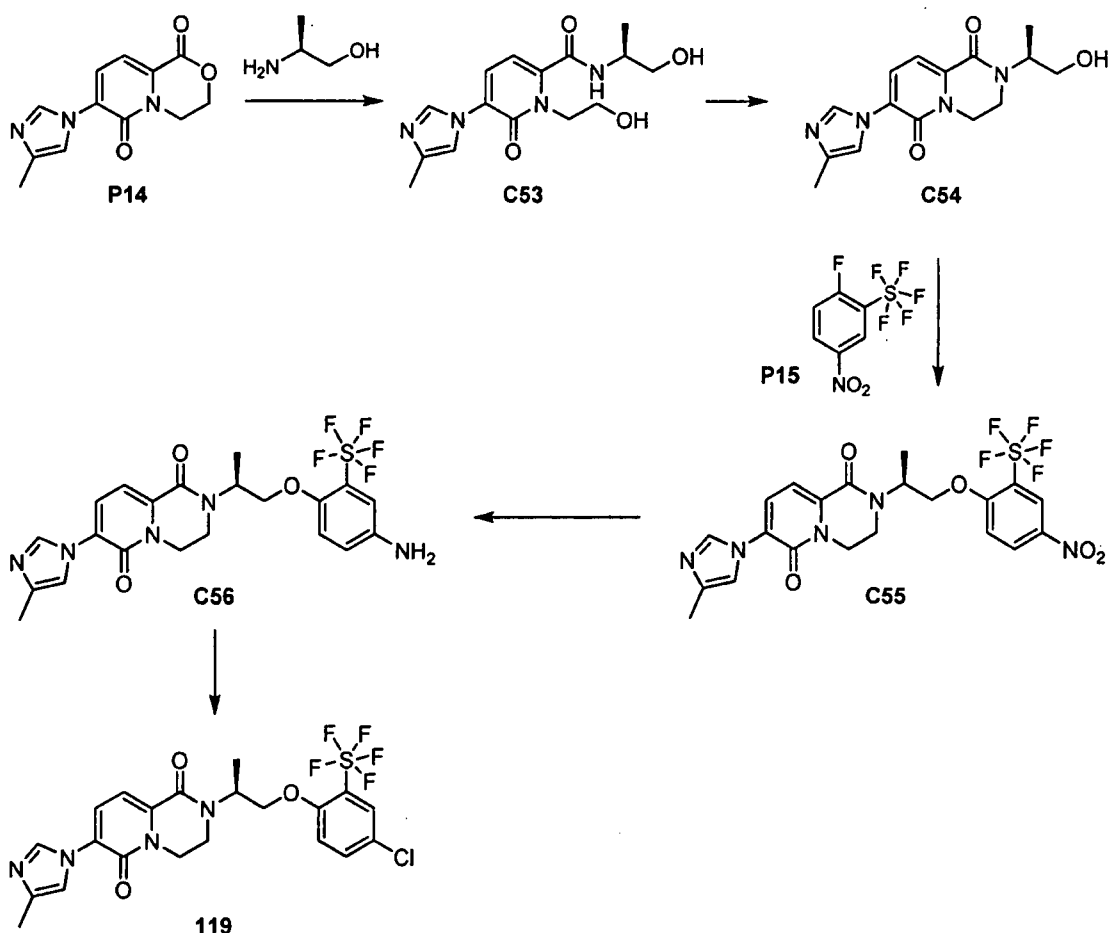
該產物用於以下步驟中。產量：430 毫克，0.84 毫莫耳，69%。LCMS m/z 511.3(M+1)。在大規模合成時，使用氫化二異丁基鋁較不成功；在此例子中，將 P13 及 P14 簡單地溶解在甲醇中，將溶液沸騰至均勻的濃油且在 110℃ 下加熱，以提供卓越的結果。

步驟 2：2-[(2S)-1-{4-氟-2-[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]苯氧基}丙-2-基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(118)之合成法。將偶氮二羧酸二異丙酯(94%，0.229 毫升，1.09 毫莫耳)添加至四氫呋喃(7 毫升)中的 N-{(2S)-1-[4-氟-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯氧基]丙-2-基}-1-(2-羥基乙基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧醯亞胺(C52)(430 毫克，≤ 0.84 毫莫耳)及三苯膦(98.5%，291 毫克，1.09 毫莫耳)之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。接著將其分溶在水(20 毫升)與乙酸乙酯(30 毫升)之間且將水層以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。經由矽膠層析術進行純化(溶析液：乙酸乙酯，接著乙酸乙酯中的 10% 之甲醇)。將含有最低的 R_f 點之部分合併，以供應褐色固體(200 毫克)，以 NMR 判斷，其係由產物非鏡像異構物之混合物所組成。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD)，特性波峰： δ 1.29-1.42(m, 6H), 2.22-2.25(m, 3H), 4.01-4.19(m, 3H), 4.22-4.37(m, 2H), 5.11-5.25(m, 1H), 6.99-7.12(m, 3H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.76-7.82(m, 1H), 8.27-8.32(m, 1H)。將此材

料與含有較高的 R_f 之產物非鏡像異構物的部分以及從富含 P13 之上 R_f 之非鏡像異構物的起始材料所衍生之相關材料(參見製備作用 13 的步驟 4; 1.10 公克, 4.15 毫莫耳)合併, 以類似的方式接受先前步驟及此 Mitsunobu 反應 [^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), 特性波峰: δ 1.38-1.49(m, 6H), 2.32-2.35(m, 3H), 6.79-6.85(m, 1H), 6.95-7.01(m, 1H), 7.03-7.11(m, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.29-7.34(m, 1H), [7.52(d, $J=7.6$ Hz) 與 7.52(d, $J=7.8$ Hz), 共 1H], 8.40-8.45(m, 1H)]。將此混合物經由超臨界流體層析術純化(管柱: Chiral Technologies Chiralpak® AD-H, 5 微米; 溶析液: 35:65 之甲醇/二氧化碳, 含有 0.2% 之異丙胺), 以提供材料(150 毫克), 接著以二乙醚(5 毫升)製成漿液且過濾, 以供應產物。產量: 98 毫克, 0.20 毫莫耳, 經 2 個步驟為 4%。與三氟甲基部分(moiety)相鄰的甲基之立體化學係由單晶體 X-射線結晶學在以相關方式中所製備之樣品上所確立。LCMS m/z 493.3($M+1$)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.36-1.40(m, 6H), 2.24(d, $J=1.2$ Hz, 3H), 3.64(ddd, $J=13.6, 8.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.80(ddd, $J=13.6, 6.9, 4.1$ Hz, 1H), 4.01-4.17(m, 3H), 4.22-4.37(m, 2H), 5.15-5.25(m, 1H), 7.02-7.05(m, 2H), 7.06-7.11(m, 1H), 7.30(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31-7.33(m, 1H), 7.80(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.31(d, $J=1.2$ Hz, 1H)。

實例 119

2-{(2S)-1-[4-氯-2-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯氧基]丙-2-基}-
7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-
1,6-二酮 (119)



步驟 1：1-(2-羥基乙基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧醯亞胺 (C53)之合成法。將乙腈(3 毫升)中的 7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫吡啶並[2,1-c][1,4]嘓啉-1,6-二酮 (P14)(1.440 公克, 5.872 毫莫耳)與(2S)-2-胺基丙-1-醇 (1.714 公克, 22.82 毫莫耳)之混合物加熱至 85℃經 20 分鐘。接著容許反應混合物冷卻至室溫且以額外的乙腈(10

毫升)稀釋。過濾且以乙腈(10 毫升)沖洗，以供給成爲白色固體的產物。產量：1.62 公克，5.06 毫莫耳，86%。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.14(d, $J=0.9$ Hz, 3H), 3.33-3.46(m, 2H), 3.59-3.66(m, 2H), 3.89-4.01(m, 1H), 4.18-4.29(m, 2H), 4.80(t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.94(t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.45(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.32-7.34(m, 1H), 7.69(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.13(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.67(br d, $J=8.3$ Hz, 1H)。

步驟 2：2-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(C54)之合成法。將偶氮二羧酸二異丙酯(95%，2.58 毫升，12.7 毫莫耳)逐滴添加至四氫呋喃(20 毫升)中的 1-(2-羥基乙基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-2-羧醯亞胺(C53)(1.622 毫克，5.063 毫莫耳)及三苯膦(3.35 公克，12.7 毫莫耳)之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物在矽膠上濃縮且以矽膠層析術純化(溶析液：乙酸乙酯，接著乙酸乙酯中的 5%，接著 10%，接著 25%之甲醇)。將含有產物的部份合併且在真空中濃縮至幾乎乾燥，接著以乙酸乙酯層化且讓其靜置。以過濾收集所得沉澱物，以提供成爲白色固體的產物。產量：446 毫克，1.48 毫莫耳，29%。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.15(d, $J=1.0$ Hz, 3H), 3.41-3.53(m, 2H), 3.59-3.65(m, 2H), 4.14-4.28(m, 2H), 4.53-4.62(m, 1H), 4.83(t, $J=5.7$ Hz, 1H),

7.07(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.40-7.42(m, 1H), 7.79(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.25(d, $J=1.4$ Hz, 1H)。

步驟 3：7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-((2S)-1-[4-硝基-2-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯氧基]丙-2-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(C55)之合成法。將四氫呋喃中的第三丁醇鉀溶液(1 M, 1.97 毫升, 1.97 毫莫耳)添加至四氫呋喃(6 毫升)中的 2-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(C54)(541 毫克, 1.79 毫莫耳)之漿液中且容許混合物攪拌 10 分鐘。添加在四氫呋喃(4 毫升)中的 1-氟-4-硝基-2-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯(P15)(478 毫克, 1.79 毫莫耳)之溶液且將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。在此時, 將其以水稀釋且以乙酸乙酯(3 × 50 毫升)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(溶析液: 乙酸乙酯, 接著乙酸乙酯中的 10% 之甲醇), 以供給成為淺黃色泡沫的產物。產量: 695 毫克, 1.26 毫莫耳, 70%。LCMS m/z 550.2(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.53(d, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.34(d, $J=1.0$ Hz, 3H), 3.73-3.85(m, 2H), 4.30-4.47(m, 4H), 4.99-5.08(m, 1H), 7.16-7.21(m, 2H), 7.28(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.52(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.40(dd, $J=9.2, 2.7$ Hz, 1H), 8.44(br s, 1H), 8.71(d, $J=2.6$ Hz, 1H)。

步驟 4：2-((2S)-1-[4-胺基-2-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯氧基]丙-2-基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶

並 [1,2-a] 吡 咩 -1,6-二 酮 (C56) 之 合 成 法 。 將 7-(4-甲 基 -1H-咪 唑 -1-基)-2-{(2S)-1-[4-硝 基 -2-(五 氟 - λ^6 -硫 烷 基) 苯 氧 基] 丙 -2-基 }-3,4-二 氫 -2H-吡 啶 並 [1,2-a] 吡 咩 -1,6-二 酮 (C55)(790 毫 克 , 1.44 毫 莫 耳) 與 乙 醇 (10 毫 升) 之 混 合 物 加 熱 至 55℃ 。 添 加 鐵 粉 (99% , 243 毫 克 , 4.31 毫 莫 耳) 及 在 水 (2.5 毫 升) 中 的 氫 化 鉍 (462 毫 克 , 8.64 毫 莫 耳) 之 溶 液 且 將 反 應 混 合 物 在 回 流 下 攪 拌 3 小 時 。 容 許 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 , 在 真 空 中 濃 縮 , 以 乙 酸 乙 酯 及 碳 酸 氫 鈉 飽 和 水 溶 液 處 理 且 經 由 矽 藻 土 過 濾 。 將 濾 墊 以 水 及 乙 酸 乙 酯 清 洗 ; 將 濾 液 的 有 機 部 分 以 氫 化 鈉 飽 和 水 溶 液 清 洗 , 經 硫 酸 鎂 乾 燥 , 過 濾 且 在 減 壓 下 濃 縮 。 經 由 矽 膠 層 析 術 純 化 (梯 度 : 乙 酸 乙 酯 中 的 5% 至 10% 之 甲 醇) , 以 提 供 成 為 淺 黃 色 泡 沫 的 產 物 。 產 量 : 507 毫 克 , 0.98 毫 莫 耳 , 68% 。 LCMS m/z 520.2(M+1) 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) , 特 性 波 峰 : δ 1.48(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.71-3.79(m, 1H) 3.85-3.92(m, 1H), 4.05(dd, $J=9.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.99-5.08(m, 1H), 6.80(dd, 一 半 的 ABX 圖 案 , $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.86(br d, 一 半 的 AB 四 重 態 , $J=8.8$ Hz, 1H), 7.06(d, $J=2.6$ Hz, 1H) 。

步 驟 5 : 2-{(2S)-1-[4-氯 -2-(五 氟 - λ^6 -硫 烷 基) 苯 氧 基] 丙 -2-基 }-7-(4-甲 基 -1H-咪 唑 -1-基)-3,4-二 氫 -2H-吡 啶 並 [1,2-a] 吡 咩 -1,6-二 酮 (119) 之 合 成 法 。 將 丙 酮 (40 毫 升) 與 濃 縮 氫 氯 酸 (4 毫 升) 之 混 合 物 中 的 2-{(2S)-1-[4-胺 基 -2-(五 氟 - λ^6 -硫 烷 基) 苯 氧 基] 丙 -2-基 }-7-(4-甲 基 -1H-咪 唑 -1-

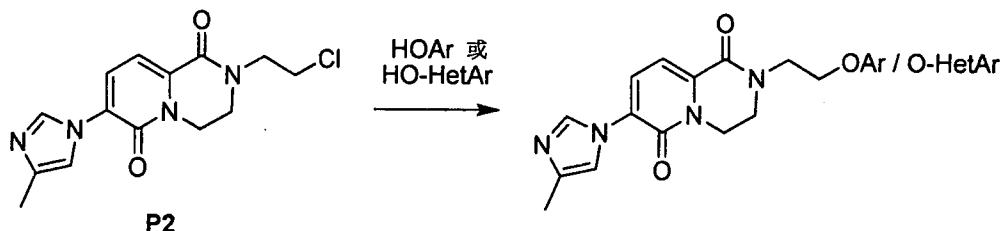
基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮(C56)(507 毫克, 0.976 毫莫耳)之溶液冷卻至 -8°C 。添加在水(5 毫升)中的亞硝酸鈉(67.3 毫克, 0.975 毫莫耳)之溶液, 移除冷卻浴且將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將所得橘色溶液冷卻至 -2°C 且添加氯化銅(I)(99 毫克, 1.0 毫莫耳)。在室溫下 2 小時之後, 將反應混合物以水(100 毫升)稀釋且逐滴添加濃縮氫氧化銨, 直到 pH 達到約 8 為止。將鮮藍色混合物以乙酸乙酯(2×75 毫升)萃取且將合併的有機層以 1:1 之濃縮氫氧化銨與水之混合物(約 30 毫升)清洗, 直到水層基本上無色為止。將有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。先以 HPLC 進行純化(管柱: Phenomenex Luna C18, 5 微米; 移動相 A: 水中的 0.1% 之甲酸; 移動相 B: 甲醇中的 0.1% 之甲酸; 梯度: 5% 至 95% 之 B), 以供應成為淺橘色膠的 315 毫克產物, 推測為甲酸鹽。將此材料溶解在乙酸乙酯中, 以碳酸氫鈉飽和水溶液清洗, 以氯化鈉飽和水溶液清洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮, 以供應固體。將其經由矽膠層析術進一步純化(溶析液: 乙酸乙酯中的 5%, 接著 10% 之甲醇); 將所欲材料從二乙醚再濃縮, 以供應成為白色固體的產物。產量: 217 毫克, 0.403 毫莫耳, 41%。LCMS m/z 539.2(M+1)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.50(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.33(d, $J=1.0$ Hz, 3H), 3.75(ddd, 一半的 ABXY 圖案, $J=13.5, 7.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.83(ddd, 一半的 ABXY 圖案, $J=13.5, 7.2, 4.2$ Hz, 1H),

4.16(dd, $J=9.6, 5.6$ Hz, 1H), 4.26-4.34(m, 2H), 4.39(ddd, 一半的 ABXY 圖案, $J=14.3, 7.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.99-5.08(m, 1H), 6.99(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.16-7.18(m, 1H), 7.28(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46(dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.51(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.74(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.40-8.42(m, 1H)。

方法

方法 A

2-[2-(芳基氧基)乙基]及 2-[2-(雜芳基氧基)乙基] 7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮之製備作用



將 2-(2-氯乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮 (P2) (10-20 毫克) 與羥基芳基或羥基雜芳基反應物 (1-4 當量) 組合於二甲亞砜 (P2 濃度 0.06-0.08 M) 中。在添加碳酸鉀 (3.5 當量) 之後，將反應混合物在 100°C 下加熱，直到經由 LCMS 分析而判斷反應完成為止 (通常為 1-3 小時)。接著將混合物冷卻至室溫且過濾；將濾液在真空中濃縮且使用矽膠層析術或使用下列系統中之一的適當梯度之反相 HPLC 純化：

a) 管柱：Waters Sunfire C18, 5 微米；移動相 A：水中的 0.05% 之三氟乙酸 (v/v)；移動相 B：乙腈中的 0.05

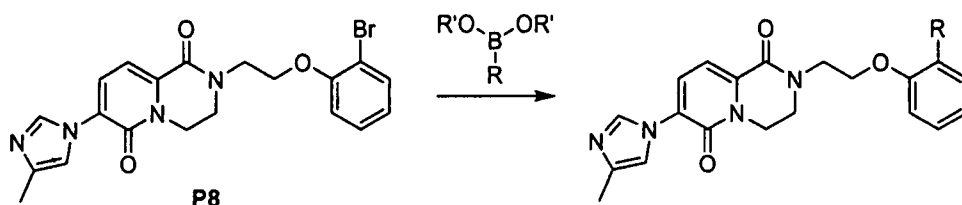
% 之三氟乙酸 (v/v)；

b)管柱：Waters XBridge C18，5 微米；移動相 A：水中的 0.03% 之氫氧化銨 (v/v)；移動相 B：乙腈中的 0.03% 之氫氧化銨 (v/v)；

c)管柱：Waters Sunfire C18 19x100，5 微米；移動相 A：水中的 0.05% 之甲酸 (v/v)；移動相 B：乙腈中的 0.05% 之甲酸 (v/v)。

方法 B

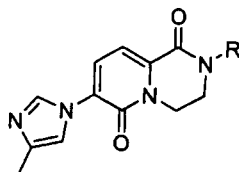
經由 Suzuki 偶合的經鄰位取代之 7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-苯氧基乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮之製備作用

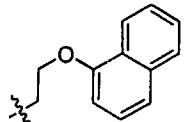
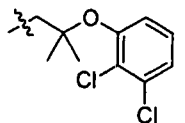
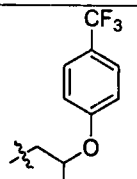


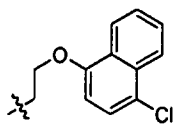
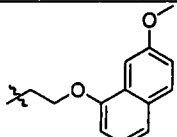
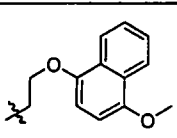
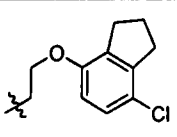
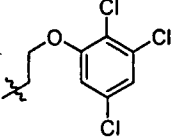
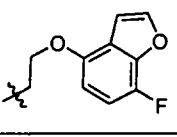
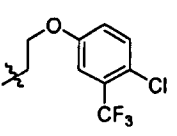
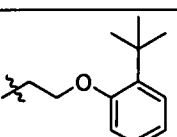
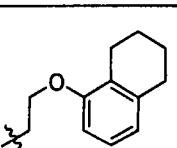
將硼酸 (72 微莫耳) 秤重至小瓶中且添加在 1,4-二噁烷 (750 微升) 中的 2-[2-(2-溴苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮 (P8) (26.5 毫克, 0.060 毫莫耳) 之溶液。接著添加水 (150 微升) 中的碳酸鈉 (43.2 毫克, 0.12 毫莫耳) 之溶液且將氮氣起泡流經反應。接著添加二氫[1,1'-雙(二-第三丁膦基)]二茂鐵鈹(II) (2 毫克, 0.003 毫莫耳)，將氮氣起泡流經反應且將小瓶蓋緊及加熱至 100°C 經 16 小時。將反應過濾；在真空中移除溶劑且將殘餘物以製備性反相 HPLC 純

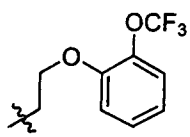
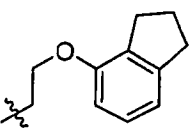
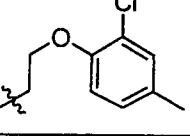
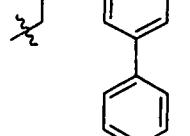
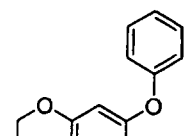
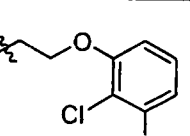
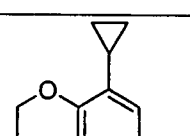
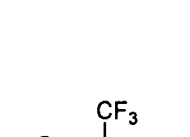
化。在 DIKMA Diamonsil(2) C18 管柱 (5 微米) 或 Boston Symmetrix C18 ODS-H 管柱 (5 微米) 上使用適當的梯度進行純化，以各含有 0.225% 之甲酸的水相及乙腈移動相。

表1



Ex #*	結構 	製備方法； 非市售起始 材料	IUPAC 名稱	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); 質譜， 所觀察之離子 m/z(M+1)或HPLC 滯留時間(分鐘)；質譜 m/z(M+1)(除非另有其 他表明)
3		製備作用3， 實例1	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[2-(1-萘基氧基)乙基]-3,4-二 氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1, 6-二酮	2.28 (d, J=1.0 Hz, 3H), 4.01-4.05 (m, 2H), 4.14 (dd, J=5.1, 4.5 Hz, 2H), 4.37-4.41 (m, 2H), 4.46 (dd, J=5.0, 4.6 Hz, 2H), 6.82 (dd, J=7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.11-7.12 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.2, 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.11- 8.16 (m, 1H), 8.21 (d, J=1.3 Hz, 1H); 415.1
4		實例 1 ¹	2-[2-(2,3-二氯苯氧基)-2-甲 基丙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑- 1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1 ,2-a]吡啶-1,6-二酮	1.42 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.08-4.13 (m, 2H), 4.37-4.42 (m, 2H), 7.03 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.23 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H); 461.2
5		實例 1 ²	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2- {2-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙 基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1, 2-a]吡啶-1,6-二酮	2.51分鐘 ⁴⁹ ; 447.2

6		方法 A	2-{2-[(4-氯-1-萘基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.62分鐘 ⁴⁹ ; 449.2, 451.2
7		方法 A	2-{2-[(7-甲氧基-1-萘基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.42分鐘 ⁴⁹ ; 445.2
8		方法 A	2-{2-[(4-甲氧基-1-萘基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.19分鐘 ⁴⁹ ; 445.2
9		方法 A ³	2-{2-[(7-氯-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.34分鐘 ⁴⁹ ; 439.2, 441.2
10		方法 A	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[2-(2,3,5-三氯苯氧基)乙基]-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.42分鐘 ⁴⁹ ; 466.9
11		方法 A ⁴	2-{2-[(7-氟-1-苯並呋喃-4-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.12分鐘 ⁴⁹ ; 423.0
12		方法 A	2-{2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.41分鐘 ⁴⁹ ; 466.9, 468.9
13		方法 A	2-[2-(2-第三丁基苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.33分鐘 ⁴⁹ ; 421.3
14		方法 A	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[2-(5,6,7,8-四氫萘-1-基氧基)乙基]-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.38分鐘 ⁴⁹ ; 419.0

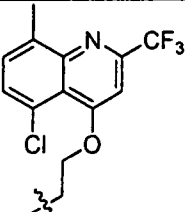
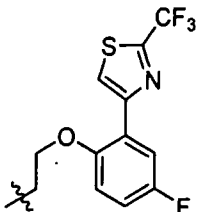
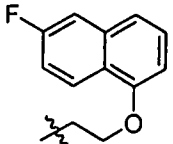
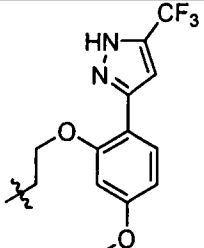
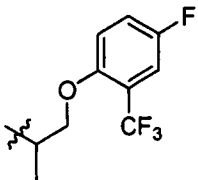
15		方法 A	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[2-[2-(三氟甲氧基)苯氧基]乙基]-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.37分鐘 ⁴⁹ ; 449.2
16		方法 A	2-[2-(2,3-二氫-1H-茚-4-基氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.16分鐘 ⁴⁹ ; 405.2
17		方法 A	2-[2-(2-氯-4-甲基苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.18分鐘 ⁴⁹ ; 413.0, 415.0
18		方法 A	2-[2-(聯苯基-3-基氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.38分鐘 ⁴⁹ ; 441.0
19		方法 A	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[2-(3-苯氧基苯氧基)乙基]-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.62分鐘 ⁴⁹ ; 457.3
20		方法 A	2-[2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.47分鐘 ⁴⁹ ; 467.2, 469.1
21		方法 A ⁵	2-[2-(2-環丙基-4-氟苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.43分鐘 ⁴⁹ ; 423.2
22		製備作用 n 8 ⁶	2-[2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 2.24 (d, J=0.9 Hz, 3H), 3.90-3.94 (m, 2H), 4.01 (dd, J=5.1, 5.0 Hz, 2H), 4.32-4.39 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.3 Hz, 1H); 467.1

23		方法 A ⁷	2-[2-(2,3-二氯-4-氟苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.44分鐘 ⁴⁹ ; 451.1, 453.1
24		方法 A ⁸	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[(2-[2-(3-甲基異噁唑-5-基)苯氧基]乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.04分鐘 ⁴⁹ ; 462.0
25		方法 A ⁹	2-[2-(2-環丁基苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.36分鐘 ⁴⁹ ; 419.0
26		方法 A ¹⁰	2-[2-(2-苯並[b,d]呋喃-4-基氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.35分鐘 ⁴⁹ ; 454.9
27		方法 A	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[(2-[2-(2,3,4-三氯苯氧基)乙基]-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.29 (s, 3H), 4.01-4.06 (m, 4H), 4.30 (dd, J=4.9, 4.6 Hz, 2H), 4.40-4.44 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 推定：大部分以溶劑峰所掩蓋), 7.35 (d, J=9.0 Hz, 1H) 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H); 467
28		實例 1	2-[3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.68分鐘 ⁴⁹ ; 441.2, 443.2
29		方法 A ¹¹	2-[2-[2,4-雙(三氟甲基)苯氧基]乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.62分鐘 ⁴⁹ ; 501.2

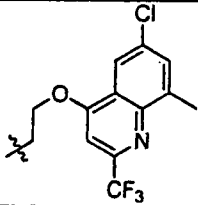
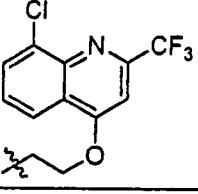
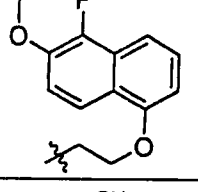
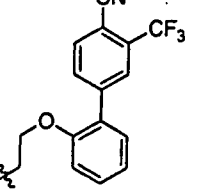
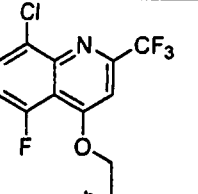
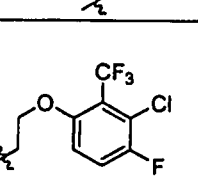
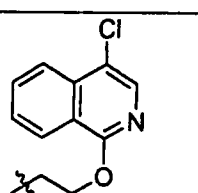
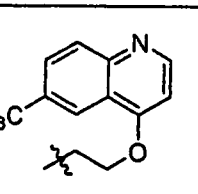
- 135 -

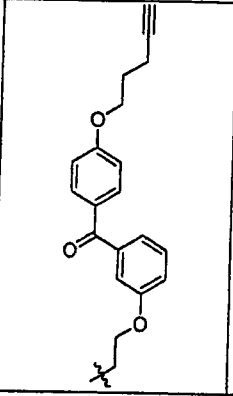
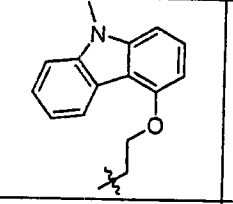
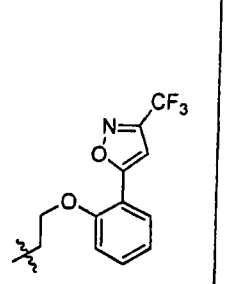
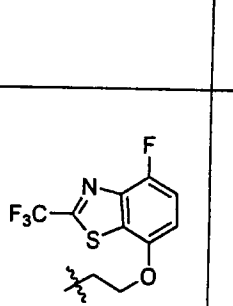
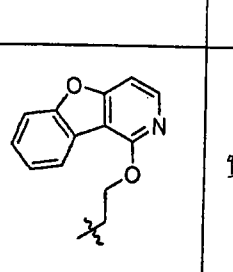
38		方法 A ¹⁴	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{4-甲基-2-[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.61分鐘 ⁴⁹ ; 514.3
39		方法 A ¹⁴	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{2-[5-(三氟甲基)異噁唑-3-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.45分鐘 ⁴⁹ ; 500.3
40		實例 1; P3	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{2-[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.28 (br s, 3H), 3.69-3.73 (m, 2H), 4.09 (dd, J=5, 5 Hz, 2H), 4.20-4.24 (m, 2H), 4.38 (dd, J=5, 5 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 推定; 大部分以溶劑峰所掩蓋), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.4 Hz, 1H); 516.2
41		方法 A ¹⁵	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.21分鐘 ⁵¹ ; 446.3
42		方法 A	2-[2-(二苯並[b,d]呋喃-1-基氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.57分鐘 ⁴⁹ ; 455.3
43		方法 A ¹⁶	2-[2-(4-氯-2-異噁唑-3-基苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.39分鐘 ⁴⁹ ; 466.2, 468.2

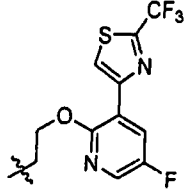
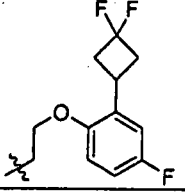
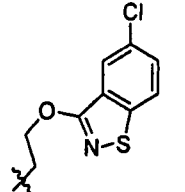
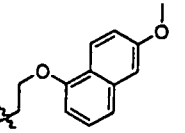
44		方法 A ¹⁷	2-{2-[4-氯-2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.19分鐘 ⁴⁹ ; 457.3, 459.3
45		方法 A ¹⁸	2-{2-[4-氯-3-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.59分鐘 ⁴⁹ ; 485.2, 487.3
46		方法 A	2-{2-[(5,8-二氯-1-萘基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.73分鐘 ⁴⁹ ; 483.2, 485.2
47		方法 A	2-(2-{[6-氯-7-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.04分鐘 ⁴⁹ ; 518.3
48		方法 A ¹⁹	2-(2-{4-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.30分鐘 ⁴⁹ ; 528.2
49		方法 A	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{2-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.45分鐘 ⁴⁹ ; 499.1
50		方法 A ²⁰	2-(2-{4-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	3.63分鐘 ⁴⁹ ; 533.0, 535.0

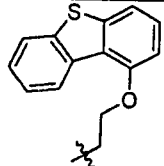
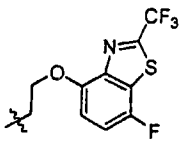
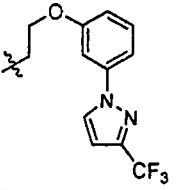
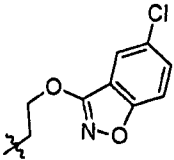
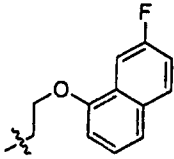
51		方法 A	2-(2-[[5-氯-8-甲基-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.87分鐘 ⁴⁹ ; 532.3, 534.3
52		實例 1, 製備作用 3	2-(2-{4-氟-2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.29 (br s, 3H), 3.71-3.75 (m, 2H), 4.11 (dd, J=5, 5 Hz, 2H), 4.26-4.30 (m, 2H), 4.34 (dd, J=5, 5 Hz, 2H), 6.96 (dd, J=9.3, 4.3 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H, 推定; 大部分以溶劑峰所掩蓋), 7.44 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=9.3, 3.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.22 (d, J=1 Hz, 1H); 534.2
53		方法 A	2-{2-[[6-氟-1-萘基]氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.47分鐘 ⁴⁹ ; 433.3
54		方法 A ²¹	2-(2-{5-甲氧基-2-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.47分鐘 ⁴⁹ ; 529.1
55		實例 1 ²²	2-{2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，甲酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3H), 2.28 (br s, 3H), 3.73-3.85 (m, 2H), 4.19-4.38 (m, 4H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.25 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.83 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H); 465.0

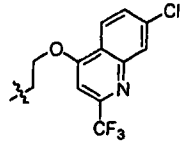
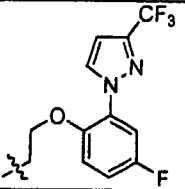
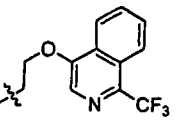
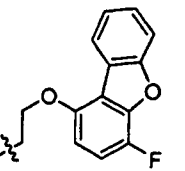
56		方法 A ²³	2-(2-([1-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.49分鐘 ⁴⁹ ; 531.3
57		實例1; P4	2-((1S)-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]-1-甲基乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1.42 (d, J=7.0 Hz, 3H), 2.24 (d, J=1.0 Hz, 3H), 3.73-3.85 (m, 2H), 4.20-4.38 (m, 4H), 5.02-5.12 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.4 Hz, 1H); 465.2
58		方法 A	2-(2-[2-[3-(二氟甲基)異噁唑-5-基]苯氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.39分鐘 ⁴⁹ ; 482.3
59		方法 A ²¹	2-(2-[4-氯-2-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.64分鐘 ⁴⁹ ; 533.0, 535.0
60		方法 A	2-(2-[5-甲氧基-1-萘基]氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.47分鐘 ⁴⁹ ; 445.3
61		方法 A	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-([7-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.24分鐘 ⁵¹ ; 484.1

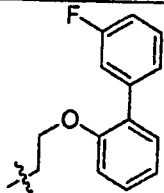
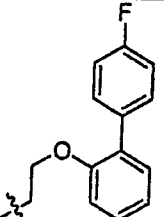
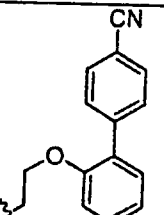
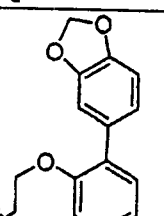
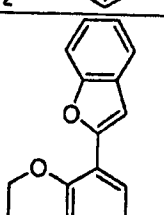
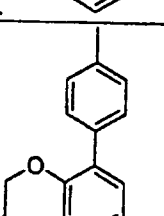
62		方法 A ²⁴	2-(2-[[6-氯-8-甲基-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.91 分鐘 ⁴⁹ ; 532.3, 534.3
63		方法 A	2-(2-[[8-氯-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.63 分鐘 ⁴⁹ ; 518.3, 520.3
64		方法 A ²⁵	2-{2-[(5-氟-6-甲氧基-1-萘基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮, 三氟乙酸鹽	2.48 分鐘 ⁴⁹ ; 463.3
65		方法 A ²⁶	2'-[2-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1,6-二酮基-1,3,4,6-四氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-2-基]乙氧基]-3-(三氟甲基)聯苯基-4-甲腈	2.66 分鐘 ⁴⁹ ; 534.1
66		方法 A ²⁴	2-(2-[[8-氯-5-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.65 分鐘 ⁴⁹ ; 536.3, 538.3
67		方法 A ²⁷	2-(2-[3-氯-4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.27 分鐘 ⁴⁹ ; 484.9, 486.9
68		實例 1 ²⁸	2-{2-[(4-氯異喹啉-1-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮, 三氟乙酸鹽	2.48 分鐘 ⁴⁹ ; 450.3, 452.3
69		方法 A	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-[[6-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基]乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.14 分鐘 ⁵¹ ; 484.0

70		實例 1 ²⁹	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-(3-[4-(戊-4-炔-1-基氧基)苯甲醯基]苯氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	1.99-2.09 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.42-2.48 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.26-7.47 (m, 5H), 推定;大部分以溶劑峰所掩蓋), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.23 (br s, 1H); 551.3
71		方法 A ³⁰	2-{2-[(9-甲基-9H-吡啶-4-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮·三氟乙酸鹽	2.11 分鐘 ⁴⁹ ; 468.1
72		方法 A; P5	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-[2-(3-(三氟甲基)異噁唑-5-基)苯氧基]乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.29 (d, J=1.0 Hz, 3H), 3.79-3.84 (m, 2H), 4.12 (dd, J=5.3, 4.9 Hz, 2H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.41 (dd, J=5.3, 4.9 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=8.5, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.2 Hz, 1H); 500.2
73		方法 A; P6	2-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑-7-基]氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.29 (d, J=0.8 Hz, 3H), 3.94-3.99 (m, 2H), 4.07 (dd, J=5.0, 4.8 Hz, 2H), 4.41-4.48 (m, 4H), 6.92 (dd, J=8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.45 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.0 Hz, 1H); 508.2
74		實例 1 ³¹	2-[2-([1]苯並呋喃並[3,2-c]吡啶-1-基氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.28 (d, J=0.9 Hz, 3H), 3.85-3.89 (m, 2H), 4.15-4.19 (m, 2H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.89-4.92 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.22 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.1

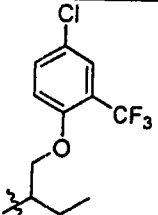
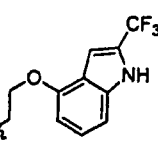
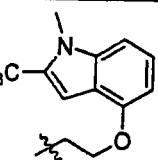
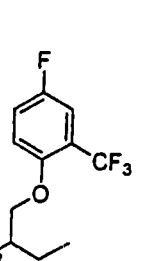
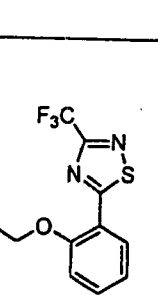
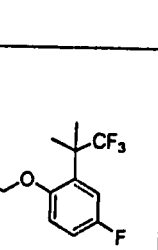
				Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.2, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=8.2, 0.9, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J=7.7, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.21 (br d, J=1.3 Hz, 1H); 456.3
75		實例 1 ³²	2-[2-((5-氟-3-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]吡啶-2-基)氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮	2.28 (d, J=0.8 Hz, 3H), 3.72-3.77 (m, 2H), 4.14-4.18 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 2H), 4.71-4.75 (m, 2H), 7.11-7.12 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=8.7, 3.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H); 535.1
76		方法 A; P7	2-{2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-氟苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮	2.52分鐘 ⁴⁹ ; 473.1
77		方法 A	2-{2-[2-((5-氯-1,2-苯並異噻唑-3-基)氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮	2.30 (d, J=1.0 Hz, 3H), 3.85-3.89 (m, 2H), 4.08-4.11 (m, 2H), 4.35-4.39 (m, 2H), 4.82-4.86 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, 推定; 大部分以溶劑峰所掩蓋), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.0, 0.6 Hz, 1H), 8.28 (br d, J=1.0 Hz, 1H); 456.2
78		方法 A	2-{2-[2-((6-甲氧基-1-萘基)氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮	2.37分鐘 ⁴⁹ ; 445.3

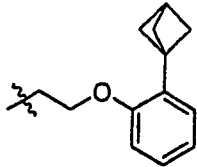
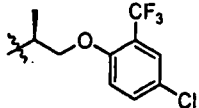
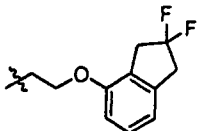
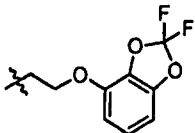
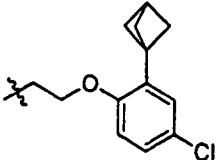
79		方法 A ³³	2-[2-(2-苯並[b,d]噻吩-1-基氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.51 分鐘 ⁴⁹ ; 471.0
80		方法 A ³⁴	2-(2-([7-氟-2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑-4-基]氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.50 分鐘 ⁴⁹ ; 508.0
81		方法 A ³⁵	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{3-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.44 分鐘 ⁴⁹ ; 499.0
82		方法 A	2-{2-[(5-氯-1,2-苯並異噁唑-3-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.30 (d, J=0.8 Hz, 3H), 3.86-3.90 (m, 2H), 4.10 (dd, J=5.1, 5.1 Hz, 2H), 4.38-4.42 (m, 2H), 4.75 (dd, J=5.3, 5.1 Hz, 2H), 7.14 (br s, 1H), 7.28 (d, J=8 Hz, 1H, 推定; 大部分以溶劑峰所掩蓋), 7.40 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (br d, J=2 Hz, 1H), 8.27 (br d, J=1 Hz, 1H); 440.2, 442.2
83		方法 A; 用於酚之 實例2	2-[2-[(7-氟蔡-1-基)氧基]乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.27 (d, J=1.0 Hz, 3H), 3.96-4.01 (m, 2H), 4.13 (dd, J=5.1, 4.6 Hz, 2H), 4.36-4.41 (m, 2H), 4.43 (dd, J=5.1, 4.7 Hz, 2H), 6.84 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.1, 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.70 (br dd, J=10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=9.0, 5.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.3 Hz,

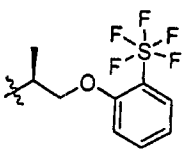
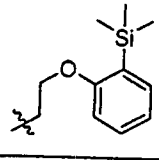
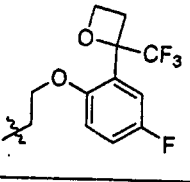
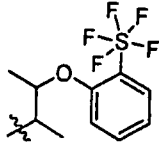
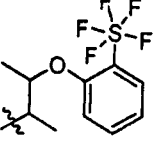
				1H); 433
84		方法 A	2-(2-[[7-氯-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.31 (s, 3H), 3.97-4.02 (m, 2H), 4.19 (dd, J=5.1, 4.9 Hz, 2H), 4.40-4.45 (m, 2H), 4.57 (dd, J=5.1, 4.9 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H); 518.2
85		方法 A ³⁵	2-(2-(4-氟-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.13分鐘 ⁴⁹ ; 517.0
86		方法 A ³⁶	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-[[1-(三氟甲基)異喹啉-4-基]氧基]乙基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮·三氟乙酸鹽	2.41分鐘 ⁴⁹ ; 484.3
87		方法 A ³⁷	2-{2-[(4-氟二苯並[b,d]呋喃-1-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.28 (d, J=0.8 Hz, 3H), 3.94-3.99 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.1, 4.9 Hz, 2H), 4.35-4.39 (m, 2H), 4.49 (dd, J=5.1, 4.9 Hz, 2H), 6.68 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=7.6, 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J=7.8, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.4 Hz, 1H); 473

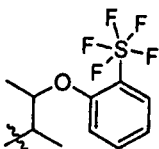
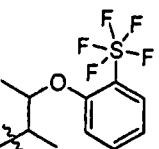
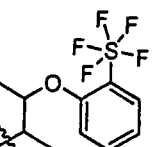
88		方法 B	2-{2-[(3'-氟聯苯基-2-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，甲酸鹽	2.78分鐘 ⁵² ; 459
89		方法 B	2-{2-[(4'-氟聯苯基-2-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，甲酸鹽	2.76分鐘 ⁵² ; 459
90		方法 B	2'-{2-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1,6-二酮基-1,3,4,6-四氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-2-基]乙氧基}聯苯基-4-甲腈，甲酸鹽	2.65分鐘 ⁵² ; 466
91		方法 B	2-{2-[2-(1,3-苯並二噁茂-5-基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，甲酸鹽	2.74分鐘 ⁵² ; 485
92		方法 B	2-{2-[2-(1-苯並呋喃-2-基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，甲酸鹽	2.92分鐘 ⁵² ; 481
93		方法 B	2-{2-[(4'-甲基聯苯基-2-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，甲酸鹽	2.86分鐘 ⁵² ; 455

94		方法 B	2-((4'-氯聯苯基-2-基)氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，甲酸鹽	2.85分鐘 ⁵² ; 475
95		方法 B	2-((3'-甲基聯苯基-2-基)氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，甲酸鹽	2.86分鐘 ⁵² ; 455
96		方法 A ³⁸	2-((6,7-二氟萘-1-基)氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.53分鐘 ⁴⁹ ; 451.2
97		方法 A; P9	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-((2-(三氟甲基)-1,3-苯並噁唑-7-基)氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.31分鐘 ⁴⁹ ; 490.0
98		方法 A ³⁹	2-((4,7-二氟萘-1-基)氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.28 (br s, 3H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.12 (dd, J=4.9, 4.9 Hz, 2H), 4.37-4.44 (m, 4H), 6.73 (dd, J=8.3, 3.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=10.0, 8.4 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=8.8, 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 8.06 (dd, J=9.2, 5.5 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H); 451.5
99		實例 1 ²⁸	2-((4-氯-7-氟異喹啉-1-基)氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.51分鐘 ⁴⁹ ; 468.2, 470.2

100		實例 ⁴⁰	2-(1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]丁-2-基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽	2.70分鐘 ⁴⁹ ; 495.3, 497.3
101		製備作用 3 ⁴¹ , 實例1	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-[[2-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基]氧基]乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.34分鐘 ⁴⁹ ; 472.2
102		方法 A ⁴²	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-[[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基]氧基]乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.60分鐘 ⁴⁹ ; 486.2
103		實例 ¹⁴⁰	2-(1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丁-2-基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	1.04 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.82-2.02 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 2H), 4.29-4.38 (m, 2H), 4.75-4.83 (m, 1H), 6.95 (dd, J=9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H); 479.2
104		方法 A ⁴³	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-([3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基]氧基)乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.36 (s, 3H), 3.86-3.91 (m, 2H), 4.19 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 2H), 4.33-4.38 (m, 2H), 4.67 (dd, J=5.5, 5.4 Hz, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.24 (br ddd, J=8, 7, 1 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.4, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 8.48-8.53 (m, 2H); 517.2
105		方法 A ⁴⁴	2-(2-[4-氟-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	特性波峰 : 1.67 (br s, 6H), 2.57 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.24-4.28 (dd, J=5, 5 Hz, 2H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.15 (dd, J=11, 3 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.7 Hz, 1H);

				493.1
106		方法 A ⁴⁵	2-((2-((雙環[1.1.1]戊-1-基)苯氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.14 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 4.03 (dd, <i>J</i> =5.2, 5.0 Hz, 2H), 4.28 (dd, <i>J</i> =5.2, 4.9 Hz, 2H), 4.34-4.39 (m, 2H), 6.82 (dd, <i>J</i> =8.2, 0.7 Hz, 1H), 6.92 (ddd, <i>J</i> =7.4, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> =7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H); 431.1
107		實例 1 ⁴⁶	2-((2S)-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.46分鐘 ⁴⁹ ; 481.0
108		方法 A ⁴⁷	2-((2-[(2,2-二氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.00分鐘 ⁴⁹ ; 441.0
109		方法 A ⁴⁸	2-((2-[(2,2-二氟-1,3-苯並二噁茂-4-基)氧基]乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.49 (s, 3H), 3.95-4.03 (m, 4H), 4.38-4.45 (m, 4H), 6.69 (br d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> =8.4, 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 推定；大部分以溶劑峰所掩蓋), 7.34 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 9.08 (br s, 1H); 445.0
110		方法 A ⁵³	2-((2-((雙環[1.1.1]戊-1-基)-4-氯苯氧基)乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.47分鐘 ⁴⁹ ; 465.1, 467.1

120		C54 ⁵⁴	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2- {(2S)-1-[2-(五氟-λ ⁶ -硫 烷基)苯氧基]丙-2-基}-3,4- 二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡 啶-1,6-二酮	1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.75 (ddd, 一半的 ABXY 圖案, J=13.6, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.86 (ddd, 一半的ABXY 圖案, J=13.3, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=9.5, 5.5 Hz, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.39 (ddd, 一半的 ABXY 圖案, J=14.6, 7.0, 4.0 Hz, 1H), 5.00-5.11 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.14 (br s, 1H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.76 (br d, J=8 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H); 505.0
121		P1 ⁵⁵	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2- {2-[2-(三甲基矽烷基)苯 氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡 啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.74分鐘 ⁴⁹ ; 437.2
122		方法 A; P2 ⁵⁶	2-(2-(4-氟-2-[2-(三氟甲基) 氧雜環丁烷-2-基]苯氧基) 乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1 -基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1 ,2-a]吡啶-1,6-二酮, 三氟 乙酸鹽	2.38分鐘 ⁴⁹ ; 507.2
123		實例 120; P14 ⁵⁷	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2- {3-[2-(五氟-λ ⁶ -硫烷基) 苯氧基]丁-2-基}-3,4-二氫- 2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6- 二酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD), 在兩個 甲基之非鏡像異構 的混合物: δ 1.27-1.35 and 1.41-1.50 (2 m, total 6H), 2.24 (br s, 3H), 3.76- 3.94 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 1H), 4.88-5.06 (m, 2H), 7.03-7.11 (m, 1H), 7.25- 7.40 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 8.34 (br s, 1H); 519.6
124		實例 123 ⁵⁸	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2- {3-[2-(五氟-λ ⁶ -硫烷基) 苯氧基]丁-2-基}-3,4-二氫- 2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6- 二酮	2.01 分鐘 ⁵⁹ ; 519.3

125		實例 123 ⁵⁸	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{3-[2-(五氟-λ ⁶ -硫烷基)苯氧基]丁-2-基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.78分鐘 ⁵⁹ ; 519.8
126		實例 123 ⁵⁸	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{3-[2-(五氟-λ ⁶ -硫烷基)苯氧基]丁-2-基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	7.02分鐘 ⁶⁰ ; 519.2
127		實例 123 ⁵⁸	7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{3-[2-(五氟-λ ⁶ -硫烷基)苯氧基]丁-2-基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	9.19分鐘 ⁶⁰ ; 519.2

1：以 2-溴-2-甲基丙酸乙酯與 2,3-二氯酚的氫氧化鉀-介入之反應，以提供 2-(2,3-二氯苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯。在以氫化二異丁基鋁還原成對應之醛之後，與 2-胺基乙醇之還原胺基化作用提供必要的 2-胺基乙醇衍生物。

2：使 2-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙酸乙酯(D-i. Kato 等人之 J. Org. Chem. 2003, 68, 7234-7242)接受氨解作用，以提供 2-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙醯胺。氫化鋰鋁還原反應得到對應之胺，將其根據製備作用 4 轉化成必要的 2-胺基乙醇衍生物。

3：將 4-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(W. Liu 等人之 Org. Lett. 2007, 9, 2915-2918)以氰基硼氫化鈉/三甲基甲矽烷基氫還原，以提供 2,3-二氫-1H-茚-4-醇。將其以 N-氯琥珀醯亞胺氯化，以產生 7-氯-2,3-二氫-1H-茚-4-醇。

4：使 2-氟-5-甲氧基苯甲醛接受 Baeyer-Villiger 反

應，接著以鹼性酯水解。將所得酚與 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷及碳酸鉀反應，以提供 2-(2,2-二甲氧基乙氧基)-1-氟-4-甲氧基苯。以 Amberlyst 15 完成環化作用(參見 A. Goel and M. Dixit, *Synlett* 2004, 1990-1994)，以供應 7-氟-4-甲氧基-1-苯並呋喃，將其使用三溴化硼去甲基化。

5：將 2-溴-1-乙氧基-4-氟苯與溴化環丙基鎂在 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)催化下偶合。將所得 2-環丙基-1-乙氧基-4-氟苯以三氯化硼轉化成酚。

6：必要之(2-溴乙氧基)苯係藉由 2-溴乙醇與適當的酚之 Mitsunobu 反應而製備。

7：將 2-氯-4-氟-1-甲氧基苯以正丁基基鋰及六氯乙烷處理；將所得 2,3-二氯-1-氟-4-甲氧基苯以三溴化硼去甲基化，以提供必要之酚。

8：必要之酚可藉由 Y-i. Lin 等人於 *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4857-60 之方法從 1-(2-甲氧基苯基)乙酮或根據 L. Shen 等人之 *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 3321-3341 從 1-乙炔基-2-甲氧基苯而製得。

9：將苯甲基-2-溴苯醚以正丁基鋰金屬化及與環丁酮反應；以所得 1-[2-(苯甲氧基)苯基]環丁醇之氫化作用供給必要之酚。

10：必要之酚係如 D. A. Shultz 等人於 *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9104-9113 所述而製備。

11：將 [2,4-雙(三氟甲基)苯基]硼酸以過氧化氫氧化，以提供必要之酚。

12：將 4-氟-3-(三氟甲基)酚以亞硫醯氯氯化，以供應 2-氯-4-氟-3-(三氟甲基)酚。

13：將 2-甲基-4H-苯並呋喃-4-酮與勞森氏試劑反應及將產物以 1,1'-亞硫醯亞胺基二苯處理，以提供 2-(4-甲基-1,2-噻唑-5-基)酚。

14：將經適當取代之 4,4,4-三氟-1-(2-甲氧基苯基)丁烷-1,3-二酮與羥胺反應及將所得肟在酸性條件下環化，得到對應之 3-(2-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)異噁唑。以三氯化硼之去甲基化作用提供必要之酚。

15：參見 J. C. Lee 等人之 *Synth. Commun.* 2003, 33, 1611-1614 以建構類似的 1,3-噁唑。

16：將 6-氯-4H-苯並呋喃-4-酮以乙醇中的羥胺鹽酸鹽處理，以提供 4-氯-2-異噁唑-3-基酚與 4-氯-2-異噁唑-5-基酚的可分離之混合物。

17：4-氯-2-(2-羥基丙-2-基)酚可經由 5-氯-2-羥基苯甲酸甲酯與甲基格任亞(Grignard)試劑的反應而合成。

18：將 1-氯-2-氟-4-甲氧基苯轉化成 1-氯-2-氟-3-碘-4-甲氧基苯(參見 G. L. Grunewald 等人之 *J. Med. Chem.* 1986, 29, 1972-1982)。將 1-氯-2-氟-3-碘-4-甲氧基苯在碘化銅的存在下以二氟(氟磺醯基)乙酸甲酯處理(A. Khilevich 等人之 *U.S. Pat. Appl. Publ.* 2010, US 20100016373)，以提供 1-氯-2-氟-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯。接著使用三氯化硼去甲基化而獲得 4-氯-3-氟-2-(三氟甲基)酚。

19：將(5-氟-2-羥基苯基)硼酸與4-碘-2-(三氟甲基)吡啶在 Suzuki 條件下反應，以生產4-氟-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]酚。

20：將4-氟-2-碘酚與3-(三氟甲基)-1H-吡啶之混合物以氧化銅、碳酸銨及2-羥基苯甲醛肟處理，以生產4-氟-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]酚。

21：經取代之2-[5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基]酚可藉由適當的1-(2-甲氧基苯基)乙酮與三氟乙酸乙酯的氫化鈉-介入之反應，接著肼的環化作用及芳基甲醚的去保護作用而製得。參見 S. X. Cao 等人之 PCT Int. Appl. 2007, WO 2007061923 A2 20070531。

22：以4-氟-2-(三氟甲基)酚與1-氯丙酮的烷基化作用供給1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]丙酮，使其接受以2-胺基乙醇的還原胺基化作用。

23：將4-氟-2-甲基苯胺轉化成重氮鹽及以氯化錫(II)還原，以提供(4-氟-2-甲苯基)肼；將其與4,4,4-三氟-3-酮基丁酸乙酯縮合，以供應2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)-2,4-二氫-3H-吡啶-3-酮。

24：可將適當得苯胺與4,4,4-三氟-3-酮基丁酸乙酯之混合物以聚磷酸處理，以供應必要的2-(三氟甲基)喹啉-4-醇(參見 British Pat. Appl. GB 1419789 A 19751231)。

25：5-氟-6-甲氧基萘-1-醇可根據 J. Liu 等人之 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2903-2905 而製得。

26：2'-羥基-3-(三氟甲基)聯苯基-4-甲腈可以 J. A.

Van Camp 等人於 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5529-5532 之方法而製得。

27：以 2-氯-1-氟-4-甲氧基苯的碘化作用(參見 R. Sanz 等人之 *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5113-5118)，接著與二氟(氟磺醯基)乙酸甲酯的經銅介入之偶合反應及三氯化硼的去甲基化作用生產 3-氯-4-氟-2-(三氟甲基)酚。

28：將適當取代之異喹啉-1-醇以 N-氯琥珀醯亞胺處理，以提供 4-氯異喹啉-1-醇，將其以磷醯氯處理，以供應 1,4-二氯異喹啉。將其以 2-胺基乙醇處理，接著以 {[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙醛的還原胺基化作用。在酸性條件下去保護，得到必要之 2-({2-[(4-氯異喹啉-1-基)氧基]乙基}胺基)乙醇。

29：以 (3-甲氧基苯基)(4-甲氧基苯基)甲酮與吡啶鹽酸鹽的去甲基化作用及接著以單保護作用提供 2,2-二甲基丙酸 3-(4-羥基苯甲醯基)苯酯。以 5-氯-1-戊炔的烷基化作用及接著以鹼性水解得到 (3-羥基苯基)[4-(戊-4-炔-1-基氧基)苯基]甲酮，將其根據製備作用 8 之方法轉化成經取代之 2-胺基乙醇。

30：將 9H-吡啶-4-醇使用苯甲基溴進行 O-保護作用，接著以碘甲烷進行 N-甲基化作用。以鈹介入之去保護作用提供 9-甲基-9H-吡啶-4-醇。

31：將 1-苯並呋喃-2-甲醛與丙二酸之混合物以哌啶處理，得到 (2E)-3-(1-苯並呋喃-2-基)丙-2-烯酸。將所得酸轉化成醯疊氮化物，接著以三-正丁基胺在 180℃ 下環化

成 [1] 苯並呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -1(2H)-酮。以磷醯氯處理，以提供 1-氯 [1] 苯並呋喃並 [3,2-c] 吡啶，將其根據註腳 22 之方法轉化成必要之 2-胺基乙醇。

32：2-溴-5-氟-3-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]吡啶與 2-胺基乙醇的以鹼介入之芳基取代作用，接著以 {[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙醛的還原胺基化作用及在酸性條件下的去保護作用生產 2-{[2-({5-氟-3-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]吡啶-2-基}氧基)乙基]胺基}乙醇。

33：二苯並[b,d]噻吩-1-醇可以 M. M. Oliveira 等人於 Tetrahedron 2002, 58, 1709-1718 之方法製得。

34：將 5-氟-2-甲氧基苯胺經由三氟乙酸酐及接著勞森氏試劑的處理而轉化成 2,2,2-三氟-N-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙烷硫醯胺。在使用 K. Inamoto 等人於 Org. Lett. 2008, 10, 5147-5150 之方法環化成 7-氟-4-甲氧基-2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑之後，將甲醚以三氯化硼裂解，以供給必要之酚。

35：在經適當取代之溴或碘甲氧基苯與 3-(三氟甲基)-1H-吡啶之間的銅介入之偶合反應得到經甲氧基苯基取代之 3-(三氟甲基)-1H-吡啶，將其以三溴化硼去甲基化，以生產必要之 [3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]酚。

36：將 1-氯異喹啉-4-醇以第三丁基二甲基甲矽烷基氯處理，以生產 4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}-1-氯異喹啉。以鹵素交換得到 4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}-1-碘異喹啉，將其以碘化銅及二氟(氟磺醯基)乙

酸甲酯處理，以生產 1-(三氟甲基)異喹啉-4-醇。

37：將 3-氯-4-氟酚以二乙基胺甲醯基氯醯化，以生產二乙基胺基甲酸 3-氯-4-氟苯酯，將其經由正-金屬化作用及接著以碘處理而轉化成二乙基胺基甲酸 3-氯-4-氟-2-碘苯酯。以鹼性水解提供 3-氯-4-氟-2-碘酚，將其以 Suzuki 條件下與 (2-羥基苯基)硼酸偶合，得到 6-氯-5-氟聯苯基-2,2'-二醇。以銅介入之環化作用提供 4-氟二苯並 [b,d]呋喃-1-醇。

38：將 1,2-二溴-4,5-二氟苯以正丁基鋰及接著以呋喃處理，得到 6,7-二氟-1,4-二氫-1,4-環氧萘，將其以酸處理，以生產 6,7-二氟萘-1-醇。

39：將 7-氟萘-1-醇甲基化，得到 7-氟-1-甲氧基萘，將其以 N-溴琥珀醯亞胺溴化，得到 1-溴-6-氟-4-甲氧基萘。以正丁基鋰及 N-氟-N-(苯基磺醯基)苯磺醯胺處理，接著以三溴化硼進行去甲基化作用，以供給 4,7-二氟萘-1-醇。

40：經適當取代之酚與 1-溴丁-2-酮的 O-烷基化作用，接著與 2-胺基乙醇的還原胺基化作用供給必要之 2-胺基乙醇衍生物。

41：將 [4-(苯甲氧基)-1-(第三丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基]硼酸與三甲基(三氟甲基)矽烷組合，得到 4-(苯甲氧基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-羧酸第三丁酯，將其經由甲酸鉍轉移氫化作用去苯甲基化，得到 4-羥基-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-羧酸第三丁酯。

42：將 4-(苯甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶及 3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯碘醯 (benziodoxole) 以乙酸銅 (I) 處理，得到 4-(苯甲氧基)-1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-吡啶。經由甲酸鉍轉移氫化作用的去苯甲基化作用供給 1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-醇。

43：以 (2-羥基苯基) 硼酸與 5-氯-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑之間的 Suzuki 反應提供必要之酚。

44：將 1-(5-氟-2-甲氧基苯基) 乙酮使用 R. M. Garbaccio 等人於 ACS Med. Chem. Lett. 2010, 1, 406-410 之通用方法轉化成 4-氟-2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基) 酚。以三溴化硼進行甲醚裂解作用，以供應必要的酚。

45：以溴化 2-甲氧基苯基鎂與 [1.1.1] 螺槳烷 (propellane) 的反應 (參見 A. B. Shtarev 等人之 J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3484-3492) 供給 1-(2-甲氧基苯基) 雙環 [1.1.1] 戊烷，將其以三溴化硼處理，以提供必要之酚。

46：將 [(1S)-2-羥基-1-甲基乙基] 胺基甲酸第三丁酯以苯甲醯基氯進行 O-醯化作用且將所得化合物在酸性條件下去保護。將所得一級胺使用在製備作用 4 中所述之通用程序轉化成 2-胺基乙醇衍生物苯甲酸 (2S)-2-[(2-羥基乙基) 胺基] 丙酯。在實例 1 的條件下與 P1 反應，以提供苯甲酸 (2S)-2-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1,6-二酮基-1,3,4,6-四氫-2H-吡啶並 [1,2-a] 吡嗪-2-基] 丙酯，使其接受在鹼性條件下的酯水解及接著與 4-氯-2-(三氟甲基) 酚的

Mitsunobu 反應。

47：將 4-溴-1,3-二氫-2H-茛-2-酮以(二乙胺基)三氟化硫轉化成 4-溴-2,2-二氟二氫化茛。與雙(頻哪醇基)二硼的鈹-催化之反應，接著以過乙酸氧化，以供給 2,2-二氟二氫化茛-4-醇。

48：將(2,2-二氟-1,3-苯並二噁茂-4-基)硼酸以過氧化氫處理，以提供 2,2-二氟-1,3-苯並二噁茂-4-醇。

49：HPLC 條件。管柱：Waters Atlantis dC18 4.6×50 毫米，5 微米；移動相 A：水中的 0.05% 之三氟乙酸(v/v)；移動相 B：乙腈中的 0.05% 之三氟乙酸(v/v)；梯度：5% 至 95% 之 B 經 4.0 分鐘，線性；流速：2 毫升/分鐘。

50：HPLC 條件。管柱：Waters Acquity HSS T3 2.1×50 毫米，1.8 微米；移動相 A：水中的 0.05% 之三氟乙酸(v/v)；移動相 B：乙腈中的 0.05% 之三氟乙酸(v/v)；梯度：5% 至 98% 之 B 經 1.6 分鐘，線性；流速：1.3 毫升/分鐘。

51：HPLC 條件。管柱：Waters XBridge C18 4.6×50 毫米，5 微米；移動相 A：水中的 0.03% 之氫氧化銨(v/v)；移動相 B：乙腈中的 0.03% 之氫氧化銨(v/v)；梯度：5% 至 95% 之 B 經 4.0 分鐘，線性；流速：2 毫升/分鐘。

52：HPLC 條件。管柱：Waters XBridge C18 2.1×50 毫米，5 微米；移動相 A：水中的 0.0375% 之三氟乙酸

(v/v)；移動相 B：乙腈中的 0.01875% 之三氟乙酸 (v/v)；
 梯度：1% 至 5% 之 B 經 0.6 分鐘，接著 5% 至 100% 之 B
 經 3.4 分鐘；流速：0.8 毫升/分鐘。

53：將 2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)酚(參見註腳 45)根據 N. Narender 等人於 Synth. Commun. 2002, 32, 279-286 之方法氯化，以提供必要之 2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-4-氯酚。

54：使用氫化鈉進行 C54 與 1-氟-2-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯的反應。

55：將 P1 轉化成 2-(2-羥基乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，該轉化係經由根據製備作用 8 中製備 P8 所述之方法與 2-[(2-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)胺基]乙醇反應，接著以甲醇中的氯化氫移除保護基。2-[(2-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)胺基]乙醇係經由{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙醛與 2-胺基乙醇及硼氫化鈉的還原胺基化反應而合成。使用 T. Tsunoda 等人於 Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1639-1642 所述之方法，以 2-(2-羥基乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮與 2-(三甲基甲矽烷基)酚的 Mitsunobu 反應供給此實例。

56：必要之 4-氟-2-[2-(三氟甲基)氧雜環丁烷-2-基]酚之合成法可從 4-氟-2-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)酚進行(參見 J. Zhang 等人之 Synth. Commun. 2011, 41, 3045-3052)。使用烯丙基溴及鹼(諸如碳酸鉀)的酚之選擇性烷

基化作用及接著以苯甲醇的 Swern 氧化作用提供 2,2,2-三氟-1-[5-氟-2-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]乙酮。將此材料與碘化三甲基亞砷鎘及第三丁醇鉀反應，以供應 2-[5-氟-2-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-2-(三氟甲基)氧雜環丁烷；將烯丙基使用肆(三苯膦)鈀(0)及咪啉移除。

57：中間物 2-(3-羥基丁-2-基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮係使用實例 119 中的 C54 之合成法 54 所述之方法(除了使用 3-胺基丁-2-醇代替(2S)-2-胺基丙-1-醇以外)從 P14 製得。實例 123 為四種非鏡像異構物之混合物，將其分離，以提供實例 124-127。

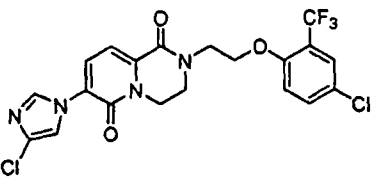
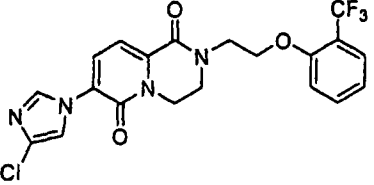
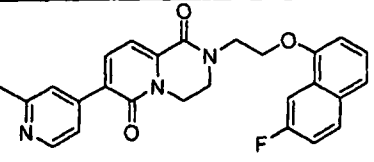
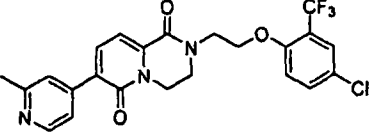
58：將實例 123 經由以下的程序分離成其非鏡像異構物(實例 124-127)：實例 123 接受 HPLC 分離作用(管柱：Phenomenex Silica，5 微米；移動相 A：庚烷；移動相 B：乙醇；梯度：5% 至 100% 之 B)，以供應兩種較高的 R_f 之化合物類的混合物(混合物 A)及兩種較低的 R_f 之化合物類的混合物(混合物 B)。將混合物 A 經由超臨界流體層析術分離(管柱：Chiralpak AS-H，5 微米；移動相：75：25 之二氧化碳/乙醇)。實例 124 為第一溶析之異構物及第二溶析之異構物為實例 125。將混合物 B 經由超臨界流體層析術分離(管柱：Chiralpak AS-H，5 微米；移動相：80：20 之二氧化碳/甲醇，含有 0.2% 之異丙胺)。實例 126 為第一溶析之異構物及第二溶析之異構物為實例 127。

59：超臨界流體層析術條件。管柱：Chiralpak AS-H，4.6 × 250 毫米，5 微米；移動相：80：20 之二氧化碳/乙醇；流速：2.5 毫升/分鐘。

60：超臨界流體層析術條件。管柱：Chiralpak AS-H，4.6 × 250 毫米，5 微米；移動相：75：25 之二氧化碳/甲醇；流速：2.5 毫升/分鐘。

表2

實例 #	結構	製備方法： 非市售起始材料	IUPAC 名稱	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); 質譜，所觀察之離子 m/z(M+1)或HPLC 滯留時間(分鐘)；質譜m/z(M+1)(除非另有其他表明)
111		實例 1	2-{2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-8-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2,3,4,5-四氫吡啶並[1,2-a][1,4]二氮呿-1,7-二酮	2.51分鐘 ³ ; 481.1, 483.1
112		實例 1 ¹	(4S)-2-{2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-4-甲基-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.29 (br s, 3H), 3.67 (dd, J=13.6, 1.4 Hz, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.32 (br dd, J=4.7, 4.6 Hz, 2H), 5.23-5.30 (m, 1H), 6.95 (dd, J=9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.27 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.44

				(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H); 465.2
113		實例1; P11 ²	7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-2-({2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	3.14 min ³ ; 487.1, 489.1 // ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.89- 3.94 (m, 2H), 4.01 (dd, $J=5.1$, 5.0 Hz, 2H), 4.31-4.38 (m, 4H), 7.22 (br d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.60 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)
114		實例1; P11	7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-2-({2-[2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.89分鐘 ³ ; 452.9, 454.9
115		實例1; P10, C41	2-({2-[(7-氟萘-1-基)氧基]乙基}-7-(2-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.38分鐘 ³ ; 444.0
116		實例1; P10 ²	2-({2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(2-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮	2.61 (br s, 3H), 3.90-3.95 (m, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 4.29-4.38 (m, 4H), 6.93 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 推定：大部分以 溶劑峰所掩蓋), 7.43 (br d, $J=5$ Hz, 1H), 7.48 (br d,

				$J=9$ Hz, 1H), 7.54- 7.59 (m, 2H), 7.68 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.55 (br d, $J=5$ Hz, 1H); 478.1
--	--	--	--	---

1. 使用 (2R)-1-胺基丙-2-醇代替 2-胺基乙醇。
2. 參見用於製備必要的 2-胺基乙醇之實例 22。
3. HPLC 條件：參見表 1 中的註腳 49。

額外的實例

在本發明範圍內之額外的化合物類(諸如那些下文列出者)可由一般熟諳本技術者使用該等實例中所例證之方法單獨或與本技術中通常已知的技術組合而製得。

2-{2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(3-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-{2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(3-甲基異噁唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-7-(3-甲基異噁唑-5-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-(2-{4-氟-2-[1-(三氟甲基)環丙基]苯氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-{4-氟-2-[1-(三氟甲基)環丙基]苯氧基}-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{2-[2-(2,2-二氟-1-甲基環丙基)-4-氟苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{2-[4-氟-2-(三甲基甲矽烷基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{2-[2-(2,2-二氟環丙基)-4-氟苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-(2-{[7-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基]氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-(2-{[7-氟-3-甲基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基]氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-(2-{[5-氟-8-甲基-8-(三氟甲基)雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-2-基]氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[2-(2,2-二氟-1-甲基環丙基)-4-氟苯氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-[4-氟-2-(三甲基甲矽烷基)苯氧基]-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-[2-(2,2-二氟環丙基)-4-氟苯氧基]-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-{[7-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基]氧基}-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-{[7-氟-3-甲基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基]氧基}-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-{[5-氟-8-甲基-8-(三氟甲基)雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-2-基]氧基}-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-(2-{[7-氟-3-甲基-3-(三氟甲基)-1,3-二氫-2-苯並呋喃-4-基]氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-{[7-氟-3-甲基-3-(三氟甲基)-1,3-二氫-2-苯並呋喃-4-基]氧基}-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-(2-{[7-氟-2-甲基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基]氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-{[7-氟-2-甲基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基]氧基}-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-(2-{[7-氟-3-甲基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基]氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-{[7-氟-3-甲基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基]氧基}-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-(2-{[7-氟-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基]氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-{[7-氟-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基]氧基}-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-[2-(2-雙環[1.1.1]戊-1-基-4-氯苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-[2-(2-雙環[1.1.1]戊-1-基-4-氟苯氧基)乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-(2-雙環[1.1.1]戊-1-基-4-氯苯氧基)-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-(2-雙環[1.1.1]戊-1-基-4-氟苯氧基)-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氯-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氟-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[4-氯-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)苯氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[4-氟-2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)苯氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-(2-{4-氟-2-[3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基]苯氧基}乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-[(1S)-2-{4-氟-2-[3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基]苯氧基}-1-甲基乙基]-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,7-三氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,7-三氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(2,2-二氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,3,3,7-五氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-甲基乙基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(7-氯-2,2-二氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,8-三氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,8-三氟-2H-苯並
呋喃-5-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡
啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,5-三氟-3,4-二
氫-2H-苯並呋喃-8-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並
[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,5-三氟-2H-苯並
呋喃-8-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡
啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(4,4,8-三氟-3,4-二
氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並
[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(3,3,8-三氟-3,4-二
氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並
[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{(1S)-1-甲基-2-[(2,2,7-
三氟-2,3-二氫-1H-茛-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡
啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{(1S)-1-甲基-2-[(2,2,7-
三氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-
吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[(2,2-二氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基)氧
基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-
吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{(1S)-1-甲基-2-[(2,2,3,3,7-五氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{(1S)-1-甲基-2-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-甲基乙基)苯氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[4-氟-2-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)苯氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[(7-氯-2,2-二氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{(1S)-1-甲基-2-[(2,2,8-三氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{(1S)-1-甲基-2-[(2,2,8-三氟-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{(1S)-1-甲基-2-[(2,2,5-三氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-8-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[(1S)-1-甲基-2-[(2,2,5-三氟-2H-苯並呋喃-8-基)氧基]乙基]-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[(1S)-1-甲基-2-[(4,4,8-三氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基]-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-[(1S)-1-甲基-2-[(3,3,8-三氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基]-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(3,3,7-三氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{2-[(3,3-二氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,3,3,7-五氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{2-[(2,2-二氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{2-[(2,2-二氟-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(2,2-二氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-8-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(2,2-二氟-2H-苯並呋喃-8-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(4,4-二氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(3,3-二氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(4,4-二氟-4H-苯並呋喃-5-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(8,8-二氟-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(4,8,8-三氟-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2- { 2- [(7, 7- 二 氟 - 5, 6, 7, 8- 四 氫 蔡 - 1- 基) 氧 基] 乙 基 } - 7- (4- 甲 基 - 1H- 咪 唑 - 1- 基) - 3, 4- 二 氫 - 2H- 吡 啶 並 [1, 2- a] 吡 咩 - 1, 6- 二 酮 ;

7- (4- 甲 基 - 1H- 咪 唑 - 1- 基) - 2- { (1S) - 1- 甲 基 - 2- [(3, 3, 7- 三 氟 - 2, 3- 二 氫 - 1H- 茛 - 4- 基) 氧 基] 乙 基 } - 3, 4- 二 氫 - 2H- 吡 啶 並 [1, 2- a] 吡 咩 - 1, 6- 二 酮 ;

2- { (1S) - 2- [(3, 3- 二 氟 - 2, 3- 二 氫 - 1H- 茛 - 4- 基) 氧 基] - 1- 甲 基 乙 基 } - 7- (4- 甲 基 - 1H- 咪 唑 - 1- 基) - 3, 4- 二 氫 - 2H- 吡 啶 並 [1, 2- a] 吡 咩 - 1, 6- 二 酮 ;

7- (4- 甲 基 - 1H- 咪 唑 - 1- 基) - 2- { (1S) - 1- 甲 基 - 2- [(2, 2, 3, 3, 7- 五 氟 - 2, 3- 二 氫 - 1H- 茛 - 4- 基) 氧 基] 乙 基 } - 3, 4- 二 氫 - 2H- 吡 啶 並 [1, 2- a] 吡 咩 - 1, 6- 二 酮 ;

7- (4- 甲 基 - 1H- 咪 唑 - 1- 基) - 2- { (1S) - 1- 甲 基 - 2- [(2, 2, 3, 3- 四 氟 - 2, 3- 二 氫 - 1H- 茛 - 4- 基) 氧 基] 乙 基 } - 3, 4- 二 氫 - 2H- 吡 啶 並 [1, 2- a] 吡 咩 - 1, 6- 二 酮 ;

2- { (1S) - 2- [(2, 2- 二 氟 - 3, 4- 二 氫 - 2H- 苯 並 呋 喃 - 5- 基) 氧 基] - 1- 甲 基 乙 基 } - 7- (4- 甲 基 - 1H- 咪 唑 - 1- 基) - 3, 4- 二 氫 - 2H- 吡 啶 並 [1, 2- a] 吡 咩 - 1, 6- 二 酮 ;

2- { (1S) - 2- [(2, 2- 二 氟 - 2H- 苯 並 呋 喃 - 5- 基) 氧 基] - 1- 甲 基 乙 基 } - 7- (4- 甲 基 - 1H- 咪 唑 - 1- 基) - 3, 4- 二 氫 - 2H- 吡 啶 並 [1, 2- a] 吡 咩 - 1, 6- 二 酮 ;

2- { (1S) - 2- [(2, 2- 二 氟 - 3, 4- 二 氫 - 2H- 苯 並 呋 喃 - 8- 基) 氧 基] - 1- 甲 基 乙 基 } - 7- (4- 甲 基 - 1H- 咪 唑 - 1- 基) - 3, 4- 二 氫 - 2H- 吡 啶 並 [1, 2- a] 吡 咩 - 1, 6- 二 酮 ;

2-{(1S)-2-[(2,2-二氟-2H-苯並呋喃-8-基)氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[(4,4-二氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[(3,3-二氟-3,4-二氫-2H-苯並呋喃-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[(4,4-二氟-4H-苯並呋喃-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[(8,8-二氟-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{(1S)-1-甲基-2-[(4,8,8-三氟-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫萘-1-基)氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{(1S)-1-甲基-2-[(2,2,4-三氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-7-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[(2,2-二氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-7-基)氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-{2-[(2,2,4-三氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-7-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(2,2-二氟-2,3-二氫-1-苯並呋喃-7-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

五氟(5-氟-2-{2-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1,6-二酮基-1,3,4,6-四氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-2-基]乙氧基}苯基)硫；

五氟[5-氟-2-((2S)-2-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1,6-二酮基-1,3,4,6-四氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-2-基]丙基}氧基)苯基]硫；

五氟(2-{2-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1,6-二酮基-1,3,4,6-四氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-2-基]乙氧基}苯基)硫；及

五氟[2-((2S)-2-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-1,6-二酮基-1,3,4,6-四氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-2-基]丙基}氧基)苯基]硫。

具有 ELSIA 讀值的細胞為底質之 γ -分泌酶檢定法

化合物類調節澱粉樣 β 蛋白質 A β (1-42)製造之能力係使用人類 WT-APP 過度表現之 CHO 細胞測定。將細胞以

22,000 個細胞/100 微升槽塗覆於以 DMEM/F12 為底質之培養基中經處理之 96 槽組織培養透明盤 (Falcon) 中且在 37°C 下培育 24 小時。將用於測試的化合物類在 100% 之 DMSO 中稀釋，以達成用於 IC₅₀ 測定的 11 個點、half log、劑量反應。添加在新鮮培養基中的化合物類，以達成 1% 之最終 DMSO。在盤在 37°C 下培育~24 小時之前，將用於檢定信號窗之適當的媒劑或抑制劑對照物個別地添加至對照槽中，分別獲得最小或最大抑制值。此程序得到在各槽中的經調理之培養基，其被用於測試於下文所述之 ELISA 檢測步驟中的 A β (1-42) 水平。在各槽中的剩餘細胞培養物亦被用於測試如下文所述之細胞毒性。

ELISA 檢定盤的塗佈係藉由將 50 微升/槽之於 0.1 M NaHCO₃ (pH 9.0) 中的實驗室內 (in-house) A β (1-42) 特殊抗體 (3 微克/毫升) 添加至黑色 384-槽 Maxisorp[®] 盤 (Nunc) 中而開始且在 4°C 下培育隔夜。接著將捕獲抗體從 ELISA 檢定盤吸出且將盤以清洗緩衝液 (Dulbecco's PBS, 0.05% Tween 20) 清洗 4 × 100 微升。接著將 90 微升/槽之阻斷緩衝液 (Dulbecco's PBS, 1.0% BSA (Sigma A7030)) 添加至盤中。容許室溫培育繼續進行最少 2 小時。接著移除阻斷緩衝液及接著添加 20 微升/槽之檢定緩衝液 (Dulbecco's PBS, 1.0% BSA (Sigma A7030), 0.05% Tween 20)。在此時，將 40 微升 (一式兩份) 實驗調理之培養基 (如上述) 轉移至含有捕獲抗體的經阻斷之 ELISA 盤的槽中，接著在 4°C 下隔夜培育。在移除用於 A β (1-42) 檢定的調理之培養基

之後，亦測量在對應之剩餘細胞中的細胞毒性測量，該測量係以根據製造商指示之比色細胞增殖檢定法 (CellTiter 96[®] AQueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega)。

在 ELISA 檢定盤於 4°C 下隔夜培育之後，經由以清洗緩衝液清洗 (4 × 100 微升) 而移除未結合之 Aβ 肽。添加在檢定緩衝液中的以鈾 (Eu) 標記 (自定義標記，Perkin Elmer) 之 Aβ(1-16) 6e10 單克隆抗體 (Covance #SIG-39320) (50 微升/槽之 Eu-6e10 @ 1 : 10,000, 20 uM EDTA)。在周圍溫度下培育最少 2 小時，接著以清洗緩衝液清洗 (4 × 100 微升)，然後添加 30 微升/槽之 Delfia 增強溶液 (Perkin Elmer)。在周圍溫度培育 1 小時之後，將盤在使用標準的 DELFIA TRF 設定之 EnVision 盤讀取機 (Perkin Elmer) 讀取。使用非線性回歸擬合分析 (實驗室內軟體) 及用於最大和最小抑制對照之適當的盤平均值進行包括抑制 IC₅₀ 測定之數據分析。

表3

實例編號	Aβ 42B IC ₅₀ (nM) (2-6次測定的幾何平均值)
1	256 ^a
2	434
3	86
4	146
5	996
6	36.5
7	42 ^b
8	93
9	83.9
10	127
11	536
12	196
13	108
14	197 ^b
15	275
16	234
17	153
18	151 ^b

19	203
20	157
21	262
22	103 ^a
23	173
24	104 ^b
25	73.2
26	95.7
27	103
28	31.9
29	154 ^b
30	132
31	96.8 ^b
32	143
33	194
34	262
35	133
36	302
37	219
38	293
39	525
40	19.6
41	156
42	5.31
43	283
44	142
45	66.3
46	9.38
47	9.48
48	143
49	178
50	29.3
51	20
52	23.5
53	26.2
54	215
55	168
56	399
57	113
58	72.1
59	530 ^b
60	33.3
61	108

62	39.7
63	76.6 ^b
64	42.4
65	46.1
66	52.4 ^b
67	58.4
68	59.4
69	58.3
70	135
71	4.22
72	14.8
73	43.7
74	38.5
75	62.3 ^b
76	58.6
77	66.2
78	87.5 ^b
79	7.23
80	152
81	384
82	209
83	12.3
84	71.5
85	106
86	107
87	22.8
88	75.4
89	101
90	147
91	120
92	4.87
93	75.8 ^b
94	108
95	143
96	48.2
97	21.3
98	19.4
99	25.3
100	135
101	456
102	33.7
103	596 ^b
104	7.2

105	25.2 ^b
106	27.4
107	34.4
108	46.8
109	275
110	14.5
111	138
112	340
113	292
114	1320 ^b
115	489
116	3490 ^b
117	3.54
118	<6.64 ^c
119	7.49
120	17.8
121	30.2
122	85.6
123	106
124	2310 ^b
125	653
126	20.1
127	1070 ^b

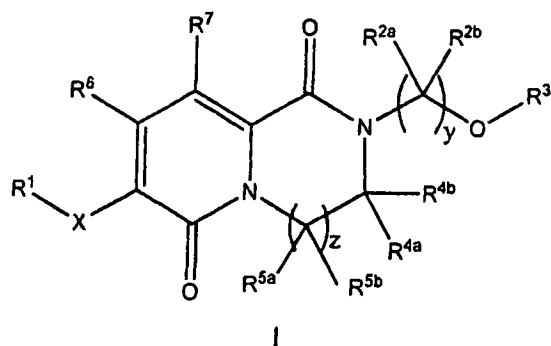
a. IC₅₀ 值代表 > 15 次測定的幾何平均值。

b. IC₅₀ 值係來自單次測定。

c. IC₅₀ 值代表 7-15 次測定的幾何平均值。

七、申請專利範圍

1. 一種具有式 I 結構之化合物，



其中：

X 為含有 1-3 個雜原子之 5-至 14-員雜芳基；

R^1 為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；其中該烷基、環烷基、烯基或炔基可隨意地且獨立地經氟、氰基、 $-CF_3$ 、羥基或 C_{1-6} 烷氧基中之 1 至 3 個取代；

R^{2a} 和 R^{2b} 就各情況而言係各自獨立為氫、氟、氰基、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 (C_{4-10}) 雙環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 亞烷基或 C_{2-6} 炔基；其中該烷基、環烷基、雙環烷基、烯基、亞烷基或炔基可隨意地且獨立地經氰基、 C_{1-3} 烷基或 1 至 3 個氟取代；或 R^{2a} 和 R^{2b} 與彼等鍵結之碳一起形成隨意地經 1 至 3 個 R^8 取代之 3-至 5-員環烷基；

R^3 為 $-(C(R^{11})_2)_t-(C_{6-10} \text{ 芳基})$ 或 $-(C(R^{11})_2)_t-(5\text{-至 } 14\text{-員雜芳基})$ ；其中該芳基或雜芳基部分可隨意獨立地經 1 至 5 個 R^{10} 取代；

R^{4a} 和 R^{4b} 係各自獨立為氫、 $-CF_3$ 或 C_{1-6} 烷基，其中

該烷基隨意地經 1 至 3 個 $-\text{CF}_3$ 、氰基或氟取代；或 R^{4a} 和 R^{4b} 與彼等鍵結之碳一起形成 3-至 5-員環烷基，其中該環烷基隨意地經 $-\text{CF}_3$ 、氰基、氟或 C_{1-6} 烷基中之 1 至 3 個取代；

R^{5a} 和 R^{5b} 就各情況而言係各自獨立為氫、 $-\text{CF}_3$ 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基隨意地經 1 至 3 個 $-\text{CF}_3$ 、氰基或氟取代；或 R^{5a} 和 R^{5b} 與彼等鍵結之碳一起形成 3-至 5-員環烷基，其中該環烷基隨意地經 1 至 3 個 $-\text{CF}_3$ 、氰基、氟或 C_{1-6} 烷基取代；

R^6 ， R^7 和 R^8 係獨立為氫、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 $-\text{OR}^9$ ；先決條件係 R^6 和 R^7 皆不可為 $-\text{OH}$ ；

R^9 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 烯基或 C_{3-6} 炔基；其中該烷基、環烷基、烯基或炔基可隨意地且獨立地經氰基或 1 至 3 個氟取代；

各 R^{10} 係獨立為氫、鹵素、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m-(\text{C}_{3-6} \text{ 環 烷 基 })$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m-((\text{C}_{4-10}) \text{ 雙 環 烷 基 })$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m-(4\text{-至 } 10\text{-員 雜 環 烷 基 })$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m-(\text{C}_{6-10} \text{ 芳 基 })$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m-(5\text{-至 } 10\text{-員 雜 芳 基 })$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SF}_5$ 或 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ，其中該烷基、環烷基、雙環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基部分可隨意地且獨立地經 1 至 3 個 R^{14} 取代；

各 R^{11} 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-4} 環烷基、氟、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{OR}^{12}$ ；其中該烷基、烯基、炔基或環烷基部分可隨意獨立地經 1 至 3 個氟

或氰基取代；

各 R^{12} 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 $-CF_3$ 、 $-(C(R^{14})_2)_n-$ (C_{3-6} 環烷基)、 $-(C(R^{14})_2)_n-$ (4-至 10-員雜環烷基)、 $-(C(R^{14})_2)_n-$ (C_{6-10} 芳基) 或 $-(C(R^{14})_2)_n-$ (5-至 10-員雜芳基)；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基部分可隨意獨立地經 1 至 3 個 R^{16} 取代；

各 R^{13} 係獨立為 C_{1-6} 烷基、 $-(C(R^{16})_2)_p-$ (C_{3-6} 環烷基)、 $-(C(R^{16})_2)_p-$ (4-至 10-員雜環烷基)、 $-(C(R^{16})_2)_p-$ (C_{6-10} 芳基) 或 $-(C(R^{16})_2)_p-$ (5-至 10-員雜芳基)；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基部分可隨意獨立地經 1 至 3 個 R^{16} 取代；

各 R^{14} 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵素、氰基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OR^9$ 或 $-OCF_3$ ；

R^{16} 係獨立為氫、 $-CF_3$ 、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 $-OR^9$ ；其中該烷基部分可隨意地經 1 至 3 個 R^{17} 取代；

R^{17} 係獨立為氫、羥基、 $-CF_3$ 、氰基、氟、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；其中該烯基或炔基部分可隨意地經 1 至 3 個氫、氟或 C_{1-6} 烷基取代；及

各 t ， m ， n 或 p 為獨立選自 0，1，2，3 及 4 之整數；

z 為選自 1 及 2 之整數；

y 為選自 1，2，3 及 4 之整數；

及其醫藥上可接受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為咪唑

基、吡啶基、異噻唑基、噻唑基、異噁唑基、噁唑基或吡啶基。

3 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 X 為咪唑基。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^1 為隨意地經 1 個羥基或 C_{1-6} 烷氧基或 1 至 3 個氟取代之甲基；y 為 2 或 3，及 z 為 1。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^{10} 係獨立為氫、鹵素、氰基、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 (C_{4-10}) 雙環烷基、 $-(C(R^{11})_2)_m-(C_{3-6}$ 環烷基)、 $-(C(R^{11})_2)_m-(4$ 至 10-員雜環烷基)、 $-(C(R^{11})_2)_m-(C_{6-10}$ 芳基)、 $-(C(R^{11})_2)_m-(5$ -至 10-員雜芳基)、 $-(C(R^{11})_2)_m-OR^{12}$ 或 $-C(O)R^{13}$ ；其中該烷基、環烷基、雙環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基部分可獨立地經 1 至 3 個 R^{14} 取代。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^{11} 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、氟、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-OR^{12}$ ；及 R^{12} 為氫、 C_{1-6} 烷基、 $-CF_3$ 或 C_{6-10} 芳基。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R^3 為苯基、萘、2,3-二氫-1H-茚、喹啉、異喹啉、吡啶、苯並[b]呋喃、2,3-二氫苯並呋喃、1,2-苯並異噻唑、1,3-苯並噻唑、苯並呋喃並[3,2-c]吡啶、吡啶、呋喃、苯並[d]異噻唑、苯並環丁烷、1,2,3,4-四氫萘、二苯並[b,d]噻吩、二

苯並 [b,d] 呋喃 或 吡啶 。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R^{10} 為氫、氯、氟、溴、氰基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、雙環烷基、羥基、甲氧基、吡啶、異噻啶、噻啶、1,3,4-噻二啶、異噻啶、噻啶、吡啶、哌啶、苯並呋喃、苯並 [d][1,3] 二噻啶、四氫哌喃或苯基；其中該 C_{1-6} 烷基、雙環烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基部分可隨意獨立地經 1 至 3 個 R^{14} 取代。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 為氫或 C_{1-6} 烷基； t 為 0 及 m 為 0；或其醫藥上可接受之鹽。

11. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^3 為 C_{6-10} 芳基或 5-至 14-員雜芳基；

R^{4a} ， R^{4b} ， R^{5a} ， R^{5b} ， R^6 ， R^7 和 R^8 係各自獨立為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、氯、溴或氟、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-OR^9$ ；

及 R^{17} 係獨立為氫或 $-CF_3$ 或苯基；其中該苯基部分可獨立地經氫或 1 至 3 個鹵素取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^3 為苯基、萘、2,3-二氫-1H-茚、喹啉、異喹啉、吡啶、苯並 [b] 呋喃、2,3-二氫苯並呋喃、1,2-苯並異噻啶、1,3-苯並

噻唑、苯並呋喃並[3,2-c]吡啶、吡啶、呋唑、苯並[d]異噁唑、1,2,3,4-四氫蔡、二苯並[b,d]噻吩、二苯並[b,d]呋喃、苯並環丁烷或吡啶；

或其醫藥上可接受之鹽。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R^{10} 為氫、氯、氟、溴、氰基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、雙環烷基、羥基、甲氧基、吡唑、異噻唑、噻唑、1,3,4-噻二唑、異噁唑、噁唑、吡啶、哌啶、苯並呋喃、苯並[d][1,3]二噁唑、四氫哌喃或苯基；其中該烷基、環烷基、雙環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基部分可隨意地經 1 至 3 個氫、氟或 $-CF_3$ 取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

14. 一種選自由下列所組成之群組的化合物，

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{2-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{(1S)-2-[4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基]-1-甲基乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{2-[3-(三氟甲基)異噁唑-5-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑-7-基]氧基})

乙基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-氟苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{[2-(三氟甲基)-1,3-苯並噻唑-7-基]氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，三氟乙酸鹽；

7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-{2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯氧基}乙基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[4-氟-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-((2S)-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-基)-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(2,2-二氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；

2-{2-[(2,2-二氟-1,3-苯並二噁唑-4-基)氧基]乙基}-7-

(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮；及

2-{2-[2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-4-氯苯氧基]乙基}-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3,4-二氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡啶-1,6-二酮，

或上述中任一者之醫藥上可接受之鹽。

15.一種根據申請專利範圍第 1 至 14 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療患有選自神經性及精神性異常之疾病或病況的哺乳類之藥劑。

16.根據申請專利範圍第 15 項之用途，其中該疾病或病況為尼曼匹克(Niemann Pick)C 型。

17.根據申請專利範圍第 15 項之用途，其中該疾病或病況為治療之阿茲海默氏症。

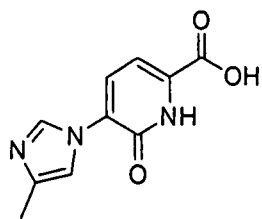
18.一種醫藥組成物，其包含前述申請專利範圍中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之媒劑、稀釋劑或載劑。

19.一種醫藥組合，其包含治療有效量之組成物，該組成物包含：

第一種化合物，該第一種化合物為申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽；

第二種化合物，該第二種化合物為非典型抗精神病藥、膽鹼酯酶抑制劑、狄密朋(Dimebon)或 NMDA 受體拮抗劑；及隨意的醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑。

20. 一種式 II 化合物，



II

及其互變異構物或鹽形式。