



(21)申請案號：105118595

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D471/14 (2006.01)

C07D471/22 (2006.01)

C07D513/14 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

(30)優先權：2015/06/17 美國

62/180,815

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

美國

(72)發明人：奇彼 湯瑪斯 CHAPPIE, THOMAS ALLEN (US)；錢德斯凱倫 拉梅拉斯密
CHANDRASEKARAN, RAMALAKSHMI YEGNA (US)；海拉 克里斯多夫
HELAL, CHRISTOPHER JOHN (US)；拉奇佩利 艾瑞克 LACHAPELLE, ERIK
ALPHIE (US)；派特爾 南迪尼 PATEL, NANDINI CHATURBHAI (US)；夏波拉
西蒙 SCIABOLA, SIMONE (IT)；佛赫斯特 派崔克 VERHOEST, PATRICK
ROBERT (US)；威格 崔維斯 WAGER, TRAVIS T. (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 266 頁

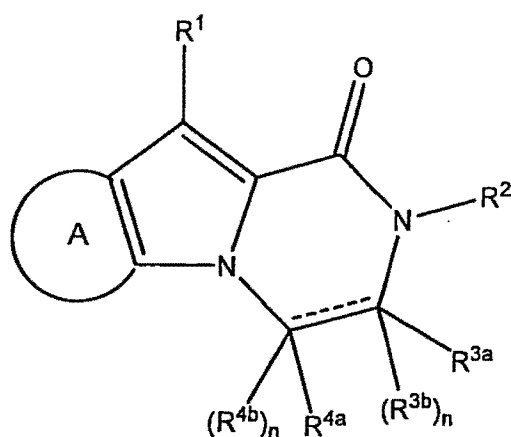
(54)名稱

三環化合物

TRICYCLIC COMPOUNDS

(57)摘要

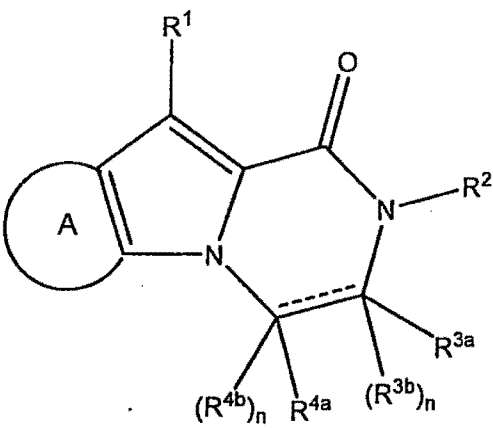
本發明係關於式 I 化合物：



式 I

或其醫藥上可接受的鹽類，其中取代基 A、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b} 和 n 如本文中所定義。本發明也關於包含該等化合物之醫藥組成物、使用該等化合物之治療方法及製備該等化合物之方法。

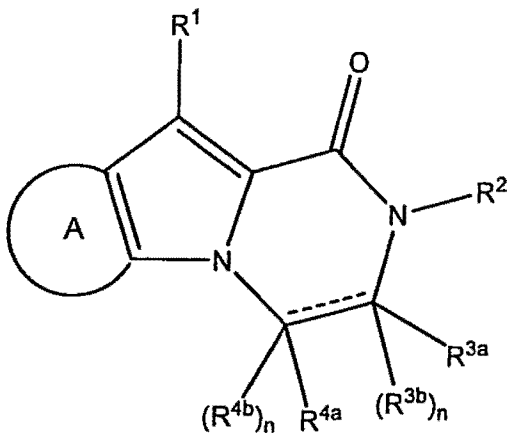
The present invention is directed to compounds of Formula I:



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the substituents A, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} and n are as defined herein. The inventions also directed to pharmaceutical compositions comprising the compounds, methods of treatment using the compounds and methods of preparing the compounds.
特徵化學式：

式 I



式 I

發明摘要

※申請案號：105118595

※申請日：105 年 06 月 14 日

※IPC 分類：

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 471/22 (2006.01)

C07D 513/14 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

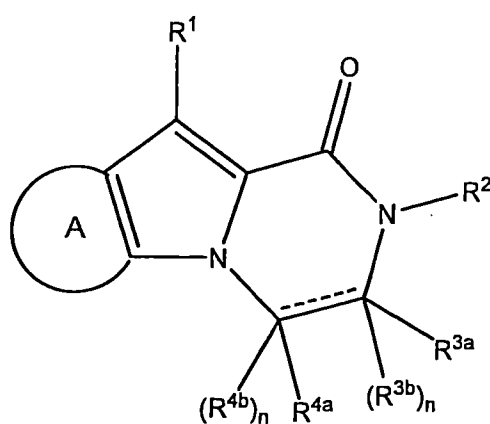
【發明名稱】(中文/英文)

三環化合物

Tricyclic compounds

【中文】

本發明係關於式 I 化合物：

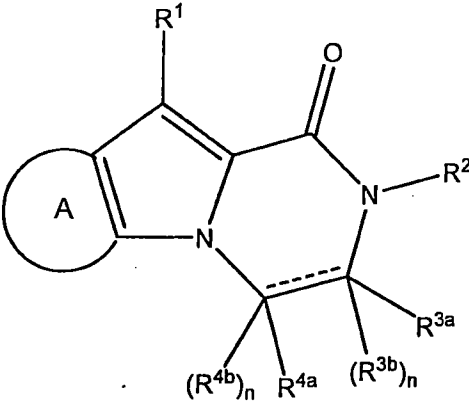


式 I

或其醫藥上可接受的鹽類，其中取代基 A、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 n 如本文中所定義。本發明也關於包含該等化合物之醫藥組成物、使用該等化合物之治療方法及製備該等化合物之方法。

【 英文 】

The present invention is directed to compounds of Formula I:



Formula I

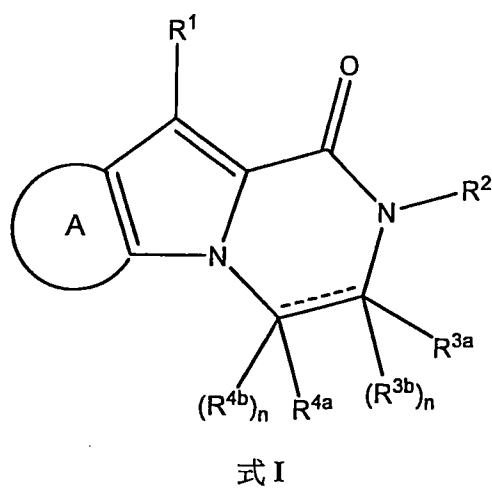
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the substituents A, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} and n are as defined herein. The inventions also directed to pharmaceutical compositions comprising the compounds, methods of treatment using the compounds and methods of preparing the compounds.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【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



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

三環化合物

Tricyclic compounds

【技術領域】

本發明關於三環式 I 化合物，其為 PDE4 同功酶之抑制劑，尤其對 PDE4A、PDE4B 和 PDE4C 同功異形體具有結合親和力，及關於該等化合物於治療中樞神經系統(CNS)、代謝、自體免疫及發炎性疾病或病症之方法中的用途。

【先前技術】

磷酸二酯類(PDEs)為裂解在第二信使分子 3',5'-環腺苷單磷酸(cAMP)和 3',5'-環鳥苷單磷酸(cGMP)上之磷酸二酯鍵的細胞內酶的一種類別。環核苷酸 cAMP 和 cGMP 在各種細胞途徑中充當第二信使。

cAMP 用作調節體內許多細胞內過程之第二信使。一實例為在中樞神經系統的神經元中，其中 cAMP-依賴性激酶之活化和蛋白質的後續磷酸化參與突觸傳遞之急性調控以及神經元分化和存活。環核苷酸信號傳導之複雜性係由參與 cAMP 之合成及降解的酶之分子多樣性指示。有至少 10 個腺苷酸環化酶家族及 11 個磷酸二酯酶家族。此外，

已知不同類型之神經元表現此等類別中之每一者的多種同功酶，且在給定神經元內之不同同功酶的功能之劃分及特異性存在良好證據。

調節環核苷酸信號傳導之主要機制為經由磷酸二酯酶催化之環核苷酸代謝。十一個已知 PDE 家族由 21 種不同基因編碼；各基因通常產生多種剪接變異體，其進一步有助於同功酶多樣性。PDE 家族根據環核苷酸受質特異性、調節機制及對抑制劑之敏感性而在功能上進行區別。此外，PDE 在整個生物體中(包括中樞神經系統中)差異地表現。由於此等不同酶活性及位置，不同 PDE 之同功酶可提供不同生理功能。此外，可選擇性抑制不同 PDE 同功酶之化合物可提供特定治療效果、較少副作用或兩者 (Deninno, M., Future Directions in Phosphodiesterase Drug Discovery. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 6794-6800)。

本發明係關於對 PDE 之第四家族(亦即，PDE4A、PDE4B、PDE4C 及 PDE4D)具有結合親和力且特別是對 PDE4A、PDE4B 和 PDE4C 同功異形體具有結合親和力的化合物。

PDE4 同功酶進行第二信使 3',5'-環腺苷單磷酸(cAMP)之選擇性高親和力水解降解。由該抑制引起的有利藥理作用已顯示於各種疾病模型中。近年來已發現許多其他 PDE4 抑制劑。例如，羅氟司特(Roflumilast)(Daliresp®)(由 Forest Pharmaceuticals, Inc. 銷售)獲准用於嚴重慢性

阻塞性肺病(COPD)以減少突然發作之次數或防止 COPD 症狀惡化。阿普司特(Apremilast)(Otezla®)已獲美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准用於治療患有活動性牛皮癬性關節炎之成人。

雖然已顯示 PDE4 抑制劑之有利藥理活性，但此等療法之常見副作用為誘發胃腸症狀，諸如噁心、嘔吐及腹瀉，其被假設為與抑制 PDE4D 同功異形體有關。已嘗試開發具有對 PDE4B 同功異形體之親和力超過對 PDE4D 同功異形體的化合物(參見：Donnell, A. F. 等人，Identification of pyridazino[4,5-b]indolizines as selective PDE4B inhibitors. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2010；20：2163-7；及 Naganuma, K. 等人，Discovery of selective PDE4B inhibitors. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2009；19：3174-6)。然而，仍需要開發選擇性 PDE4 抑制劑，尤其對 PDE4A、PDE4B 和 PDE4C 同功異形體具有親和力之選擇性 PDE4 抑制劑。特別是，具有對 PDE4A 和 PDE4B 同功異形體之增強親和力超過對 PDE4D 同功異形體的化合物預期可用於治療中樞神經系統(CNS)之各種疾病及病症。發現本發明之所選化合物解決此持續需要，且提供治療中樞神經系統(CNS)之各種疾病及病症以及代謝、自體免疫性及發炎性疾病或病症的其他療法。

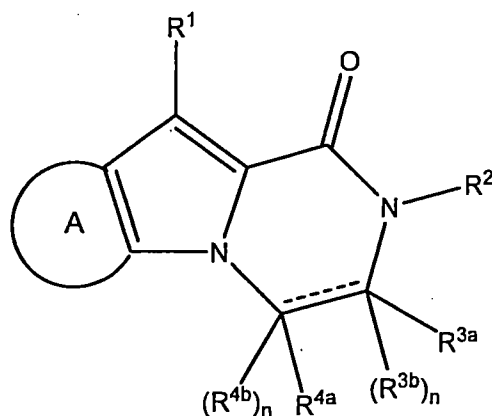
用本發明之 PDE4B 抑制劑治療亦可導致被認為是與抑制 PDE4D 同功異形體有關的胃腸副作用(例如噁心、嘔

吐及腹瀉)之減少(Robichaud, A.等 人, Deletion of Phosphodiesterase 4D in Mice Shortens $\alpha 2$ -Adrenoreceptor-Mediated Anesthesia, A Behavioral Correlate of Emesis. Journal of Clinical Investigation 2002, 110, 1045-1052)。

【發明內容】

發明概述

本發明係關於式 I 化合物：



式 I

或其醫藥上可接受的鹽類，其中：

環 A 為稠合(4 至 8 員)含氧雜環烷基環、稠合苯基環或稠合(5 至 8 員)含氮雜芳基環，且在化學上允許的情況下，該稠合(4 至 8 員)含氧雜環烷基環、稠合苯基環及稠合(5 至 8 員)含氮雜芳基環係隨意經一至六個 R^8 取代；

R^1 係選自由下列所組成的群組：(C₃-C₈)環烷基、(4 至 10 員)-雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基及(5 至 14 員)雜芳基，且在化學上允許的情況下，該(C₃-C₈)環烷基、(4 至 10 員)

雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基及(5至14員)雜芳基部分(moiety)係隨意經一至六個 R⁹ 取代；

R² 係選自由下列所組成的群組：氫、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₁₅)烷基-OR⁵、-C(=O)-R⁵、-C(=O)-OR⁵、-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、-(SO₂)R⁵、(C₃-C₈)環烷基、(4至10員)雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基及(5至14員)雜芳基，且在化學上允許的情況下，該(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₈)環烷基、(4至10員)雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基及(5至14員)雜芳基係隨意經一至六個 R⁸ 取代；

R^{3a}，在化學上允許的情況下，係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、N(R⁵)(R⁶)、隨意經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基及隨意經取代之(C₃-C₈)環烷基；或

R² 和 R^{3a} 與彼等所連接之氮和碳原子一起形成(4至6員)雜環烷基環，且在化學上允許的情況下，該(4至6員)雜環烷基環係隨意經一至六個 R⁸ 取代；

當存在時，R^{3b} 係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、N(R⁵)(R⁶)、隨意經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基及隨意經取代之(C₃-C₈)環烷基；或

R^{3a} 和 R^{3b} 與彼等所連接之碳原子一起形成(C₃-C₆)環烷基或(4至6員)雜環烷基，且在化學上允許的情況下，

該(C₃-C₆)環烷基或(4 至 6 員)雜環烷基、在化學上允許的情況下，係隨意經一至六個 R⁸ 取代。

R^{4a}，在化學上允許的情況下，係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、N(R⁵)(R⁶)、隨意經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷基及隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基；

當存在時，R^{4b} 係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、N(R⁵)(R⁶)、隨意經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷基及隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基；或

R^{4a} 和 R^{4b} 與彼等所連接之碳原子一起形成(C₃-C₆)環烷基或(4 至 6 員)雜環烷基，且在化學上允許的情況下，該(C₃-C₆)環烷基或(4 至 6 員)雜環烷基係隨意經一至六個 R⁸ 取代；

R⁵ 和 R⁶ 在每次出現時係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫及(C₁-C₆)烷基；

R⁷ 為(C₁-C₆)烷基；

當存在時，R⁸ 在每次出現時係各自獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、N(R⁵)(R⁶)、隨意經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷基、及隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基；

當存在時，R⁹ 在每次出現時係各自獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷基、隨意經取代之(C₂-C₆)烯

基、隨意經取代之(C₂-C₆)炔基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基、-N(R⁵)(R⁶)、
 -N(R⁵)(C(O)R⁶)、-C(=O)、-C(=O)-R⁵、-C(=O)-OR⁵、
 -(SO₂)R⁷、及-S(=O₂)N(R⁵)(R⁶)；

----- 係不存在(形成單鍵)或為一鍵(形成雙鍵)；以及

n 為選自 0 或 1 的整數，假若當-----係存在以形成雙鍵時，則 n 為 0，而當-----係不存在以形成單鍵時，n 為 1。

本發明化合物包括如本文所述之實例 1-97 或其醫藥上可接受的鹽類。

式 I 化合物為 PDE4A、PDE4B 及/或 PDE4C 同功異形體之抑制劑。

式 I 化合物可用於治療或預防中樞神經系統(CNS)之疾病及/或病症、疼痛、創傷、心臟病性、血栓性、代謝、自體免疫性及發炎性疾病或病症以及與增強之內皮活性/受損之內皮障壁功能有關的病症。

本發明亦關於本文所述之化合物或其醫藥上可接受的鹽類之用途，其係用於製備供治療或預防易受調節 PDE4A、PDE4B 和 PDE4C 基因家族(亦即，PDE4B 酶)影響之病況的藥物。

本發明亦關於調配成醫藥劑型之醫藥上可接受的調配物，其含有本發明化合物及至少一種賦形劑之摻合物。該等劑型之實例包括錠劑、膠囊、栓劑、凝膠、乳膏、軟

膏、洗劑、注射用溶液/懸浮液(例如儲庫(depot))、用於吸入之氣溶膠及用於口服攝取之溶液/懸浮液。

發明之詳細說明

本文件內之標題僅用於由讀者加速理解其綜述。其不應理解為以任何方式限制本發明或申請專利範圍。

定義及例證

如本申請案整篇(包括申請專利範圍)中所用，除非另外明確指明，否則以下術語具有下文所定義之意義。複數及單數應視為可互換，而非數字之指示：

如本文所用，其中 n 為整數之術語“ n 員”通常描述部分中形成環的原子之數目，其中形成環的原子之數目為 n 。例如，吡啶為 6 員雜芳環之實例及噻吩為 5 員雜芳基之實例。

在本說明書之各個位置處，本發明化合物之取代基以群組或範圍之形式揭示。特別希望本發明包括該等群組及範圍之成員的各個及每個個別子組合。例如，術語“(C₁-C₆)烷基”特別意欲包括 C₁ 烷基(甲基)、C₂ 烷基(乙基)、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基、及 C₆ 烷基。對於另一實例，術語“5 至 14 員雜芳基”尤其意欲包括任何 5、6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 員雜芳基。

術語“(C₁-C₆)烷基”如本文所用，係指含有 1 至 6 個碳原子之飽和的支鏈或直鏈烷基，諸如(但不限於)甲基、乙

基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基及正己基。

術語“隨意經取代之(C₁-C₆)烷基”，如本文所用，係指如上述所定義之(C₁-C₆)烷基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成的群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、(C₁-C₆)烷硫基、硝基、-C(=O)-R⁵及-N(R⁵)(R⁶)，其中 R⁵ 和 R⁶ 各自獨立地為氫或(C₁-C₆)烷基。例如，(C₁-C₆)烷基部分可經一或多個鹵素原子取代以形成“鹵(C₁-C₆)烷基”。鹵(C₁-C₆)烷基之代表性實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基、及 2-氯-3-氟戊基。

術語“(C₂-C₆)烯基”係指具有 2 至 6 個碳原子且具有至少一個碳-碳雙鍵之脂族烴，包括具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈基團。代表性實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等等。當本發明化合物含有(C₂-C₆)烯基時，該化合物可以純 E(異側(*entgegen*))型、純 Z(同側(*zusammen*))型或其任何混合物形式存在。

術語“隨意經取代之(C₂-C₆)烯基”係指如上文所定義之(C₂-C₆)烯基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成的群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、-(C₁-C₆)烷硫基、硝基、-C(=O)-R⁵、及-N(R⁵)(R⁶)，其中 R⁵ 和 R⁶ 各自獨立地為氫或(C₁-C₆)烷基。

術語“(C₂-C₆)炔基”係指具有 2 至 6 個碳原子和至少一

個碳-碳參鍵之脂族烴，包括具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈基團。代表性實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及丁炔基。

術語"隨意經取代之(C₂-C₆)炔基"係指如上文所定義之(C₂-C₆)烯基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成的群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、-(C₁-C₆)烷硫基、硝基、-C(=O)-R⁵、及-N(R⁵)(R⁶)，其中R⁵和R⁶各自獨立地為氫或(C₁-C₆)烷基。

術語“(C₁-C₆)烷氧基”如本文所用，係指如上述所定義之(C₁-C₆)烷基，其經由氧原子連接於母分子部分。(C₁-C₆)烷氧基的代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、三級丁氧基、戊氧基及己氧基。

術語“隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基”如本文所用，係指如上述所定義之(C₁-C₆)烷氧基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成的群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、(C₁-C₆)烷硫基、硝基、-C(=O)-R⁵、及-N(R⁵)(R⁶)，其中R⁵和R⁶各自獨立地為氫或(C₁-C₆)烷基。例如，“(C₁-C₆)烷氧基可經一或多個鹵素原子取代以形成“鹵(C₁-C₆)烷氧基”。鹵(C₁-C₆)烷氧基的代表性實例包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、三氟甲氧基、及五氟乙氧基。

術語“(C₁-C₆)烷硫基”如本文所用，係指如上述所定義之(C₁-C₆)烷基，其經由硫原子連接於母分子部分。(C₁-C₆)

烷硫基的代表性實例包括(但不限於)甲硫基、乙硫基、丙硫基等等。

術語“隨意經取代之(C_1-C_6)烷硫基”如本文所用，係指如上述所定義之(C_1-C_6)烷硫基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成的群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、(C_1-C_6)烷硫基、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 、及 $-N(R^5)(R^6)$ ，其中 R^5 和 R^6 各自獨立地為氫或(C_1-C_6)烷基。

如本文所用，術語“(C_3-C_8)環烷基”係指藉由自其中環狀構架具有 3 至 8 個碳之飽和碳環分子移除氫而獲得之碳環取代基。“(C_3-C_6)環烷基”係指藉由自具有 3 至 6 個碳原子之飽和碳環分子移除氫而獲得之碳環取代基。“環烷基”可為單環環，其實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。環烷基之定義中亦包括不飽和非芳族環烷基，諸如(但不限於)環己烯基、環己二烯基、環戊烯基、環庚烯基及環辛烯基。或者，環烷基可含有超過一個環，諸如“(C_4-C_8)雙環烷基”。術語諸如“(C_4-C_8)雙環烷基”係指含有 4 至 8 個碳原子之雙環系統。雙環烷基可稠合，諸如雙環[1.1.0]丁基、雙環[2.1.0]戊基、雙環[2.2.0]己基、雙環[3.1.0]己基、雙環[3.2.0]庚基及雙環[3.3.0]辛基。術語“雙環烷基”亦包括橋接的雙環烷基系統，諸如(但不限於)雙環[2.2.1]庚基及雙環[1.1.1]戊基。

術語“隨意經取代之“(C_3-C_8)環烷基”係指如上述所定義之(C_3-C_8)環烷基，其中一或多個氫原子經選自由下列所

組成的群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-\text{SF}_5$ 、硝基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^5$ 、及 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ ，其中 R^5 和 R^6 各自獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基。

“雜環烷基”，如本文所用，係指如上述所定義之環烷基，其中至少一個環碳原子經選自氮、氧或硫之雜原子置換。術語“(4 至 6 員)雜環烷基”意指雜環烷基取代基含有總共 4 至 6 個環原子，其中至少一者為雜原子。術語“(4 至 8 員)雜環烷基”意指雜環烷基取代基含有總共 4 至 8 個環原子，其中至少一者為雜原子。術語“(4 至 10 員)雜環烷基”意指雜環烷基取代基含有總共 4 至 10 個環原子。“(6 員)雜環烷基”意指雜環烷基取代基含有總共 6 個環原子，其中至少一者為雜原子。“(4 至 8 員)含氧雜環烷基”意指雜環烷基取代基含有總共 4 至 8 個環原子，其中至少一者為氧原子。“(4 至 6 員)含氧雜環烷基”意指雜環烷基取代基含有總共 4 至 6 個環原子，其中至少一者為氧原子。“(5 員)雜環烷基”意指雜環烷基取代基含有總共 5 環原子，其中該等環原子中之至少一者為雜原子。雜環烷基可為具有最多總共 10 個成員之單個環。或者，如上文所定義之雜環烷基可包含 2 或 3 個稠合在一起之環，其中至少一個該環含有雜原子(亦即，氮、氧或硫)作為環原子。雜環烷基取代基可經由具有適當價態之氮原子或經由任何環碳原子連接至本發明化合物之核心。雜環烷基部分可在具有適當價態之氮原子處或在任何可用碳原子處隨意地經一或多個取代基取代。

“雜環烷基”定義中亦包括與苯基或萘基環或雜芳基環(諸如(但不限於), 吡啶基環或嘧啶基環)稠合之雜環烷基。

雜環烷基環的實例包括(但不限於)氮呔基、二氫呔喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、四氫呔喃基、四氫三吡基、四氫吡啶基、四氫噁吡基、四氫嘧啶基、八氫苯并呔喃基、八氫苯并咪啶基、八氫苯并噻啶基、咪啶啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、噁啶啶基、噻啶啶基、吡啶啶基、硫代咪啶基、四氫哌喃基、四氫噻吡基、四氫噻二吡基、四氫噁啶基、咪啶基、氧呔基、二氧呔基、二氧五環烷基(dioxolanyl)、二噁烷基、噁吡基(oxapanyl)、二噁吡基(dioxapanyl)、噁吡基(oxacanyl)、二噁吡基(dioxacanyl)、四氫二吡基、噁吡基、噁噻吡基、吡啶基、吡喃基、異吡喃基、二氫苯并二噁吡基(dihydrobenzodioxinyl)、苯并二氧呔基(benzodioxolyl)、苯并噁吡基、吡啶基、二氫苯并呔喃基、四氫噻啶基、異吡喃基(isochromyl)、二氫-1H-異吡啶基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚酮基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基等等。雜環烷基環的其他實例包括四氫呔喃-2-基、四氫呔喃-3-基、咪啶啶-1-基、咪啶啶-2-基、咪啶啶-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-2-基、吡咯啶-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌吡-1-基、哌吡-2-基、1,3-噁啶啶-3-基、1,4-氧氮吡-1-基、異噻啶啶基、1,3-噻啶啶-3-基、1,2-吡啶啶-2-基、1,2-四氫噻吡-2-基、

1,3-硫氮吡-3-基(1,3-thiazinan-3-yl)、1,2-四氫二吡-2-基、1,3-四氫二吡-1-基、1,4-噁吡-4-基、噁唑啉酮基、2-側氧基-哌啶基(例如, 2-側氧基-哌啶-1-基)等等。

術語“隨意經取代之雜環烷基”[例如, 隨意經取代之(4至 10 員)雜環烷基]係指如上述所定義之雜環烷基, 其中一或多個氫原子經選自由下列所組成的群組之取代基置換: 鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、 (C_1-C_6) 烷硫基、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 、及 $N(R^5)(R^6)$, 其中 R^5 和 R^6 各自獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基。

“(C₆-C₁₀)芳基”係指具有含有 6 至 10 個碳原子之共軛 π 電子系統的所有碳單環或稠合環多環芳族基, 諸如苯基或萘基。

術語“隨意經取代之(C₆-C₁₀)芳基”係指如上述所定義之(C₆-C₁₀)芳基, 其中一或多個氫原子經選自由下列所組成的群組之取代基置換: 鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、 (C_1-C_6) 烷硫基、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 、及 $-N(R^5)(R^6)$, 其中 R^5 和 R^6 各自獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基。

如本文所用, 術語“雜芳基”係指單環或稠合環多環芳族雜環基團, 其具有至少一個環中之一或多個雜原子環成員(形成環之原子)係各自獨立地選自氧(O)、硫(S)和氮(N)。“(5 至 14 員)雜芳基”環係指具有 5 至 14 個環原子之雜芳基環, 其中至少一個環原子為雜原子(亦即, 氧、氮或硫), 且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、氮和硫所組成的群組。“(5 至 10 員)雜芳基”環係指具有 5 至 10 個

環原子之雜芳基環，其中至少一個環原子為雜原子(亦即，氧、氮或硫)，且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、氮和硫所組成的群組。“(5 至 8 員)雜芳基”環係指具有 5 至 8 個環原子之雜芳基環，其中至少一個環原子為雜原子(亦即，氧、氮或硫)，且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、氮和硫所組成的群組。“(5 至 8 員)含氮雜芳基”環係指具有 5 至 8 個環原子之雜芳基環，其中至少一個環原子為氮，且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、硫和氮所組成的群組。“(5 至 6 員)雜芳基”係指具有 5 至 6 個環原子之雜芳基環，其中至少一個環原子為雜原子(亦即，氧、氮或硫)，且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、氮和硫所組成的群組。“(5 至 6 員)含氮雜芳基”係指具有 5 至 6 個環原子之雜芳基環，其中至少一個環原子為氮，且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、硫和氮所組成的群組。“(6 員)含氮雜芳基”係指具有 6 個環原子之雜芳基環，其中至少一個環原子為氮，且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、硫和氮所組成的群組。“(5 員)含氮雜芳基”係指具有 5 個環原子之雜芳基環，其中至少一個環原子為氮，且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、硫和氮所組成的群組。雜芳基可為單環或 2 或 3 個稠合環。雜芳基的實例包括(但不限於)6 員環取代基諸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基及嗒嗪基；5 員雜芳基諸如三唑基、咪唑基、呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、或 1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、

及吡唑基；6/5 員稠合環取代基諸如吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、異苯并硫代呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并二氧呋喃基、呋喃并吡啶基、噻吩基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、噻吩并吡啶基、三唑并嘧啶基、三唑并吡啶基(例如，5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)、及鄰胺基苯甲醯基(anthranilyl)；及 6/6 員稠合環取代基諸如喹啉基、異喹啉基、嘓啉基、喹唑啉基、側氧基吡嗪基、及 1,4-苯并噁吡基。

含氮雜芳基包括(但不限於)三唑基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、或 1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒吡基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、噻吩基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、噻吩并吡啶基、三唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、嘓啉基、及喹唑啉基。5 員含氮雜芳基包括(但不限於)三唑基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、或 1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、及吡唑基。6 員含氮雜芳基包括(但不限於)吡啶基、吡嗪基、嘧啶基及嗒吡基。

應理解雜芳基可隨意地與如本文所定義之環烷基或雜

環烷基稠合。

雜芳基取代基可隨意地經由具有適當價態之氮原子或經由任何環碳原子連接至本發明化合物之核心或連接至核心上之醯胺部分的氮。雜芳基部分可在具有適當價態之氮原子處或在任何可用碳原子處取代隨意地經一或多個取代基。

術語“隨意經取代之(5 至 14 員)雜芳基”、“隨意經取代之(5 至 8 員)雜芳基”、“隨意經取代之(5 至 6 員)雜芳基”和“隨意經取代之(5 至 6 員)含氮雜芳基”係指如上述所定義之(5 至 14 員)雜芳基、(5 至 8 員)雜芳基、(5 至 6 員)雜芳基、及(5 至 6 員)含氮雜芳基，其中一或多個氮原，在化學上允許的情況下，係經選自由下列所組成的群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-\text{SF}_5$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、硝基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^5$ 、及 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ ，其中 R^5 和 R^6 各自獨立地為氫或隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。取代基可在任何可用碳原子處連接至雜芳基部分或在雜原子為具有適當價態之氮時連接至雜原子。

“鹵”或“鹵素”如本文所用，係指氯、氟、溴或碘原子。

“羥基”或“羟基”如本文所用，意指 $-\text{OH}$ 基。

“氰基”如本文所用，意指 $-\text{CN}$ 基，其亦可描繪為：
 $\text{---C}\equiv\text{N}$ 。

“硝基”如本文所用，意指 $-\text{NO}_2$ 基。

“側氧基”如本文所用，意指 $=\text{O}$ 部分。當側氧基在碳

原子上經取代時，彼等一起形成羰基部分 $[-C(=O)-]$ 。當一個側氧基在硫原子上取代時，彼等一起形成磺醯基部分 $[-S(=O)-]$ ；當兩個側氧基在硫原子上取代時，彼等一起形成磺醯基部分 $[-S(=O)_2-]$ 。

術語“隨意經取代”如本文所使用，意指取代為隨意的且因此包括未經取代與經取代之原子及部分。“經取代”之原子或部分指示在指定原子或部分上之任何氫可經從所指示之取代基的選擇置換(多至且包括在指定原子或部分上之每個氫原子經從所指示之取代基的選擇置換)，其限制條件為不超出指定原子或部分之正常價態且取代產生穩定化合物。例如，若甲基(亦即， $-CH_3$)隨意經取代，則碳原子上之 3 個氫原子可經取代基置換。

如本文所用，除非規定，否則取代基之連接點可為從取代基之任何適合位置。例如，吡啶基(或吡啶基)可為 2-吡啶基(或吡啶-2-基)、3-吡啶基(或吡啶-3-基)、或 4-吡啶基(或吡啶-4-基)。

“治療有效量”係指在某種程度上減輕所治療病症之一或多種症狀的所投藥之化合物的量。

“患者”係指溫血動物諸如舉例而言，豬、牛、雞、馬、天竺鼠、小鼠、大鼠、沙鼠、貓、兔、狗、猴、黑猩猩及人。

除非另外指明，否則如本文中所用，術語“治療(treating 或 treat)”意指逆轉、緩解、抑制該術語所應用之病症或病況或該病症或病況之一或多種症狀的進展或預

防該病症或病況。除非另外指明，否則如本文所用之術語“治療(treatment)”係指如上文定義之“治療”般的治療作用。術語“治療(treating)”亦包括對個體之輔佐及新輔佐治療。

“醫藥上可接受”指示物質或組成物必須在化學上及/或毒理學上與構成調配物之其他成分及/或與用其治療之哺乳動物相容。

“同功異形體”意指相同蛋白質的數種不同形式中之任一者。

“同功酶”或“同功異構酶”意指胺基酸序列不同但催化相同化學反應之酶的密切相關變異體。

“異構物”意指如下文所定義之“立體異構物”和“幾何異構物”。

“立體異構物”係指具有一或多個手性中心之化合物，其可各以 R 或 S 組態存在。立體異構物包括所有非鏡像異構物、鏡像異構物及差向異構物的形式以及其外消旋物和混合物。

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

本說明書可互換地使用術語“取代基”、“基團(radical)”和“基團(group)”。

若取代基描述為“獨立地選”自一群組，則取代基之各實例係彼此獨立地選擇。各取代基因此可與其他取代基相同或不同。

如本文所用，術語“式 I”在下文可稱為“本發明化合物”。該等術語亦定義以包括本發明化合物之所有形式，包括其水合物、溶劑合物、異構物、晶形及非晶形、同晶形體、多晶體及代謝物。例如，本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽類可以非溶劑合物及溶劑合物形式存在。當溶劑或水緊密結合時，複合物將具有與濕度無關的確定化學計量。然而，當溶劑或水弱結合時(如在通道溶劑合物及吸濕化合物中)，水/溶劑含量將取決於濕度及乾燥條件。在該等情況下，以非化學計量為常態。

本發明化合物可以晶籠化合物或其他複合物存在。在本發明之範圍內所包括者為複合物，諸如晶籠化合物、藥物-基質包含複合物，其中藥物及基質以化學計量或非化學計量存在。亦包括的是含有二或多種有機及/或無機組分的本發明化合物之複合物，其可於化學計量或非化學計量。所得複合物可離子化、部分離子化或未經離子化。關於該等複合物之評論，參見 J. Pharm. Sci., 64(8), 1269-1288, Haleblan (1975 年 8 月)。

本發明化合物具有不對稱碳原子。本發明化合物之碳-碳鍵在本文中可使用實線(——)、實線楔形(——)、或虛線楔形(.....)描繪。使用實線描繪連接至不對稱碳原子之鍵以意欲指示包括於碳原子之所有可能的立體異構物(例如特定鏡像異構物、外消旋混合物等等)。使用實線或虛線楔形來描繪連接於不對稱碳原子之鍵意欲指示所示立體異構物存在。當以外消旋化合物存在時，實線及虛線楔形

係用於定義相對立體化學，而非絕對立體化學。具有該指示之相對立體化學的外消旋化合物用(+/-)標記。例如，除非另外說明，否則，預期本發明化合物可以立體異構物存在，其包括順及反異構物、光學異構物(諸如 R 及 S 鏡像異構物)、非鏡像異構物、幾何異構物、旋轉異構物、構形異構物、阻轉異構物及其混合物(諸如外消旋物及非鏡像異構物對)。本發明化合物可呈現超過一種類型之異構現象。亦包括的是酸加成鹽類或鹼加成鹽類，其中相對離子具有光學活性，例如 D-乳酸鹽或 L-離胺酸，或為外消旋，例如 DL-酒石酸鹽或 DL-精胺酸。

當任何外消旋物結晶時，可能有兩種不同類型之晶體。第一種類型為上文所提及之外消旋化合物(真實消旋物)，其中產生一種均質形式晶體，其含有等莫耳量之兩種鏡像異構物。第二種類型為外消旋混合物或聚結物(conglomerate)，其中產生等莫耳量之兩種形式之晶體，各包含單一鏡像異構物。

本發明化合物可以由從無機酸類或有機酸類衍生之鹽類形式使用。取決於特定化合物，由於鹽類之一或多種物理特性(諸如在不同溫度及濕度下之提高的醫藥穩定性或於水或油中之理想溶解度)，故化合物之鹽類可為有利的。在一些情況下，化合物之鹽類亦可有助於化合物之分離、純化及/或解析。

在欲將鹽類投藥至患者之情況(與例如用於活體外之情況下相反)，該鹽類較佳為醫藥學上可接受的。術語"醫

藥上可接受的鹽類"係指藉由組合本發明化合物與酸(其陰離子)或鹼(其陽離子)而製備的鹽類一般認為適合於人消耗。醫藥上可接受的鹽類因為其相對於母化合物較大之水溶性而特別可用作為本發明方法之產物。

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

適當有機酸類的特定實例包括乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、甘醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬來酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天門冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺酸苯甲酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、苯基乙酸鹽、杏仁酸鹽、恩波酸鹽(embonate)(雙羥萘酸鹽)、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、磺胺酸鹽、環己胺基磺酸鹽、海藻酸、 β -羥基丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸

鹽、十二烷基硫酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、硫代氰酸鹽及十一烷酸鹽。

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

有機鹽類可從二級、三級或四級胺鹽類製得，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-甲基葡糖胺)、及普魯卡因(procaine)。鹼性含氮基團可用諸如下列試劑四級化：低碳烷基(C₁-C₆)鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(亦即硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯及二戊酯)、長鏈鹵化物(亦即癸基、月桂基、肉荳蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(亦即苯甲基及苯乙基溴化物)、及其他。

在一實施態樣中，亦可形成酸類及鹼類之半鹽類，例如半硫酸鹽及半鈣鹽類。

某些本發明化合物可以幾何異構體之形式存在。本發明化合物可具有一或多個不對稱中心，因此以二或更多種立體異構物形式存在。本發明包括本發明化合物之所有個別立體異構體及幾何異構體及其混合物。個別鏡像異構物可藉由手性分離或在合成中使用相關鏡像異構物而獲得。

此外，本發明化合物可以非溶劑合物以及以與醫藥學上可接受的溶劑(諸如水、乙醇等等)之溶劑合物形式存在。一般而言，為了本發明之目的，認為溶劑合形式與非溶劑合形式等效。該等化合物亦可以一或多種晶態(亦即，多晶形)存在，或彼等可以非晶形固體存在。申請專利範圍涵蓋所有該等形式。

亦在本發明之範圍內者為所謂的本發明化合物之“前藥”。因此，本身具有很少或沒有醫藥活性的本發明化合物之某些衍生物當投藥至身體內或身體上時，可例如藉由水解裂解而轉化成具有所要活性的本發明化合物。該等衍生物係稱為“前藥”。有關前藥的使用之進一步資訊可發現於“Pro-drugs as Novel Delivery Systems，第 14 冊，ACS Symposium Series(T. Higuchi 和 W. Stella) 和 “Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press，1987(ed. E. B. Roche，American Pharmaceutical Association)中。根據本發明的前藥可例如藉由以熟習此技藝者已知為“前-部分(pro-moieties)”的某些部分置換本發明化合物中所存在的適當官能性(functionalities)來製造，如例如 H. Bundgaard 之“Design of Prodrugs”

(Elsevier, 1985)中所述。

本發明亦涵蓋含有保護基之本發明化合物。熟習此項技術者亦瞭解本發明化合物亦可用具有可用於純化或儲存且可在投藥患者前移除的某些保護基製備。官能基之保護及去除保護係描述於“Protective Groups in Organic Chemistry”，由 J. W.F. McOmie 編輯，Plenum Press(1973)及“Protective Groups in Organic Synthesis”，第 3 版，T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)中。

本發明亦包括所有醫藥上可接受的經同位素標記之化合物，其等同於本文所述之化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數但原子質量或質量數不同於自然界中佔優勢之原子質量或質量數的原子置換。適合於包括於本發明化合物中之同位素的實例包括(但不限於)以下之同位素：氫，諸如 ^2H 、 ^3H ；碳，諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 、及 ^{14}C ；氯，諸如 ^{36}Cl ；氟，諸如 ^{18}F ；碘，諸如 ^{123}I 和 ^{125}I ；氮，諸如 ^{13}N 和 ^{15}N ；氧，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 、及 ^{18}O ；磷，諸如 ^{32}P ；及硫，諸如 ^{35}S 。某些經同位素標記之本發明化合物(例如併入放射性同位素者)可用於藥物及/或受質組織分佈研究(例如檢定)。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)由於其易於併入性及現成偵測裝置而特別可用於此目的。以較重的同位素(諸如氘，亦即， ^2H)取代可供給由較大的代謝安定性所產生的某些治療優勢(例如，活體內半衰期增加或劑量需求減少)，且因此在一些狀況中可為較佳。以正

電子放射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{15}F 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代可用於檢查受質受體佔有率之正電子發射斷層掃描(PET)研究。經同位素標記之本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於隨附流程及/或實施例及製備中所述之方法使用適當經同位素標記之試劑替代先前所用的未經標記之試劑製備。根據本發明之醫藥上可接受的溶劑合物包括其中結晶之溶劑可經同位素取代之溶劑合物，例如 D_2O 、 D_2O 或 DMSO-d_6 。包括下述實施例 1 至 97 中所例示之化合物的本發明化合物包括此等化合物之經同位素(諸如(但不限於)氘化及氘化同位素及如上文所述之所有其他同位素)標記之型式(version)。

在某些實施態樣中，本發明係關於新穎的選擇性放射性標記之 PDE4 配位基，其可使用正電子發射斷層攝影術(PET)而用於成像和定量組織(例如，腦)中的 PDE4B 受體。

在某些實施態樣中，本發明係關於 4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-10-基)-2- ^{18}F 氟苯甲腈，或其醫藥上可接受的鹽類和其於體外或體內將組織、細胞或宿主成像之用途。

化合物

式 I 化合物，如上所述，具有稠合至以 A 表示之環部分的吡咯并[1,2-a]吡啶酮核心。如上所述，A 與其所連接之碳原子一起可形成稠合(4 至 8 員)含氧雜環烷基環、稠

合苯基環、或稠合(5至8員)含氮雜芳基環(即，環A之(4至8員)含氧雜環烷基、苯基或雜芳基係稠合至吡咯并[1,2-a]吡啶酮核心之吡咯環且因此稱為稠合(4至8員)含氧雜環烷基、稠合苯基及稠合雜芳基)。

在某些實施態樣中，在式I中，A係選自由下列所組成的群組：隨意經取代之稠合(4至8員)含氧雜環烷基環、隨意經取代之稠合苯基環、或隨意經取代之稠合(5至6員)含氮雜芳基環。

在某些實施態樣中，當A為稠合(4至8員)含氧雜環烷基環時，該雜環烷基環係選自由下列所組成的群組：氧呔基、二氫呔喃基、四氫呔喃基、四氫吡喃基、氧呔基、及氧呔基(oxocanyl)。

在某些實施態樣中，A係選自由下列所組成的群組之稠合(4至6員)含氧雜環烷基環：氧呔基、二氫呔喃基、四氫呔喃基、及四氫吡喃基。在某些實施態樣中，稠合(4至6員)含氧雜環烷基環為四氫吡喃基。

在某些其他實施態樣中，A為稠合苯基環。

在某些其他實施態樣中，當A為稠合(5至6員)含氮雜芳基環時，該雜芳基環係選自由下列所組成的群組：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三唑基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、或1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、及吡唑基。

在某些實施態樣中，A為選自由下列所組成的群組之稠合(5員)含氮雜芳基環：三唑基、咪唑基、異噁唑基、

異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、或 1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、及吡唑基。在某些實施態樣中，稠合(5員)含氮雜芳基環為噻唑基。

在某些實施態樣中，A 為選自由下列所組成的群組之稠合(6員)含氮雜芳基環：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基及嗒嗪基。在某些實施態樣中，A 為稠合吡啶基環。在某些實施態樣中，A 為稠合嘧啶基環。在某些實施態樣中，A 為稠合吡嗪基環。在某些實施態樣中，A 為稠合嗒嗪基環。

在前述實施態樣之任一者中，在化學上允許的情況下，A 係隨意地經一至三個 R^8 取代，其中各個 R^8 係獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $N(R^5)(R^6)$ 、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷基、及隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些實施態樣中，當 R^8 為鹵素時，該鹵素係選自氟基及氯基。

在某些其他實施態樣中，當 R^8 為隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷基時，該烷基係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷基包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等等。

在又另一實施態樣中，當 R^8 為隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基時，該烷氧基係選自甲氧基、乙氧基或丙氧基且該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取

代。例如，隨意經取代之烷氧基包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基等等。

在某些實施態樣中 A 係未經取代。

應理解 A 之上述亞類中任一者可與如上下文所述之 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 n 的實施態中任一者樣組合。

在另一實施態樣中，在如上所述之式 I 中， R^1 係選自由下列所組成的群組：隨意經取代之(C_3 - C_6)環烷基、隨意經取代之(4 至 10 員)雜環烷基、隨意經取代之(C_6 - C_{10})芳基、及隨意經取代之(5 至 14 員)雜芳基。

在某些實施態樣中，當 R^1 為隨意經取代之(C_3 - C_6)環烷基時，該環烷基係選自由下列所組成的群組：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環己二烯基、及環戊烯基。在某些實施態樣中，(C_3 - C_6)環烷基為環戊基。

在另一實施態樣中，當 R^1 為隨意經取代之(4 至 10 員)雜環烷基時，該雜環烷基係選自由下列所組成的群組：氮呔基、二氮呔喃基、二氮噻吩基、四氮噻吩基、四氮呔喃基、四氮三吡基、四氮吡啶基、四氮噁吡基、四氮嘧啶基、八氮苯并呔喃基、八氮苯并咪唑基、八氮苯并噻唑基、咪唑啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、噁唑啶基、噻唑啶基、吡唑啶基、硫代咪啶基、四氮哌喃基、四氮噻吡基、四氮噻二吡基、四氮噁唑基、咪啶基、氧呔基、四氮二吡基、噁吡基、噁噻吡基、吡啶基、吡基、異

吡基、二氫苯并二噁吡基(dihydrobenzodioxinyl)、苯并二氧吡基(benzodioxolyl)、苯并噁吡基、吡啶基、二氫苯并呋喃基、四氫喹啉基、異吡基(isochromyl)、二氫-1H-異吡基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚酮基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基等等。雜環烷基環之其他實例包括四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、咪唑啉-1-基、咪唑啉-2-基、咪唑啉-4-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、哌啉-1-基、哌啉-2-基、哌啉-3-基、哌啉-4-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、1,3-噁唑啉-3-基、1,4-氧氮吡-1-基、異噁唑啉基、1,3-噁唑啉-3-基、1,2-吡唑啉-2-基、1,2-四氫噁吡-2-基、1,3-硫氮吡-3-基、1,2-四氫二吡-2-基、1,3-四氫二吡-1-基、1,4-噁吡-4-基、噁唑啉酮基、2-側氧基-哌啶基。在某些實施態樣中，(4 至 10 員)雜環烷基為二氫苯并呋喃基。

在某些其他實施態樣中， R^1 為選自由下列所組成的群組之隨意經取代之(4 至 6 員)雜環烷基：氮吡基、二氫呋喃基、二氫噁吩基、四氫噁吩基、四氫呋喃基、四氫三吡基、四氫吡唑基、四氫噁吡基、四氫噻啉基、咪唑啉基、吡咯啉基、哌啶基、哌啶基、噁唑啉基、噁唑啉基、吡唑啉基、硫代咪啉基、四氫哌喃基、四氫噁吡基、四氫噁二吡基、四氫噁唑基、咪啉基、氧吡基、噁吡基、及噁噁吡基。

在某些其他實施態樣中，當 R^1 為隨意經取代之(C_6 - C_{10})芳基時，該芳基係選自苯基或萘基。在某些實施態樣

中，(C₆-C₁₀)芳基為苯基。

在某些實施態樣中，當 R¹ 為隨意經取代之(5 至 10 員)雜芳基時，該雜芳基係選自由下列所組成的群組：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、塔嗪基、三唑基、咪唑基、呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、異苯并硫代呋喃、苯并硫代呋喃、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并二氧呋喃基、呋喃并吡啶基、嘌呤基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、噻吩并吡啶基、三唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、鄰胺基苯甲醯基 (anthranilyl)、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹唑啉基、側氧基吡嗪基、及 1,4-苯并噁嗪基。在某些實施態樣中，(5 至 10 員)雜芳基為三唑并吡啶基或呋喃并吡啶基。

在某些其他實施態樣中，R¹ 為選自由下列所組成的群組之隨意經取代之(5 至 6 員)雜芳基：噁唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、三唑基、吡啶基、及嘧啶基。

在某些實施態樣中，R¹ 為選自吡唑基或三唑基的隨意經取代之(5 員)含氮雜芳基。

在某些其他實施態樣中，R¹ 為選自吡啶基或嘧啶基的隨意經取代之(6 員)含氮雜芳基。

在前述實施態樣之任一者中，在化學上允許的情況下，R¹ 係隨意地經一至三個 R⁹ 取代，其中各個 R⁹ 係獨立

地選自由下列所組成的群組：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-\text{SF}_5$ 、硝基、隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-(\text{SO}_2)\text{R}^7$ 、及 $-\text{S}(=\text{O}_2)\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ ，其中 R^5 和 R^6 在每次出現時係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫及 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、及 R^7 為 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。

在某些實施態樣中，當 R^9 為鹵素時，該鹵素係選自氟基及氯基。

在某些其他實施態樣中，當 R^9 為隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基時，該烷基係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷基包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等等。

在又另一實施態樣中，當 R^9 為隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基時，該烷氧基係選自甲氧基、乙氧基或丙氧基且該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷氧基包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基等等。

應理解 R^1 之上述亞類中任一者可與如上下文所述之 A 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及 n 中任一者的實施態樣組合。

在另一實施態樣中，在如上所述之式 I 中， R^2 係選自由下列所組成的群組：氫、隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、隨

意經取代之(C_3 - C_8)環烷基、隨意經取代之(4 至 6 員)雜環烷基及隨意經取代之(5 至 6 員)雜芳基。

在某些實施態樣中， R^2 為氫。

在某些其他實施態樣中，當 R^2 為隨意經取代之(C_1 - C_6)烷基時，烷基係選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在某些實施態樣中，烷基為甲基。在其他實施態樣中，烷基為乙基。在其他實施態樣中，烷基為丙基。

在某些其他實施態樣中，當 R^2 為隨意經取代之(C_3 - C_8)環烷基時，該環烷基係選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊基或環辛基。在某些實施態樣中，環烷基為環丙基。

在某些其他實施態樣中，當 R^2 為隨意經取代之(4 至 6 員)雜環烷基時，該雜環烷基係選自由下列所組成的群組：氮呔基、二氫呔喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、四氫呔喃基、四氫三吡基、四氫吡啶基、四氫噁吡基、四氫嘧啶基、咪唑啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、噁唑啶基、噻唑啶基、吡唑啶基、硫代咪啶基、四氫哌喃基、四氫噻吡基、四氫噻二吡基、四氫噁唑基、咪啶基、氧呔基、噁吡基、及噁噻吡基。

在某些其他實施態樣中，當 R^2 為隨意經取代之(5 至 6 員)雜芳基時，該雜芳基係選自由下列所組成的群組：噁唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、三唑基、吡啶基、及嘧啶基。在某些實施態樣中， R^2 為噁唑基。在某些其他實施態樣中， R^2 為三唑基。在某些其他實施態樣中， R^2 為嘧

啖基。

在前述實施態樣之任一者中，在化學上允許的情況下， R^2 係隨意地經一至三個 R^8 取代，其中各個 R^8 係獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、隨意經取代之(C_1-C_6)烷硫基、隨意經取代之、硝基、隨意經取代之(C_1-C_6)烷基、及隨意經取代之(C_1-C_6)烷氧基。

在某些實施態樣中，當 R^8 為鹵素時，該鹵素係選自氟基及氯基。

在某些其他實施態樣中，當 R^8 為隨意經取代之(C_1-C_6)烷基時，該烷基係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷基包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等等。

在又另一實施態樣中，當 R^8 為隨意經取代之(C_1-C_6)烷氧基時，該烷氧基係選自甲氧基、乙氧基或丙氧基且該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷氧基包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基等等。

應理解 R^2 之上述亞類中任一者可與如上下文所述之 A、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 n 的實施態樣中任一者組合。

在某些實施態樣中，在式 I 中， R^{3a} ，在化學上允許的

情況下，係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-\text{SF}_5$ 、硝基、 $\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、及隨意經取代之 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 環烷基。

在某些實施態樣中， R^{3a} 為氫。

在某些實施態樣中，當 R^{3a} 為鹵素時，該鹵素係選自氟基及氯基。

在某些其他實施態樣中，當 R^{3a} 為隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基時，該烷基係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷基包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等等。在某些實施態樣中， R^{3a} 為甲基。

在又另一實施態樣中，當 R^{3a} 為隨意經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基時，該烷氧基係選自甲氧基、乙氧基或丙氧基且該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷氧基包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基等等。

應理解 R^{3a} 之上述亞類中任一者可與如上下文所述之A、 R^1 、 R^2 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和n的實施態樣中任一者組合。

在某些實施態樣中，在式I中， R^2 和 R^{3a} 與彼等所連接之氮和碳原子一起形成選自由下列所組成的群組之隨意

經取代之(4 至 6 員)雜環烷基環：氮呔基、吡咯啉基、及味啉基。

在前述實施態樣之任一者中，當 R^2 和 R^{3a} 與彼等所連接之氮和碳原子一起形成(4 至 6 員)雜環烷基時，在化學上允許的情況下，雜環烷基可經一至三個 R^8 取代，其中各個 R^8 係獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、隨意經取代之(C_1 - C_6)烷基、及隨意經取代之(C_1 - C_6)烷氧基。

應理解 R^2 和 R^{3a} 之上述亞類中任一者與彼等所連接之氮一起可與如上下文所述之 A 、 R^1 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 n 的實施態樣中任一者組合。

在某些實施態樣中，在式 I 中，當 R^{3b} 存在時，在化學上允許的情況下，係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $N(R^5)(R^6)$ 、隨意經取代之(C_1 - C_6)烷硫基、隨意經取代之(C_1 - C_6)烷基、隨意經取代之(C_1 - C_6)烷氧基、及隨意經取代之(C_3 - C_8)環烷基。

在某些實施態樣中， R^{3b} 為氫。

在某些實施態樣中，當 R^{3b} 為鹵素時，該鹵素係選自氟基及氯基。

在某些其他實施態樣中，當 R^{3b} 為隨意經取代之(C_1 - C_6)烷基時，該烷基係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷基包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等等。在某些實施

態樣中， R^{3b} 為甲基。

在又另一實施態樣中，當 R^{3b} 為隨意經取代之(C_1-C_6)烷氧基時，該烷氧基係選自甲氧基、乙氧基或丙氧基且該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷氧基包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基等等。

應理解 R^{3b} 之上述亞類中任一者可與如上下文所述之 A 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 n 的實施態樣中任一者組合。

在某些實施態樣中，在式 I 中，在化學上允許的情況下， R^{3a} 和 R^{3b} 與彼等所連接之碳原子一起形成選自環丙基、環丁基、環戊基或環己基的隨意經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施態樣中，該環烷基為環丙基。

應理解 R^{3a} 和 R^{3b} 之上述亞類中任一者與彼等所連接之碳原子一起可與如上下文所述之 A 、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、及 R^{4b} 的實施態樣中任一者組合。

在某些實施態樣中，在式 I 中，在化學上允許的情況下， R^{4a} 係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、隨意經取代之(C_1-C_6)烷硫基、隨意經取代之(C_1-C_6)烷基、隨意經取代之(C_1-C_6)烷氧基、及隨意經取代之(C_3-C_8)環烷基。

在某些實施態樣中， R^{4a} 為氫。

在某些實施態樣中，當 R^{4a} 為鹵素時，該鹵素係選自

氟基及氯基。

在某些其他實施態樣中，當 R^{4a} 為隨意經取代之(C_1 - C_6)烷基時，該烷基係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷基包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等等。在某些實施態樣中， R^{4a} 為甲基。

在又另一實施態樣中，當 R^{4a} 為隨意經取代之(C_1 - C_6)烷氧基時，該烷氧基係選自甲氧基、乙氧基或丙氧基且該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷氧基包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基等等。

應理解 R^{4a} 之上述亞類中任一者可與如上下文所述之 A 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 n 的實施態樣中任一者組合。

在某些實施態樣中，在式 I 中，當 R^{4b} 存在時，在化學上允許的情況下，係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、隨意經取代之(C_1 - C_6)烷硫基、隨意經取代之(C_1 - C_6)烷基、隨意經取代之(C_1 - C_6)烷氧基、及隨意經取代之(C_3 - C_8)環烷基。

在某些實施態樣中， R^{4b} 為氫。

在某些實施態樣中，當 R^{4b} 為鹵素時，該鹵素係選自氟基及氯基。

在某些其他實施態樣中，當 R^{4b} 為隨意經取代之(C_1 - C_6)烷基時，該烷基係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷基包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等等。在某些實施態樣中， R^{4b} 為甲基。

在又另一實施態樣中，當 R^{4b} 為隨意經取代之(C_1 - C_6)烷氧基時，該烷氧基係選自甲氧基、乙氧基或丙氧基且該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取代。例如，隨意經取代之烷氧基包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基等等。

在又另一實施態樣中， R^{4a} 和 R^{4b} 與彼等所連接之碳原子一起形成(C_3 - C_6)環烷基或(4 至 6 員)雜環烷基，且在化學上允許的情況下，該(C_3 - C_6)環烷基或(4 至 6 員)雜環烷基係隨意地經一至三個 R^8 取代；

應理解 R^{4a} 和 R^{4b} 之上述亞類中任一者可與如上下文所述之 A 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 n 的實施態樣中任一者組合。

在某些實施態樣中，在式 I 中，-----係不存在或一鍵。在某些實施態樣中 -----為一鍵且 n 為 0。在某些實施態樣中 -----係不存在且 n 為 1。

應理解 -----之上述亞類中任一者可與如上所述之 A 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 的實施態樣中任一者組

合。

在另一實施態樣中，所選本發明化合物可用於治療 PDE4A、PDE4B、及/或 PDE4C 介導之病症，包含將治療有效量之有效抑制 PDE4A、PDE4B 及/或 PDE4C 活性的本發明化合物投藥至有需要之哺乳動物(較佳為人)；更佳地，投藥一定量之具有對 PDE4A、PDE4B 及/或 PDE4C 的改良結合親和力同時對 PDE4D 具有較少抑制活性的本發明化合物。

在某些其他實施態樣中，所選本發明化合物可呈現對 PDE4B 同功異形體之結合親和力。在某些其他實施態樣中，所選本發明化合物可呈現對 PDE4A 同功異形體之結合親和力。在某些其他實施態樣中，所選本發明化合物可呈現對 PDE4C 同功異形體之結合親和力。

在某些實施態樣中，本發明化合物具有對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體之增強結合親和力而使得化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體約 2 倍至約 325 倍之結合親和力。在某些其他實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體約 10 倍至約 50 倍之結合親和力。在某些其他實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體約 51 倍至約 100 倍之結合親和力。在某些其他實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體約 101 倍至約 200 倍之結合親和力。在某些實施態樣中，本發明化合

物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 2 倍之結合親和力。在某些實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 5 倍之結合親和力。在某些實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 10 倍之結合親和力。在某些實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 20 倍之結合親和力。在某些其他實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 40 倍之結合親和力。在某些其他實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 50 倍之結合親和力。在某些其他實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 75 倍之結合親和力。在某些其他實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 100 倍之結合親和力。在某些其他實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 200 倍之結合親和力。在某些其他實施態樣中，本發明化合物表現對 PDE4B 同功異形體超過對 PDE4D 同功異形體至少約 325 倍之結合親和力。本發明化合物對 PDE4B 和 PDE4D 同功異形體之結合親和力係顯示於下述實驗部分之表 9 和 10 中。

在另一實施態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其

包含本發明化合物、或其醫藥上可接受的鹽類，與至少一種醫藥上可接受的賦形劑摻合。

在又另一實施態樣中，本發明化合物投藥至有需要之患者亦可導致目前被認為與投藥具有對其他 PDE4 同功異形體(尤其 PDE4D 同功異形體)的結合親和力之化合物有關的胃腸不適(諸如嘔吐、腹瀉及噁心)減少，從而使患者順應性以及整個治療結果提高。

在另一實施態樣中，本發明提供一種治療中樞神經系統(CNS)、神經發炎性、代謝、自體免疫性及發炎性疾病或病症之方法，其包含將治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽類投藥至需要該治療之哺乳動物(特別為人)。

在另一實施態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽類之用途，其係用於製造供治療中樞神經系統(CNS)、神經發炎性、自體免疫性及發炎性疾病或病症的藥物。

藥理

PDE4 家族之磷酸二酯酶(PDE)之特徵為第二信使環核苷酸(3',5'-環腺苷單磷酸(cAMP))的選擇性高親和力水解降解。PDE4A、PDE4B 及 PDE4D 亞型已知廣泛表現於整個腦中，其中 PDE4A、PDE4B 及 PDE4D 亞型之局部及胞內分佈不同，而 PDE4C 亞型以較低含量表現於整個中樞神經系統中(參見：Siuciak, J. A.等人，Antipsychotic profile

of rolipram : efficacy in rats and reduced sensitivity in mice deficient in the phosphodiesterase-4B (PDE4B) enzyme, *Psychopharmacology*(2007) 192 : 415-424)。PDE4 亞型之位置使其成為探究中樞神經系統疾病及病症之新療法的受關注標靶。例如，PDE4B 已鑑別為精神分裂症之遺傳易感因素(參見：Millar, J. K. 等人，Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B : towards an understanding of psychiatric illness, *J. Physiol.* 584(2007) 第 401-405 頁)。

PDE4 抑制劑洛利普蘭(rolipram)已顯示可用於經由衰減神經元發炎及細胞凋亡介導之 cAMP/CREB 信號傳導來治療或逆轉 A β 誘發性記憶缺失，及為治療與 AD 有關之認知缺陷之潛在標靶。(參見：Wang, C. 等人，The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram reverses A β -induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in rats ,*International Journal of Neuropsychopharmacology* (2012), 15, 749-766)。

PDE4 抑制劑亦已顯示藉由減少患有重度憂鬱症(MDD)之個體中 PDE4 的腦含量而具有抗抑鬱作用(參見：Fujita, M. 等人，C-(R-)-Rolipram Positron Emission Tomography in Major Depressive Disorder, *Biological Psychiatry*, 71, 2012, 548-554)。

此外，PDE4 抑制劑已顯示具有涉及治療多發性硬化之治療活性(參見：Sun, X. 等人，*Rolipram promotes*

remyelination possibly via MEK-ERK signal pathway in cuprizone-induced demyelination mouse, Experimental Neurology 2012; 237:304-311)。

鑒於上述，在某些實施態樣中，本發明化合物具有用於治療中樞神經系統之病況或疾病(其包括神經、神經退化性及/或精神病症)之範圍廣泛的治療應用。神經、神經退化性及/或精神病症包括(但不限於)(1) 情緒[情感]病症；(2) 神經性、壓力相關及似體形障礙，包括焦慮症；(3) 哺乳動物(包括人)之包含認知缺陷症狀之病症；(4) 包含注意力缺失、執行功能缺失(工作記憶缺失)、衝動控制功能障礙、錐體外症狀的病症，以基底神經節功能障礙為主之病症；(5) 發作通常發生在兒童期及青年期之行為及情感病症；(6) 心理發展障礙；(7) 主要影響中樞神經系統之全身性萎縮症；(8)錐體外及運動障礙；(9) 與生理紊亂及身體因素有關之行為症候群；(10) 成人人格及行為障礙；(11)精神分裂症及其他精神病症；(12) 由於精神活性物質使用的精神和行為障礙；(13) 包括性慾過度之性功能障礙；(14) 智力遲鈍；(15)人為障礙，例如急性幻覺性躁症；(16) 陣發性及發作性病症，癲癇；(17) 嗜睡病；及(18)癡呆。

可根據本發明治療之情緒[情感]病症的實例包括(但不限於)躁鬱症 I、輕躁狂(躁狂及混合形式)、躁鬱症 II；抑鬱症諸如單次抑鬱發作或復發性重度抑鬱症、慢性抑鬱、精神病性抑鬱、輕微抑鬱症、產後發作之抑鬱症、具有精

神病性症狀之抑鬱症；持久性情緒[情感]障礙，諸如循環精神病、輕鬱症、情感愉快(euthymia)；經前症候群(PMS)及經前情緒低落症。

可根據本發明治療之神經性、壓力相關及似體形障礙的實例包括(但不限於)焦慮症、社交焦慮症、一般焦慮症、有或無廣場恐怖之恐慌症、特定恐懼症、社交恐懼症、慢性焦慮症；強迫症；對嚴重壓力之反應及適應障礙症，諸如創傷後壓力症(PTSD)、急性壓力症；其他神經性病症諸如人格解體-現實解體症候群。

片語"認知缺陷"如本文用於"包含認知缺陷症狀之病症"中係指相較於相同一般年齡人群之其他個體，特定個體在一或多個認知態樣(諸如記憶、智力、學習及邏輯能力)或注意力及執行功能(工作記憶)中之次正常功能或次優功能。

可根據本發明治療之包含認知缺陷症狀之病症的實例包括(但不限於)主要但不完全與健忘症、精神病(精神分裂症)、帕金森症、阿茲海默症、多發梗塞性癡呆、路易斯特癡呆、中風、額顳葉癡呆、進行性核上性麻痺、亨丁頓氏症、HIV 疾病(HIV 相關之癡呆)、腦創傷和藥物濫用；輕度認知病症 ADHD、亞斯伯格症和年齡相關的記憶損傷相關之認知缺陷。

可根據本發明治療之通常最先在嬰兒、兒童和青春期間診斷出來之病症的實例包括(但不限於)過動症，包括活動和注意的干擾、注意力缺失/過動症(ADHD)、過動行為規

範障礙症；注意力缺失障礙(ADD)；行為規範障礙症，包括(但不限於)抑鬱性行為規範障礙症；抽動障礙，包括短暫性抽動障礙、慢性運動或發聲抽動障礙、發聲和多種運動聯合型抽動障礙(妥瑞氏症(Gilles de la Tourette's syndrome))、物質誘發之抽動障礙；自閉症；巴登氏病(Batten disease)、過度自慰咬指甲、挖鼻孔和吮拇指癖。

可根據本發明治療之心理發展障礙的實例包括(但不限於)廣泛性發展障礙，包括(但不限於)亞斯伯格症和雷特氏症候群、自閉症、兒童自閉症和與智能遲緩和刻板動作有關之過動症、運動功能的特定發展障礙症、學習技能的特定發展障礙症。

可根據本發明治療之主要影響中樞神經系統之全身性萎縮症的實例包括(但不限於)主要影響基底神經節之多發性硬化性全身性萎縮症，包括亨丁頓氏症，及肌肉萎縮性側索硬化。

可根據本發明治療之具有基底神經節功能障礙及/或退化的錐體外及運動障礙的實例包括(但不限於)帕金森氏病；第二帕金森氏症諸如腦炎後帕金森氏症；其他病症中包含之帕金森氏症；尼曼匹克病(Niemann-Pick disease)、路易體病；基底神經節之退化性疾病；其他錐體外及運動障礙，包括震顫、自發性震顫及藥物誘發性震顫、肌陣攣、舞蹈症及藥物誘發性舞蹈症、藥物誘發性抽動及器質性抽動、藥物誘發性急性緊張不足、藥物誘發性遲發性運動不能、肌肉痙攣及與肌肉痙攣或無力有關之病症(包括

震顫)；智力不足(包括痙攣、唐氏症候群(Down syndrome)及脆弱 X 染色體症候群)、左旋多巴誘發性運動困難；腿不寧症候群及僵人症候群。

可根據本發明治療之具有基底神經節功能障礙及/或退化之運動障礙的其他實例包括(但不限於)緊張不足，包括(但不限於)局部肌肉緊張不足、多發性局部或區段性緊張不足、扭轉緊張不足、半球性、全身性及遲發性緊張不足(由精神藥理藥物誘發)。局部肌肉緊張不足包括頸緊張不足(斜頸)、眼瞼痙攣(眼瞼之痙攣)、附肢緊張不足(肢端中痙攣，如書寫痙攣)或下頷緊張不足及痙攣性發聲障礙(聲帶痙攣)；抗精神病藥誘發性運動障礙，包括(但不限於)抗精神病藥惡性症候群(NMS)、抗精神病藥誘發性帕金森氏症、抗精神病藥誘發性早期發作或急性運動困難、抗精神病藥誘發性急性緊張不足、抗精神病藥誘發性急性靜坐不能、抗精神病藥誘發性遲發性運動不能、抗精神病藥誘發性震顫。

根據本發明之與生理紊亂和身體因素相關的行為徵候群的實例包括但不限制於非器質性睡眠障礙(包括但不限制於非器質性嗜睡症、睡眠覺醒週期的非器質性障礙(晝夜節律性睡眠障礙)、失眠、類睡症及睡眠剝奪；與產褥期有關之精神及行為障礙，包括產後及分娩後抑鬱；飲食障礙，包括(但不限於)神經性厭食、神經性貪食、暴食症、過食症、肥胖、強迫性飲食障礙及食冰癖。

可根據本發明治療之成人人格及行為障礙的實例包括

(但不限於)人格異常，包括但不限制於情緒不穩定、邊緣型、強迫性、強迫型(anankastic)、依賴和被動攻擊型人格異常；習慣與衝動控制障礙(衝動控制障礙)，包括間歇性狂暴症、病態性賭博、病態性縱火(縱火症)、病態性偷竊(偷竊癖)、拔毛癖；孟喬森氏症候群(Munchausen syndrome)。

可根據本發明治療之精神分裂症及其他精神病症的實例包括(但不限於)不同類型之持續或間歇性精神分裂症(例如妄想型、青春型、僵直型、未分化型、後遺症型及類精神分裂病性病症)；分裂型病症(諸如邊緣型、潛伏型、前精神病型、前驅型、假神經病性假精神變態性精神分裂症及分裂型人格障礙)；持久性妄想症；急性、短暫及持久性精神病症；誘發性妄想症；不同類型之精神分裂感情型障礙(例如躁狂抑鬱或混合型)；產後精神病及其他和未指定之非器質性精神病。

可根據本發明治療之由於精神活性物質使用的精神和行為障礙之實例包括(但不限於)由於使用酒精、類鴉片、大麻素、鎮靜劑或安眠藥、古柯鹼之精神和行為障礙，由於使用其他興奮劑(包括咖啡因)之精神和行為障礙、由於藥物依賴及濫用(例如，麻醉劑依賴、酒精中毒、安非他明(amphetamine)及甲基安非他明(methamphetamine)依賴、類鴉片依賴、古柯鹼成癮、尼古丁依賴及藥物戒斷症候群、及復發預防、使用迷幻藥、菸草(菸鹼)、揮發性溶劑所致之精神及行為障礙；及由於使用多種藥物及使用其

他神經活性物質之精神及行為障礙，包括以下亞型症狀：有害使用、依賴症候群、戒斷狀態及伴有譫妄之戒斷狀態。

可根據本發明治療之癡呆的實例包括(但不限於)血管性癡呆；由於庫賈氏病(Creutzfeld-Jacob disease)、HIV、頭部創傷、帕金森氏病、亨丁頓氏症、皮克氏病所致之癡呆；阿茲海默氏型癡呆。

在某些實施態樣中，本發明係關於藉由將治療有效量之本發明三環化合物投藥至有需要之患者來治療精神分裂症之方法。

在某些其他實施態樣中，本發明進一步係關於一種藉由將治療有效量之本發明三環化合物投藥至有需要之患者來治療與精神分裂症有關的認知損傷之方法。

除上述中樞神經系統病症以外，該項技術中有大量文獻描述 PDE 抑制劑對各種自體免疫性及發炎性細胞反應之作用，其除 cAMP 增加以外，亦包括抑制嗜伊紅血球、嗜中性球及單核細胞中之過氧化物產生、去顆粒、趨化及腫瘤壞死因子(TNF)釋放。因此，本發明化合物可用於治療自體免疫性及發炎性疾病。(參見：Schett, G. 等人，Apremilast: A novel PDE4 Inhibitor in the Treatment of Autoimmune and Inflammatory Diseases, Ther. Adv. Musculoskeletal Dis. 2010; 2(5): 271-278)。例如，本發明化合物可用於治療與白塞氏病(Behçet's disease)(Id.)有關之口腔潰瘍。本發明化合物亦可用於治療與關節炎有關

之疼痛(參見：Hess, A. 等人，Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system, PNAS, PNAS, 第 108 卷，第 9 期，3731-3736(2011)或治療牛皮癬或牛皮癬性關節炎(參見：Schafer, P., Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis, Biochem. Pharmacol. (2012), 15 ; 83(12) : 1583-90)。因此，本發明之三環化合物亦可用於治療僵直性脊椎炎[參見：Patan, E. 等人，Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis, Ann. Rheum. Dis. (2102 年 9 月 14 日)]。可藉由投藥本發明化合物治療之其他病況包括(但不限於)急性及慢性呼吸道疾病，諸如(但不限於)哮喘、慢性或急性支氣管收縮、慢性支氣管炎、支氣管擴張、小呼吸道阻塞、肺氣腫、阻塞性或發炎性呼吸道疾病、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、COPD、塵肺症、季節性過敏性鼻炎或常年性過敏性鼻炎或鼻竇炎、及急性肺損傷(ALI)。

在又另一實施態樣中，本發明化合物可用於治療勃起功能障礙、類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、痛風及發熱、與發炎有關之水腫及疼痛、嗜伊紅血球相關病症、皮膚和結締組織病症諸如皮膚炎或濕疹、蕁麻疹、結膜炎、葡萄膜炎、牛皮癬、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、敗血症、敗血性休克、肝損傷、肺高血壓、肺水腫、骨質流失病、足潰瘍及感染。

在又另一實施態樣中，本發明化合物可用於治療癌症。例如，本發明化合物可用於治療腦癌(例如，神經管胚細胞瘤)(參見：Schmidt, A. L., BDNF and PDE4, but not GRPR, Regulate Viability of Human Medulloblastoma Cells, J. Mol. Neuroscience (2010) 40 : 303-310)。本發明化合物亦可用於治療黑色素瘤(參見：Marquette, A. 等人，*ERK and PDE4 cooperate to induce RAF isoform switching in melanoma*, Nature Structural & Molecular Biology, 第 18 卷，第 5 期，584-91，2011)。在某些實施態樣中，本發明化合物可用於治療白血病，例如，慢性淋巴細胞性白血病，(參見：Kim, D.H. 等人，Type 4 Cyclic Adenosine Monophosphate Phosphodiesterase as a Therapeutic Target in Chronic Lymphocytic Leukemia, Blood Journal of The American Society of Hematology, 1998 年 10 月 1 日，第 92 卷，第 7 期 2484-2494)。

在某些其他實施態樣中，本發明化合物可用於治療糖尿病或與糖尿病有關之疾病(參見：Vollert, S. 等人，The glucose-lowering effects of the PDE4 inhibitors roflumilast and roflumilast-N-oxide in db/db mice, Diabetologia (2012) 55 : 2779-2788。Wouters, E. F.M. 等人，Effect of the Phosphodiesterase 4 Inhibitor Roflumilast on Glucose Metabolism in Patients with Treatment-Naïve, Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012, 97, 1720-1725)。其

他實例包括(但不限於)糖尿病性黃斑變性、糖尿病性神經病、肥胖、第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、自發性第 I 型糖尿病 (第 Ib 型)、成人遲發性自體免疫糖尿病(LADA)、早發性第 II 型糖尿病(EOD)、年輕發作性非典型糖尿病(YOAD)、年輕人成年型糖尿病(maturity onset diabetes of the young)(MODY)、營養不良相關性糖尿病、妊娠性糖尿病、代謝症候群、X 症候群、葡萄糖代謝受損、葡萄糖失耐、葡萄糖失耐受損(IGT)之病況、空腹血糖受損之病況、高糖血症、高胰島素血症、胰島素抗性、代謝性酸中毒、酮症、尿失禁(例如，膀胱過度活動)、糖尿病性黃斑水腫、腎病及相關健康風險(例如，糖尿病腎病變)、症狀或病症。因此，化合物亦可用於降低超重或肥胖個體之體脂肪或體重。

在某些其他實施態樣中，本發明化合物可用於預防及治療與增強之內皮活性、受損之內皮障壁功能及/或增強之血管新生有關之病症，諸如敗血性休克；血管性水腫、末梢水腫、溝通性或非溝通性水腦、血管水腫、大腦水腫；減少之鈉尿病變；發炎性疾病，包括哮喘、鼻炎、關節炎及類風濕性疾病及自體免疫疾病；急性及/或慢性腎或肝衰竭、腎小球硬化、肝功能障礙；非酒精性脂肪肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、牛皮癬、大腸激躁症(IBD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)及良性/惡性贅瘤形成。

在某些其他實施態樣中，本發明化合物可用於治療脊

髓及/或末梢神經系統之疾病，包括脊髓損傷、脊髓水腫、脊髓腫瘤、血管畸形或脊髓異常、脊髓空洞症、脊髓積水。

在某些其他實施態樣中，本文所述化合物進一步可用於預防及治療與心血管疾病、血栓、栓塞或局部缺血性病變有關之病症，包括(但不限於)冠狀動脈疾病、腦血管疾病(包括大腦動脈硬化、大腦澱粉樣血管病、遺傳性大腦出血及腦缺氧性缺血)及/或末梢血管疾病中之血栓誘發性組織梗塞；左心室肥大、末梢動脈疾病、超低 apo B 脂蛋白血症、高脂血症，高甘油三酯血症、血脂異常、餐後脂血症、穩定及不穩定絞痛、心絞痛、短暫性缺血發作、中風、間歇性跛行、動脈粥樣硬化、充血性心力衰竭、高血壓、心肌梗塞(例如壞死和凋亡)、大腦梗塞、再灌注損傷(腦/心肌)、創傷性腦損傷、硬膜下、硬膜外或蛛膜下出血、偏頭痛、叢集性及緊張性頭痛、胎盤不全、手術程序(諸如分流、血管成形術)後之血栓、血管成形術、支架更換及心臟瓣膜更換後之再狹窄、術後或與重症監護治療、腦或眼科腫瘤相關之認知衰退或譫妄。

在某些其他實施態樣中，本文所述化合物進一步可用於治療疼痛病況及病症。該等疼痛病況及病症之實例包括(但不限於)發炎性疼痛、痛覺過敏、發炎性痛覺過敏、偏頭痛、癌症痛、骨關節炎痛、手術後疼痛、非發炎性疼痛、神經痛、神經痛之亞類(包括末梢神經痛症候群)、化學療法誘發性神經病、複雜區域疼痛症候群、HIV 感覺神

經病、繼發於腫瘤浸潤之神經病、疼痛性糖尿病性神經病、幻肢痛、帶狀皰疹後神經痛、乳房切除術後疼痛、三叉神經痛、中樞神經痛症候群、中樞中風後疼痛、多發性硬化痛、帕金森病痛及脊髓損傷痛。

在某些其他實施態樣中，本文所述化合物進一步可用於治療創傷或促進創傷癒合、燒傷、疤痕及相關病況。

在某些其他實施態樣中，本文所述化合物進一步可用於治療神經元破壞病症(包括眼損傷、白內障、視網膜病(包括糖尿病性黃斑水腫或眼部黃斑變性)、耳鳴、聽覺損傷及喪失、及腦水腫)。

在某些其他實施態樣中，本文所述之化合物進一步可用於治療移植排斥、同種異體移植排斥、腎和肝衰竭、及不寧腿症候群。

本發明化合物亦可用於治療及/或預防由 IRAK 酶介導或以其他方式與 IRAK 酶有關之疾病或病況；該方法包含將有效量之本發明化合物投藥至有需要其之個體。

疾病可為(但不限於)以下類別之一：自體免疫疾病、發炎性疾病、過敏性疾病、代謝疾病、以感染為主之疾病、以創傷或組織損傷為主之疾病、纖維化疾病、遺傳疾病、由 IL1 路徑之過度活性驅動的疾病、心血管疾病、血管疾病、心臟疾病、神經疾病、神經退化性疾病、呼吸性疾病、肺病、呼吸道疾病、腎病、皮膚及/或皮膚學疾病、肝病、胃腸疾病、口腔疾病、疼痛及感官疾病、造血疾病、關節疾病、肌肉疾病、骨骼疾病及眼科及/或眼疾

病。

特定自體免疫疾病包括(但不限於)：類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬、過敏性皮炎、全身性紅斑狼瘡(及所得併發症)、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、多發性硬化、哮喘、腎小球腎炎、大腸激躁症、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、僵直性脊椎炎、白塞氏疾病(Behçet's disease)、狼瘡腎炎、硬皮病、全身性硬皮病、第 1 型或幼年發作型糖尿病、全身性禿髮(alopecia universalis)、急性瀰漫性腦脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、抗磷脂抗體症候群、惡性貧血之萎縮性胃炎、自體免疫禿髮症、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫腦脊髓炎、自體免疫血小板減少症、大皰性類天疱瘡、卻格司氏病(Chagas disease)、乳糜瀉、慢性肝炎、科幹氏症候群(Cogan's syndrome)、皮肌炎、子宮內膜異位、巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯氏病(Graves' disease)、古德格-巴二氏症候群(Guillain-Barré syndrome)、橋本氏疾病(Hashimoto's disease)(或橋本氏甲狀腺炎)、溶血性貧血、化膿性汗腺炎、自發性血小板減少性紫癜、間質性膀胱炎、膜性腎小球病變、硬斑病、重症肌無力、嗜睡病、天疱瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、精神分裂症、交感性眼炎、全身性硬化症、顱動脈炎、甲狀腺炎、血管炎、白斑病、外陰疼痛、韋格納氏肉芽腫病、掌

蹠角化病、幼年發作型全身性自發性關節炎(SJIA)、或本文其他類別中所列的適應症。

特定發炎性疾病包括(但不限於)：慢性阻塞性肺病、呼吸道超反應性、囊腫性纖維化、急性呼吸窘迫症候群、竇炎、鼻炎、齒齦炎、動脈粥樣硬化、慢性前列腺炎、腎小球腎炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、牙周病、或本文中其他類別中所列的適應症。

特定疼痛病況包括(但不限於)：發炎性疼痛、手術疼痛、內臟疼痛、牙疼、月經前期疼痛、中樞疼痛、由於燒傷之疼痛、偏頭痛或叢集性頭痛、神經損傷、間質性膀胱炎、癌痛、病毒、寄生蟲或細菌感染、創傷後損傷、與大腸激躁症有關的疼痛、痛風、與本說明書內所列之其他適應症中之任一者有關的疼痛、或本文中其他類別中所列的適應症。

特定呼吸性、呼吸道及肺病況包括(但不限於)：哮喘(其可涵蓋慢性、晚期、支氣管、過敏性、內因性、外因性或灰塵)、慢性阻塞性肺病、自發性肺部纖維化、肺動脈高血壓、囊腫性纖維化、間質性肺病、急性肺損傷、類肉瘤病、過敏性鼻炎、慢性咳嗽、支氣管炎、復發性呼吸道阻塞、肺氣腫或支氣管痙攣、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定胃腸(GI)病症包括(但不限於)：大腸激躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、膽絞痛及其他膽病症、腎絞痛、腹瀉型 IBS、與 GI 膨脹有關的疼痛、潰瘍性結腸

炎、克羅恩氏病、大腸激躁症、乳糜瀉、直腸炎、嗜伊紅血球性胃腸炎、肥大細胞增多症、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定過敏性疾病包括(但不限於)：過敏反應、過敏性鼻炎、過敏性皮膚炎、過敏性風疹、血管性水腫、過敏性哮喘、對下列之過敏性反應：食物、藥物、昆蟲叮咬、花粉；或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定以感染為主的疾病包括(但不限於)：敗血症、敗血性休克、病毒性疾病、瘧疾、萊姆病(Lyme disease)、眼感染、結膜炎、惠普爾病(Whipple Disease)、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定以創傷及組織損傷為主的病況包括(但不限於)：腎小球損害、再灌注損傷(例如對心臟、腎臟、肺臟)、脊髓損傷、組織疤痕、組織黏著、組織修復、移植排斥(例如對心臟、肺臟、骨髓、軟骨、角膜、腎臟、肢體、肝臟、肌肉、肌母細胞、胰臟、胰島、皮膚、神經、小腸、氣管)、過敏症、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定纖維化疾病包括(但不限於)：自發性肺纖維化、肝纖維化、腎纖維化、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

被認為由 IL1 路徑之過度活性驅動的特定疾病包括(但不限於)：隱熱蛋白(Cryopyrin)相關性週期症候群、肌炎，及以下評論文章中所包括的適應症：C. A. Dinarello,

A. Simon 及 J. W. M. van der Meer, Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases, Nat Rev Drug Discov, 2012,11(8), 633-652, [http : //dx.doi.org/10.1038/nrd3800](http://dx.doi.org/10.1038/nrd3800) , 及其中所含的補充資料、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定眼科/眼疾病包括(但不限於): 葡萄膜炎、年齡相關性黃斑變性、糖尿病性黃斑水腫、角膜結膜炎、與 Behçet 氏疾病有關的葡萄膜炎、春季結膜炎、角膜炎、晶狀體誘發的葡萄膜炎、疱疹性角膜炎、圓錐角膜炎、角膜上皮營養不良、眼天疱瘡、穆倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)、鞏膜炎、格雷夫氏眼病(Graves' ophthalmopathy)、沃格特-小柳-原田症候群(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)、乾燥性角膜結膜炎、小水泡、虹膜睫狀體炎、交感性眼炎、過敏性結膜炎、眼新血管生成、乾眼症候群、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定的關節、肌肉及骨骼病症包括(但不限於): 骨關節炎、骨質疏鬆、類風濕性關節炎、幼年型關節炎、牛皮癬性關節炎、手侵蝕性骨關節炎、關節纖維化/創傷性膝損傷、前十字形膝韌帶撕裂、復發性多軟骨炎、復發性多灶性骨髓炎、瑪吉德症候群(Majeed Syndrome)、僵直性脊椎炎、腰椎痛風、抗合成酶症候群、自發性發炎性肌病、關節軟骨鈣質沉著病、幼年發作型全身性自發性關節炎(SJIA)、痛風及焦磷酸鹽晶體關節炎、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定的皮膚/皮膚學疾病包括(但不限於)：牛皮癬、異位性皮膚炎、皮膚狼瘡、痤瘡、皮肌炎、濕疹、瘙癢症、硬皮病、斯維特症候群(Sweet Syndrome)/嗜中性皮膚病、嗜中性脂層炎、肢端皮炎(膿皰型牛皮癬之形式)、本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定腎病包括(但不限於)：急性腎臟損傷(AKI)(敗血症-AKI、冠狀動脈繞通移植-AKI、心臟手術-AKI、非心臟手術-AKI、移植手術-AKI、順鉑-AKI、造影劑/顯影劑誘發性 AKI)、腎小球腎炎、IgA 腎病變、新月形 GN、狼瘡腎炎、HIV 相關腎病變、膜性腎病變、C3 腎小球病、緻密物沈積病、ANCA 血管炎、糖尿病性腎病變、溶血性-尿毒症性症候群、非典型性溶血性-尿毒症性症候群、腎病症候群(nephrotic syndrome)、腎炎症候群(nephritic syndrome)、高血壓腎硬化、ApoL1 腎病變、病灶性區段性腎小球硬化、奧爾波特症候群(Alport syndrome)、范康尼氏症候群(Fanconi syndrome)、結晶性腎病變、腎結石、腎病症候群、腎移植排斥、澱粉樣變性、SJIA 中之腎小球腎炎、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定遺傳疾病包括(但不限於)：家族性地中海熱(FMF)、CAPS(FCAS、穆克爾-韋爾斯症候群(Muckle-Wells Syndrome)、NOMID/CINCA)、CAPS 中之雄性不孕症、NLRP12 自發炎症候群、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定造血系病包括(但不限於)：溶血性貧血、或本文

中其他疾病類別中所列的適應症。

特定肝病包括(但不限於)：肝纖維化、肝硬化、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定口腔疾病包括(但不限於)：齒齦炎、牙周病，或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

特定代謝疾病包括(但不限於)：第 2 型糖尿病(及所致併發症)、痛風及高尿酸血症、代謝症候群、胰島素抗性、肥胖、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

本發明化合物亦可用於治療選自下列之增生性疾病：良性或惡性腫瘤、實體腫瘤、腦、腎、肝、腎上腺、膀胱、乳、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺、陰道、宮頸、睪丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮膚、骨或甲狀腺之癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤、胃腸癌(尤其為結腸癌或結腸直腸腺瘤)、頸部及頭部之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、贅瘤、上皮特徵之贅瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金氏(Hodgkins)及非霍奇金氏、乳腺癌、濾泡癌、未分化性癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、悶燒型無痛多發性骨髓瘤、或血液惡性疾病(包括白血病、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病、急性淋巴

細胞性白血病、B 細胞前淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia, WM)、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、漿細胞瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤)、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

心血管病況包括(但不限於)冠心病、急性冠狀症候群、缺血性心臟病、初發性或復發性心肌梗塞、繼發性心肌梗塞、非 ST 段升高型心肌梗塞或 ST 段升高型心肌梗塞、缺血性猝死、暫時性缺血性發作、周邊閉塞性動脈疾病、絞痛、動脈粥樣硬化、高血壓、心臟衰竭(諸如充血性心臟衰竭)、舒張性功能障礙(諸如左心室舒張性功能障礙、舒張性心臟衰竭及舒張性填充能力受損)、收縮性功能障礙(諸如收縮期低收縮分率心衰竭)、血管炎、ANCA 血管炎、心肌梗塞後心臟重塑心房震顫、心律不整(心室)、局部缺血、肥厚性心肌病、心因性猝死、心肌及血管纖維化、動脈順應性受損、心肌壞死性病變、血管損害、左心室肥大、低收縮分率、心臟病變、血管壁肥大、內皮增厚、冠狀動脈之類纖維蛋白壞死、不良重塑、中風等、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。且，包括的是靜脈血栓、深靜脈血栓、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓、腦動脈血栓、腦栓塞、腎臟栓塞、肺栓塞，及由下列所產生之血栓：(a) 人工瓣膜或其他植入物；(b) 留置導管；(c) 支架；(d) 心肺分流；(e) 血液透析或(f) 使血液暴露於促進血栓之人工表面的其他程序。應該注意

的是：血栓包括血管閉塞(例如，在分流之後)、及再閉塞(例如，在經皮腔內冠狀動脈成形術(percutaneous transluminal coronary angioplasty)期間或之後)。

第 2 型糖尿病之心血管併發症係與發炎有關，因此，本發明化合物可用於治療糖尿病及糖尿病性併發症，諸如大血管疾病、高血糖症、代謝症候群、葡萄糖耐受性受損、高尿酸血症、葡萄糖尿、白內障、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、肥胖、血脂異常、高血壓、高胰島素血症及胰島素抗性症候群、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

先天性免疫力及發炎與疾病的關係已在神經發炎性及神經退化性病況中得到證明。因此，本發明化合物特別指出用於治療哺乳動物(包括人)的神經發炎性及神經退化性病況(亦即病症或疾病)，諸如多發性硬化、偏頭痛；癲癇；阿茲海默症；帕金森氏症；腦損傷；中風；腦血管病(包括腦動脈硬化、腦澱粉樣血管病、遺傳性腦出血和腦缺氧缺血)；認知障礙(包括健忘症、老年痴呆、HIV 相關性癡呆、阿茲海默症相關性癡呆、亨汀頓氏相關性癡呆、路易氏體癡呆、血管性癡呆、藥物相關性癡呆、譫妄和輕度認知損傷)；智力缺陷(包括唐氏症及脆弱 X 染色體症候群)；睡眠障礙(包括嗜睡、晝夜節律性睡眠障礙、失眠症、異睡症及睡眠剝奪)和精神障礙(諸如焦慮(包括急性壓力障礙、廣泛性焦慮症、社交焦慮症、恐慌症、創傷後壓力症及強迫症)；人為障礙(包括急性幻覺躁狂)；衝動控制

障礙(包括強迫性賭博和陣發性暴怒障礙)；情緒障礙(包括第 I 型躁鬱症、第 II 型躁鬱症、躁狂症、混合情感狀態、重度抑鬱症、慢性抑鬱症、季節性抑鬱症、精神性抑鬱、及產後抑鬱症)；精神運動障礙；精神障礙(包括精神分裂症、精神分裂感情型障礙、精神分裂症樣和妄想症)；藥物依賴(包括麻醉藥依賴、酒精中毒、安非他命依賴、古柯鹼成癮、尼古丁依賴和藥物戒斷徵候群)；飲食障礙(包括厭食症、貪食症、暴食症、過食症、及食冰癖)；及小兒精神科病症(包括注意力缺失症、注意力缺失/過動症、行為規範障礙症、及自閉症)、肌萎縮性側索硬化、慢性疲勞症候群、或本文中其他疾病類別中所列的適應症。

調配物

本發明化合物可口服投藥。口服投藥可包括吞服，以使化合物進入胃腸道中，或可使用經頰或舌下投藥，從而化合物從口腔直接進入血流中。

在另一實施態樣中，本發明化合物亦可直接投藥進入血流中、進入肌肉中或進入內部器官中。適合於腸胃外投藥之方式包括靜脈內投藥、動脈內投藥、腹膜內投藥、鞘內投藥、心室內投藥、尿道內投藥、胸骨內投藥、顱內投藥、肌肉內投藥及皮下投藥。適合於腸胃外投藥之裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

在另一實施態樣中，本發明化合物亦可經調配以使局部投藥至皮膚或黏膜(即，皮膚或經皮))導致化合物之全身

性吸收。在另一實施態樣中，本發明化合物亦可經調配以使鼻內或藉由吸入投藥導致化合物之全身性吸收。在另一實施態樣中，本發明化合物可經調配以使經直腸或經陰道投藥導致化合物之全身性吸收。

該等化合物及/或含有該等化合物之組成物的給藥方案係根據多種因素，包括患者之類型、年齡、體重、性別及醫學病況；病況之嚴重程度；投藥途徑；及所用特定化合物之活性。因此，給藥方案可廣泛地變化。每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg 之等級的劑量水平可用於治療上文所示之病況。在一實施態樣中，本發明化合物之總日劑量(以單次劑量或分次劑量投藥)通常為約 0.01 至約 100 mg/kg。在另一實施態樣中，本發明化合物之總日劑量為約 0.1 至約 50 mg/kg，且在另一實施態樣中，為約 0.5 至約 30mg/kg(亦即，每公斤體重之 mg 本發明化合物)。在一實施態樣中，劑量為 0.01 至 10 mg/kg/日。在另一實施態樣中，劑量為 0.1 至 1.0 mg/kg/日。劑量單元組成物可含有該等量或其次分量以構成日劑量。在許多情況下，一天內重複多次投藥化合物(通常不超過 4 次)。必要時，每日多次劑量通常可用以增加總日劑量。

對於口服投藥，組成物以含有 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 及 500 毫克活性成分之錠劑形式提供，根據症狀來調節給與患者之劑量。藥劑通常含有約 0.01 mg 至約 500 mg 活性成分，或在另一實施

態樣中，約 1 mg 至約 100 mg 活性成分。對於靜脈內投藥，在恆定速率輸注期間，劑量可在約 0.1 至約 10 mg/kg/分鐘範圍內。

根據本發明之適合個體包括哺乳動物個體。根據本發明之哺乳動物包括(但不限於)犬、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、啮齒動物、兔類動物、靈長類動物等等，且涵蓋子宮內之哺乳動物。在一實施態樣中，人為適合個體。人個體可為任一性別且處於任一發育階段。

在另一實施態樣中，本發明包含一或多種本發明化合物之用途，其係用於製備供治療本文所述病況之藥劑。

為了治療上文所提及之病況，本發明化合物可以化合物本身投藥。或者，醫藥上可接受的鹽類由於其相對於母化合物之水溶性較大故適用於醫學應用。

在另一實施態樣中，本發明包含醫藥組成物。該等醫藥組成物包含與醫藥上可接受的載劑一起提供之本發明化合物。該載劑可為固體、液體或二者，且可與化合物一起調配為單位劑量組成物，例如，錠劑，其可含有 0.05 重量%至 95 重量%之活性化合物。本發明化合物可與作為靶向藥物載劑之適合聚合物偶合。其他藥理活性物質亦可存在。

本發明化合物可藉由任何適合途徑投藥，較佳以適於該途徑之醫藥組成物的形式且以對於所欲治療有效之劑量投藥。活性化合物及組成物例如可口服、經直腸、腸胃外或局部(例如鼻內或經眼)投藥。

固體劑型之口服投藥可例如以個別單元呈現，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、菱形錠或錠劑，各含有預定量之至少一種本發明化合物。在另一實施態樣中，該口服投藥可於粉末或顆粒形式。在另一實施態樣中，該口服劑量形式為舌下形式，諸如菱形錠。在該等固體劑型中，本發明化合物通常與一或多種佐劑組合。該等膠囊或錠劑可含有控制釋放之調配物。在膠囊、錠劑及丸劑情況下，該等劑型亦可包含緩衝劑或可經製備而具有腸溶衣。

在另一實施態樣中，口服投藥可呈液體劑型。用於口服投藥之液體劑型包括例如含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(例如水)的醫藥上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。該等組成物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如甜味劑)及/或芳香劑。

在另一實施態樣中，本發明包含腸胃外劑型。"腸胃外投藥"包括例如皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射及輸注。可根據已知技術使用適合的分散劑、濕潤劑及/或懸浮劑來調配可注射製劑(亦即無菌可注射水性或油性懸浮液)，且包括儲槽式調配物。

在另一實施態樣中，本發明包含局部劑型。"局部投藥"包括例如經皮投藥，諸如經由經皮貼片或電離子透入裝置、眼內投藥、或鼻內或吸入投藥。用於局部投藥之組成物亦包括例如局部凝膠、噴霧、軟膏及乳膏。局部調配物可包括增強活性成分經由皮膚或其他受感染區域吸附或穿透之化合物。當本發明化合物藉由經皮裝置投藥時，投

藥將使用儲集器及多孔膜類型或固體基質種類之貼片來實現。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、撒布劑、敷料、發泡體、薄膜、皮膚貼片、薄片、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型載劑包括醇、水、礦物油、液態石蠟、白石蠟、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可併入滲透增強劑，參見例如 Finnin 及 Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958(1999)。

適合於局部投藥至眼之調配物包括例如滴眼劑，其中本發明化合物溶解或懸浮於適合載劑中。適合於經眼或耳投藥之典型調配物可呈於等張 pH 值經調節之無菌生理食鹽水中的微粉化懸浮液或溶液的滴劑形式。適合於經眼及耳投藥之其他調配物包括軟膏、生物可降解型(例如可吸收凝膠海綿、膠原蛋白)及非生物可降解型(例如聚矽氧)植入物、薄片、鏡片及微粒或囊泡系統，諸如泡囊體(niosome)或脂質體。聚合物(諸如交聯聚丙烯酸、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(例如結冷膠)可與防腐劑(諸如殺藻胺(benzalkonium chloride))一起併入。該等調配物亦可藉由電離子透入法遞送。

對於鼻內投藥或藉由吸入投藥，本發明之活性化合物係以溶液或懸浮液形式自泵噴霧容器(其由患者擠壓或泵吸)方便地遞送，或以氣溶膠噴霧呈現形式使用適當推進劑自壓縮容器或霧化器遞送。適合於鼻內投藥之調配物通

常以乾粉形式(單獨；呈例如與乳糖乾燥摻合之混合物形式，或呈例如與磷脂(諸如卵磷脂)混合之混合組分粒子)自乾粉吸入器投藥，或在使用或不使用適合推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)下自加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳為用電流體動力產生細霧之霧化器)、或霧化器以氣溶膠噴霧形式投藥。對於鼻內使用而言，粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖胺糖或環糊精。

在另一實施態樣中，本發明包含直腸劑型。該直腸劑型可呈例如栓劑形式。可可脂為傳統栓劑基質，但適當時可使用各種替代物。

亦可使用在醫藥技藝中已知的其他載劑材料及投藥模式。本發明之醫藥組成物可以任何熟知的醫藥技術(諸如有效的調配及投藥步驟)製備。上述關於有效的調配及投藥步驟的考量為該技藝中所熟知，且說明於標準教科書中。藥物的調配係討論於例如 Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, 賓夕法尼亞州伊斯頓 Mack 出版公司, 1975; Liberman 等人編輯之 Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, 紐約, N.Y., 1980; 及 Kibbe 等人編輯之 Handbook of Pharmaceutical Excipients (第3版), American Pharmaceutical Association, 華盛頓, 1999 中。

本發明化合物可單獨或與其他的治療劑組合用於治療各種病況或疾病況態。本發明化合物及其他治療劑可同時

地(以相同劑型或個別劑型)投藥或順序地投藥。例示性治療劑可為例如代謝型麩胺酸受體促效劑。

二或多種化合物“組合”投藥意指二種化合物在時間上足夠靠近地投藥以使一者之存在改變另一者之生物效應。二或多種化合物可同時地、並行地、順序地投藥。另外，同時投藥可藉由在投藥前混合化合物或藉由在相同的時間點但是不同的解剖位置上投藥化合物或使用不同的投藥途徑投藥來進行。

詞組“並行投藥”、“共同投藥”、“同時投藥”及“同時地投藥”意謂化合物係組合投藥。

本發明包括本發明之 PDE4 抑制劑化合物及一或多種額外醫藥活性劑之組合使用。若投藥活性劑之組合，則彼等可以單獨劑型或以組合成單一劑型依序或同時投藥。因此，本發明亦包括醫藥組成物，其包含一數量之：(a)第一種藥劑，其包含本發明化合物或該化合物之醫藥上可接受的鹽類；(b)第二種醫藥活性劑；及(c)醫藥上可接受的載劑、媒液或稀釋劑。

可取決於欲治療之疾病、病症或病況而選擇各種醫藥活性劑連同本發明化合物一起使用。可與本發明組成物組合使用的醫藥活性劑包括(非限制)：

(i)乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊(donepezil)鹽酸鹽(ARICEPT、MEMAC)、水楊酸毒扁豆鹼(ANTILIRIUM)、硫酸毒扁豆鹼(ESERINE)、美曲磷酯(metrifonate)、新斯替明(neostigmine)、葛斯替明

(ganstigmine)、吡斯替明(pyridostigmine)(MESTINON)、安貝氯銨(ambenonium)(MYTELASE)、戴馬克利(demarcarium)、Debio 9902(亦稱為 ZT-1; Debiopharm)、利斯的明(rivastigmine)(EXELON)、拉多替吉(ladostigil)、NP-0361、氫溴酸加蘭他敏(galantamine)(RAZADYNE、RIMINYL、NIVALIN)、塔克林(tacrine)(COGNEX)、托絲胺酸(tolserine)、順丁烯二酸維吡啶(velnacrine)、美莫昆(memoquin)、石杉鹼(huperzine)A(HUP-A; NeuroHitech)、吩絲胺酸(phenserine)、騰喜憂(edrophonium)(ENLON、TENSILON)和 INM-176;

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

(iii)類澱粉蛋白- β (或其片段)之抗體, 諸如泊尼珠單抗(ponezumab)、索蘭珠單抗(solanezumab)、巴平珠單抗(bapineuzumab)(也稱為 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 及彼等揭示於國際專利公開案號 WO04/032868、WO05/025616、WO06/036291、WO06/069081、WO06/118959, 於美國專利公開案號 US2003/0073655、US2004/0192898、

US2005/0048049、US2005/0019328，於歐洲專利公開案號 EP0994728 和 1257584 以及於 US 專利案號 5,750,349 中者；

(iv) 類澱粉蛋白-降低或-抑制劑(包括彼等減少類澱粉製造、累積及纖維化者)諸如迪美朋(dimebon)、達內替德(davunetide)、伊羅地塞(eprodisate)、亮丙瑞林(leuprolide)、SK-PC-B70M、塞來昔布(celecoxib)、洛伐他汀(lovastatin)、安納普斯(anapsos)、奧拉西坦(oxiracetam)、普拉西坦(pramiracetam)、伐尼克蘭(varenicline)、麥角溴菸鹼酯(nicergoline)、初乳素(*colostrinin*)、雙諾斯立(bisnorcymserine)(也稱為 BNC)、NIC5-15(Humanetics)、E-2012(Eisai)、匹格列酮(pioglitazone)、氯碘羥喹(clioquinol)(也稱為 PBT1)、PBT2(Prana Biotechnology)、氟比洛芬(flurbiprofen)(ANSAID、FROBEN)和其 R-鏡像異構物泰利福比(tarenflurbil)(FLURIZAN)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)(FENOPRON、NALFON)、布洛芬(ibuprofen)(ADVIL、MOTRIN、NUROFEN)、布洛芬離胺酸鹽、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲氯芬那酸鈉(MECLOMEN)、吲哚美辛(indomethacin)(INDOCIN)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)(VOLTAREN)、雙氯芬酸鉀(diclofenac potassium)、舒林酸(sulindac)(CLINORIL)、硫化舒林酸(sulindac sulfide)、二氟尼柳(diflunisal)(DOLOBID)、奈

普生 (naproxen)(NAPROSYN)、奈普生鈉 (naproxen sodium)(ANAPROX、ALEVE)、ARC031(Archer Pharmaceuticals)、CAD-106(Cytos)、LY450139(Lilly)、胰島素-分解酵素(也稱為胰島素溶酶(insulysin))、銀杏萃取物 EGb-761(ROKAN、TEBONIN)、叉米沙特(tramiprosate)(CEREBRIL、ALZHEMED)、依羅沙特(eprodisate)(FIBRILLEX、KIACTA)、化合物 W(3,5-雙(4-硝基苯氧基)苯甲酸)、NGX-96992、腦啡肽酶(neprilysin)(也稱為中性肽鏈內切酶(NEP))、鯊肌醇(scyllo-inositol)(也稱為青蟹肌醇(scyllitol))、阿伐他汀(atorvastatin)(LIPITOR)、辛伐他汀(simvastatin)(ZOCOR)、KLVFF-(EEX)₃、SKF-74652、伊布莫侖甲磺酸鹽(ibutamoren mesylate)、BACE 抑制劑諸如 ASP-1702、SCH-745966、JNJ-715754、AMG-0683、AZ-12304146、BMS-782450、GSK-188909、NB-533、E2609 和 TTP-854； γ -分泌調節劑諸如 ELND-007；及 RAGE(晚期糖基化終產物之受體)抑制劑，諸如 TTP488(Transtech) 和 TTP4000(Transtech)、及彼等美國專利號 7,285,293 中所揭示者，包括 PTI-777；

(v) α -腎上腺素性受體促效劑，諸如胍法辛(guanfacine)(INTUNIV、TENEX)、可尼丁(clonidine)(CATAPRES)、間經胺(metaraminol)(ARAMINE)、甲基多巴(methyldopa)(ALDOMET、DOPAMET、NOVOMEDOPA)、

替扎尼定(tizanidine)(ZANAFLEX)、脫羥腎上腺素(也稱為去氧腎上腺素(neosynephrine))、甲氧胺(methoxamine)、西拉唑啉(cirazoline)、胍法辛(INTUNIV)、洛非西定(lofexidine)、賽拉嗪(xylazine)、莫達非尼(modafinil)(PROVIGIL)、阿屈非尼(adrafinil)、及阿莫達非尼(armodafinil)(NUVIGIL)；

(vi) β -腎上腺素性受體阻斷劑(β 阻斷劑)，諸如卡替洛爾(carteolol)、艾司洛爾(esmolol)(BREVIBLOC)、拉貝洛爾(labetalol)(NORMODYNE、TRANDATE)、氧烯洛爾(oxprenolol)(LARACOR、TRASACOR)、吲哚洛爾(pindolol)(VISKEN)、普萘洛爾(propanolol)(INDERAL)、索他洛爾(sotalol)(BETAPACE、SOTALEX、SOTACOR)、噻嗎洛爾(timolol)(BLOCADREN、TIMOPTIC)、醋丁洛爾(acebutolol)(SECTRAL、PRENT)、納多洛爾(nadolol)(CORCARD)、酒石酸美托洛爾(metoprolol tartrate)(LOPRESSOR)、丁二酸美托洛爾(metoprolol succinate)(TOPROL-XL)、阿替洛爾(atenolol)(TENORMIN)、丁氧胺(butoxamine)以及 SR 59230A(Sanofi)；

(vii) 抗膽鹼劑，諸如阿米替林(amitriptyline)(ELAVIL、ENDEP)、丁替林(butriptyline)、甲磺酸苯扎托品(benztropine mesylate)(COGENTIN)、苯海索(trihexyphenidyl)(ARTANE)、苯海拉明(diphenhydramine)(BENADRYL)、奧芬那君(orphenadrine)(NORFLEX)、莨菪

鹼(hyoscyamine)、阿托品(atropine)(ATROPEN)、東莨菪鹼(scopolamine)(TRANSDERM-SCOP)、甲溴東莨菪鹼(scopolamine methylbromide)(PARMINE)、雙環維林(dicycloverine)(BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE)、托特羅定(tolterodine)(DETROL)、奧昔布寧(oxybutynin)(DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、噴噻溴銨(penthienate bromide)、丙胺太林(propantheline)(PRO-BANTHINE)、賽克利辛(cyclizine)、鹽酸丙米嗪(imipramine hydrochloride)(TOFRANIL)、順丁烯二酸丙米嗪(imipramine maleate)(SURMONTIL)、洛非帕明(lofepramine)、地昔帕明(desipramine)(NORPRAMIN)、多塞平(doxepin)(SINEQUAN、ZONALON)、曲米帕明(trimipramine)(SURMONTIL)、及格隆溴胺(glycopyrrolate)(ROBINUL)；

(viii) 抗驚厥劑，諸如卡馬西平(carbamazepine)(TEGRETOL、CARBATROL)、奧卡西平(oxcarbazepine)(TRILEPTAL)、苯妥英鈉(phenytoin sodium)(PHENYTEK)、磷苯妥英(fosphenytoin)(CEREBYX、PRODILANTIN)、雙丙戊酸鈉(divalproex sodium)(DEPAKOTE)、加巴噴丁(gabapentin)(NEURONTIN)、普瑞巴林(pregabalin)(LYRICA)、托派瑞美(topirimate)(TOPAMAX)、丙戊酸(valproic acid)(DEPAKENE)、丙戊酸鈉(valproate sodium)(DEPACON)、1-苯甲基-5-噁尿嘧啶、普羅加比(progabide)、貝克拉胺

(beclamide)、唑尼沙胺(zonisamide)(TRERIEF、EXCEGRAN)、CP-465022、瑞提加賓(retigabine)、他侖帕奈(talampanel)、及撲米酮(primidone)(MYSOLINE)；

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

Pharmaceuticals)；

(x) 鈣通道阻斷劑諸如洛美利嗪(lomerizine)、齊考諾肽(ziconotide)、尼伐地平(nilvadipine)(ESCOR、NIVADIL)、地佩地平(diperdipine)、氨氯地平(amlodipine)(NORVASC、ISTIN、AMLODIN)、非洛地平(felodipine)(PLENDIL)、尼卡地平(nicardipine)(CARDENE)、硝苯地平(nifedipine)(ADALAT、PROCARDIA)、MEM 1003 及其母化合物尼莫地平(nimodipine)(NIMOTOP)、尼索地平(nisoldipine)(SULAR)、尼群地平(nitrendipine)、拉西地平(lacidipine)(LACIPIL、MOTENS)、樂卡地平(lercanidipine)(ZANIDIP)、利法利嗪(lifarizine)、地爾硫卓(diltiazem)(CARDIZEM)、維拉帕米(verapamil)(CALAN、VERELAN)、AR-R 18565(AstraZeneca)、及依奈卡定(enecadin)；

(xi) 兒茶酚 O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑，諸如硝替卡朋(nitecapone)、託卡朋(tolcapone)(TASMAR)、恩他卡朋(entacapone)(COMTAN)、及卓酚酮(tropolone)；

(xii) 中樞神經系統興奮劑，諸如阿托莫西汀(atomoxetine)、瑞波西汀(reboxetine)、育亨賓(yohimbine)、咖啡因、苯甲嗎啉(phenmetrazine)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、匹莫林(pemoline)、芬坎法明(fencamfamine)(GLUCOENERGAN、REACTIVAN)、芬乙茶鹼(fenethylamine)(CAPTAGON)、哌苯甲醇(pipradol)

(MERETRAN)、地阿諾(deanol)(也稱為二甲胺基乙醇)、派醋甲酯(methylphenidate)(DAYTRANA)、鹽酸派醋甲酯(methylphenidate hydrochloride)(RITALIN)、右旋哌醋甲酯(dexmethylphenidate)(FOCALIN)、安非他命(amphetamine)(單獨或與其它 CNS 興奮劑組合使用，例如 ADDERALL(天門冬胺酸安非他命、硫酸安非他命、蔗糖酸右旋安非他命以及硫酸右旋安非他命))、硫酸右旋安非他命(DEXEDRINE、DEXTROSTAT)、甲基安非他命(DESODYN)、賴氨酸安非他命(VYVANSE)、及甲苯異丙胺(DIDREX)；

(xiii) 皮質類固醇，諸如普賴鬆(prednisone)(STERAPRED、DELTASONE)、普賴蘇穩(prednisolone)(PRELONE)、乙酸普賴蘇穩(predisolone acetate)(OMNIPRED、PRED MILD、PRED FORTE)、普賴蘇穩磷酸鈉(prednisolone sodium phosphate)(ORAPRED ODT)、甲基普賴蘇穩(methylprednisolone)(MEDROL)；乙酸甲基普賴蘇穩(methylprednisolone acetate)(DEPO-MEDROL)、及甲基普賴蘇穩丁二酸鈉(methylprednisolone sodium succinate)(A-METHAPRED、SOLU-MEDROL)；

(xiv) 多巴胺受體促效劑，諸如阿樸嗎啡(apomorphine)(APOKYN)、溴隱亭(bromocriptine)(PARLODEL)、卡麥角林(cabergoline)(DOSTINEX)、二氫瑞西定(dihydroxidine)、二氫麥角隱亭(dihydroergocryptine)、非諾多泮(fenoldopam)

(CORLOPAM)、麥角乙脲(lisuride)(DOPERGIN)、特麥角脲(terguride)斯培高利特(spergolide)(PERMAX)、吡貝地爾(piribedil)(TRIVASTAL、TRASTAL)、普拉克索(pramipexole)(MIRAPEX)、喹吡羅(quinpirole)、羅匹尼羅(ropinirole)(REQUIP)、羅替高汀(rotigotine)(NEUPRO)、SKF-82958(GlaxoSmithKline)、卡利拉嗪(cariprazine)、帕多蘆諾(pardoprinox)和沙利左坦(sarizotan)；

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

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

(xvii) γ -胺基-丁酸(GABA)受體促效劑，諸如巴氯芬

(baclofen)(LIORESAL、KEMSTRO)、西克芬(siclofen)、戊巴比妥(pentobarbital)(NEMBUTAL)、普羅加比(progabide)(GABRENE)、及氯美噻唑(clomethiazole)；

(xviii) 組織胺 3(H3)拮抗劑諸如塞普西芬(ciproxifan)、替洛利生(tiprolisant)、S-38093、伊達必生(irdabisant)、匹托利生(pitolisant)、GSK-239512、GSK-207040、JNJ-5207852、JNJ-17216498、HPP-404、SAR-110894、反-3-氟-3-(3-氟-4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁烷羧酸乙基鹽胺(PF-3654746)和彼等美國專利公開號 US2005-0043354、US2005-0267095、US2005-0256135、US2008-0096955、US2007-1079175 和 US2008-0176925；國際專利公開號 WO2006/136924、WO2007/063385、WO2007/069053、WO2007/088450、WO2007/099423、WO2007/105053、WO2007/138431 和 WO2007/088462；及美國專利號 7,115,600)中所揭示者；

(xix) 免疫調節劑諸如乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)(也稱為共聚物-1；COPAXONE)、MBP-8298(合成的髓鞘白質(myelin)基礎蛋白質肽)、反丁烯二酸二甲酯、芬戈莫德(fingolimod)(也稱為 FTY720)、羅喹美克(roquinimex)(LINOMIDE)、拉喹莫德(laquinimod)(也稱為 ABR-215062 和 SAIK-MS)、ABT-874(人抗-IL-12 抗體；Abbott)、利妥昔單抗(rituximab)(RITUXAN)、來氟米特(leflunomide)、環索奈德(ciclesonide)、阿崙珠單抗(alemtuzumab)(CAMPATH)、達克珠單抗

(daclizumab)(ZENAPAX) 、 及 那 他 珠 單 抗
(natalizumab)(TYSABRI)；

(xx) 免疫抑制劑諸如甲胺喋呤

(methotrexate)(TREXALL、RHEUMATREX)、米托蒽醌
(mitoxantrone)(NOVANTRONE)、特立氟胺
(teriflunomide)、甲磺司特(suplatast tosilate)、麥考酚酸
酯(mycophenolate mofetil)(CELLCEPT)、麥考酚鈉
(mycophenolate sodium)(MYFORTIC)、硫唑嘌呤
(azathioprine)(AZASAN、IMURAN)、巯嘌呤
(mercaptopurine)(PURI-NETHOL)、環磷醯胺
(cyclophosphamide)(NEOSAR、CYTOXAN)、伏環孢素
(voclosporin)、PUR-118、AMG 357、AMG 811、
BCT197、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(LEUKERAN)、克拉
曲濱(cladribine)(LEUSTATIN、MYLINAX)、 α -胎兒蛋白
(fetoprotein)、依那西普(etanercept)(ENBREL)、來氟米特
(leflunomide)、環索奈德氯喹(ciclesonide chloroquine)、
羥氯喹(hydroxychloroquine)、d-青黴胺(d-
penicillamine)、金諾芬(auranofin)、柳氮磺胺吡啶
(sulfasalazine)、金硫基丁二酸鈉(sodium
aurothiomalate)、環孢靈(cyclosporine)、色甘酸
(cromolyn)、英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗
(adalimumab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab
pegol)、戈利木單抗(golimumab)、利妥昔單抗、奧克珠單
抗(ocrelizumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、及 4-苯甲氧

基-5-((5-十一-2H-吡咯-2-亞基)甲基)-2,2'-聯-1H-吡咯(也稱為 PNU-156804)；

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

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

(xxiii) N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑，諸如美金胺(memantine)(NAMENDA、AXURA、EBIXA)、金剛烷胺(amantadine)(SYMMETREL)、阿坎酸(acamprosate)(CAMPRAL)、貝所坡第(besonprodil)、克他明(ketamine)(KETALAR)、德蘆西明(delucemine)、地塞米諾(dexanabinol)、右依法克生(dexefaroxan)、右美沙芬(dextromethorphan)、右啡烷(dextrorphan)、曲索羅地(traxoprodil)、CP-283097、西瑪坦(himantane)、愛大塔多(idantadol)、伊培沙宗(ipenoxazone)、L-701252(Merck)、拉西賽明(lancicemine)、左啡諾(levorphanol)(DROMORAN)、LY-233536 和 LY-235959(二者皆為 Lilly)、美沙酮(methadone)(DOLOPHINE)、奈拉美生(neramexane)、培淨福太(perzinfotel)、五氯酚(phencyclidine)、噻蔡普汀(tianeptine)(STABLON)、地佐環平(dizocilpine)(也稱為 MK-801)、EAB-318(Wyeth)、伊

玻蓋因(ibogaine)、佛卡基(voacangine)、替來他明(tiletamine)、力魯唑(riluzole)(RILUTEK)、阿替加奈(aptiganel)(CERESOTAT)、加維斯替奈(gavestinel)、及瑞馬希麥德(remacimide)；

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

(xxv) 蕈毒鹼受體(特別是 M1 亞型)促效劑，諸如西維美林(cevimeline)、左乙拉西坦(levetiracetam)、氯貝膽鹼(bethanechol chloride)(DUVOID、URECHOLINE)、伊他

美林 (itameline)、毛果芸香鹼 (pilocarpine)(SALAGEN)、NGX267、檳榔鹼 (arecoline)、L-687306(Merck)、L-689660(Merck)、呋索碘鉍 (furethronium iodide)(FURAMON、FURANOL)、呋索苯磺酸鉍 (furethronium benzenesulfonate)、呋索對甲苯磺酸鉍 (furethronium *p*-toluenesulfonate)、McN-A-343、氧化震顫素 (oxotremorine)、沙可美林 (saccomeline)、AC-90222(Acadia Pharmaceuticals)、及碳醯膽鹼 (carbachol)(CARBASTAT、MIOSTAT、CARBOPTIC)；

(xxvi) 神經保護性藥物諸如博舒替尼(bosutinib)、肯多立斯(condoliase)、阿莫氯醇(airmoclomol)、拉莫三嗪(lamotrigine)、吡叻帕奈(perampanel)、阿尼西坦(aniracetam)、米那帕立(minaprine)、威魯唑(viluzole)、2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-3-酮肟、去氨普酶(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 Therapeutics)、紐柔措(neurostrol)、佩蘭配臬(perampenel)、依斯普尼可林(ispronidine)、雙(4-β-D-葡萄糖吡喃糖氧基苯甲基)-2-β-D-葡萄糖吡喃糖基(glucopyranosyl)-2-異丁基酒石酸酯(也稱為達替洛新(dactylorhin) B 或 DHB)、弗莫巴汀(formobactin)、紫利羅登(xaliproden)(XAPRILA)、乳胞素(lactacystin)、鹽酸代美玻林(dimeboline)(DIMEBON)、地舒芬通(disufenton)(CEROVIVE)、阿倫酸(arundic acid)(ONO-2506、PROGLIA、CEREACT)、胞二磷膽鹼

(citicoline)(亦稱為胞嘧啶核苷 5'-二磷醯膽鹼)、依達拉奉 (edaravone)(RADICUT)、AEOL-10113 與 AEOL-10150(兩者均為 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)、微纖維蛋白溶酶 (microplasmin)、S-18986、吡氯佐坦 (piclozotan)、NP031112、他克莫司(tacrolimus)、L-絲胺鹽基-L-甲硫丁胺鹽基-L-丙胺鹽基-L-離胺鹽基-L-麩胺鹽基 - 甘胺鹽基 -L- 纈胺酸、AC-184897(Acadia Pharmaceuticals)、ADNF-14(國家衛生研究所)、二苯乙烯奠基硝酮 (stilbazulenyl nitrone)、SUN-N8075(Daiichi Suntory 生物醫學研究)、及唑那巴臬(zonampanel);

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

(xxviii) 正腎上腺素(去甲腎上腺素)再吸收抑制劑，

諸如阿托莫西汀 (atomoxetine)(STRATTERA)、多塞平 (doxepin)(APONAL、ADAPIN、SINEQUAN)、去甲替林 (nortriptyline)(AVENTYL、PAMELOR、NORTRILEN)、阿莫沙平 (amoxapine)(ASENDIN、DEMOLOX、MOXIDIL)、瑞波西汀 (reboxetine)(EDRONAX、VESTRA)、維洛沙秦 (viloxazine)(VIVALAN)、馬普替林 (maprotiline)(DEPRILEPT、LUDIOMIL、PSYMION)、安非他酮 (bupropion)(WELLBUTRIN) 和拉達新芬 (radaxafine)；

(xxix) 磷酸二酯酶 (PDE) 抑制劑，包括但不限於 (a) PDE1 抑制劑 (例如，長春西汀 (vinpocetine)(CAVINTON、CERACTIN、INTELECTOL) 和該等美國專利號 6,235,742 中所揭示者，(b) PDE2 抑制劑 (例如，赤蘚型 (erythro)-9-(2-羥基-3-壬基) 腺嘌呤 (EHNA)、BAY 60-7550 和該等美國專利號 6,174,884) 中所述者，(c) PDE3 抑制劑 (例如，阿那格雷 (anagrelide)、西洛他唑 (cilostazol)、米力農 (milrinone)、奧普力農 (olprinone)、帕羅格列 (parogrelil) 和匹莫苯 (pimobendan))，(d) PDE4 抑制劑 (例如，阿普司特 (apremilast)、異丁司特羅氟司特 (ibudilastroflumilast)、洛利普蘭 (rolipram)、Ro 20-1724、異丁司特 (ibudilast)(KETAS)、吡拉米司特 (piclamilast)(也稱為 RP73401)、CDP840、西洛司特 (cilomilast) (ARIFLO)、托菲司特 (tofimilast)、歐格司特 (oglemilast)(也稱為 GRC 3886)、替托司特 (tetomilast)(也稱為 OPC-6535)、利林司

特 (lirimifast) 、 茶 鹼 (theophylline)(UNIPHYL 、 THEOLAIR)、阿羅茶鹼(arofylline)(也稱為 LAS-31025)、多索茶鹼(doxofylline)、RPR-122818 或松葉菊鹼(mesembrine)，和(e) PDE5 抑制劑(例如西地那非(sildenafil)(VIAGRA 、 REVATIO)、他達拉非(tadalafil)(CIALIS)、伐地那非(vardenafil)(LEVITRA 、 VIVANZA)、烏地那非(udenafil)、阿伐那非(avanafil)、雙嘧達莫(dipyridamole)(PERSANTINE)、E-4010、E-4021、E-8010、紮普司特(zaprinast)、洛地那非(iodenafil)、米羅那非(miroduenafil)、DA-8159 及彼等國際專利申請案 WO2002/020521 、 WO2005/049616 、 WO2006/120552 、 WO2006/126081 、 WO2006/126082 、 WO2006/126083 及 WO2007/122466 中所揭示者)，(f) PDE7 抑制劑；(g) PDE8 抑制劑；(h) PDE9 抑制劑(例如，BAY 73-6691(Bayer AG)和彼等美國專利公開號 US2003/0195205、US2004/0220186、US2006/0111372、US2006/0106035 和 USSN 12/118,062(申請於 2008 年 5 月 9 日))中所揭示者，(i) 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)、及 SCH-1518291；及(j) PDE11 抑制劑；

(xxx) 喹啉，諸如奎寧(quinine)(包括其鹽酸鹽、二鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽及葡萄糖酸鹽)、氯奎(chloroquine)、甲氯喹啉(sontoquine)、羥基氯奎(hydroxychloroquine)(PLAQUENIL)、甲氟喹(mefloquine)(LARIAM)

、及阿莫地喹(amodiaquine)(CAMOQUIN、FLAVOQUINE)；

(xxxii) β -分泌酶抑制劑，諸如 ASP-1702、SCH-745966、JNJ-715754、AMG-0683、AZ-12304146、BMS-782450、GSK-188909、NB-533、LY-2886721、E-2609、HPP-854、(+)-酒石酸芬色林(phenserine tartrate)(POSIPHEN)、LSN-2434074(也稱為 LY-2434074)、KMI-574、SCH-745966、Ac-rER(N²-乙醯基-D-精胺醯基-L-精胺酸)、羅斯他汀(loxistatin)(也稱為 E64d)、及 CA074Me；

(xxxiii) γ -分泌酶抑制劑和調節劑，諸如 BMS-708163(Avagacestat)、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，諸如螺哌隆(spiperone)、左旋吲哚洛爾(levo-pindoil)、BMY 7378、NAD-299、S(-)-UH-301、NAN 190、列可左坦(lecozotan)；

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

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

(xxxvi) 血清素(5-羥色胺)6(5-HT₆)受體拮抗劑，諸如 A-964324、AVI-101、AVN-211、米安色林(mianserin)(TOLVON、BOLVIDON、NORVAL)、梅塞平

(methiothepin)(亦已知為甲替平(metitepine))、利坦色林(ritanserin)、ALX-1161、ALX-1175、MS-245、LY-483518(也稱為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)、及 PRX-07034(Epix)；

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

(tesofensine) ;

(xxxviii) 營養因子(trophic factors), 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)、心肌營養素-1、腦衍生神經營養因子(BDNF)、神經胚素(neublastin)、美替瑞(meteorin)、及神經膠質-衍生之神經營養因子(GDNF), 及刺激營養因子生成之藥劑, 諸如丙戊非林(propentofylline)、艾地苯醌(idebenone)、PYM50028(COGANE ; Phytopharm)、及 AIT-082(NEOTROFIN) ;

(xxxix) 甘胺酸轉運蛋白-1 抑制劑諸如帕利伐替(paliflutine) 、 ORG-25935 、 JNJ-17305600 和 ORG-26041 ;

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

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

在本發明之另一較佳實施態樣中, 式 I 化合物可與抗肥胖劑共同投藥, 其中該抗肥胖劑係選自由下列所組成的群組: 腸選擇性 MTP 抑制劑(例如地洛他派(dirlotapide)、米瑞他匹(mitratapide)和英普他派(implitapide)、

R56918(CAS 號 403987)和 CAS 號 913541-47-6)、CCKa 促效劑(例如, PCT 公開第 WO 2005/116034 號或 US 公開第 2005-0267100 A1 號中所述之 N-苯甲基-2-[4-(1H-吡啶-3-基甲基)-5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-2,3,6,10b-四氫雜-苯並[e]萘-6-基]-N-異丙基-乙醯胺)、5HT_{2c} 促效劑(例如, 氯卡色林(lorcaserin))、MCR4 促效劑(例如, US 6,818,658 中所述之化合物)、脂肪酶抑制劑(例如, 西替利司他(Cetilistat))、PYY₃₋₃₆(如使用在本文中“PYY₃₋₃₆”包括類似物(諸如聚乙二醇化(pegylated)PYY₃₋₃₆, 例如該等 US 公開第 2006/0178501 號中所述者)、類鴉片拮抗劑(例如那屈酮(naltrexone))、那屈酮與安非他酮(bupropion)之組合、油醯雌酮(oleoyl-estrone)(CAS 號 180003-17-2)、奧尼匹肽(obinipitide)(TM30338)、普蘭林肽(pramlintide)(Symlin®)、特索芬辛(tesofensine)(NS2330)、瘦素、利拉魯肽(liraglutide)、溴隱亭(bromocriptine)、奧利司他(orlistat)、艾塞那肽(exenatide)(Byetta®)、AOD-9604(CAS 號 221231-10-3)和西布曲明(sibutramine)。

其他抗肥胖劑類包括 11 β -羥基類固醇去氫酶-1(11 β -HSD 型 1)抑制劑、硬脂醯基-CoA 去飽和酶-1(SCD-1)抑制劑、膽囊收縮素-A(CCK-A)促效劑、單胺再吸收抑制劑(諸如西布曲明)、交感神經劑、 β_3 腎上腺素促效劑、多巴胺促效劑(諸如溴隱亭)、促黑激素類似物、黑色素聚集激素拮抗劑、瘦素(OB 蛋白質)、瘦素類似物、瘦素促效劑、甘丙胺素拮抗劑、脂肪酶抑制劑(諸如四氫利潑斯汀

(tetrahydrolipstatin)，亦即奧利司他)、減食慾劑(諸如鈴蟾素(bombesin)促效劑)、神經肽-Y 拮抗劑(例如 NPY Y5 拮抗劑)、擬甲狀腺素劑、脫氫表雄甾酮或其類似物、醯皮質素促效劑或拮抗劑、食慾素拮抗劑、類升糖素肽-1 促效劑、睫狀神經營養因子(諸如 AxokineTM，可得自 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 和 Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH)、人刺鼠相關蛋白質(AGRP)抑制劑、飢餓肽(ghrelin)拮抗劑、組織胺 3 拮抗劑或逆促效劑、神經激素 U 促效劑、MTP/ApoB 抑制劑(例如腸-選擇性 MTP 抑制劑，諸如地洛他派)、類阿片拮抗劑、食慾素拮抗劑、那屈酮與安非他酮之組合等等。

在本發明之另一實施態樣中，式 I 化合物可與抗糖尿病劑共同投藥，其該抗糖尿病劑係選自由下列所組成的群組：乙醯基 CoA 羧酶 -(ACC) 抑制劑諸如彼等 WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555 及 WO2008065508 中所述者；二醯基甘油 O-醯基轉移酶 1 (DGAT-1) 抑制劑，諸如彼等 WO09016462 或 WO2010086820 中所述者、AZD7687 或 LCQ908、單醯基甘油 O-醯基轉移酶抑制劑、磷酸二酯酶(PDE)-10 抑制劑、AMPK 活化劑、磺醯脲(例如，乙醯苯磺醯環己脲、氯磺丙脲、特泌胰(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列齊特(gliclazide)、格列戊脲(glipentide)、格列喹酮

(gliquidone)、格列索脲 (glisolamide)、妥拉磺脲 (tolazamide)、及甲苯磺丁脲 (tolbutamide))、美格替耐 (meglitinide)、 α -澱粉酶抑制劑 (例如，澱粉酶抑肽 (tendamistat)、萃他丁 (trestatin) 和 AL-3688)、 α -葡萄糖苷水解酶抑制劑 (例如，阿卡波糖 (acarbose))、 α -葡萄糖苷酶抑制劑 (例如，脂解素 (adiposine)、卡格列波糖 (camiglibose)、乙格列酯 (emiglitate)、米格列醇 (miglitol)、伏格列波糖 (voglibose)、帕地黴素-Q (pradimicin-Q)、及沙司他丁 (salbostatin))、PPAR γ 促效劑 (例如，巴拉格列酮 (balaglitazone)、環格列酮 (ciglitazone)、達格列酮 (darglitazone)、恩格列酮 (englitazone)、伊格列酮 (isaglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone) 和 羅格列酮 (rosiglitazone))、PPAR α/γ 促效劑 (例如 CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767 及 SB-219994)、雙胍 (例如二甲雙胍 (metformin))、類升糖素肽 1 (GLP-1) 調節劑諸如促效劑 (例如，艾生丁 (exendin)-3、艾生丁-4、ZYOG-1 和 TTP273)、利拉魯肽 (liraglutide) (Victoza®)、阿必魯肽 (albiglutide)、艾塞那肽 (Byetta®、Bydureon®)、阿必魯肽、利司那肽 (lixisenatide)、度拉糖肽 (dulaglutide)、司美魯肽 (semaglutide) (NN-9924)、TTP-054；蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制劑 (例如特羅杜明 (trodesquamine)、西替歐醛萃取物 (hyrtiosal extract)、及 Zhang, S. 等人所揭示的化合物 (Drug

Discovery Today, 12(9/10), 373-381(2007))、SIRT-1 活化劑(例如白藜蘆醇、GSK2245840 或 GSK184072)；二肽基肽酶 IV(DPP-IV)抑制劑(例如彼等 WO2005116014 中者、西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、多格列汀(dutogliptin)、利拉利汀(linagliptin)、及沙格列汀(saxagliptin))、胰島素促泌素、脂肪酸氧化抑制劑、A2 拮抗劑、c-jun 胺基末端激酶(JNK)抑制劑、葡糖激酶活化劑(GKα)諸如彼等 WO2010103437、WO2010103438、WO2010013161、WO2007122482 中所述者、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658 或 GKM-001、胰島素；胰島素模擬物、肝糖磷酸化酶抑制劑(例如 GSK1362885)；VPAC2 受體促效劑、SGLT2 抑制劑，諸如彼等 E. C. Chao 等人 Nature Reviews Drug Discovery, 9, 551-559(2010 年 7 月)中所述者，包括達格列淨(dapagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、依帕列淨(empagliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)(CSG452)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626 及 LX4211 以及彼等者 WO2010023594；升糖素受體調節劑，諸如彼等 Demong, D. E. 等人 Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137 中所述者、GPR119 調節劑，特別是促效劑，諸如彼等 WO2010140092、WO2010128425、WO2010128414、WO2010106457、Jones, R. M.等人之 Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 中所

述者(例如 MBX-2982、GSK1292263、APD597 及 PSN821)、FGF21 衍生物或類似物諸如彼等 Kharitononkov, A. 等人, Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4) 359-364 中所述者; TGR5(亦稱為 GPBAR1)受體調節劑,特別是促效劑諸如彼等 Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 中所述者及 INT777、GPR40 促效劑,諸如彼等 Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85 中所述者,包括(但不限於)TAK-875、GPR120 調節劑,特別是促效劑,高親和力菸鹼酸受體(HM74A)活化劑;及 SGLT1 抑制劑,諸如 GSK1614235,抗糖尿病劑之清單可見於例如 WO2011005611 之第 28 頁第 35 行至第 30 頁第 19 行,肉鹼軟脂醯基轉移酶之抑制劑或調節劑;果糖 1,6-二磷酸酶之抑制劑;醛醣還原酶之抑制劑;鹽皮質激素受體抑制劑;TORC2 之抑制劑;CCR2 及/或 CCR5 之抑制劑;PKC 亞型(例如 PKC α 、PKC β 、PKC γ 等等...)之抑制劑;脂肪酸合成酶之抑制劑;絲胺酸軟脂醯基轉移酶之抑制劑;GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3、視黃醇結合蛋白 4、糖皮質激素受體、生長抑素受體(例如 SSTR1、SSTR2、SSTR3 及 SSTR5)之調節劑;PDHK2 或 PDHK4 之抑制劑或調節劑;MAP4K4 之抑制劑;IL1 家族(包括 IL1 β)之調節劑;及 RXR α 之調節劑,適合的抗糖尿病劑包括 Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther.

Pat, 2010, 20(12), 1627-51 所列之機制。

較佳抗糖尿病劑為二甲雙胍及 DPP-IV 抑制劑(例如西他列汀、維格列汀、阿格列汀、多格列汀、利拉利汀及沙格列汀)。其他抗糖尿病劑將包括肉鹼軟脂醯基轉移酶之抑制劑或調節劑；果糖 1,6-二磷酸酶之抑制劑；醛糖還原酶之抑制劑；鹽皮質激素受體抑制劑；TORC2 之抑制劑；CCR2 及/或 CCR5 之抑制劑；PKC 亞型(例如 PKC α 、PKC β 、PKC γ)之抑制劑；脂肪酸合成酶之抑制劑；絲胺酸軟脂醯基轉移酶之抑制劑；GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3、視黃醇結合蛋白 4、糖皮質激素受體、生長抑素受體(例如 SSTR1、SSTR2、SSTR3 及 SSTR5)之調節劑；PDHK2 或 PDHK4 之抑制劑或調節劑；MAP4K4 之抑制劑；IL1 家族(包括 IL1 β)之調節劑；及 RXR α 之調節劑。

在本發明之另一實施態樣中，式 I 化合物可與膽固醇/脂質調節劑共同投藥，其中該膽固醇/脂質調節劑係選自由下列所組成的群組：HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、NK-104(a.k.a.依伐他汀(itavastatin)、或尼伐他汀(nisvastatin)或尼貝他汀(nisbastatin))與 ZD-4522(a.k.a.羅蘇伐他汀(rosuvastatin)、或阿托伐他汀(atavastatin)或維沙他汀(visastatin))；HMG-CoA 還原酶基因表現抑制劑；鯊烯合成酶抑制劑；鯊烯環氧酶抑制劑；

鯊烯環化酶抑制劑；混合型鯊烯環氧酶/鯊烯環化酶抑制劑；CETP 抑制劑；纖維酸(fibrates)；菸鹼酸、離子交換樹脂、抗氧化劑；膽酸螯合劑(例如降膽敏(questran))；ACAT 抑制劑；MTP/APO β 分泌抑制劑；脂氧合酶抑制劑；膽固醇吸收抑制劑；膽固醇酯轉移蛋白抑制劑；諸如密波默生(mipomersen)的藥劑；及或動脈粥樣硬化劑(包括 PCSK9 調節劑)。

在另一實施態樣中，式 I 之化合物可與用於治療非酒精性脂肪肝炎(NASH)及/或非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)的藥劑共同投藥，諸如奧利司他(Orlistat)、TZDs 與其他胰島素敏化劑、FGF21 類似物、二甲雙胍(Metformin)、 ω -3-脂肪酸乙酯(例如 Lovaza)、貝特類(Fibrates)、HMG-CoA 還原酶抑制劑、依澤替米貝(Ezitimbe)、普羅布考(Probucol)、熊去氧膽酸、TGR5 促效劑、FXR 促效劑、維生素 E、甜菜鹼、己酮可可鹼(Pentoxifylline)、CB1 拮抗劑、肉毒鹼、N-乙醯半胱胺酸、還原型谷胱甘肽、氯卡色林、那屈酮與苯丙胺之組合、SGLT2 抑制劑、苯丁胺(phentermine)、托吡酯(topiramate)、腸促胰島素(GLP 與 GIP)類似物及血管收縮素受體阻斷劑。

另外的治療劑包括抗凝血藥或凝血抑制劑、抗血小板藥或血小板抑制劑、凝血酶抑制劑、血栓溶解劑或纖維蛋白溶解劑、抗心律不整藥、抗高血壓藥、鈣通道阻斷劑(L型和 T 型)、強心苷、利尿劑、礦物性皮質激素受體拮抗劑、NO 提供劑(諸如有機硝酸鹽)、NO 促進劑(例如磷酸

二酯酶抑制劑)、膽固醇/脂質降低劑與脂質剖面療法(lipid profile therapy)、降血糖劑、抗憂鬱藥、消炎藥(類固醇型與非類固醇型)、抗骨質疏鬆藥、激素取代治療、口服避孕藥、抗肥胖劑、抗焦慮藥、抗增生劑、抗腫瘤劑、抗潰瘍與胃食道回流疾病藥、生長激素與/或生長激素促分泌劑、擬甲狀腺素劑(包括甲狀腺素受體拮抗劑)、抗感染藥、抗病毒劑、抗細菌劑、及抗真菌劑。適當礦物性皮質激素受體拮抗劑之實例包括螺內酯(sprionolactone)和依普利酮(eplerenone)。

熟習該項技術者將認知本發明化合物也可與下列結合使用：其他心血管或腦血管治療(包括 PCI、支架置入術、藥物溶析支架、幹細胞療法)及醫療裝置(諸如植入式心律調節器、除顫器)、或心臟再同步化療法。

ICU 設置中所用之藥劑，例如多巴酚丁胺(dobutamine)、多巴胺(dopamine)、腎上腺素(epinephrine)、硝化甘油(nitroglycerin)、硝普鹽(nitroprusside)等等。

可用於治療血管炎之組合藥劑包括，例如，硫唑嘌呤、環磷醯胺、霉酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、利妥昔單抗等等。

在另一實施態樣中，本發明提供一種組合，其中該第二藥劑為至少一種選自下列的藥劑：因子 Xa 抑制劑、抗凝血劑、抗血小板劑、凝血酶抑制劑、血栓溶解劑、及纖維蛋白溶解劑。示例性因子 Xa 抑制劑包括阿派沙班(apixaban)和利伐沙班(rivaroxaban)。與本發明化合物組合

使用的適當抗凝血藥的實例包括肝素(例如，普通(unfractionated)肝素和低分子量肝素，諸如依諾肝素(enoxaparin)和達肝素(dalteparin)。

在另一較佳實施態樣中，該第二藥劑為至少一種選自下列的藥劑：華法林(warfarin)、達比加群(dabigatran)、普通肝素、低分子量肝素、合成五糖(synthetic pentasaccharide)、水蛭素(hirudin)、阿加曲班(argatrobanas)、阿斯匹林(aspirin)、布洛芬、萘普生、舒林酸、吲哚美辛、甲芬那酸(mefenamate)、屈噁昔康(droxicam)、雙氯芬酸、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、吡羅昔康(piroxicam)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、替羅非班(tirofiban)、埃替非巴肽(eptifibatide)、阿昔單抗(abciximab)、美拉加群(melagatran)、二硫酸水蛭素、組織性血漿蛋白原活化劑、經修飾之組織性血漿蛋白原活化劑、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶及鏈激酶。

較佳第二藥劑為至少一種抗血小板藥。尤佳抗血小板藥為阿斯匹林與氯吡格雷。

如本文所用，術語抗血小板劑(或血小板抑制劑)表示抑制血小板功能(例如藉由抑制血小板之聚集、黏附或顆粒分泌)的藥劑。該藥劑包括(但不限於)各種已知的非類固醇消炎藥(NSAIDS)諸如阿斯匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、吲哚美辛、甲芬那酸、屈噁昔康、雙氯芬酸、苯磺唑酮、吡羅昔康、及其醫藥上可接受的鹽類或前藥。在

NSAIDS 中，阿斯匹林(乙醯水楊酸或 ASA)與 COX-2 抑制劑諸如 CELEBREX 或匹吡羅昔康為較佳。其他適當血小板抑制劑包括 IIb/IIIa 拮抗劑(例如替羅非班(tirofiban)、埃替非巴肽、及阿昔單抗)、凝血脂素 A2 受體拮抗劑(例如伊非曲班(ifetroban))、凝血脂素 A2-合成酶抑制劑、PDE-III 抑制劑(例如普達(Pletal)、雙嘧達莫)、及其醫藥上可接受的鹽類或前藥。

如本文所用，術語抗血小板劑(或血小板抑制劑)也意欲包括 ADP(二磷酸腺苷)受體拮抗劑(較佳為嘌呤受體 P₂Y₁ 和 P₂Y₁₂，且 P₂Y₁₂ 甚至為更佳)。較佳的 P₂Y₁₂ 受體拮抗劑包括替卡格雷(ticagrelor)、普拉格雷(prasugrel)、噻氯匹定(ticlopidine)和氯吡格雷、包括其醫藥上可接受的鹽類或前藥。氯吡格雷為甚至更佳的藥劑。噻氯匹定和氯吡格雷也是較佳的化合物，因彼等在使用時對消化道溫和。

如本文所用，術語凝血酶抑制劑(或抗凝血酶劑)表示絲胺酸蛋白酶凝血酶之抑制劑。藉由抑制凝血酶，中斷各種凝血酶介導過程，諸如凝血酶介導之血小板活化(亦即，例如血小板凝集及/或血漿蛋白原活化因子抑制劑-1 及/或血清素之顆粒分泌)及/或纖維蛋白形成。許多凝血酶抑制劑為熟習此項技術者已知，且預期此等抑制劑與本發明化合物組合使用。該等抑制劑包括(但不限於)硼精胺酸(boroarginine)衍生物、硼肽(boroptides)、達比加群、肝素、水蛭素、阿加曲班及美拉加群，包括其醫藥上可接受

的鹽類及前藥。硼精胺酸衍生物及硼肽包括硼酸之 N-乙醯基及肽衍生物，諸如離胺酸、鳥胺酸、精胺酸、高精胺酸及其對應異硫脲類似物之 C 端 α -胺基硼酸衍生物。如本文所用，術語水蛭素包括水蛭素之適當衍生物或類似物，在本文中稱為水蛭肽(hirulog)，諸如二硫酸水蛭素(disulfatohirudin)。如本文所用，術語溶栓劑或纖維蛋白溶解劑(或溶栓劑或血纖維蛋白分解藥)表示溶解血塊(血栓)之藥劑。該等藥劑包括組織性血漿蛋白原活化劑(天然或重組)及其修飾形式、阿尼普酶、尿激酶、鏈激酶、替奈普酶(tenecteplase; TNK)、蘭替普酶(lanoteplase; nPA)、VIIa 因子抑制劑、PAI-1 抑制劑(亦即，組織性血漿蛋白原活化劑抑制劑之不活化劑)、 α 2-抗纖維蛋白溶酶抑制劑，及大茴香醯化(anisoylated) 血漿蛋白及鏈球菌激酶活化聚合體，包括其醫藥上可接受的鹽類或前藥。如本文所用，術語阿尼普酶係指大茴香醯化血漿蛋白及鏈球菌激酶活化聚合體，如例如 EP 028,489 中所描述，其揭示內容以引用的方式併入本文中。如本文所用，術語尿激酶意欲表示雙鏈尿激酶和單鏈尿激酶二者，後者在本文中亦稱作前尿激酶。

適當抗心律不整劑之實例包括：I 級藥劑(諸如普羅帕酮(propafenone))；II 級藥劑(諸如美托洛爾(metoprolol)、阿替洛爾、卡伐地洛(carvadiol)和普萘洛爾(propranolol))；III 級藥劑(諸如索他洛爾、多非利特(dofetilide)、胺碘酮(amiodarone)、阿齊利特(azimilide)及

伊布利特(ibutilide))；IV 級藥劑(諸如地爾硫卓及維拉帕米)； K^+ 通道開放劑，諸如 I_{ACh} 抑制劑、及 I_{Kur} 抑制劑(例如 WO01/40231 中揭示之化合物)。

本發明化合物可和抗高血壓劑組合使用且該降血壓活性由熟習該項技術者根據標準檢定(例如，血壓測量)容易地測定。適當抗高血壓劑的實例包括： α 腎上腺素阻斷劑； β 腎上腺素阻斷劑；鈣離子通道阻斷劑(例如地爾硫卓、維拉帕米、硝苯地平 and 氨氯地平(amlodipine))；血管擴張劑(例如聯胺肼(hydralazin))；利尿劑(例如氯苯噻(chlorothiazide)、氫氯苯噻噻嗪(hydrochlorothiazide)、三氟甲噻(flumethiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methylchlorothiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、多噻嗪(polythiazide)、苄噻嗪(benzthiazide)、依他尼酸三克那芬(ethacrynic acid tricrynafene)、氯噻酮(chlorthalidone)、托拉塞米(torsemide)、呋塞米(furosemide)、bumetanide、布美他尼(bumetanide)、triamterene、阿米洛利(amilofide)、螺內酯)；腎素抑制劑；ACE 抑制劑(例如卡托普利(captopril)、佐芬普利(zofenopril)、福辛普利(fosinopril)、依那普利(enalapril)、瑟藍普利(ceranopril)、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、噴托普利(pentopril)、奎納普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、賴諾普利(lisinopril))；AT-1 受體拮抗劑(例如洛沙東(losartan)、艾

比沙坦(irbesartan)、巹沙坦(valsartan)；ET受體拮抗劑(例如司他生坦(sitaxsentan)、阿曲生坦(atrsentan)與在美國專利第5,612,359和6,043,265號中所揭示的化合物)；雙重ET/AII拮抗劑(例如在WO 00/01389中所揭示的化合物)；中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑；血管肽酶抑制劑(雙重NEP-ACE抑制劑)(例如(gemopatrilat)和硝酸鹽)。示例性抗心絞痛藥是伊伐布雷定(ivabradine)。

適當鈣離子通道阻斷劑(L-型或T-型)的實例包括(例如地爾硫卓、維拉帕米、硝苯地平 and 氨氯地平及米貝地爾(mybefradil))；

適當強心苷實例包括毛地黃(digitalis)與烏巴苷(ouabain)。

在一實施態樣中，式I之化合物可與一或多種利尿劑共同投藥。適當利尿劑的實例包括(a)環利尿劑諸如呋塞米(furosemide)(諸如LASIX™)、托拉塞米(torsemide)(諸如DEMADEX™)、貝美他尼(bemetanide)(諸如BUMEX™)、及利尿酸(ethacrynic acid)(諸如EDECRIN™)；(b)噻嗪型利尿劑，諸如氯苯噻(諸如DIURIL™、ESIDRIX™或HYDRODIURIL™)、氫氯苯噻噻嗪(諸如MICROZIDE™或ORETIC™)、苳噻嗪、氫氟噻嗪(諸如SALURON™)、苳氟噻嗪、甲氯噻嗪、多噻嗪、三氯噻嗪、與吲達帕胺(indapamide)(諸如LOZOL™)；(c)苳甲內醯胺型利尿劑，例如氯噻酮(諸如HYGROTON™)與美托拉脞(metolazone)(諸如ZAROXOLYN™)；(d)噻唑啉型利尿劑

諸如喹乙唑酮(quinethazone)；及(e)保鉀利尿劑，例如氨苯喋啶(triamterene)(諸如 DYRENIUM™)、及阿米洛利(諸如 MIDAMOR™ 或 MODURETIC™)。

在另一實施態樣中，式 I 之化合物可與一或多種環利尿劑共同投藥。在又另一實施態樣中，環利尿劑係選自呋塞米和托拉塞米。在又另一實施態樣中，一或多種式 I 化合物可與呋塞米共同投藥。在又另一實施態樣中，一或多種式 I 化合物可與托拉塞米共同投藥，其可隨意地為托拉塞米之控制釋放型或調控釋放型。

在另一實施態樣中，可與噻嗪型利尿劑共同投藥。在又另一實施態樣中，該噻嗪型利尿劑係選自由下列所組成的群組：氯苯噻和氫氯苯噻嗪。在又另一實施態樣中，一或多種式 I 化合物可與氯苯噻共同投藥。在又另一實施態樣中，一或多種式 I 化合物可與氫氯苯噻嗪共同投藥。

在另一實施態樣中，一或多種式 I 之化合物可與苄甲內醯胺型利尿劑共同投藥。在又另一實施態樣中，該苄甲內醯胺型利尿劑為氯噻酮。

在另一實施態樣中，本發明化合物也可與下列共同投藥：

止瀉藥，諸如苯乙哌啶(diphenoxylate，Lomotil)及洛哌丁胺(loperamide，Imodium)；

膽酸結合劑，諸如消膽胺(cholestyramine)、阿洛司瓊(alosetron，Lotronex)及魯比前列酮(ubiprostone，

Amitiza)；

輕瀉劑，諸如鎂乳(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(MiraLax)、雙醋苯啉(Dulcolax)、考萊托爾(Correctol)和散肚秘(Senokot)，及抗膽鹼劑或鎮痙劑，諸如雙環胺(dicyclomine, Bentyl)；

淋巴細胞活化抑制劑，包括(但不限於)阿巴西普(abatacept)；

抗 IL1 治療，包括(但不限於)阿那白滯素(anakinra)、利納西普(rilonacept)、康納單抗(canakinumab)、介維單抗(gevokizumab)、MABp1 及 MEDI-8968；

可口服、藉由吸入、藉由注射、局部、直腸、經眼遞送劑量的糖皮質激素受體調節劑，包括(但不限於)倍他米松(betamethasone)、潑尼松(prednisone)、氫皮質酮(hydrocortisone)、潑尼龍(prednisolone)、氟尼縮松(flunisolide)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、倍氯米松(beclomethasone)、二丙酸酯(dipropionate)、布地奈德(budesonide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、氟西奈德(flucicnonide)、去羥米松(desoximetasone)、甲基普賴蘇穠或 PF-04171327；

胺基水楊酸衍生物，包括(但不限於)柳氮磺胺吡啉(sulfasalazine)和美沙拉嗪(mesalazine)；

抗 $\alpha 4$ 整合素劑，包括(但不限於)那他珠單抗；

$\alpha 1$ -或 $\alpha 2$ -腎上腺素促效劑，包括(但不限於)環己丙甲

胺(propylhexidrine)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、假麻黃素(pseudoephedrine)或鹽酸萘唑啉(naphazoline hydrochloride)、鹽酸羟間唑啉(oxymetazoline hydrochloride)、鹽酸四氫唑啉(tetrahydrozoline hydrochloride)、鹽酸賽洛唑啉(xylometazoline hydrochloride)或鹽酸乙基正腎上腺素(ethylnorepinephrine hydrochloride)；

α -腎上腺素促效劑，包括(但不限於)間羟異丙腎上腺素(metaproterenol)、異丙去甲腎上腺素(isoprotenerol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、沙丁胺醇(albuterol)、羟甲異丁腎上腺素(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、奧西那林(orciprenaline)、雙甲苯喘定甲磺酸鹽(butolterol mesylate)、吡布特羅(pirbuterol)；

抗膽鹼劑，包括(但不限於)異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、阿地溴銨(aclidinium bromide)、格隆溴銨(glycopyrrolate)、哌侖西平(pirenzepine)或替侖西平(telenzepine)；

本發明另外包含適合使用於進行上述治療方法的套組。在一實施態樣中，該套組含有包含一或多種本發明化合物之第一劑型及用於劑量之容器，其量足以進行本發明之方法。

在另一實施態樣中，該本發明之套組包含一或多種本

發明化合物。

本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽類可藉由該項技術中類似已知之多種方法製備。下述反應流程與有機化學技術中已知的合成方法或一般技術者熟悉之修改及衍生方法說明用於製備化合物之方法。熟習該項技術者將容易地顯而易知其他方法(包括其修改)。

本文所用之起始材料為市售或可藉由該項技術中已知的例行方法(諸如彼等標準參考書(諸如 COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, 第 I-XII 卷(Wiley-Interscience 出版))中所揭示的方法)製備。較佳方法包括(但不限於)彼等下述方法。

在下列的合成順序任一者期間, 可能需要及/或希望保護相關分子任一者上之敏感性或反應性基團。此可利用習知保護基達成, 諸如彼等在 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; 及 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999; 及 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2007 中所述者, 彼等特此以引用方式併入。

本發明化合物或該等化合物或互變異構物及放射性同位素之醫藥上可接受的鹽類可根據下文所討論之反應流程

製備。除非另有其他指明，否則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技術之化學家已知的標準步驟達成。

熟習該項技術者應認知在許多情況下，流程 1 至 11 中之化合物將以非鏡像異構物及/或鏡像異構物的混合物產生；這些在合成流程的各種階段可使用習知技術或該等技術的組合(諸如但不限制於結晶、正相層析、逆相層析和手性層析)分離以提供本發明之單一鏡像異構物。

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

以下流程圖 1 說明一種製備如上所述之式 I 化合物的一合成順序，其中 A 為稠合含氧雜環烷基、稠合苯基或稠合雜芳基環；及哌啶基環為飽和(C₆和 C₇之間的鍵為單鍵)。

在合成的初始步驟中，如所述，利用式 1 之雜環作為起始材料。式 1 之雜環經由烷基鹵化物在鹼作為質子清除劑之存在下或經由烷基醇在光延條件下進行烷基化。在烷基化步驟期間，Z 係以適當脫離基表示，式 2 之 R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b} 取代基及 n 應以如終產物中所要之相同部分或其經保護之變形表示。例如，實施例 2 之終產物可利

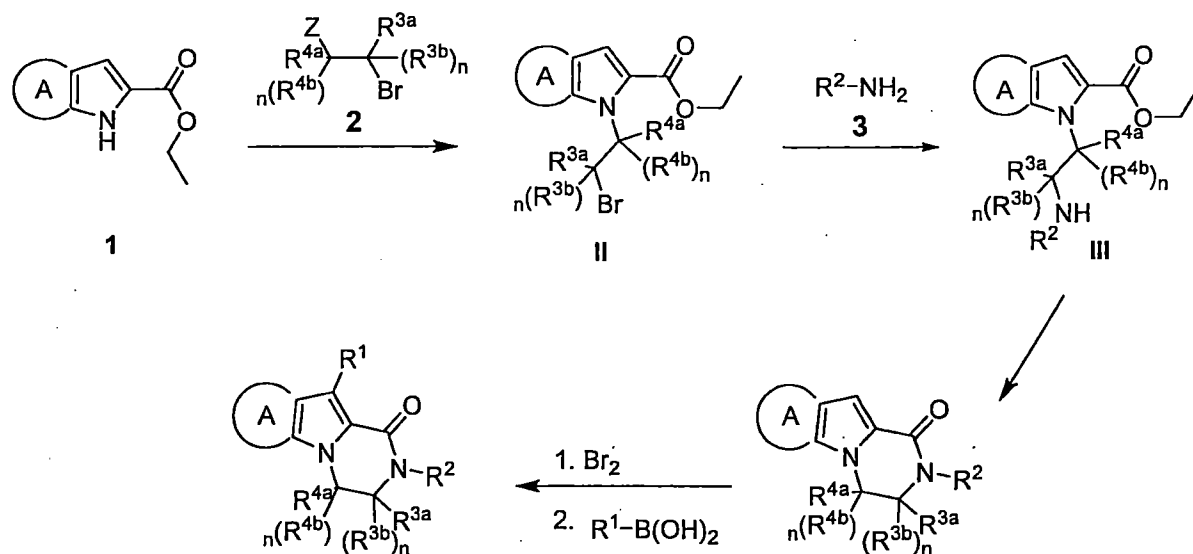
用反應流程圖 1 製備，其中式 2 之 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、及 R^{4b} 取代基係各自以氫表示及 n 為 1。

該順序之下一個步驟為式 II 之鹵化物與式 3 之胺在鹼作為質子清除劑之存在下、於從室溫至 60°C 之溫度下的 S_N2 置換，以提供式 III 之胺。在 S_N2 反應步驟期間，在式 3 之胺親核劑上的 R^2 取代基應以與終產物中所要相同之部分表示。例如，實施例 2 之終產物可利用反應流程圖 1 製備，其中式 3 之胺親核劑的 R^2 係以環丙基胺表示。

在下一步驟中，式 IV 之三環系統可在各種條件(諸如在乙腈中(ACN)之 K_2CO_3 、在 MeOH 中之 $Mg(OMe)_2$ 、或在 MeOH 中之 $CaCl_2$ ，於從室溫至 80°C 之溫度下)經由分子間胺加成至式 III 之乙酯而形成。

在流程圖 1 的最後步驟中，式 IV 化合物轉化成式 I 化合物可經由親電子溴化接著 Suzuki 偶合而完成。所得溴化物與式 4 之硼酸在鹼、金屬觸媒(Pd、Ni、Cu)、膦配位基之存在下、於從室溫至 100°C 之溫度下進行 Suzuki 偶合，以提供所要環系統式 I (參見 de Vries, J. G. *Topics in Organometallic Chemistry* 2012, 42, pg 12-20 參考文獻和其中所含之參考文獻)。在 Suzuki 偶合期間，式 4 之硼酸的 R^1 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。例如，上述實施例 2 之終產物可利用反應流程圖 1 製備，其中式 4 之硼酸的 R^1 係以 4-氯苯基表示。

流程圖 1



以下流程圖 2 描述製備式 I 化合物之替代合成順序，其中 A 為稠合含氧雜環烷基、稠合苯基或稠合雜芳基環；及吡啶基環為飽和 (C_6 和 C_7 之間的鍵為單鍵)。

合成中之初始步驟，如所述，利用式 1 之雜環作為起始材料。式 1 之雜環進行親電子溴化，接著與式 4 之硼酸在鹼、金屬觸媒 (Pd、Ni、Cu)、膦配位基之存在下、於從室溫至 $100^\circ C$ 之溫度下的 Suzuki 偶合以提供式 V 化合物。在偶合期間，式 4 之硼酸的 R^1 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

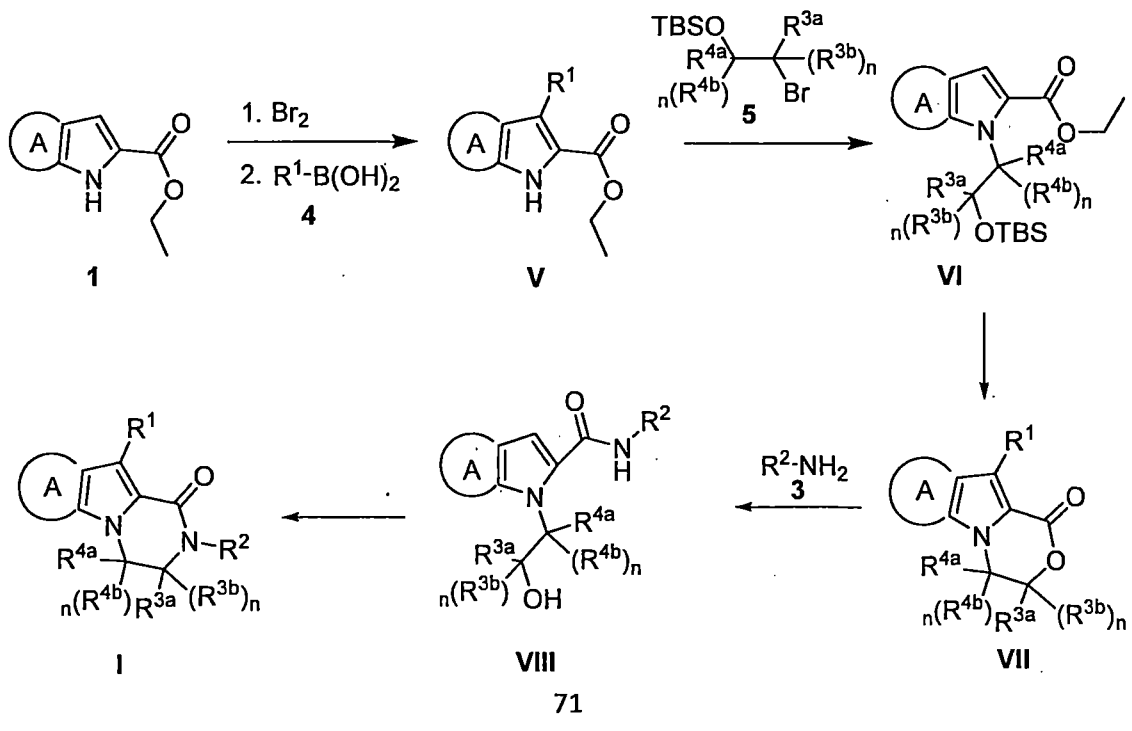
Suzuki 偶合步驟之後，式 VI 化合物可經由與式 5 之矽醚官能化的烷基鹵化物在標準條件下之烷基化製備。在烷基化步驟期間，式 5 之 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、及 R^{4b} 取代基及 n 應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

在下一步驟中，式 VII 之內酯可藉由矽基去保護和接著式 VI 化合物在酸性條件下、於從室溫至 100℃ 之溫度下的內酯形成而產生。

烷基化步驟之後，式 VIII 化合物可藉由在胺與式 3 之存在下將內酯還原至半縮醛而產生。在加成期間，式 3 之胺的 R² 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

在流程圖 2 的最後步驟中，式 VIII 化合物轉化成式 I 化合物可在標準光延條件下完成(參見光延, O. *Synthesis* 1981 1, pg1-28 參考文獻和其中所含之參考文獻)。

流程圖 2



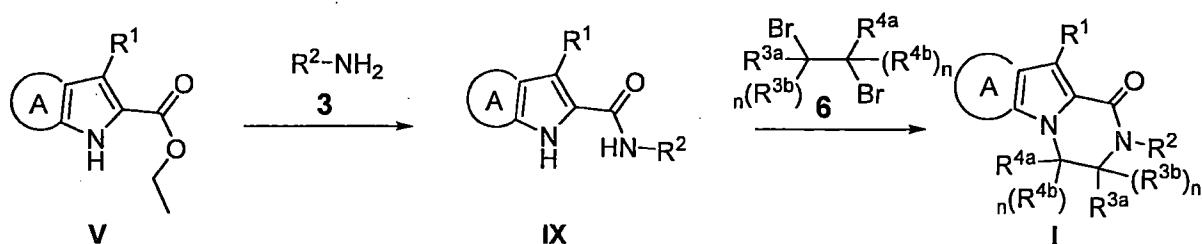
以下流程圖 3 描述製備式 I 化合物之替代合成順序，其中 A 為稠合含氧雜環烷基、稠合苯基或稠合雜芳基環；

及吡啶基環為飽和(C_6 和 C_7 之間的鍵為單鍵)。

在合成之初始步驟中，如所述，利用式 V 化合物作為起始材料。式 V 化合物可透過各種條件進行直接轉化成所要的醯胺；其一些係描述於流程圖 1 中之式 IV 的合成。或者，以式 V 描述之化合物可在酸性或鹼性條件下、於從室溫至 80°C 之溫度下進行皂化以產生羧酸，其然後可在醯胺偶合或脫水劑(諸如 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物(T3P)、六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(HATU)、二環己基碳化二亞胺(DCC)等等)存在下、於 -20°C 至 100°C 範圍內之溫度下與式 3 之胺偶合。在偶合期間，式 3 之胺的 R^2 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

在流程圖 3 的最後步驟中，式 IX 化合物可藉由式 6 之經取代之雙鹵化物在鹼之存在下、在 100°C 的溫度下烷基化，以產生式 I 化合物。在烷基化步驟期間，式 6 之 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、及 R^{4b} 取代基及 n 應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

流程圖 3



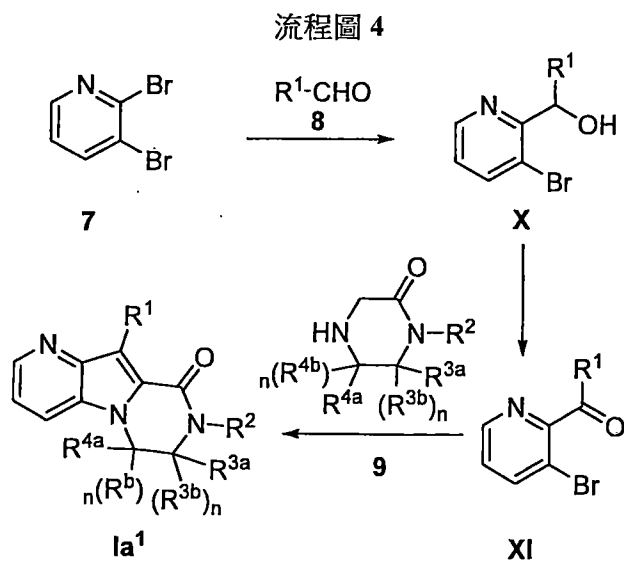
以下流程圖 4 描述製備式 Ia¹ 化合物(其為式 I 的子

集)之可能合成順序，其中 A 為稠合吡啶基環；及哌啶基環為飽和(C₆和 C₇之間的鍵為單鍵)。

合成中之初始步驟，如所述，利用式 7 之 2,3-二溴吡啶作為起始材料。式 7 之 2,3-二溴吡啶在鋰源諸如 TMSCH₂Li 和 LiDMEA 之存在下於 2 位置進行金屬-鹵素交換，接著將所得陰離子加成至親電子劑諸如式 8 之醛，以提供式 X 之醇。在陰離子加成至親電子劑之步驟期間，式 8 之醛的 R¹ 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

在下一步驟中，式 XI 化合物可藉由式 X 之醇以標準氧化條件諸如 MnO₂、Swern 氧化、或戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)而氧化產生。

在流程圖 4 的最後步驟中，式 XI 化合物轉化成式 Ia¹ 化合物係藉由金屬催化之偶合進行。式 XI 與式 9 之經取代之哌啶-2-酮在鹼、金屬觸媒(Pd、Ni、Cu)、膦配位基之存在下，於從室溫至 100℃ 之溫度下進行金屬-介導之 Buchwald-Hartwig 型偶合以提供式 Ia¹(參見 Buchwald, S. L. 等人，*Current Organic Synthesis* 2011, 8(1), pg53-78 參考文獻和其中所含之參考文獻)。在金屬介導之偶合期間，式 9 之哌啶-2-酮的 R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、及 R^{4b} 取代基及 n 應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。



以下流程圖 5 描述製備式 Ia^1 化合物(其為式 I 的子集)之替代合成順序，其中 A 為稠合吡啶基環；及吡啶基環為飽和(C_6 和 C_7 之間的鍵為單鍵)。

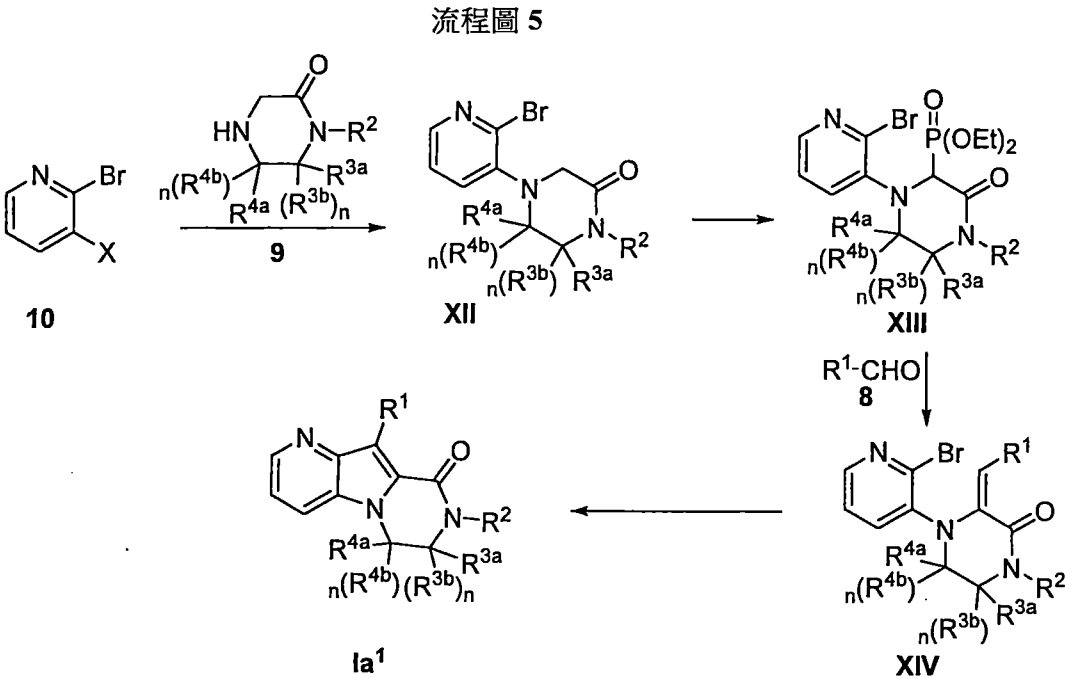
合成中之初始步驟，如所述，利用式 10 之 2-溴-3-鹵吡啶作為起始材料。式 10 之 2-溴-3-鹵吡啶與式 9 之經取代之吡啶-2-酮在鹼、金屬觸媒(Pd、Ni、Cu)、膦配位基之存在下、於從室溫至 100°C 之溫度下進行金屬催化之偶合以提供式 XII 化合物。在此轉變期間，X 以適當脫離基表示，式 9 之吡啶-2-酮的 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、及 R^{4b} 取代基及 n 應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

在下一個步驟中式 XIII 化合物可藉由添加氯磷酸二乙酯在鹼之存在下、於在從 0 至 -78°C 之溫度下而從式 XII 化合物製備。

在下一個步驟中式 XIV 化合物可利用 Horner-Wadsworth-Emmons 反應(參見 Maryanoff, B.E. 等人

Chemical Review **1989**, *89*, pg 863-927 參考文獻和其中所含之參考文獻)藉由式 XIII 化合物和式 8 之醛的縮合而產生。在 Horner-Wadsworth-Emmons 反應期間，式 8 之醛的 R^1 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

在流程圖 5 的最後步驟中，式 Ia^1 化合物可經由式 XIV 化合物在鹼、金屬觸媒、膦配位基之存在下、於從 50 至 100 °C 之溫度下的分子內 Heck 反應製備(參見 Vries, J. G. *Topics in Organometallic Chemistry* **2012**, *42*, pg3-11 參考文獻和其中所含之參考文獻)。



以下流程圖 6 描述式 Ia^2 (其為式 I 之子集)化合物之合成順序，其中 A 為“逆”稠合吡啶環；及哌啶基環為飽和(C₆和 C₇之間的鍵為單鍵)。

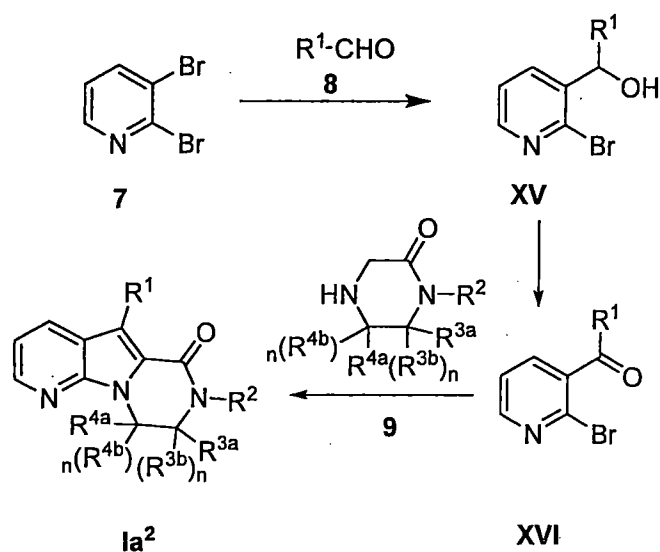
合成中之初始步驟，如所述，利用式 7 之 2,3-二溴嘧

啉作為起始材料。式 7 之 2,3-二溴啉進行金屬交換，接著對應陰離子加至式 8 之醛，以提供式 XV 之醇(參見 Trécourt, F Tetrahedron 2000, 56(10), 1349-1360)。在陰離子加成期間，式 8 之醛的 R^1 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

在下一步驟中，式 XVI 化合物可藉由式 XV 之醇在室溫下的氧化產生。

在流程圖 6 的最後步驟中，式 XVI 化合物轉化成式 Ia² 化合物藉由金屬催化之偶合反應發生。式 XVI 與式 9 之哌啶-2-酮在鹼、金屬觸媒(Pd、Ni、Cu)、膦配位基之存在下、於從室溫至 100°C 之溫度下進行金屬偶合以提供式 Ia²。在金屬偶合期間，式 9 之哌啶-2-酮的 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、及 R^{4b} 取代基及 n 應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

流程圖 6



流程圖 7 描述製備式 I 化合物之合成順序，其中 A 為稠合含氧雜環烷基、苯基或雜芳基環；哌啶基環為飽和或不飽和(C_6 和 C_7 之間的鍵為單鍵或雙鍵)；當 C_6 和 C_7 之間的鍵為單鍵時， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、及 R^{4b} 為氫和 n 為；當 C_6 和 C_7 之間的鍵為雙鍵時，或 R^{3a} 和 R^{4a} 為氫、 R^{3b} 和 R^{4b} 不存在和 n 為 0。

合成中之初始步驟，如所述，利用式 V 化合物作為起始材料。式 V 化合物與烯丙基醇經由光延條件(參見：Current Organic Chemistry (2009), 13(16), 1610-1632)或與烯丙基鹵化物經由 S_N2 條件進行烷基化以提供式 XVII 之烯丙基吡咯并吡啶。在烷基化步驟期間式 V 之 R^1 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

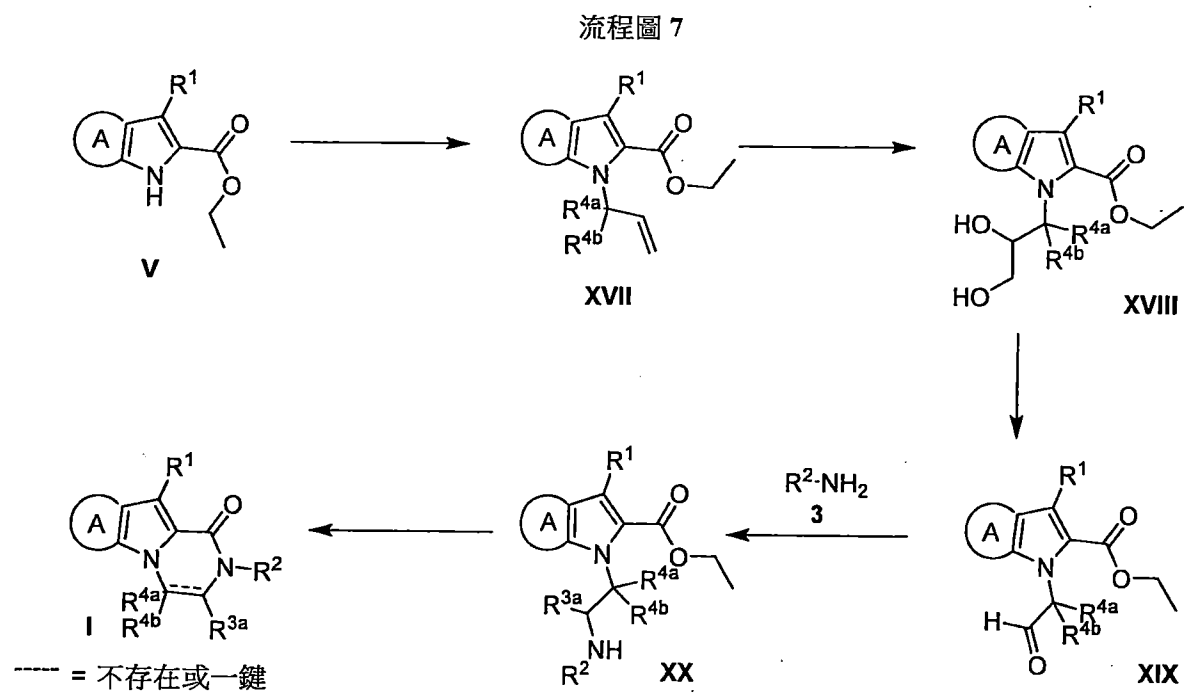
在下一步驟中，式 XVIII 化合物可在氧化條件諸如 OsO_4 下，從式 XVII 產生。

在烯的氧化之後，式 XIX 化合物可藉由利用試劑諸如 $NaIO_4$ 等等之二醇的氧化裂解來製備，以提供式 XVIII 化合物。

在下一步驟中，式 XX 化合物可藉由在還原胺化條件下、於從室溫至 $80^\circ C$ 之溫度下組式 XIX 之化合物和式 3 之胺而產生。在還原胺化期間，式 3 之胺的 R^2 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

在流程圖 7 的最後步驟中，式 XX 化合物轉化成式 I 化合物之混合物可藉由在極性質子溶劑用路易斯酸處理來完成。式 I 化合物(飽和及不飽和)然後可藉由層析方法分

離。

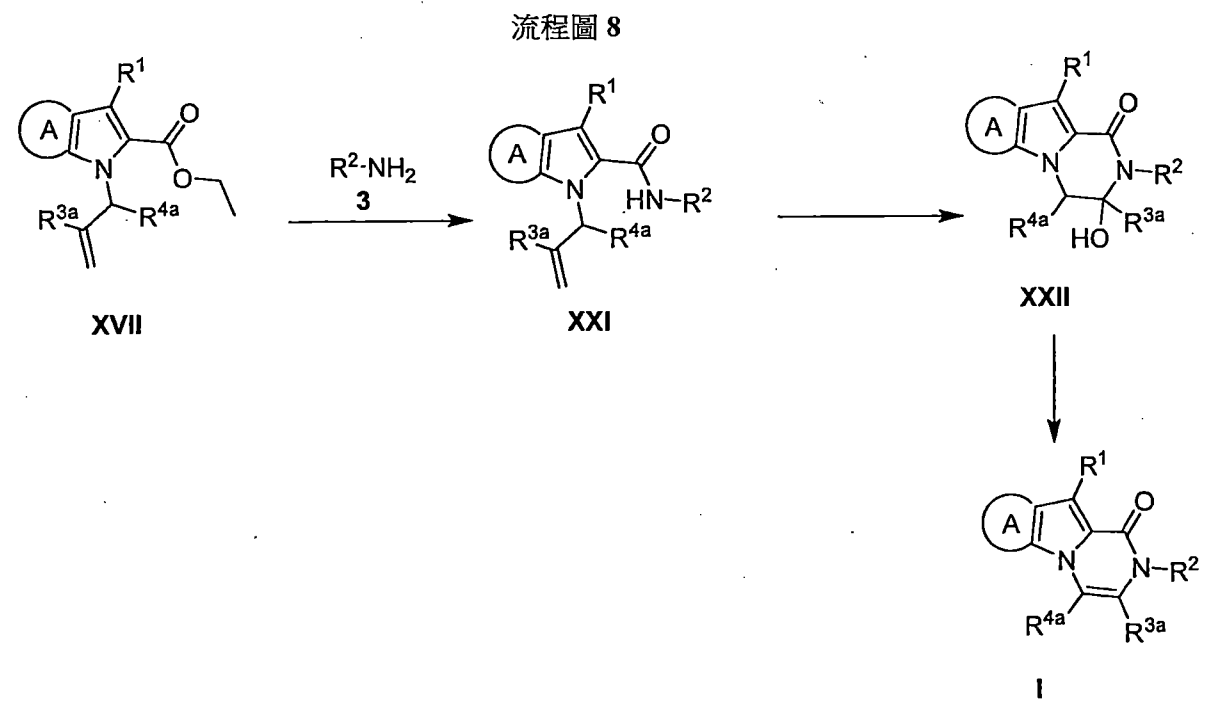


以下流程圖 8 描述製備式 I 化合物之替代合成順序 (其中 A 為稠合含氧雜環烷基、稠合苯基或稠合雜芳基環；哌啶基環為不飽和； R^{3b} 和 R^{4b} 不存在；及 n 為 0。

合成中之初始步驟，如所述，利用式 XVII 之化合物 (流程圖 7) 作為起始材料。式 XVII 化合物藉由在路易斯酸之存在下以適當胺處理酯的直接轉化或在酸性或鹼性條件之皂化的二-步驟方法進行醯胺形成以提供羧酸，其可在醯胺偶合或脫水劑 (諸如 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物 (T3P)、六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 (HATU)、二環己基碳化二亞胺 (DCC) 等等) 存在下、於 -20°C 至 100°C 範圍內之溫度下與式 3 之胺混合以產生式 XXI 化合物。在偶合期間，式 XVII 之 R^1 、 R^{3a} 、及 R^{4a} 取代基及式 3 之胺的 R^2 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

醯胺偶合步驟之後，式 XXII 化合物可藉由式 XXI 化合物的烯部分之氧化裂解製備。

在流程圖 8 的最後步驟中，式 I 化合物可藉由在酸性條件下對式 XXII 化合物之脫水以產生式 I 化合物來完成。

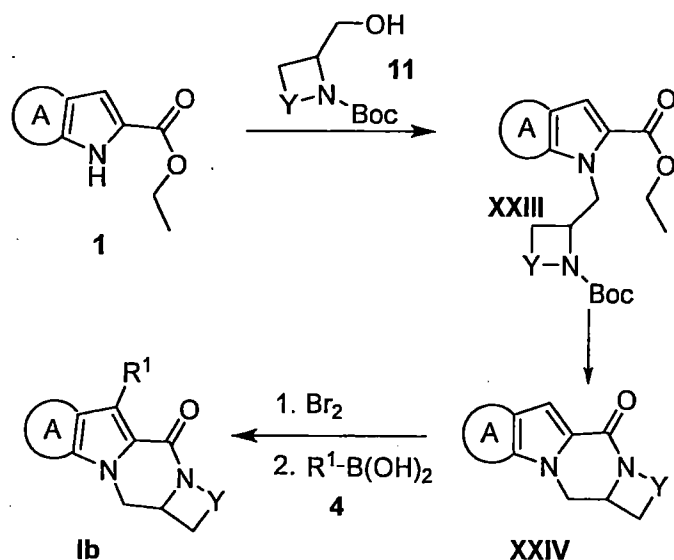


以下流程圖 9 描述式 Ib(其為式 I 之另一子集)之稠合醯胺的合成，其中 A 為稠合含氧雜環烷基、稠合苯基或稠合雜芳基環； R^2 和 R^{3a} 與彼等所連接的氮一起形成(4 至 6 員) 雜環烷基環； R^{4a} 為氫；哌咭基環為飽和；及 Y 可為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-O-$)。合成中之初始步驟，如所述，利用式 1 化合物作為起始材料。式 1 化合物與式 11 之醇在標準光延條件下進行烷基化以提供式 XXIII 化合物。在光延步驟期間，式 11 之醇上的 Y 取代基應以與終產物或其產物中所要相同之部分表示。

接下來，將式 XXIII 化合物在酸性條件下去保護，接著 $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ 摧化之分子內胺成加至乙酯以提供式 XXIV 之稠合鹽胺。

在流程圖 9 的最後步驟中，式 XXIV 化合物轉化成式 Ib 化合物可經由親電子溴化接著 Suzuki 偶合來完成。式 XXIV 化合物進行親電子溴化以提供芳基/雜芳基溴化物，其與式 4 之硼酸在鹼、金屬觸媒(Pd、Ni、Cu)、膦配位基之存在下、於從室溫至 100°C 之溫度下進行 Suzuki 偶合以提供所要環系統式 Ib。在 Suzuki 偶合期間，式 4 之硼酸的 R^1 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

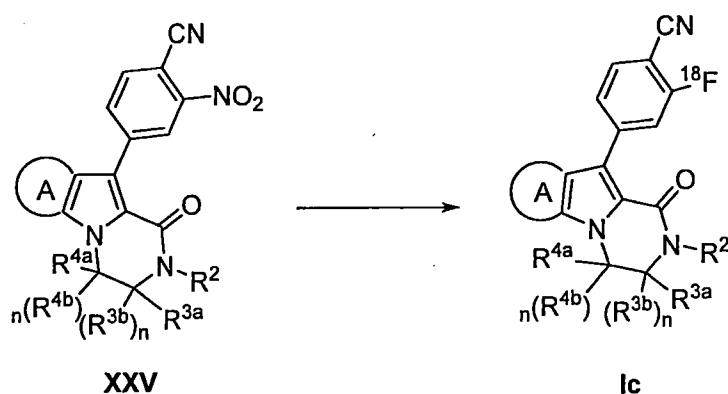
流程圖 9



以下流程圖 10 描述用於製備式 Ic 化合物(其為式 I 之另一子集)之合成順序，其中 A 為稠合含氧雜環烷基、稠合苯基或稠合雜芳基環；及哌啶基環為飽和(C_6 和 C_7 之間

的鍵為單鍵)。從式 XXV 化合物開始，其可經由流程圖 1-3 製備，式 XXV 化合物之硝基在鹼(諸如， K_2CO_3 或 KOAc)之存在下經 [^{18}F] 氟陰離子的置換提供式 Ic 化合物。

流程圖 10



以下流程圖 11 描述製備式 Ia⁵ 化合物(其為式 I 的另一子集)之可能合成順序，其中 A 為稠合四氫吡喃環；及吡啶基環為飽和。合成中之初始步驟，如所述，利用式 12 之 1H-吡咯-2-甲酸甲酯作為起始材料。式 12 之 1H-吡咯-2-甲酸甲酯經由式 2 之烷基鹵化物在鹼作為質子清除劑之存在下或經由烷基醇在光延 條件下進行烷基化以形成式 XXVI 化合物。在烷基化步驟期間，Z 係以適當脫離基表示，式 2 之 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、及 R^{4b} 取代基及 n 應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。該順序之下一個步驟為鹵化物與胺在鹼作為質子清除劑之存在下、於從室溫至 60°C 之溫度下的 S_N2 置換，以提供式 XXVII 之胺。在 S_N2 反應步驟期間，式 3 之胺親核劑上的 R^2 取代基應以與終產物中所要相同之部分表示。

在下一步驟中，式 XXVIII 之內醯胺可在各種條件(諸如在乙腈(ACN)中之 K_2CO_3 、在 MeOH 中之 $Mg(OMe)_2$ 、或在 MeOH 中之 $CaCl_2$ 、於從室溫至 $80^\circ C$ 之溫度下)經由分子間胺加成至式 III 之乙酯而形成。

在流程圖 11 之下一個步驟中，式 XXIX 化合物可經由式 XXV 化合物 III 在 $POCl_3$ 和 N,N-二甲基甲醯胺之存在下的甲醯化而製備。

甲醯化步驟之後，式 XXX 化合物可利用對式 XXIX 化合物之 Horner-Wadsworth-Emmons 或 Wittig 反應，接著所得烯在金屬觸媒(Pd、Pt 等等)和氫之存在下的還原而製備。

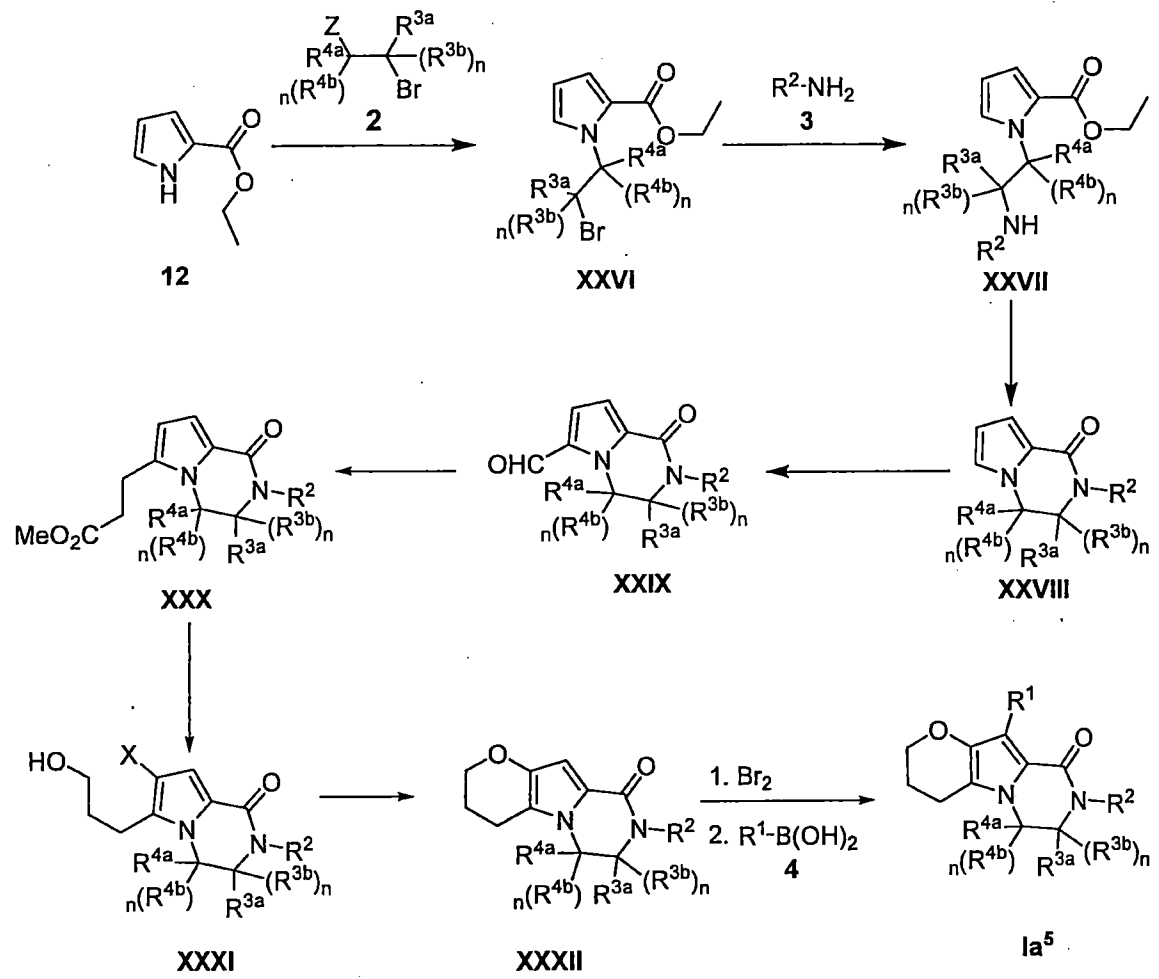
在下一步驟中，式 XXXI 化合物可經由親電子溴化(諸如 NBS 或 Br_2)，接著酯與金屬氫化物($LiBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等等)之還原而完成。

接下來，利用在鹼、金屬觸媒(Cu、Pt)之存在下、於從 100 至 $120^\circ C$ 之溫度下的式 XXXI 化合物之分子內閉環製備式 XXXII 化合物。

在中流程圖 11 的最後步驟，式 XXXII 化合物轉化成式 Ia⁵ 化合物可經由親電子溴化(NBS 或 Br_2)接著 Suzuki 偶合而完成。式 XXXII 化合物進行親電子溴化以提供雜芳基溴化物，其與式 4 之硼酸在鹼、金屬觸媒(Pd、Ni、Cu)、膦配位基之存在下，於從室溫至 $100^\circ C$ 之溫度下進行 Suzuki 偶合以提供所要環系統式 Ia⁵(參見 de Vries, J. G. *Topics in Organometallic Chemistry* 2012, 42, pg 12-20

參考文獻和其中所含之參考文獻)。在 Suzuki 偶合期間，式 4 之硼酸的 R¹ 取代基應以與終產物中所要相同之部分或其經保護之變形表示。

流程圖 11

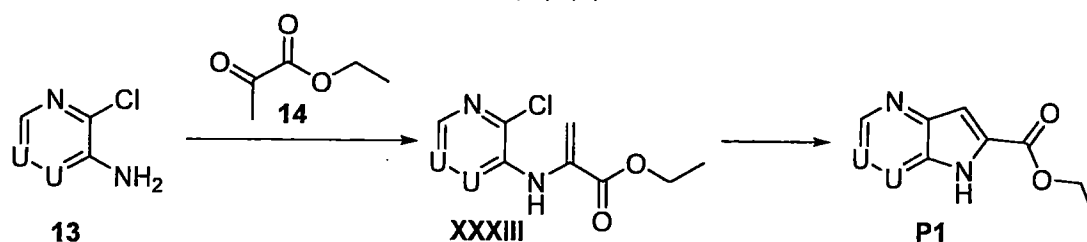


以下流程圖 P1 描述製備式 P1 化合物之合成順序，其中 U 可為碳或氮。式 P1 化合物的合成為用於製備如上述流程圖 1、2 和 9 中所述之式 1 化合物的合成順序。合成中之初始步驟，如所述，利用式 13 之雜環作為起始材料。式 13 之雜環與 2-側氧丙酸酯式 14 在催化量的酸之存在下進行縮合以提供式 XXXIII 化合物(參見 Trécourt, F

Tetrahedron 2000, 56(10), 1349-1360)。

在下一步驟中，式 P1 化合物可經由式 XXXIII 化合物在鹼、金屬觸媒之存在下、於從 100°C 至 140°C 之溫度下的分子內 Heck 反應產生。

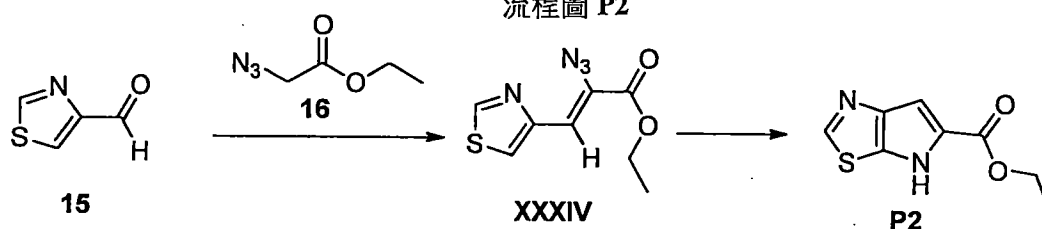
流程圖 P1



以下流程圖 P2 描述製備式 P2 化合物之合成順序。式 P2 化合物之合成為用於製備如上述流程圖 1、2 和 9 中所述之式 1 化合物的另一合成順序。合成中之初始步驟，如所述，利用式 15 之雜環作為起始材料。式 15 之雜環與式 16 之 2-疊氮基乙酸乙酯在鹼之存在下進行縮合以提供式 XXXIV 化合物。

在下一步驟中，式 P2 化合物可經由式 XXXIV 化合物於從 100°C 至 140°C 之溫度下的環化反應產生。

流程圖 P2



【實施方式】

實驗步驟和工作例

下列說明本發明各種化合物之合成。在本發明範圍內之其他化合物可使用此等實例中所說明之方法單獨或與該項技術中一般已知之技術組合使用來製備。

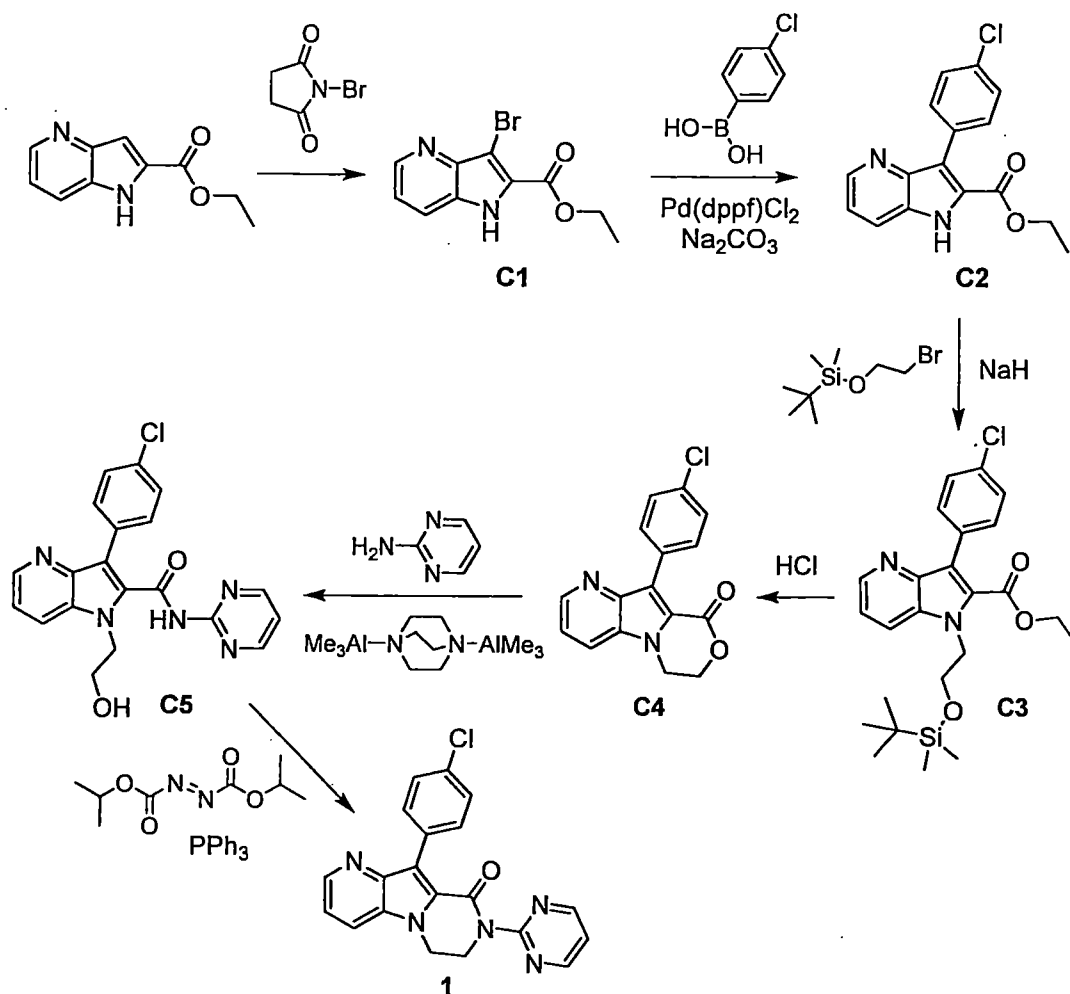
通常在惰性氛圍(氮氣或氬氣)下進行實驗，特別是在使用氧氣或水分敏感性試劑或中間物時。市售溶劑及試劑通常不經進一步純化即使用。在適當時使用無水溶劑，通常為來自 Acros Organics 之 AcroSeal®產品或來自 EMD Chemicals 之 DriSolv®產品。在其他情況下，使市售溶劑係通過用 4Å 分子篩填充之管柱直至達到下列水之 QC 標準為止：a) 就二氯甲烷、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺及四氫呋喃而言 < 100 ppm；b) 就甲醇、乙醇、1,4-二噁烷及二異丙胺而言 < 180 ppm。對於極敏感性反應，用金屬鈉、氫化鈣或分子篩進一步處理溶劑且在使用前夕蒸餾。產物在進行其他反應或提交以供生物測試之前通常在真空下乾燥。由液相層析-質譜分析(LCMS)、大氣壓化學電離(APCI)或氣相層析-質譜分析(GCMS)儀器報導質譜數據。核磁共振(NMR)數據之化學位移係參考來自所用之氘化溶劑的殘餘峰而以百萬分率(ppm, δ)表示。在一些實施例中，進行手性分離以分離某些本發明化合物之鏡像異構物或阻轉異構物(或阻轉鏡像異構物(atropenantiomer))(在一些實施例中，所分離之阻轉異構物根據其溶析次序指定為 ENT-1 及 ENT-2)。在一些實施例中，使用偏光計量測鏡像異構物或阻轉異構物之旋光度。根據其所觀察之旋轉數據(或其特定旋轉數據)，具有順時針旋轉之鏡像異構物或

阻轉異構物(或阻轉鏡像異構物)指定為(+)-鏡像異構物或(+)-阻轉異構物[或(+)-阻轉鏡像異構物]和具有逆時針旋轉之鏡像異構物或阻轉異構物(或阻轉鏡像異構物)指定為(-)-鏡像異構物或(-)-阻轉異構物[或(-)-阻轉鏡像異構物]。

在經由可偵測中間物進行之反應通常接著進行 LCMS，且使進行至完全轉化，隨後添加後續試劑。對於參考其他實例或方法中之合成程序，反應條件(反應時間及溫度)可改變。一般而言，反應接著薄層層析或質譜，且適當時進行後處理。實驗之間的純化可改變：通常，選擇用於溶析液/梯度之溶劑及溶劑比率以提供適當 R_f 或滯留時間。

實施例 1

10-(4-氯苯基)-8-(嘧啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(1)



步驟 1. 3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C1)的合成。

將 N-溴丁二醯亞胺(15.4 g, 86.5 mmol)加至 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(15.0 g, 78.9 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之 0°C 溶液，並將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。添加二氯甲烷(150 mL)和水(200 mL)之後，以二氯甲烷(3×150 mL)萃取水層。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(5×50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在石油醚中之 0%至 50%乙酸乙酯)提供呈黃色固體之產物。產量：13 g, 48 mmol, 61%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (br s, 1H), 8.65

(dd, $J=4.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.49 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟 2. 3-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C2)的合成。

此實驗進行 5 次。將[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(146 mg, 200 μ mol)加至 C1 (1.08 g, 4.01 mmol)、(4-氯苯基)硼酸(936 mg, 5.99 mmol)和碳酸鈉(1.27 g, 12.0 mmol)在 1,4-二噁烷(20 mL)和水(2 mL)中之混合物。將反應混合物在 100°C 下攪拌 18 小時，及然後在真空中濃縮。加水(30 mL)，並將混合物用乙酸乙酯(3 $\times$ 30 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌(3 $\times$ 20 mL)，經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，及藉由矽膠層析純化(梯度：在石油醚中之 0%至 30%乙酸乙酯)以提供呈黃色固體之產物。總產量：5.2 g, 17 mmol, 85%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (br s, 1H), 8.62 (dd, $J=4.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.66 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.43 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J=8.3, 4.5$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步驟 3. 1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

(C3)。

將氫化鈉(在礦物油中之 60%，1.4 g，35 mmol)和 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)之混合物冷卻至 0℃ 並以滴加方式用 C2 (7.00 g，23.3 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液處理。將此在室溫下攪拌 1 小時，然後冷卻至 0℃。添加(2-溴乙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(11.2 g，46.8 mmol)之後，使反應混合物在室溫下攪拌 16 小時，且然後用水(150 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 × 150 mL)萃取，及將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(5 × 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在石油醚中之 0%至 10%乙酸乙酯)提供呈黃色油狀物之產物。產量：6.8 g，15 mmol，64%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (dd, J=4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (br AB 四重線, J_{AB}=8.6 Hz, Δv_{AB}=22.3 Hz, 4H), 7.26 (dd, J=8.4, 4.5, 1H, 假設；部分被溶劑峰遮蔽), 4.65-4.71 (m, 2H), 4.23 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.20 (s, 6H)。

步驟 4. 10-(4-氯苯基)-6,7-二氫-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁吡-9-酮(C4)的合成。

將 C3 (6.5 g，14 mmol)在 6 M 鹽酸水溶液(78 mL)和四氫呋喃(156 mL)中之溶液在 70℃ 下加熱 3 小時。在真空中移除四氫呋喃之後，將含水殘餘物緩慢倒入飽和碳酸氫

鈉水溶液及用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(2×50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，及藉由矽膠層析(梯度：在石油醚中之 0%至 70%乙酸乙酯)純化，提供呈白色固體之產物。產量：3.23 g，10.8 mmol，77%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (dd, $J=4.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.81 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J=8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.79-4.84 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 2H)。

步驟 5. 3-(4-氯苯基)-1-(2-羥乙基)-N-(嘓啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺(C5)的合成。

在室溫下以三部分經 2 分鐘將雙(三甲基鋁)-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷加合物(97%，202 mg，0.764 mmol)加至嘓啶-2-胺(72.7 mg，0.764 mmol)在四氫呋喃(9 mL)中之溶液。將此混合物攪拌 5 分鐘，及然後以一次全部用 C4(114 mg，0.382 mmol)處理。將反應混合物在 70°C 下加熱 20 小時且然後冷卻到室溫；此時，添加另外嘓啶-2-胺(35 mg，0.37 mmol)和雙(三甲基鋁)-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷加合物(97%，100 mg，0.38 mmol)混合物，其已在四氫呋喃(2 mL)中攪拌 5 分鐘，及將反應混合物在 70°C 下加熱另外 3.5 小時。其已冷卻至周圍溫度之後，將反應混合物用 1M 氫氧化鈉水溶液處理直到其為強鹼性；將此混合物用萃取二氯甲烷三次。用 1M 鹽酸水溶液將水相

酸化至大約 5 - 6 之 pH，和隨後用二氯甲烷萃取三次。將來自酸性萃取的合併有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮以提供呈灰白色固體的產物。產量：119 mg，0.302 mmol，79%。LCMS m/z 394.1, 396.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (dd, $J=4.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.51 (br d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.32 (br s, 1H), 7.86 (dd, $J=8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.42 (br d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.68-4.73 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H)。

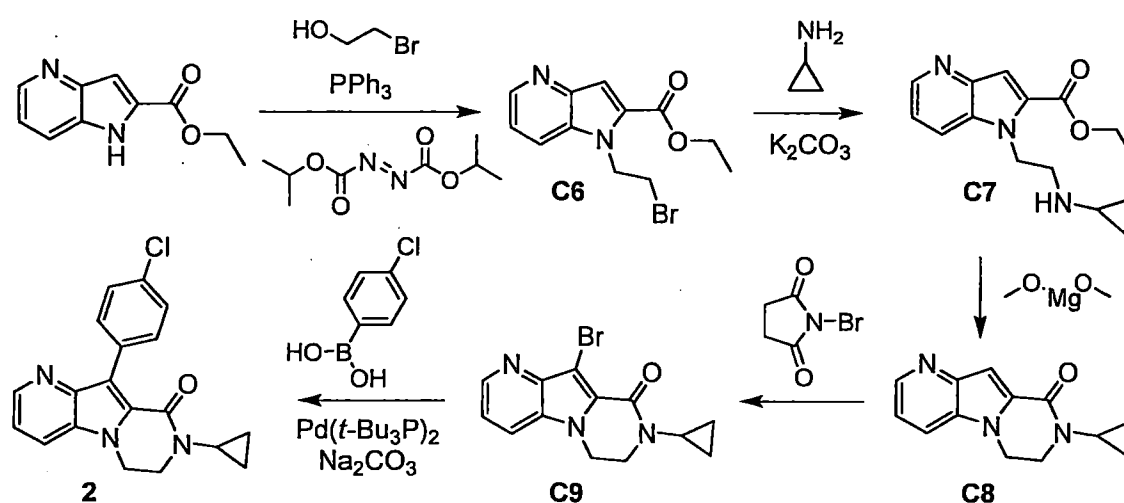
步驟 6. 10-(4-氯苯基)-8-(嘓啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(1)的合成。

將偶氮二羧酸二異丙酯(0.147 mL, 0.742 mmol)和受載於聚合物之三苯膦(1.6 mmol/g, 464 mg, 0.742 mmol)加至 C5 (117 mg, 0.297 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下已攪拌 1.5 小時之後，將其用乙酸乙酯稀釋，及使上清液通過裝有 Acrodisc®過濾器的拋棄式注射器。將濾液用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，和在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在二氯甲烷中之 0%至 4%甲醇)提供呈白色泡沫之產物。產量：99 mg, 0.26 mmol, 88%。LCMS m/z 376.1, 378.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.66 (dd, $J=4.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 7.41 (br d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J=8.4, 4.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.57-4.62

(m, 2H), 4.49-4.54 (m, 2H)。

實施例 2

10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮(2)



步驟 1. 1-(2-溴乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C6)的合成。

將 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(23 g, 0.12 mol)、2-溴乙醇(37.9 g, 0.303 mol)和三苯膦(79.4 g, 0.303 mol)在四氫呋喃中之溶液冷卻至 0℃。經 20 分鐘滴加偶氮二羧酸二異丙酯(61.2 g, 0.303 mol)並將所得混合物加溫至 25℃ 及攪拌 18 小時。已在減壓下除去溶劑之後，將殘餘物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋並用鹽酸水溶液(1 M, 3 × 100 mL)萃取。使用飽和碳酸鈉水溶液將合併的含水萃取液鹼化至 pH 8-9，並將所得混合物用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮；矽膠層析

(溶析液：5：1 石油醚 / 乙酸乙酯)提供呈白色固體之產物。產量：25 g，84 mmol，70%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.28 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.92 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步驟 2. 1-[2-(環丙胺基)乙基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C7)的合成。

將碳酸鉀(17.4 g，0.126 mol)，接著環丙胺(192 g，3.36 mol)加至 C6 (25 g，84 mmol)在乙腈(400 mL)中之溶液。將反應混合物在 60°C 下攪拌 16 小時，隨之將其過濾及然後在減壓下濃縮，以提供呈黃色半固體之產物 (23 g)。藉由 LCMS 分析，存在二種所欲之產物 C7(m/z 273.9 [M+H]⁺)和 C8，得自分子內環化之三環化合物(m/z 227.8 [M+H]⁺)。此材料不經進一步純化而用於下列步驟。

步驟 3. 8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(C8)的合成。

將甲氧化鎂(7.26 g，84.1 mmol)加至 C7 (來自前步驟，23 g，≤84 mmol)在甲醇(350 mL)中之溶液。反應混合物已在 80°C 下攪拌 1 小時之後，經由過濾除去固體及將濾液在減壓下濃縮。經由矽膠層析(溶析液：1：1 石油醚 / 乙酸乙酯)之純化提供呈白色固體之產物。產量：18.5

g, 81.4 mmol, 97% 經過 2 步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.19 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.93-0.99 (m, 2H), 0.74-0.80 (m, 2H)。

步驟 4. 10-溴-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮(C9)的合成。

將 N-溴丁二醯亞胺(17.4 g, 97.8 mmol)加至 C8 (18.5 g, 81.4 mmol)在二氯甲烷(400 mL)中之溶液, 及將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。然後將其在減壓下濃縮, 冷卻, 並用飽和硫代硫酸鈉水溶液(100 mL)處理。將混合物用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取, 並將合併的有機層乾燥, 過濾, 和在真空中濃縮。矽膠層析(溶析液: 20:1 二氯甲烷/甲醇)提供呈淡黃色固體之產物。產量: 17.9 g, 58.5 mmol, 72%。LCMS m/z 307.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 7.63 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H, 假設; 部分被溶劑峰遮蔽), 4.23-4.28 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 0.95-1.02 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H)。

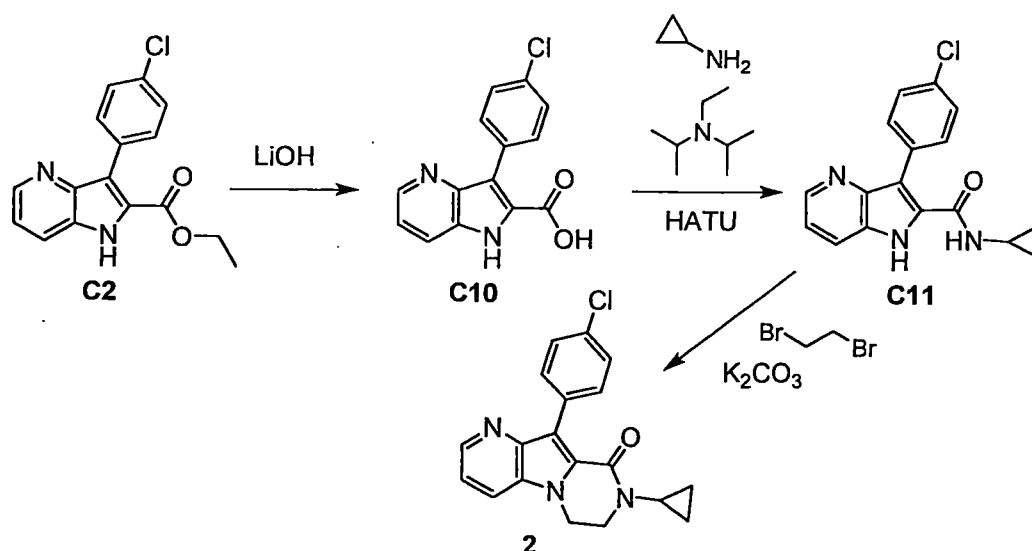
步驟 5. 10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮(2)的合成。

將此反應進行四次。將雙(三-三級丁膦)鈹(0)(83

mg, 0.16 mmol)加至 C9(500 mg, 1.63 mmol)、(4-氯苯基)硼酸(509 mg, 3.26 mmol)、1,4-二噁烷(15 mL)、及碳酸鈉(864 g, 8.15 mmol, 呈在水中之 3M 溶液)的混合物。將反應混合物在 90℃ 下攪拌 16 小時, 然後用水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取水層之後, 將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 和在真空中濃縮。合併之粗製產物經由矽膠層析(梯度: 在石油醚中之 0%至 100%乙酸乙酯)之純化提供呈黃色固體之產物。產量: 870 mg, 2.58 mmol, 39%。LCMS m/z 337.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (dd, J=4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.67 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.27-4.32 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H)。

實施例 2 的替代合成

10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(2)



步驟 1. 3-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸 (C10) 的合成。

將 C2 (300 mg, 1.0 mmol) 和氫氧化鋰單水合物 (126 mg, 3.00 mmol) 在乙醇 (10 mL) 和水 (1 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物用水稀釋並用鹽酸水溶液酸化至小於 5 之 pH。在真空中移除乙醇，接著冷凍乾燥，提供呈黃色固體之產物。產量：300 mg，假設定量。

步驟 2. 3-(4-氯苯基)-N-環丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺 (C11) 的合成。

將 N,N-二異丙基乙胺 (0.40 mL, 2.3 mmol) 加至 C10 (200 mg, 0.73 mmol) 和 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU, 555 mg, 1.46 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (6 mL) 中之溶液，並將所得混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。添加環丙胺 (63 mg, 1.1 mmol)，及將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時，然後用水

稀釋並用乙酸乙酯(4 × 25 mL)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮及藉由高效液相層析(HPLC)(管柱：DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μm；移動相 A：在水中之 0.225% 甲酸；移動相 B：乙腈；梯度：10%至 30%B)純化以提供呈白色固體之產物。產量：20 mg, 64 μmol, 9%。LCMS m/z 311.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (br s, 1H), 8.48 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.32 (br d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.95-8.02 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 0.66-0.73 (m, 2H), 0.44-0.50 (m, 2H)。

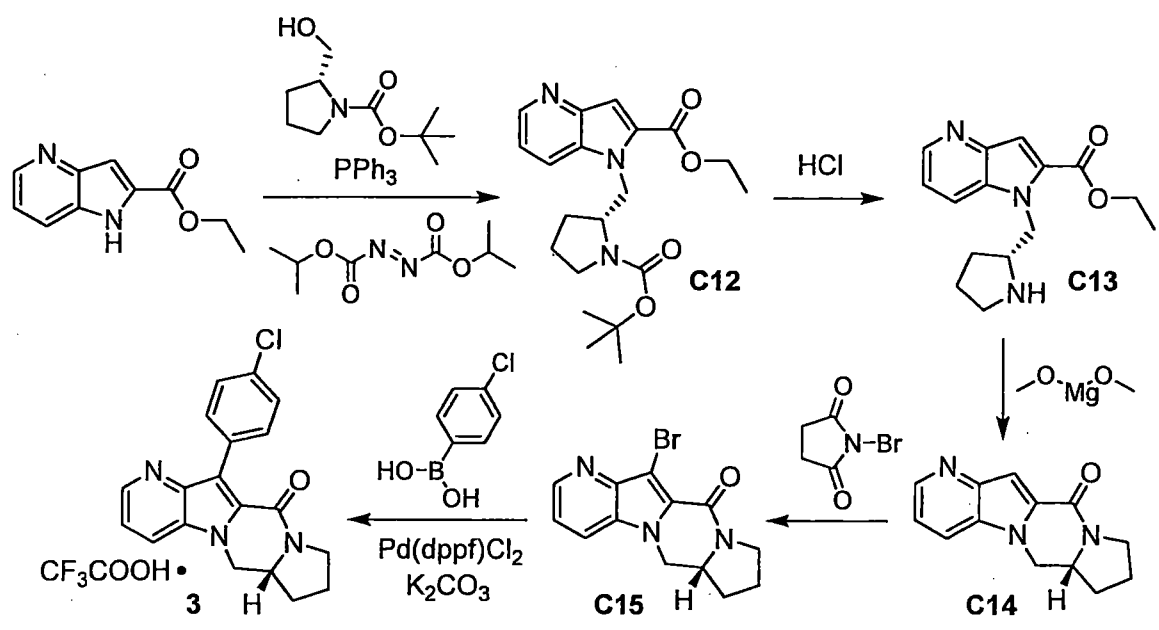
步驟 3. 10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮(2)的合成。

將 C11 (25 mg, 80 μmol)、碳酸鉀(98 mg, 0.71 mmol)和 1,2-二溴乙烷 (0.5 mL)在乙腈(2.5 mL)中之溶液在 100°C 下攪拌 4 小時。過濾混合物之後，將濾液在減壓下濃縮並藉由逆相 HPLC(管柱：Kromasil Eternity-5-C18, 5 μm；移動相 A：在水中之 0.225% 甲酸；移動相 B：乙腈；梯度：15%至 35%B)純化以提供呈黃色固體之產物。產量：9.9 mg, 29 μmol, 36%。LCMS m/z 338.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.06 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.77 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.44 (br d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J=8.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.35-4.41 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 2H), 2.82-2.90 (m,

1H), 0.71-0.83 (m, 4H)。

實施例 3

(6aR)-12-(4-氯苯基)-6a,7,8,9-四氫-6H,11H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡啶-11-酮，三氟乙酸鹽(3)



步驟 1. 1-{[(2R)-1-(三級丁氧羰基)吡咯啉-2-基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C12)的合成。

將 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(200 mg，1.05 mmol)、(2R)-2-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(529 mg，2.63 mmol)、及三苯膦(690 mg，2.63 mmol)溶解在四氫呋喃(200 mL)中並冷卻至 0℃。經 20 分鐘滴加偶氮二羧酸二異丙酯(0.521 mL，2.63 mmol)，和使反應混合物加溫至室溫並攪拌 18 小時。在真空中移除溶劑，及經由矽膠層析

(梯度：在庚烷中之 0%至 100%乙酸乙酯)的純化提供仍含有污染物之產物(500 mg)。將此材料直接用於下一步驟。

LCMS m/z 374.3 $[M+H]^+$ 。

步驟 2. 1-[(2R)-吡咯啉-2-基甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C13)的合成。

將 C12 (來自前程序， ≤ 1.05 mmol)在乙醚中之溶液用氯化氫在乙醚中之溶液(4M，5 mL)處理，和使反應混合物攪拌 3 天。以 LCMS 分析反應混合物並發現主要由化合物 C13 組成： m/z 274.2 $[M+H]^+$ 。在真空中移除溶劑，及將殘餘物與水混合並用乙酸乙酯萃取。經由添加飽和碳酸鈉水溶液將水層鹼化且然後用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併這兩個有機層並經硫酸鎂乾燥，過濾，和在減壓下濃縮以提供產物(90 mg)，其以 NMR 分析，基本上完全環化至 C14，步驟 3 之產物。此物質仍然進行下列步驟。

步驟 3. (6aR)-6a,7,8,9-四氫-6H,11H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡啶-11-酮(C14)的合成。

將來自前步驟之材料(90 mg)與甲氧化鎂在甲醇中之溶液(6-10%溶液，4 mL)混合並將反應混合物加熱至回流經 18 小時。在減壓下蒸發溶劑之後添加水並用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮；矽膠層析(梯度：在二氯甲烷中之 0%至 10%甲醇)提供產物。產量：70 mg，0.31 mmol，

30%經 3 個步驟。LCMS m/z 228.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (dd, $J=4.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J=8.5, 1.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8.4, 4.7$ Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.85 (dd, $J=12.1, 4.5$ Hz, 1H, 假設：部分被水峰遮蔽), 4.19-4.29 (m, 1H), 3.87 (dd, $J=12.1, 12.1$ Hz, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H)。

步驟 4. (6aR)-12-溴-6a,7,8,9-四氫-6H,11H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡啶-11-酮(C15)的合成。

根據實施例 1 中 C1 的合成所述之方法將化合物 C14 轉化成產物。在此情況下，用在二氯甲烷中之 5%甲醇作為溶析液進行層析純化。產量：70 mg, 0.23 mmol, 58%。LCMS m/z 306.0, 308.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (dd, $J=4.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J=12.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 3.88 (dd, $J=12.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H)。

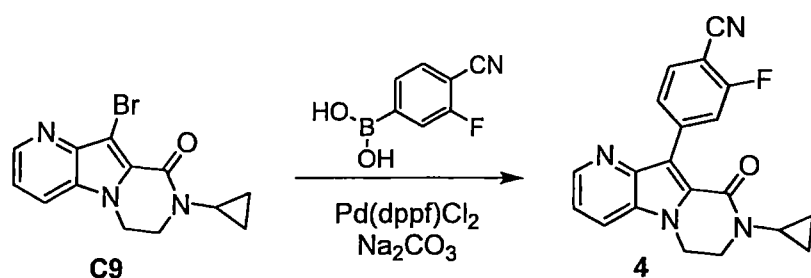
步驟 5. (6aR)-12-(4-氯苯基)-6a,7,8,9-四氫-6H,11H-吡

啉并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡啉-11-酮，三氟乙酸鹽(3)的合成。

根據實施例 1 中 C2 的合成所述之一般方法將化合物 C15 轉化成產物。在此情況下純化係藉由逆相 HPLC(管柱：Waters Sunfire C18，5 μ m；移動相 A：在水中之 0.05%三氟乙酸(v/v)；移動相 B：在乙腈中之 0.05%三氟乙酸(v/v)；梯度：10%至 30%B)進行以提供產物。產量：33 mg，73 μ mol，74%。LCMS m/z 338.0, 340.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (dd, J=4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 7.44 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.89 (dd, J=12.1, 3.9 Hz, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.87 (dd, J=12.1, 12.0 Hz, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H)。

實施例 4

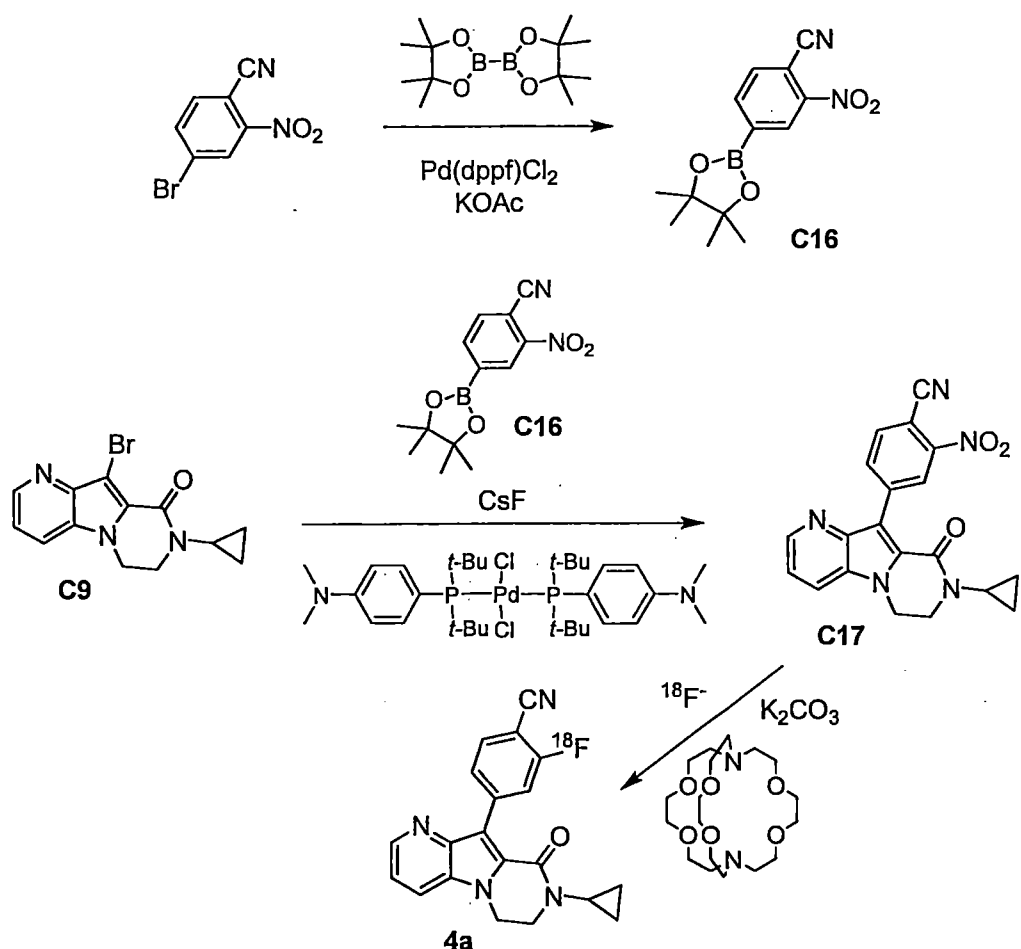
4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啉并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)-2-氟苯甲腈(4)



將 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(242 mg, 0.331 mmol)加至碳酸鈉(1.04 g, 9.81 mmol, 呈在水中之 3 M 溶液)、C9 (1.0 g, 3.3 mmol)、及(4-氰基-3-氟苯基)硼酸(592 mg, 3.59 mmol)在 1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物。將反應混合物在 90°C 下攪拌 16 小時，隨之將其用水(30 mL)和乙酸乙酯(30 mL)稀釋。以乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取水層，並將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮。在矽膠上之層析純化(梯度：在石油醚中之 0%至 75%乙酸乙酯，接著使用在庚烷中之 80%乙酸乙酯作為溶析液的第二管柱)提供固體，將其在二乙基醚中漿化，攪拌 30 分鐘，並經由過濾收集以提供呈白色固體之產物。產量：590 mg, 1.70 mmol, 52%。LCMS m/z 347.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.73 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=7.9, 7.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=8.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.30-4.36 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 2H)。

實施例 4a

4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-10-基)-2-(^{18}F)氟苯甲腈(4a)



步驟 1. 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜環戊硼烷(dioxaborolan)-2-基)苯甲腈(C16)的合成。

將 4-溴-2-硝基苯甲腈(800 mg, 3.52 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-氧雜環戊硼烷(940 mg, 3.70 mmol)、及乙酸鉀(1.0 g, 10 mmol)合併在 1,4-二噁烷(35 mL)中，及將混合物脫氣 15 分鐘。添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(120 mg, 0.16 mmol)，及將反應混合物在 100°C 下加熱 2 小時。其已冷卻至室溫之後，在真空中移除溶劑，並將殘餘物經由層析在矽膠上(溶析液：二氯甲烷)純化，提供呈棕黃色固體之產物。產量：940 mg, 3.43 mmol, 97%。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 8.69 (br s, 1H), 8.18 (dd, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.38 (s, 12H)。

步驟 2. 4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-10-基)-2-硝基苯甲腈(C17)的合成。

使用實施例 13 中 C49 的合成所述之方法進行 C9 與 C16 之反應。獲得呈黃色固體之產物。產量：315 mg，0.844 mmol，98%。LCMS m/z 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J=4.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=8.3, 4.4$ Hz, 1H), 4.33-4.40 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 0.91-0.99 (m, 2H), 0.73-0.81 (m, 2H)。HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$ 之計算值，374.1248；發現值，374.1246。

步驟 3. 4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-10-基)-2-(^{18}F)氟苯甲腈(4a)的合成。

在水中之 ^{18}F 氟化物係在 CTI RDS-111 迴旋加速器上之 $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ 核反應中製造產生。p/n 反應之起始材料為來自 Huayi/Isoflex 之富水的 97%O-18；在束線(beamline) 2 F-18HP 靶(體積 = 2.4 mL)上進行照射，在 60 μamp 下

經 30 分鐘。在實驗開始之前，將半製備型 HPLC 管柱用移動相以 3 mL/分鐘平衡 15 分鐘。

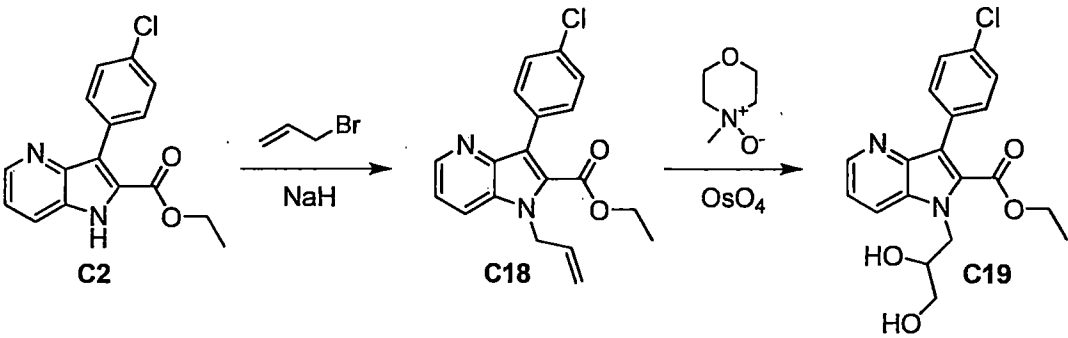
將活性從目標卸載並遞送至通用電氣 FX-FN 合成模組上的玻璃 V-小瓶。將 [^{18}F] 氟化物通過 Chromafix PS- HCO_3 筒 (Macherey-Nagel)，其已用乙醇 (1 mL) 接著水 (1 mL) 預處理，然後使用注射器排出水。將氟化物用碳酸鉀 (3 mg, 20 μmol) 在水 (0.5 mL) 中之溶液，接著 4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]二十六烷 (Kryptofix® 222, 20 mg, 53 μmol) 在乙腈 (1 mL) 中之溶液溶析。乾燥 F-18/Kryptofix 混合物之後，將殘餘物溶解在 C17 (2 mg, 6 μmol) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 中之溶液並在 130°C 下加熱 10 分鐘。將反應混合物冷卻至 35°C，然後用在 0.05 M 乙酸銨 (4.5 mL) 中之 30% 乙腈稀釋。將所得淺黃色溶液通過 Waters Alumina N Sep-Pak Light 筒 [用水 (10 mL) 預調節] 進入中間物小瓶。然後將粗製反應混合物藉由半製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl, 10 $\times$ 250 mm, 5 μm ；溶析液：在 0.05 M 乙酸銨水溶液中之 30% 乙腈；流速：6.0 mL/分鐘)，藉由自動化填充 5.0 mL Rheodyne 環，接著注入管柱中來純化。與 4a 有關之活性從 33 分鐘至 36 分鐘溶析 (14000 cps)，及 4a 收集開始於 2000cps 且結束於 6000 cps。4a 之滯留時間為 34 分鐘。與此收集有關的 HPLC 溶析液用含有抗壞血酸 (12 mg) 之水 (50 mL) 稀釋，接著捕集在經調節之 Phenomenex Strata® C18-E 50 mg 筒上。將該

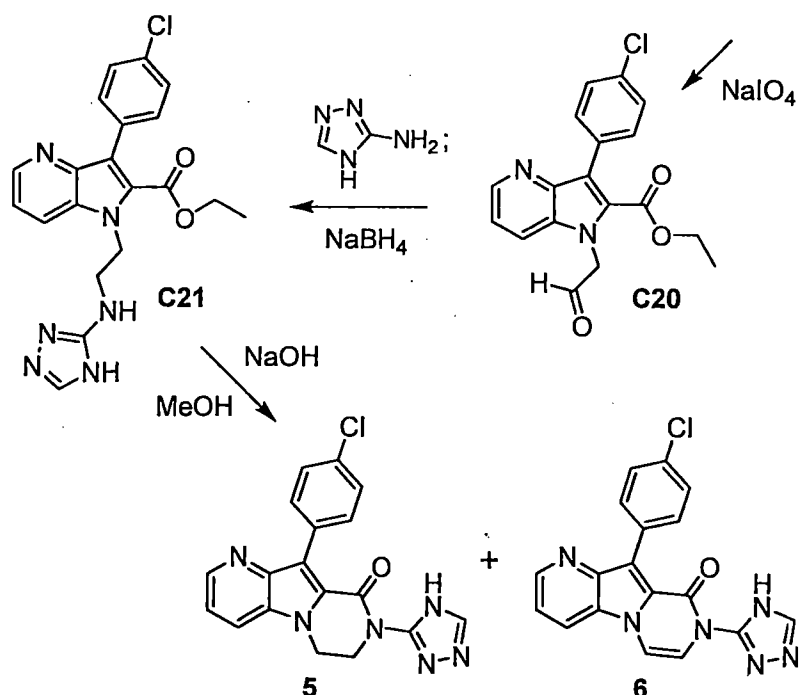
筒用水 (3 mL) 洗滌，然後用乙醇 (0.5 mL) 和鹽水溶液 (4.5 mL) 溶析。合成結束時 4a 的比活性：14305 Ci/mmol；產物活性：289 mCi；4a 之放射化學純度：>99%；化學純度：>99%。

化合物 4a 與實施例 4 之化合物藉由分析型 HPLC (管柱：Phenomenex Gemini® C18，150 × 4.6 mm，4 μm；溶析液：45：55 乙腈 / 水；流速：1.0 mL/min) 共溶析，具有 7.8 分鐘之滯留時間。

實施例 5 和 6

10-(4-氯苯基)-8-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-7,8-二氫吡啶并 [2',3':4,5] 吡咯并 [1,2-a] 吡啉-9(6H)-酮 (5) 和 10-(4-氯苯基)-8-(4H-1,2,4-三唑-3-基) 吡啶并 [2',3':4,5] 吡咯并 [1,2-a] 吡啉-9(8H)-酮 (6)





步驟 1. 3-(4-氯苯基)-1-(丙-2-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C18)的合成。

將氫化鈉(在礦物油中之 60%，150 mg，3.75 mmol)緩慢加至 C2 (750 mg，2.49 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之 0℃ 溶液。10 分鐘之後，滴加 3-溴丙-1-烯(99%，0.432 mL，4.98 mmol)，和移去冷卻浴。4.5 小時之後，將反應混合物倒入水(25 mL)中並用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將有機層用半飽和氯化鈉水溶液(4 × 50 mL)洗滌，然後用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮。將殘餘物進行矽膠層析(梯度：在庚烷中之 5%至 50%乙酸乙酯)，提供呈黃色油狀物之產物(900 mg)。將此材料直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (br AB 四重線, J_{AB}=8.7 Hz,

$\Delta v_{AB}=33.5$ Hz, 4H), 7.30 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 5.98-6.09 (m, 1H), 5.17-5.22 (m, 3H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟 2. 3-(4-氯苯基)-1-(2,3-二羥丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C19)的合成。

將 4-甲基咪啉 N-氧化物單水化物 (674 mg, 4.99 mmol) 加至 C18 (來自前步驟, 900 mg, ≤ 2.49 mmol) 在四氫呋喃 (35 mL) 中之溶液。20 分鐘之後, 將四氧化鐵 (在三級丁醇中之 2.5 重量百分比溶液, 0.94 mL, 75 μ mol) 加至混合物。4.5 小時之後, 經由添加 10% 硫代硫酸鈉水溶液 (20 mL) 淬滅反應, 及使混合物攪拌 20 分鐘, 隨之將其用乙酸乙酯 (4 $\times$ 45 mL) 萃取。將合併的有機層用硫代硫酸鈉水溶液和用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 和在真空中濃縮, 提供呈白色固體之產物。產量: 850 mg, 2.27 mmol, 91% 經過 2 步驟。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (dd, $J=4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.32 (dd, $J=8.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J=14.5, 4.1$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=14.5, 7.9$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.61 (dd, ABX 圖案之一半, $J=11.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.55 (dd, ABX 圖案之一半, $J=11.3, 5.2$ Hz, 1H), 1.08 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟 3. 3-(4-氯苯基)-1-(2-側氧乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C20)的合成。

將化合物 C19 (來自類似於上述步驟 1 和 2 的反應順序, ≤ 2.49 mmol)溶解在乙酸乙酯和四氫呋喃(50 mL)之 1 : 1 混合物中, 並用過碘酸鈉(815 mg, 4.27 mmol)在水(30 mL)中之溶液逐滴處理。在室溫下攪拌 18 小時之後, 將反應混合物用另外過碘酸鈉(815 mg, 4.27 mmol)處理並使反應, 直到以 LCMS 分析, 起始材料已被消耗。添加亞硫酸氫鈉之水溶液(10%, 30 mL), 和以乙酸乙酯(2×250 mL)萃取水層。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾, 和在真空中濃縮; 經由矽膠層析(梯度: 在庚烷中之 0%至 70%乙酸乙酯)的純化提供呈固體之產物。產量: 290 mg, 0.846 mmol, $\geq 34\%$ 。LCMS m/z 341.1, 343.1 [M-1]。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 8.60 (dd, $J=4.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.45 (br AB 四重線, $J_{AB}=8.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=33$ Hz, 4H), 7.30 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.87-5.04 (m, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟 4. 3-(4-氯苯基)-1-[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基胺基)乙基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C21)的合成。

將化合物 C20 (200 mg, 0.58 mmol)、4H-1,2,4-三唑-3-胺(65.0 mg, 0.773 mmol)與乙醇和甲苯 (15 mL)之 5 : 1 混合物合併於小瓶中並在 80°C 下加熱 4 小時。此時, 除

去蓋子，並將反應混合物在 100℃ 下加熱直到 80% 的溶劑蒸發。冷卻至室溫之後，將混合物用硼氫化鈉 (73.1 mg, 1.93 mmol) 和甲醇 (10 mL) 處理並使在室溫下攪拌 18 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 mL)，且繼續攪拌 30 分鐘。然後將混合物分溶在乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (30 mL) 之間，並將有機層用飽和氯化鈉水溶液 (30 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮以提供粗製產物 (265 mg)，其不經純化而用於下列步驟。

步驟 5. 10-(4-氯苯基)-8-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮(5)和 10-(4-氯苯基)-8-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(8H)-酮(6)的合成。

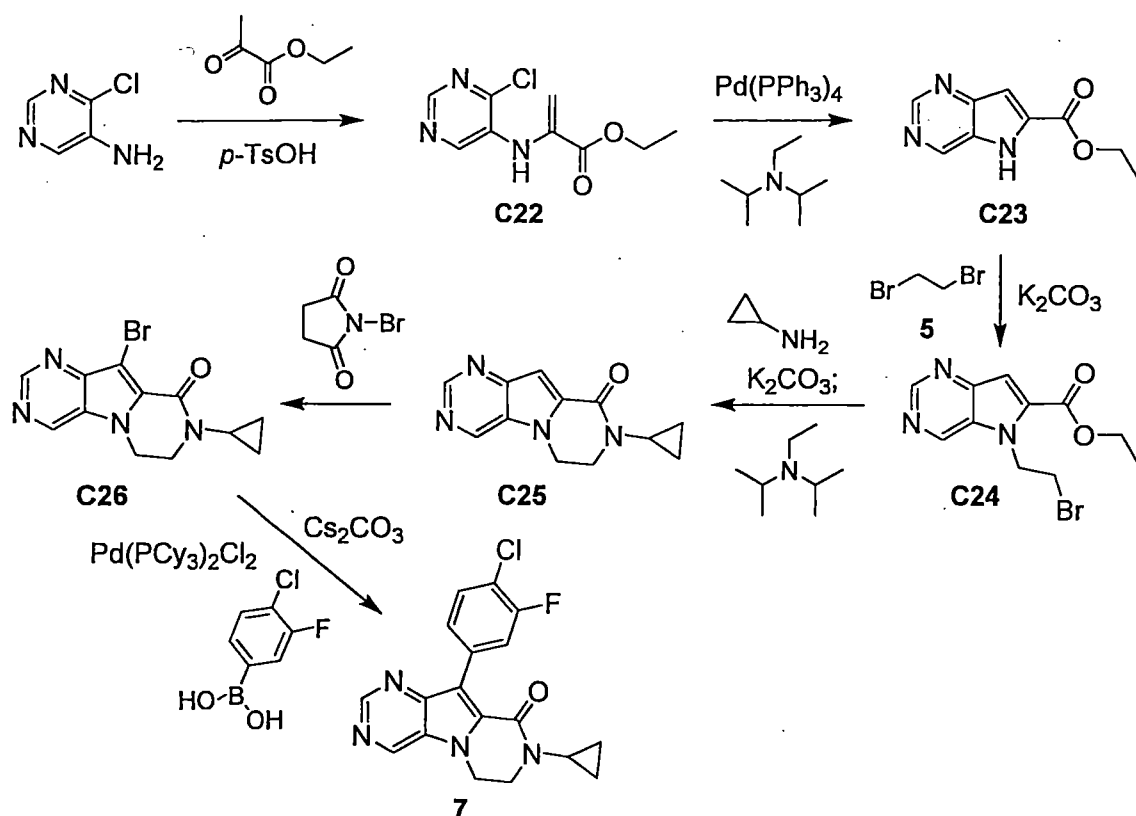
將化合物 C21(來自前步驟， ≤ 0.58 mmol)溶解在甲醇 (15 mL) 中並用氫氧化鈉水溶液 (2 M, 2 mL) 處理。在室溫下 6 小時之後，LCMS 分析指示存在預期的產物 5 和不飽和類似物 6。將反應混合物分溶在乙酸乙酯 (130 mL) 和水 (10 mL) 之間，並將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮。將粗製產物與得自在 C21 (78 mg, ≤ 0.19 mmol) 上進行之類似反應的產物合併，以提供 250 mg 的材料。其之三分之一進行逆相 HPLC (管柱：Waters XBridge C18, 5 μ m; 移動相 A：在水中之 0.03% 氫氧化銨 (v/v); 移動相 B：在乙腈中之 0.03% 氫氧化銨 (v/v); 梯度：20% 至 30%B) 以提供 5。產量：4.0 mg, 11 μ mol, 4% 經過二

個步驟。5：LCMS m/z 365.1, 367.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6)，特徵峰： δ 8.54 (d, $J=4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.78 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.49 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.62 (br s, 2H)。

將另外三分之一的粗製產物使用逆相 HPLC(管柱：Waters XBridge C18, 5 μm ；移動相 A：在水中之 0.03% 氫氧化銨(v/v)；移動相 B：在乙腈中之 0.03% 氫氧化銨(v/v)；梯度：20%至 30%B)純化以提供 6。產量：2.6 mg, 7.2 μmol , 3%經過二個步驟。6：LCMS m/z 363.1, 365.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (dd, $J=4.4, 1$ Hz, 1H), 8.64 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.12 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.80 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (br d, $J=5.7$ Hz, 1H)。

實施例 7

10-(4-氯-3-氟苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[1',2':1,5]吡咯并[3,2-d]嘧啶-9(6H)-酮(7)



步驟 1. 2-[(4-氯嘧啶-5-基)胺基]丙-2-烯酸乙酯 (C22) 的合成。

將 4-氯嘧啶-5-胺 (8.0 g, 62 mmol)、2-側氧丙酸乙酯 (14.4 g, 124 mmol) 和對-甲苯磺酸單水化物 (0.90 g, 4.7 mmol) 在甲苯 (100 mL) 中之混合物在回流下攪拌 3 小時，同時用 Dean-Stark 分水器共沸除去水。隨後將混合物濃縮至小體積及藉由矽膠層析 (梯度：在石油醚中之 0% 至 30% 乙酸乙酯) 純化以提供呈黃色固體之產物。產量：2.1 g, 9.2 mmol, 15%。

步驟 2. 5H-吡咯并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲酸乙酯的合成 (C23)

將 C22 (2.1 g, 9.2 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺 (3

mL)、及肆(三苯膦)鈾(0)(0.2 g, 0.2 mmol)在吡啶(25 mL)中之混合物用氫脫氣幾次並在 140°C 下攪拌 4 小時。在真空中移除去溶劑之後, 將殘餘物藉由矽膠層析(梯度: 在石油醚中之 0%至 100%乙酸乙酯)純化, 以提供呈棕色固體之產物。產量: 500 mg, 2.6 mmol, 28%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (d, J=0.5 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 4.50 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.47 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步驟 3. 5-(2-溴乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-甲酸乙酯(C24)的合成。

將 C23 (400 mg, 2.1 mmol)、1,2-二溴乙烷 (1.57 g, 8.36 mmol)和碳酸鉀(1.1 g, 8.0 mmol)在乙腈(20 mL)中之混合物在 50°C 下加熱 18 小時。將反應混合物已冷卻至室溫和倒入水(20 mL)中之後, 將其在減壓下濃縮以移除乙腈。用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取含水殘餘物、及將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 和在真空中濃縮以提供呈棕色固體之產物。產量: 350 mg, 1.2 mmol, 57%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.01 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.46 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.80 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

步驟 4. 8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[1',2':1,5]吡咯并[3,2-d]嘓啶-9(6H)-酮(C25)的合成。

將碳酸鉀(284 mg, 2.05 mmol) 加至 C24 (300 mg, 1.0 mmol)和環丙胺(3.0 g, 52 mmol)在乙腈(10 mL)中之溶液, 及將反應混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。在真空中移除揮發物及將殘餘物與乙腈(15 mL)和 N,N-二異丙基乙胺(5 mL)混合, 並在 80°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以提供呈褐色固體之產物。產量: 180 mg, 0.79 mmol, 79%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.91 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=0.7 Hz, 1H), 4.33-4.38 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 0.98-1.04 (m, 2H), 0.78-0.84 (m, 2H)。

步驟 5. 10-溴-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[1',2':1,5]吡咯并[3,2-d]嘧啶-9(6H)-酮(C26)的合成。

使用實施例 1 中 C1 的合成所述之方法將化合物 C25 轉化成產物, 除了在此情況下沒有進行層析純化之外。獲得呈褐色固體之產物。產量: 500 mg, 1.6 mmol, 91%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 4.39-4.44 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H), 0.99-1.05 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H)。

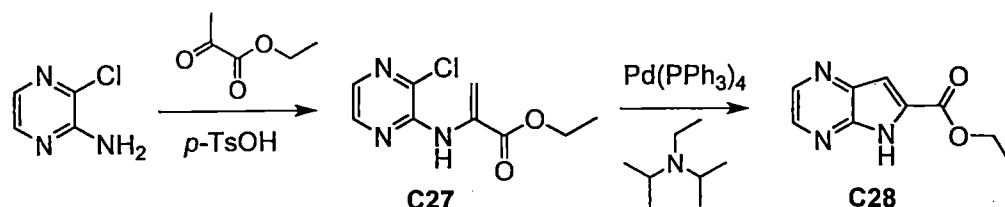
步驟 6. 10-(4-氯-3-氟苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[1',2':1,5]吡咯并[3,2-d]嘧啶-9(6H)-酮(7)的合成。

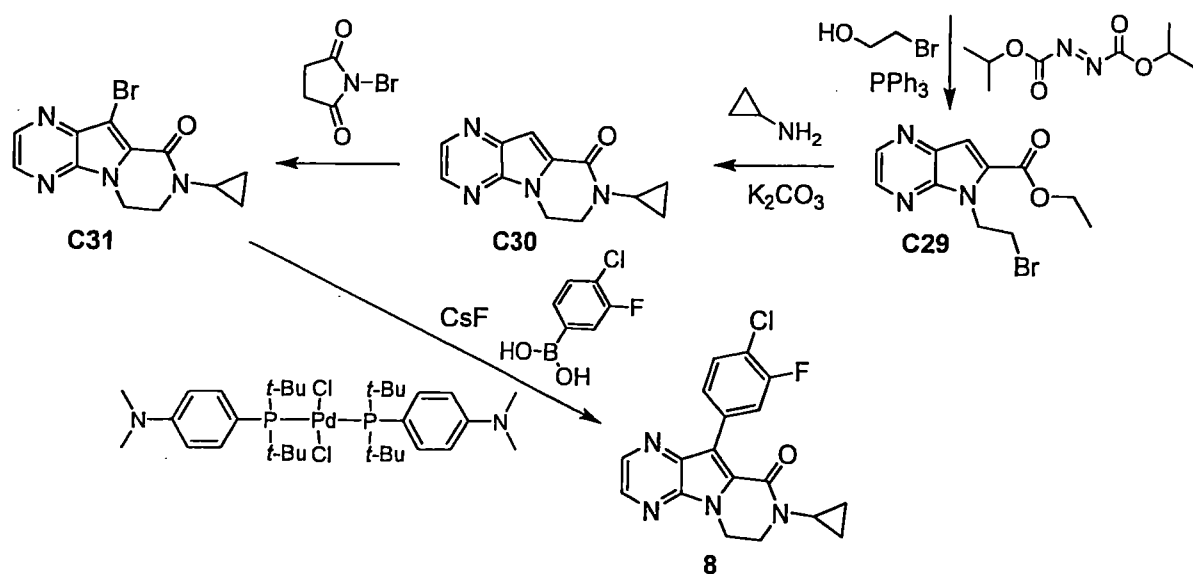
將化合物 C26 (400 mg, 1.3 mmol)、(4-氯-3-氟苯基)硼酸(341 mg, 1.96 mmol)和碳酸鉀(1.0 g, 3.1 mmol)合併

於 1,4-二噁烷(20 mL)和水(2 mL)之混合物中，並用氮脫氣 2 分鐘。添加二氯雙(三環己基膦)-鈦(II)(20 mg, 27 μmol)，及將反應混合物加熱至 100°C 經 18 小時，然後在真空中濃縮，用水(50 mL)稀釋、並用乙酸乙酯(3 $\times$ 30 mL)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮且經由逆相高效液相層析(管柱：Phenomenex Gemini C18, 8 μm ；移動相 A：氨水，pH 10；移動相 B：乙腈；梯度：36%至 56%B)純化以提供呈黃色固體之產物。產量：30 mg, 84 μmol , 6%。LCMS m/z 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=10.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (br dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.2, 7.8$, 1H), 4.39-4.45 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H)。

實施例 8

10-(4-氯-3-氟苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡咯并[1,2-a:4,5-b']二吡啶-9(6H)-酮(8)





步驟 1. 2-[(3-氯吡啶-2-基)胺基]丙-2-烯酸乙酯(C27)的合成。

使用實施例 7 中 C22 的合成所述之方法將 3-氯吡啶-2-胺轉化成產物。將產物分離呈白色固體。產量：14.0 g，61.5 mmol，77%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (br s, 1H), 8.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.87 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步驟 2. 5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸乙酯(C28)的合成。

根據實施例 7 中 C23 的合成所述之方法將化合物 C27 轉化成產物。獲得呈黃色固體之產物。產量：7.6 g，40 mmol，83%。LCMS m/z 191.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.43 (br s, 1H), 8.63 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.51 (q,

$J=7.2$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步驟 3. 5-(2-溴乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸乙酯(C29)的合成。

使用實施例 3 中 C12 的合成所述之方法使化合物 C28 與 2-溴乙醇反應。在此情況下，使用在石油醚中之 10%至 40%乙酸乙酯的梯度進行層析，並獲得呈白色固體之產物。產量：2.0 g，6.7 mmol，64%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.13 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步驟 4. 8-環丙基-7,8-二氫吡咯并[1,2-a:4,5-b']二吡啶-9(6H)-酮(C30)的合成。

將碳酸鉀(2.8 g，20 mmol)加至 C29 (2.0 g，6.7 mmol)和環丙胺(33 mL)在乙腈(100 mL)中之溶液、及將反應混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。在減壓下除去揮發物之後，將殘餘物分溶在二氯甲烷和水之間。分離有機相，將水相用二氯甲烷(2×80 mL)萃取，及將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，和在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在石油醚中之 70%至 100%乙酸乙酯)提供呈黃色固體之產物。產量：665 mg，2.91 mmol，43%。LCMS m/z 228.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=2.5$ Hz,

1H), 7.40 (s, 1H), 4.40-4.45 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.78-0.84 (m, 2H)。

步驟 5. 10-溴-8-環丙基-7,8-二氫吡咯并[1,2-a:4,5-b']二吡啉-9(6H)-酮(C31)的合成。

經由實施例 1 中 C1 的合成所述之方法進行 C30 至產物之轉化。在此情況下，所使用之層析梯度為在二氯甲烷中之 0%至 9%甲醇，提供呈黃色固體之產物，以 ^1H NMR 其保留一定數量的雜質。產量：3.0 g，9.8 mmol，<75%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.79-0.86 (m, 2H)。

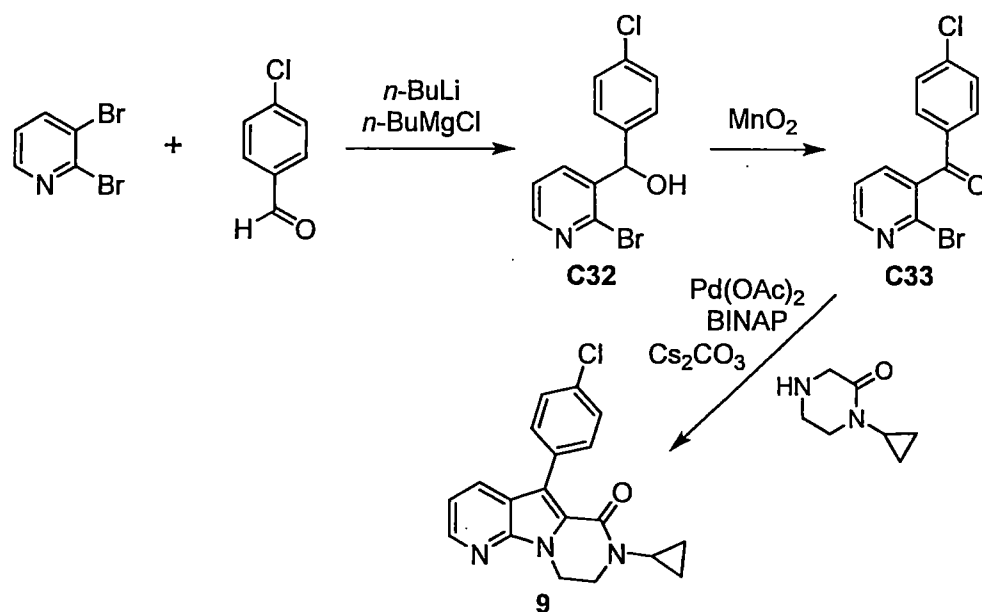
步驟 6. 10-(4-氯-3-氟苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡咯并[1,2-a:4,5-b']二吡啉-9(6H)-酮(8)的合成。

將 C31(190 mg, 0.62 mmol)、(4-氯-3-氟苯基)硼酸(220 mg, 1.26 mmol)和氟化銫(380 mg, 2.50 mmol)在 1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物用氮脫氣 2 分鐘。添加雙[二-三級丁基(4-二甲胺基苯基)膦]二氯鈣(II)(22 mg, 31 μmol)之後，將反應混合物在 100°C 下攪拌 18 小時。在真空中移除揮發物及將殘餘物進行矽膠層析(梯度：在石油醚中之乙酸乙酯)接著在矽膠上之製備型薄層層析(溶析液：1：1 石油醚 / 乙酸乙酯)以提供呈黃色固體之產物。產量：

32.2 mg, 90.2 μmol , 15%. LCMS m/z 356.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=10.4$, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (br dd, $J=8.3$, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.0$, 7.9 Hz, 1H), 4.46-4.52 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H).

實施例 9

5-(4-氯苯基)-7-環丙基-8,9-二氫吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-6(7H)-酮(9)



步驟 1. (2-溴吡啶-3-基)(4-氯苯基)甲醇(C32)的合成。

將正丁基鋰(在己烷中之 2.5 M, 0.56 mL, 1.4 mmol)滴加至氯化正丁基鎂(在二乙醚中之 2.0 M, 0.35 mL, 0.70 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之 0°C 溶液。其已攪拌 10

分鐘之後，將混合物冷卻至 -78°C 並用 2,3-二溴吡啶(474 mg, 2.00 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之溶液逐滴處理。使反應混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，隨之添加 4-氯苯甲醛(422 mg, 3.00 mmol)；在 -78°C 下繼續攪拌 10 分鐘，然後在 0°C 下經 10 分鐘。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，及將混合物用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在庚烷中之 5%至 45%乙酸乙酯)提供呈無色膠狀物之產物。產量：0.28 g, 0.94 mmol, 47%。LCMS m/z 297.9, 299.9, 301.9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (ddd, $J=4.7, 2.0, 0.3$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J=7.7, 2.0, 0.6$ Hz, 1H), 7.34-7.35 (m, 4H), 7.33 (ddd, $J=7.7, 4.7, 0.5$ Hz, 1H), 6.13 (br s, 1H)。

步驟 2. (2-溴吡啶-3-基)(4-氯苯基)甲酮(C33)的合成。

將 C32 (0.28 g, 0.94 mmol)和氧化錳(IV)(815 mg, 9.37 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 小時。然後使用另外二氯甲烷將反應混合物通過矽藻土過濾，及將濾液在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在庚烷中之 0%至 40%乙酸乙酯)提供呈白色固體之產物。產量：203 mg, 0.684 mmol, 73%。LCMS m/z 295.9, 297.9, 299.9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.44 (dd,

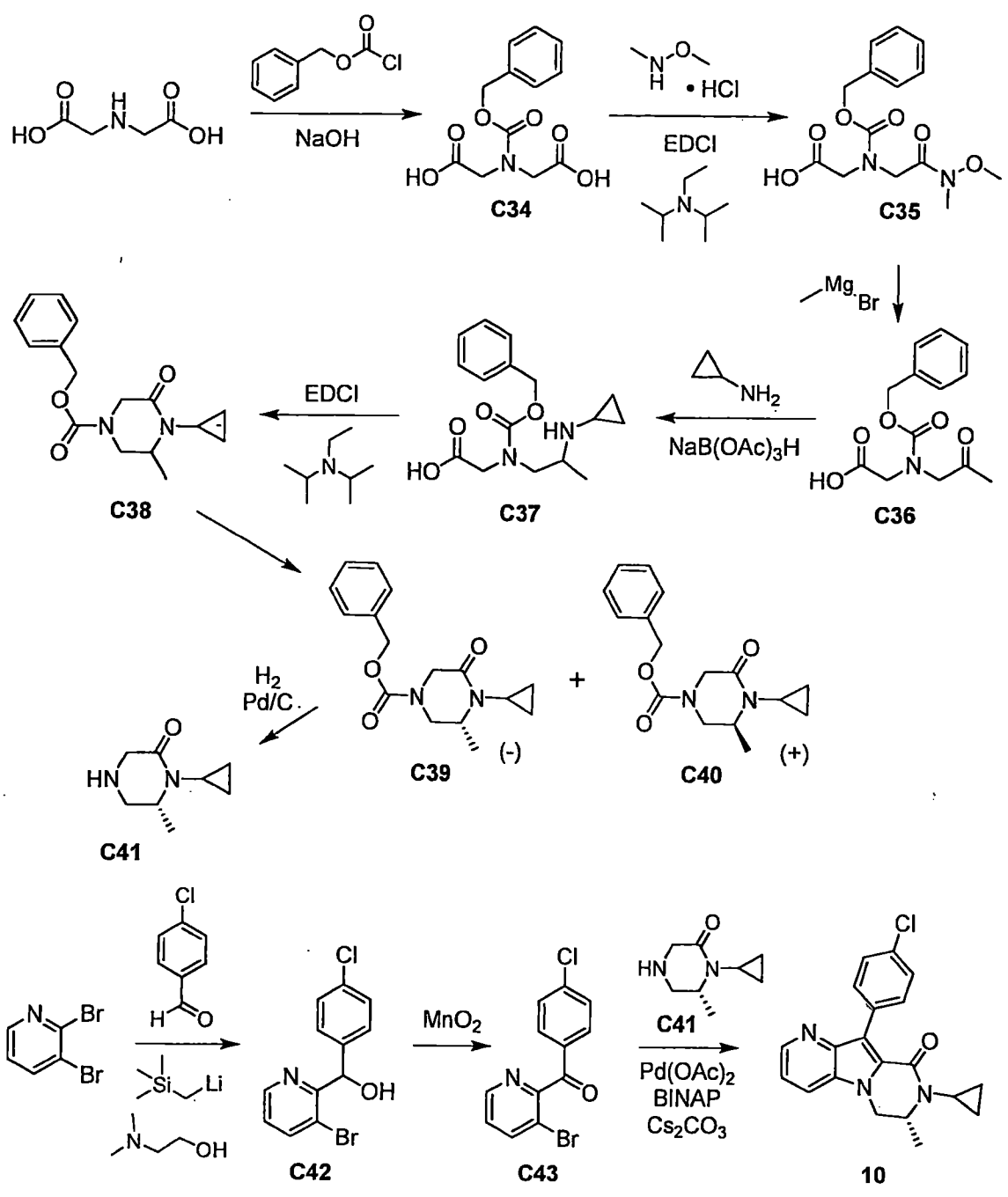
$J=7.5, 4.8 \text{ Hz}, 1\text{H})$ 。

步驟 3. 5-(4-氯苯基)-7-環丙基-8,9 二氫吡啶并 [3',2':4,5]-吡咯并 [1,2-a]吡啶-6(7H)-酮(9)的合成。

將 C33 (137 mg, 0.462 mmol)、1-環丙基哌啶-2-酮 (97.9 mg, 0.554 mmol)和碳酸銨(903 mg, 2.77 mmol) 在甲苯(1 mL)中之混合物用乙酸鈣(II) (5.2 mg, 23 μmol)和 1,1'-聯二萘-2,2'-二基雙(二苯膦)(BINAP, 14.3 mg, 23.0 μmol)在甲苯(0.5 mL)中之混合物(其已在室溫下攪拌 10 分鐘)處理。將反應混合物在 120°C 下加熱 16 小時，然後過濾。經由矽膠層析(梯度：在庚烷中之 10%至 100%乙酸乙酯)將濾液純化；隨後從乙酸乙酯 / 庚烷結晶提供呈白色固體之產物。產量：83 mg, 0.25 mmol, 54%。LCMS m/z 338.1, 340.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (dd, $J=4.6, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.00 (dd, $J=8.0, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.54 (br AB 四重線, $J_{\text{AB}}=8.7 \text{ Hz}, \Delta\nu_{\text{AB}}=44.1 \text{ Hz}, 4\text{H}$), 7.22 (dd, $J=8.0, 4.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.38-4.44 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 1H), 0.69-0.82 (m, 4H)。

實施例 10

(7R)-10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7-甲基-7,8-二氫吡啶并 [2',3':4,5]吡咯并 [1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(10)



步驟 1. 2,2'-{[(苯甲氧基)羰基]亞胺基}二乙酸(C34)的合成

將 2,2'-亞胺基二乙酸(150 g , 1.13 mol)和氫氧化鈉水溶液(2 N , 1.5 L , 3 mol)之混合物在 0℃ 下攪拌 30 分鐘。在 0℃ 下滴加氯甲酸苯甲酯(211 g , 1.24 mol)之後，將反應混合物在 10℃ 下攪拌 18 小時。然後將反應混合物用乙

酸乙酯(1 L)洗滌，並將水層酸化至大約 2 之 pH 及用乙酸乙酯(2 × 1 L)萃取。合併此二有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮以提供呈黃色膠狀物之產物。產量：180 g，0.674 mol，60%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (br s, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.19 (br s, 2H), 4.13 (br s, 2H)。

步驟 2. ([(苯甲氧基)羰基]{2-[甲氧基(甲基)胺基]-2-側氧乙基}胺基)乙酸(C35)的合成。

將 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDCI, 97 g, 0.51 mol)、N,N-二異丙基乙胺(65 g, 0.50 mol)和 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(46 g, 0.47 mol)加至 C34(180 g, 0.674 mol)在 N,N-二甲基甲醯胺(900 mL)中之溶液，及將反應混合物在 10°C 下攪拌 18 小時。在真空中移除去溶劑之後，將殘餘物溶解在乙酸乙酯(2 L)中，用 1N 鹽酸水溶液洗滌，並用碳酸氫鈉水溶液萃取。用鹽酸水溶液將碳酸氫鈉水溶液相調整至大約 2 之 pH 及然後用乙酸乙酯(2 L)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在減壓下濃縮以提供呈黃色膠狀物之產物(155 g)，從其 ¹H NMR 光譜的檢查推測其由旋轉異構物之混合物組成。將此材料直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵峰：δ 7.29-7.40 (m, 5H), 5.14-5.21 (m, 2H), 3.51 和 3.81 (2 s, 總 3H), 3.30 和 3.21 (2 s, 總 3H)。

步驟 3. N-[(苯甲氧基)羰基]-N-(2-側氧丙基)甘胺酸 (C36)的合成。

將溴化甲鎂(在二乙基醚中之 3.0 M 溶液，670 mL，2.0 mol)滴加至 C35(來自前反應，155 g， ≤ 0.47 mol)在四氫呋喃(2 L)中之 0°C 溶液，及使所得混合物緩慢升溫至 12°C 並在該溫度下攪拌 18 小時。藉由添加飽和氯化銨水溶液將反應混合物淬滅，用鹽酸水溶液調整至大約 2 之 pH，及用乙酸乙酯萃取。將有機層經由添加 1N 氫氧化鈉水溶液鹼化；將鹼性水相用乙酸乙酯洗滌，然後用鹽酸水溶液酸化至大約 2 之 pH 並用乙酸乙酯(2 L)萃取。將有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮以提供呈紅色油狀物之粗製產物(60 g)，其直接用於下列步驟。

步驟 4. N-[(苯甲氧基)羰基]-N-[2-(環丙胺基)丙基]甘胺酸(C37)的合成。

將環丙胺(39 g，0.68 mol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(145 g，0.684 mol)和乙酸(20 mL)加至 C36 (60 g， ≤ 230 mmol)在二氯甲烷(2 L)中之溶液，及將反應混合物在 13°C 下攪拌 3 天。在真空中移除溶劑提供呈橙色油狀物之粗製產物，其直接用於下一步驟。

步驟 5. 4-環丙基-3-甲基-5-側氧哌咩-1-甲酸苯甲酯

(C38)的合成。

將 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI, 200 g, 1.04 mol)和 N,N-二異丙基乙胺(215 g, 1.66 mol)加至 C37(來自前步驟)在 N,N-二甲基甲醯胺(2 L)中之溶液，並將反應混合物在 14°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物溶解在乙酸乙酯(1.5 L)中，依次用 1N 鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、及飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮。經由矽膠層析(梯度：在石油醚中之 30%至 100% 乙酸乙酯)的純化提供呈黃色油狀物之產物。產量：18 g, 62.4 mmol, 13% 經四步驟。LCMS m/z 288.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 5.16 (AB 四重線, $J_{AB}=12.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=7.6$ Hz, 2H), 4.23-4.36 (br m, 1H), 3.97 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.69-3.84 (br m, 1H), 3.36-3.60 (br m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 1.21-1.33 (br m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.48-0.61 (br m, 1H)。

步驟 6. (3R)-4-環丙基-3-甲基-5-側氧哌啶-1-甲酸苯甲酯(C39)和(3S)-4-環丙基-3-甲基-5-側氧哌啶-1-甲酸苯甲酯(C40)之分離。

經由超臨界流體層析(管柱：Phenomenex Lux Cellulose-4；溶析液：3：1 二氧化碳 / 甲醇)將化合物 C38 (2.60 g, 9.02 mmol)分離成其組分鏡像異構物。獲得

為固體之呈現負(-)旋轉的第一溶析鏡像異構物指定為 C39。產量：1.0 g，3.5 mmol，39%。獲得為膠狀物之具有正(+)旋轉的第二溶析鏡像異構物指定為 C40。產量：1.0 g，3.5 mmol，39%。此二化合物之絕對組態指定如根據對得自 C39 的產物之 X 射線晶體結構測定所表示；參見下述實施例 10 之 X-射線數據。C39：LCMS m/z 289.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 5.16 (AB 四重線, $J_{AB}=12.5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=7.0$ Hz, 2H), 4.29 (br d, $J=18.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 3.70-3.84 (br m, 1H), 3.37-3.59 (br m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 1.21-1.33 (br m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.48-0.61 (br m, 1H)。C40：LCMS m/z 289.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 5.16 (AB 四重線, $J_{AB}=12.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=7.0$ Hz, 2H), 4.29 (br d, $J=18$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.70-3.84 (br m, 1H), 3.47-3.59 (br m, 1H), 3.42 (br d, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 1.22-1.32 (br m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.69-0.79 (m, 2H), 0.49-0.60 (br m, 1H)。

步驟 7. (6R)-1-環丙基-6-甲基哌啶-2-酮(C41)的合成

將鈀/碳(10%，濕，40 mg)加至 C39 (200 mg，0.694 mmol)在乙醇(12 mL)中之溶液，及將反應混合物在 50 psi 氫氣下在 Parr 振盪器上氫化 18 小時，然後通過矽藻土過濾。將濾液在真空中濃縮以提供呈油狀物之產物。產量：

103 mg, 0.668 mmol, 96%. LCMS m/z 155.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.47 (AB 四重線, $J_{AB}=17.3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=11.6$ Hz, 2H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.13 (dd, $J=13.2$, 4.6 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=13.0$, 5.5 Hz, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.02-1.11 (m, 1H), 0.66-0.76 (m, 2H), 0.53-0.62 (m, 1H)。

步驟 8. (3-溴吡啶-2-基)(4-氯苯基)甲醇(C42)的合成。

使用 P. C. Gros 和 F. Elaachbouni, Chem. Commun. 2008, 4813-4815 之方法合成化合物。將[(三甲矽基)甲基]鋰(在戊烷中之 1.0 M 溶液, 12.7 mL, 12.7 mmol)滴加至 2-(二甲胺基)乙醇(423 μ L, 4.22 mmol)在甲苯(14 mL)中之 0°C 溶液, 並將混合物攪拌 20 分鐘。然後將其冷卻至 -30°C 並用 2,3-二溴吡啶(1.0 g, 4.2 mmol)在甲苯(6 mL)中之溶液處理。反應混合物已在 -30°C 下攪拌 40 分鐘之後, 以逐滴的方式添加 4-氯苯甲醛(99%, 899 mg, 6.33 mmol)在甲苯(5 mL)中之溶液, 和繼續在 -30°C 下攪拌 30 分鐘。此時, 經由添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (25 mL)猝滅反應, 及使混合物加溫至室溫。將其用乙酸乙酯萃取三次, 及將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 和在真空中濃縮。矽膠層析(梯度: 在庚烷中之 0%至 40%乙酸乙酯)提供呈白色固體之產物。產量: 949 mg, 3.18 mmol, 76%。LCMS m/z 298.0, 300.0, 302.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (dd, $J=4.7$, 1.3

Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.20 (dd, $J=8.0, 4.7$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.27 (br s, 1H)。

步驟 9. (3-溴吡啶-2-基)(4-氯苯基)甲酮(C43)的合成。

根據實施例 9 中 C33 的合成之一般程序將化合物 C42 轉化成產物，除了沒有進行層析純化。獲得呈白色固體之產物。產量：257 mg, 0.867 mmol, 98%。LCMS m/z 295.9, 297.9, 300.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (dd, $J=4.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.80 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (br d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=8.2, 4.7$ Hz, 1H)。

步驟 10. (7R)-10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7-甲基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮(10)的合成。

根據實施例 9 中 9 的合成之一般程序使化合物 C43 與 C41 反應。在此情況下，矽膠層析之後，將所得黃色玻璃狀固體(155 mg)用乙醚(1 mL)處理並在真空中濃縮；將殘餘物與乙醚(1 mL)和戊烷(1 mL)混合，並用另外戊烷分批處理直到固體停止從溶液沉澱。在真空中移除去溶劑，並用乙酸乙酯將殘留材料沖入產物。在減壓下之濃縮提供淺黃色固體(135 mg)。此與戊烷(1.5 mL)混合，進行超音波處理 3 分鐘，然後使靜置 30 分鐘。用移液管去除戊烷之

後，將殘餘物在真空下乾燥以提供呈近白色固體之產物。
產量：115 mg，0.327 mmol，57%。LCMS m/z 352.2, 354.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (dd, $J=4.5$, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J=8.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J=8.4$, 4.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, ABX 圖案之一半, $J=12.1$, 4.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, ABX 圖案之一半, $J=12.1$, 1.7 Hz, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.39 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.09-1.17 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 1H), 0.78-0.86 (m, 1H), 0.57-0.64 (m, 1H)。

將一部分化合物 10 從三級丁基甲基醚和己烷中再結晶。將所得晶體之一者進行 X 射線結構分析，其確立如所示的絕對立體化學。結晶學數據提供如下。

實施例 10 之單晶 X-射線分析

數據收集係在室溫下在 Bruker APEX 繞射儀上進行。數據收集係由 ω 及 ϕ 掃描所組成。數據收集相當長，且晶體小且弱繞射。發現晶體為非缺面雙晶 (twinned non-merohedrally)，並且如此精製，在積分期間分離該等域。

結構係使用 SHELX 軟體的直接方法以空間群 P1 解析。該結構隨後以全矩陣最小平方法精修。發現所有的非氫原子且使用各向異性位移參數精修。覆蓋不對稱單元中的四個分子顯示彼等幾乎相同。Cell_now, platon 和框架檔表明不對稱單元被正確鑑定，具有四個獨立分子。

將所有的氫原子置於經計算之位置上且使依在彼等的載體原子上。最終精修包括用於所有氫原子的各向同性位移參數。

絕對組態係藉由檢查 Flack 參數來決定。在此情況下，Flack 參數 = 0.0729 具有 esd 0.0197，在絕對組態測定範圍內。

最終 R-指數為 4.8%。最終差異傅里葉(Fourier)揭露無缺失或錯位的電子密度。

有關的晶體、數據收集和精修總結於表 1 中。原子坐標、鍵長、鍵角、扭轉角和位移列在表 2-5 中。

軟體和參考

SHELXTL, 版本 5.1, Bruker AXS, 1997。

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2003, 36, 7-13。

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler 及 J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457。

R. W. Hooft 等人, *J. Appl. Cryst.* 2008, 41, 96-103。

H. D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 867-881。

表 1

10 之晶體數據和結構精算。

經驗式	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O	
式量	351.82	
溫度	298(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶系	三斜晶系	
空間群	P1	
單位晶胞尺寸	a = 9.4957(5) Å	α = 111.160(3)°.
	b = 12.2095(7) Å	β = 91.353(3)°.
	c = 16.3038(9) Å	γ = 92.260(3)°.
體積	1759.95(17) Å ³	
Z	4	
密度(計算)	1.328 Mg/m ³	
吸收係數	2.017 mm ⁻¹	
F(000)	736	
晶體大小	0.25 × 0.08 × 0.05 mm ³	
數據收集的 θ 範圍	2.91 至 54.36°.	
指數範圍	-10 ≤ h ≤ 9, - 12 ≤ k ≤ 11, 0 ≤ l ≤ 17	
收集的反射	4247	
獨立反射	4247 [R(int) = 0.0000]	
完整性至 θ = 54.36°	98.9%	
吸收校正	經驗	
最大和最小透射	0.9059 和 0.6326	
精算方法	對 F ² 之全矩陣最小 平方	
數據/限制/參數	4247 / 3 / 905	
對 F ² 之適合度	1.038	
最終 R 指數[I > 2σ(I)]	R1 = 0.0484, wR2 = 0.1173	

R 指數(所有數據)	R1 = 0.0590, wR2 = 0.1241	
絕對結構參數	0.07(2)	
最大差異峰和孔	0.429 和 -0.183 e.Å ⁻³	

表 2

10 U(eq)之原子坐標 (Å² × 10³)和等效各向同性位移參數 (Å² × 10³)係定義為正交化 U^{ij} 張量的軌跡的三分之一

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2819(7)	7758(6)	1067(4)	54(2)
C(2)	2816(10)	5873(8)	971(7)	92(3)
C(3)	2645(10)	5462(8)	67(7)	89(3)
C(4)	2536(8)	6217(7)	-379(5)	71(2)
C(5)	2627(7)	7386(6)	152(5)	54(2)
C(6)	2866(6)	9029(6)	1423(4)	52(2)
C(7)	2734(7)	9361(6)	697(4)	52(2)
C(8)	2841(7)	10521(7)	611(5)	59(2)
C(9)	1702(7)	9531(6)	-857(4)	60(2)
C(10)	2456(8)	8456(7)	-921(4)	66(2)

C(11)	2460(10)	11682(8)	-280(6)	90(3)
C(12)	3770(12)	12211(12)	-383(9)	138(5)
C(13)	2760(13)	11790(10)	-1124(7)	116(4)
C(14)	149(8)	9440(8)	-707(5)	77(2)
C(15)	2969(7)	9747(6)	2363(4)	54(2)
C(16)	2150(8)	10699(7)	2708(5)	69(2)
C(17)	2166(9)	11365(7)	3601(5)	71(2)
C(18)	3015(8)	11071(6)	4154(4)	62(2)
C(19)	3852(9)	10122(7)	3843(5)	75(2)
C(20)	3818(8)	9464(6)	2937(5)	67(2)
C(21)	5586(6)	5928(6)	8160(4)	52(2)
C(22)	5138(9)	4040(8)	7290(5)	76(2)
C(23)	5399(9)	3643(7)	7981(6)	76(2)
C(24)	5767(8)	4431(7)	8807(5)	69(2)
C(25)	5864(6)	5605(6)	8882(4)	52(2)
C(26)	5802(6)	7201(6)	8451(4)	49(2)
C(27)	6166(7)	7559(6)	9334(4)	48(2)
C(28)	6408(7)	8757(6)	10032(4)	52(2)
C(29)	7533(7)	7741(6)	10930(4)	54(2)
C(30)	6474(7)	6728(6)	10504(4)	55(2)
C(31)	7233(8)	9958(6)	11483(4)	65(2)
C(32)	8427(10)	10740(7)	11513(5)	87(3)
C(33)	8380(9)	10184(7)	12171(5)	78(2)
C(34)	9006(7)	7443(6)	10604(5)	64(2)
C(35)	5609(6)	7899(6)	7892(4)	49(2)
C(36)	6435(7)	8917(6)	7997(5)	62(2)
C(37)	6170(8)	9578(6)	7484(5)	66(2)
C(38)	5054(8)	9268(7)	6884(4)	57(2)
C(39)	4253(8)	8265(7)	6739(4)	62(2)
C(40)	4512(7)	7591(6)	7243(4)	57(2)
C(41)	450(6)	8270(6)	6292(5)	57(2)
C(42)	64(9)	10131(9)	7121(6)	92(3)

C(43)	254(9)	10515(8)	6433(7)	88(3)
C(44)	565(8)	9732(7)	5628(5)	72(2)
C(45)	687(7)	8585(7)	5561(5)	59(2)
C(46)	604(6)	6999(7)	6011(4)	58(2)
C(47)	914(6)	6657(6)	5134(4)	53(2)
C(48)	1088(7)	5460(7)	4467(4)	58(2)
C(49)	2132(7)	6486(6)	3549(4)	55(2)
C(50)	1170(7)	7477(6)	3961(4)	59(2)
C(51)	1900(8)	4282(7)	3051(5)	70(2)
C(52)	756(12)	3406(9)	2572(6)	104(3)
C(53)	1654(11)	3987(8)	2101(5)	98(3)
C(54)	3658(8)	6818(8)	3878(6)	79(2)
C(55)	468(6)	6309(6)	6583(4)	57(2)
C(56)	1320(7)	5393(7)	6514(5)	64(2)
C(57)	1140(8)	4721(7)	7017(5)	68(2)
C(58)	106(9)	4950(8)	7622(5)	70(2)
C(59)	-746(8)	5875(8)	7715(5)	73(2)
C(60)	-564(7)	6568(7)	7218(4)	60(2)
C(61)	7319(6)	6558(6)	3410(4)	51(2)
C(62)	7332(8)	8464(8)	3511(6)	73(2)
C(63)	7243(8)	8859(7)	4421(5)	71(2)
C(64)	7181(7)	8088(6)	4848(5)	59(2)
C(65)	7209(6)	6900(6)	4314(4)	48(2)
C(66)	7323(7)	5319(6)	3047(4)	55(2)
C(67)	7220(7)	4967(6)	3750(4)	52(2)
C(68)	7314(7)	3788(7)	3824(4)	56(2)
C(69)	6304(6)	4683(6)	5271(4)	52(2)
C(70)	7057(7)	5842(6)	5386(4)	54(2)
C(71)	7187(7)	2650(6)	4755(4)	59(2)
C(72)	8594(9)	2202(7)	4767(6)	80(2)
C(73)	7825(10)	2666(8)	5592(6)	84(2)
C(74)	4747(7)	4639(7)	5044(5)	72(2)

C(75)	7429(8)	4579(6)	2102(4)	59(2)
C(76)	6651(9)	3514(7)	1707(5)	71(2)
C(77)	6872(9)	2797(7)	847(5)	77(2)
C(78)	7815(9)	3178(7)	379(4)	69(2)
C(79)	8561(9)	4217(7)	732(5)	74(2)
C(80)	8367(8)	4937(6)	1586(4)	63(2)
Cl(01)	3045(3)	11885(2)	5266(1)	93(1)
Cl(02)	4685(3)	10170(2)	6283(1)	98(1)
Cl(03)	8100(3)	2264(2)	-718(1)	103(1)
Cl(04)	-200(3)	4067(2)	8219(2)	103(1)
N(1)	2891(7)	7008(6)	1502(4)	76(2)
N(2)	2559(5)	8372(5)	-63(3)	54(1)
N(3)	2431(6)	10554(5)	-181(3)	58(1)
N(4)	5237(6)	5150(6)	7352(3)	63(2)
N(5)	6246(5)	6603(5)	9589(3)	51(1)
N(6)	7041(6)	8805(4)	10786(3)	52(1)
N(7)	140(6)	9025(7)	7089(4)	74(2)
N(8)	975(5)	7622(5)	4871(4)	56(1)
N(9)	1583(6)	5426(5)	3682(3)	56(1)
N(10)	7372(6)	7338(6)	2994(4)	65(2)
N(11)	7132(5)	5928(5)	4522(3)	49(1)
N(12)	7051(5)	3738(5)	4626(3)	51(1)
O(1)	3294(6)	11398(5)	1227(3)	82(2)
O(2)	6008(5)	9626(4)	9901(3)	68(1)
O(3)	783(6)	4578(5)	4620(3)	81(2)
O(4)	7650(6)	2929(5)	3214(3)	80(2)

表3 10之鍵長[Å]和角度[°]

C(1)-N(1)	1.348(9)
C(1)-C(5)	1.398(9)
C(1)-C(6)	1.445(10)
C(2)-N(1)	1.341(11)
C(2)-C(3)	1.377(13)
C(3)-C(4)	1.370(12)
C(4)-C(5)	1.374(10)
C(5)-N(2)	1.374(8)
C(6)-C(7)	1.388(9)
C(6)-C(15)	1.463(9)
C(7)-N(2)	1.384(8)
C(7)-C(8)	1.473(10)
C(8)-O(1)	1.228(8)
C(8)-N(3)	1.354(9)
C(9)-N(3)	1.468(9)
C(9)-C(10)	1.491(10)
C(9)-C(14)	1.507(10)
C(10)-N(2)	1.440(8)
C(11)-C(12)	1.420(14)
C(11)-N(3)	1.444(10)
C(11)-C(13)	1.461(12)
C(12)-C(13)	1.449(14)
C(15)-C(20)	1.366(9)
C(15)-C(16)	1.376(10)
C(16)-C(17)	1.387(10)
C(17)-C(18)	1.347(10)
C(18)-C(19)	1.378(11)
C(18)-Cl(01)	1.723(7)
C(19)-C(20)	1.401(10)
C(21)-N(4)	1.342(8)

C(21)-C(25)	1.392(9)
C(21)-C(26)	1.457(9)
C(22)-N(4)	1.322(10)
C(22)-C(23)	1.400(12)
C(23)-C(24)	1.370(11)
C(24)-C(25)	1.394(10)
C(25)-N(5)	1.370(8)
C(26)-C(27)	1.377(9)
C(26)-C(35)	1.469(9)
C(27)-N(5)	1.376(8)
C(27)-C(28)	1.499(9)
C(28)-O(2)	1.228(8)
C(28)-N(6)	1.337(8)
C(29)-N(6)	1.492(8)
C(29)-C(30)	1.507(9)
C(29)-C(34)	1.519(9)
C(30)-N(5)	1.455(8)
C(31)-C(32)	1.442(11)
C(31)-N(6)	1.456(8)
C(31)-C(33)	1.488(11)
C(32)-C(33)	1.463(11)
C(35)-C(36)	1.397(9)
C(35)-C(40)	1.405(9)
C(36)-C(37)	1.380(10)
C(37)-C(38)	1.369(10)
C(38)-C(39)	1.357(10)
C(38)-Cl(02)	1.758(7)
C(39)-C(40)	1.380(10)
C(41)-N(7)	1.341(9)
C(41)-C(45)	1.398(10)
C(41)-C(46)	1.466(10)
C(42)-N(7)	1.337(11)

C(42)-C(43)	1.376(13)
C(43)-C(44)	1.364(11)
C(44)-C(45)	1.375(11)
C(45)-N(8)	1.345(9)
C(46)-C(47)	1.380(9)
C(46)-C(55)	1.470(10)
C(47)-N(8)	1.391(8)
C(47)-C(48)	1.492(10)
C(48)-O(3)	1.216(8)
C(48)-N(9)	1.361(8)
C(49)-N(9)	1.466(8)
C(49)-C(50)	1.510(10)
C(49)-C(54)	1.519(10)
C(50)-N(8)	1.447(8)
C(51)-N(9)	1.452(9)
C(51)-C(53)	1.469(11)
C(51)-C(52)	1.483(12)
C(52)-C(53)	1.482(13)
C(55)-C(56)	1.379(10)
C(55)-C(60)	1.403(9)
C(56)-C(57)	1.361(10)
C(57)-C(58)	1.372(10)
C(58)-C(59)	1.381(11)
C(58)-Cl(04)	1.716(8)
C(59)-C(60)	1.377(11)
C(61)-N(10)	1.354(8)
C(61)-C(65)	1.387(9)
C(61)-C(66)	1.413(10)
C(62)-N(10)	1.330(9)
C(62)-C(63)	1.390(11)
C(63)-C(64)	1.358(10)
C(64)-C(65)	1.398(10)

C(65)-N(11)	1.347(8)
C(66)-C(67)	1.366(9)
C(66)-C(75)	1.485(9)
C(67)-N(11)	1.385(8)
C(67)-C(68)	1.492(10)
C(68)-O(4)	1.216(8)
C(68)-N(12)	1.360(8)
C(69)-N(12)	1.472(8)
C(69)-C(70)	1.507(9)
C(69)-C(74)	1.509(10)
C(70)-N(11)	1.452(8)
C(71)-N(12)	1.428(8)
C(71)-C(72)	1.466(10)
C(71)-C(73)	1.474(11)
C(72)-C(73)	1.481(11)
C(75)-C(76)	1.396(10)
C(75)-C(80)	1.401(10)
C(76)-C(77)	1.386(10)
C(77)-C(78)	1.362(11)
C(78)-C(79)	1.351(11)
C(78)-Cl(03)	1.766(7)
C(79)-C(80)	1.374(10)
N(1)-C(1)-C(5)	123.1(7)
N(1)-C(1)-C(6)	128.6(6)
C(5)-C(1)-C(6)	108.3(6)
N(1)-C(2)-C(3)	125.5(8)
C(4)-C(3)-C(2)	121.4(8)
C(3)-C(4)-C(5)	114.1(8)
N(2)-C(5)-C(4)	130.0(7)
N(2)-C(5)-C(1)	107.6(6)
C(4)-C(5)-C(1)	122.3(7)
C(7)-C(6)-C(1)	105.2(6)

C(7)-C(6)-C(15)	130.1(6)
C(1)-C(6)-C(15)	124.6(6)
N(2)-C(7)-C(6)	109.8(6)
N(2)-C(7)-C(8)	118.2(6)
C(6)-C(7)-C(8)	131.8(6)
O(1)-C(8)-N(3)	122.7(6)
O(1)-C(8)-C(7)	121.0(6)
N(3)-C(8)-C(7)	116.3(6)
N(3)-C(9)-C(10)	108.8(5)
N(3)-C(9)-C(14)	112.5(6)
C(10)-C(9)-C(14)	113.7(6)
N(2)-C(10)-C(9)	109.1(5)
C(12)-C(11)-N(3)	119.5(9)
C(12)-C(11)-C(13)	60.4(7)
N(3)-C(11)-C(13)	121.1(8)
C(11)-C(12)-C(13)	61.2(7)
C(12)-C(13)-C(11)	58.4(7)
C(20)-C(15)-C(16)	117.4(6)
C(20)-C(15)-C(6)	121.6(6)
C(16)-C(15)-C(6)	120.9(6)
C(15)-C(16)-C(17)	122.6(7)
C(18)-C(17)-C(16)	118.9(7)
C(17)-C(18)-C(19)	120.8(6)
C(17)-C(18)-Cl(01)	119.6(6)
C(19)-C(18)-Cl(01)	119.6(6)
C(18)-C(19)-C(20)	119.2(7)
C(15)-C(20)-C(19)	121.1(7)
N(4)-C(21)-C(25)	123.4(6)
N(4)-C(21)-C(26)	128.9(6)
C(25)-C(21)-C(26)	107.7(5)
N(4)-C(22)-C(23)	125.3(7)
C(24)-C(23)-C(22)	120.2(7)

C(23)-C(24)-C(25)	115.1(7)
N(5)-C(25)-C(21)	108.1(6)
N(5)-C(25)-C(24)	130.6(7)
C(21)-C(25)-C(24)	121.2(6)
C(27)-C(26)-C(21)	104.9(5)
C(27)-C(26)-C(35)	129.9(6)
C(21)-C(26)-C(35)	125.2(6)
N(5)-C(27)-C(26)	110.5(6)
N(5)-C(27)-C(28)	117.6(5)
C(26)-C(27)-C(28)	131.8(6)
O(2)-C(28)-N(6)	123.5(6)
O(2)-C(28)-C(27)	120.1(6)
N(6)-C(28)-C(27)	116.4(6)
N(6)-C(29)-C(30)	109.1(5)
N(6)-C(29)-C(34)	112.2(5)
C(30)-C(29)-C(34)	111.8(6)
N(5)-C(30)-C(29)	108.1(5)
C(32)-C(31)-N(6)	121.3(6)
C(32)-C(31)-C(33)	59.9(6)
N(6)-C(31)-C(33)	120.0(6)
C(31)-C(32)-C(33)	61.6(6)
C(32)-C(33)-C(31)	58.5(5)
C(36)-C(35)-C(40)	116.6(6)
C(36)-C(35)-C(26)	122.9(6)
C(40)-C(35)-C(26)	120.3(6)
C(37)-C(36)-C(35)	120.9(6)
C(38)-C(37)-C(36)	120.3(7)
C(39)-C(38)-C(37)	120.7(6)
C(39)-C(38)-Cl(02)	120.0(6)
C(37)-C(38)-Cl(02)	119.3(6)
C(38)-C(39)-C(40)	119.5(6)
C(39)-C(40)-C(35)	121.8(7)

N(7)-C(41)-C(45)	124.5(7)
N(7)-C(41)-C(46)	128.4(7)
C(45)-C(41)-C(46)	107.1(6)
N(7)-C(42)-C(43)	126.3(8)
C(44)-C(43)-C(42)	119.6(8)
C(43)-C(44)-C(45)	116.6(8)
N(8)-C(45)-C(44)	130.9(7)
N(8)-C(45)-C(41)	109.3(6)
C(44)-C(45)-C(41)	119.8(7)
C(47)-C(46)-C(41)	104.4(6)
C(47)-C(46)-C(55)	130.5(7)
C(41)-C(46)-C(55)	125.0(6)
C(46)-C(47)-N(8)	110.6(6)
C(46)-C(47)-C(48)	130.1(7)
N(8)-C(47)-C(48)	119.2(6)
O(3)-C(48)-N(9)	122.8(6)
O(3)-C(48)-C(47)	121.4(6)
N(9)-C(48)-C(47)	115.7(6)
N(9)-C(49)-C(50)	109.4(5)
N(9)-C(49)-C(54)	112.8(6)
C(50)-C(49)-C(54)	112.3(6)
N(8)-C(50)-C(49)	109.7(6)
N(9)-C(51)-C(53)	121.3(7)
N(9)-C(51)-C(52)	121.1(7)
C(53)-C(51)-C(52)	60.3(6)
C(53)-C(52)-C(51)	59.4(6)
C(51)-C(53)-C(52)	60.3(6)
C(56)-C(55)-C(60)	118.0(7)
C(56)-C(55)-C(46)	122.2(6)
C(60)-C(55)-C(46)	119.8(6)
C(57)-C(56)-C(55)	121.7(6)
C(56)-C(57)-C(58)	120.5(8)

C(57)-C(58)-C(59)	119.0(7)
C(57)-C(58)-Cl(04)	121.2(7)
C(59)-C(58)-Cl(04)	119.7(6)
C(60)-C(59)-C(58)	121.1(6)
C(59)-C(60)-C(55)	119.7(7)
N(10)-C(61)-C(65)	122.6(6)
N(10)-C(61)-C(66)	129.0(6)
C(65)-C(61)-C(66)	108.4(6)
N(10)-C(62)-C(63)	124.3(7)
C(64)-C(63)-C(62)	120.8(7)
C(63)-C(64)-C(65)	115.7(6)
N(11)-C(65)-C(61)	108.6(6)
N(11)-C(65)-C(64)	130.5(6)
C(61)-C(65)-C(64)	121.0(6)
C(67)-C(66)-C(61)	105.0(6)
C(67)-C(66)-C(75)	128.4(6)
C(61)-C(66)-C(75)	126.6(6)
C(66)-C(67)-N(11)	110.6(6)
C(66)-C(67)-C(68)	131.7(6)
N(11)-C(67)-C(68)	117.5(5)
O(4)-C(68)-N(12)	121.6(6)
O(4)-C(68)-C(67)	122.4(6)
N(12)-C(68)-C(67)	116.0(6)
N(12)-C(69)-C(70)	108.4(5)
N(12)-C(69)-C(74)	113.0(6)
C(70)-C(69)-C(74)	113.7(6)
N(11)-C(70)-C(69)	107.7(5)
N(12)-C(71)-C(72)	119.1(6)
N(12)-C(71)-C(73)	118.8(6)
C(72)-C(71)-C(73)	60.5(5)
C(71)-C(72)-C(73)	60.0(5)
C(71)-C(73)-C(72)	59.5(5)

C(76)-C(75)-C(80)	118.0(6)
C(76)-C(75)-C(66)	122.5(6)
C(80)-C(75)-C(66)	119.5(7)
C(77)-C(76)-C(75)	120.8(7)
C(78)-C(77)-C(76)	118.7(7)
C(79)-C(78)-C(77)	122.2(7)
C(79)-C(78)-Cl(03)	119.1(6)
C(77)-C(78)-Cl(03)	118.7(7)
C(78)-C(79)-C(80)	120.1(7)
C(79)-C(80)-C(75)	120.1(7)
C(2)-N(1)-C(1)	113.6(7)
C(5)-N(2)-C(7)	109.1(5)
C(5)-N(2)-C(10)	128.9(6)
C(7)-N(2)-C(10)	121.7(6)
C(8)-N(3)-C(11)	118.0(6)
C(8)-N(3)-C(9)	121.1(6)
C(11)-N(3)-C(9)	119.7(6)
C(22)-N(4)-C(21)	114.9(6)
C(25)-N(5)-C(27)	108.8(5)
C(25)-N(5)-C(30)	128.2(5)
C(27)-N(5)-C(30)	122.3(5)
C(28)-N(6)-C(31)	117.0(5)
C(28)-N(6)-C(29)	122.8(5)
C(31)-N(6)-C(29)	120.2(5)
C(42)-N(7)-C(41)	113.1(7)
C(45)-N(8)-C(47)	108.6(5)
C(45)-N(8)-C(50)	130.0(6)
C(47)-N(8)-C(50)	121.1(5)
C(48)-N(9)-C(51)	117.2(5)
C(48)-N(9)-C(49)	122.0(5)
C(51)-N(9)-C(49)	118.9(5)
C(62)-N(10)-C(61)	115.6(6)

C(65)-N(11)-C(67)	107.5(5)
C(65)-N(11)-C(70)	128.8(5)
C(67)-N(11)-C(70)	123.6(5)
C(68)-N(12)-C(71)	119.0(6)
C(68)-N(12)-C(69)	119.9(5)
C(71)-N(12)-C(69)	119.4(5)

用於產生等效原子的對稱性變換。

表 4

10 之各向異性位移參數 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

各向異性位移因子指數採用形式：

$$-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	63(4)	55(5)	47(4)	19(4)	17(3)	8(3)
C(2)	129(8)	59(7)	96(7)	36(6)	44(6)	11(5)
C(3)	111(7)	48(5)	98(7)	14(5)	37(5)	3(4)
C(4)	83(5)	47(5)	72(5)	7(5)	17(4)	8(4)
C(5)	55(4)	46(5)	60(5)	16(4)	17(3)	12(3)
C(6)	56(4)	56(5)	46(4)	19(4)	9(3)	8(3)
C(7)	67(4)	52(5)	36(4)	13(4)	6(3)	5(3)
C(8)	70(5)	56(5)	54(5)	23(4)	13(4)	11(4)
C(9)	66(5)	78(5)	37(4)	23(4)	0(3)	10(4)
C(10)	71(5)	79(6)	41(4)	10(4)	16(3)	14(4)
C(11)	105(7)	91(7)	81(6)	42(5)	-5(5)	-3(5)
C(12)	110(8)	150(11)	192(13)	114(10)	-43(8)	-37(8)
C(13)	170(10)	103(8)	99(8)	71(6)	-11(7)	-24(7)
C(14)	65(5)	87(6)	77(5)	28(4)	2(4)	11(4)
C(15)	66(4)	59(5)	42(4)	23(4)	6(3)	8(3)
C(16)	81(5)	81(6)	40(4)	15(4)	5(3)	15(4)
C(17)	89(5)	72(5)	51(5)	20(4)	12(4)	19(4)
C(18)	90(5)	57(5)	38(4)	19(4)	3(4)	-14(4)
C(19)	101(6)	73(6)	61(5)	40(5)	-10(4)	1(5)
C(20)	89(5)	59(5)	53(5)	20(4)	-1(4)	7(4)
C(21)	49(4)	67(5)	38(4)	15(4)	16(3)	4(3)
C(22)	93(6)	57(6)	57(5)	-3(4)	10(4)	-11(4)
C(23)	96(6)	46(5)	68(5)	2(4)	14(4)	-15(4)
C(24)	76(5)	60(5)	63(5)	13(4)	13(4)	-3(4)
C(25)	48(4)	46(5)	53(4)	8(4)	10(3)	0(3)
C(26)	52(4)	54(4)	42(4)	18(3)	11(3)	4(3)

C(27)	59(4)	52(4)	42(4)	26(3)	6(3)	6(3)
C(28)	64(4)	55(5)	37(4)	15(4)	3(3)	5(3)
C(29)	70(4)	55(4)	39(4)	23(3)	2(3)	0(3)
C(30)	62(4)	61(4)	47(4)	27(3)	10(3)	4(3)
C(31)	84(5)	47(4)	50(4)	2(4)	7(4)	-1(4)
C(32)	137(8)	57(5)	55(5)	4(4)	21(5)	-3(5)
C(33)	115(7)	65(5)	47(4)	13(4)	-6(4)	1(4)
C(34)	60(4)	60(5)	78(5)	34(4)	0(4)	4(3)
C(35)	47(4)	54(4)	43(4)	15(3)	13(3)	10(3)
C(36)	50(4)	73(5)	61(5)	25(4)	-6(3)	-3(3)
C(37)	77(5)	58(5)	71(5)	35(4)	1(4)	3(4)
C(38)	62(4)	76(5)	41(4)	27(4)	14(3)	20(4)
C(39)	64(4)	89(6)	32(4)	22(4)	0(3)	10(4)
C(40)	56(4)	68(5)	39(4)	10(4)	1(3)	-6(3)
C(41)	50(4)	65(5)	49(5)	12(4)	1(3)	-2(3)
C(42)	89(6)	81(8)	85(7)	4(6)	6(5)	12(5)
C(43)	91(6)	65(6)	99(7)	21(6)	6(5)	8(4)
C(44)	75(5)	67(6)	68(5)	18(5)	12(4)	4(4)
C(45)	58(4)	59(5)	57(5)	17(4)	5(3)	-2(3)
C(46)	48(4)	80(6)	40(4)	16(4)	2(3)	-6(3)
C(47)	53(4)	60(5)	44(4)	17(4)	5(3)	-7(3)
C(48)	65(5)	62(5)	48(4)	22(4)	6(3)	-10(3)
C(49)	59(4)	68(5)	43(4)	24(4)	9(3)	4(3)
C(50)	60(4)	69(5)	49(4)	22(4)	8(3)	-2(3)
C(51)	86(5)	64(5)	56(5)	17(4)	6(4)	-6(4)
C(52)	126(8)	90(7)	90(7)	25(6)	-1(6)	5(6)
C(53)	144(8)	84(6)	56(5)	11(5)	29(5)	7(6)
C(54)	61(5)	94(6)	92(6)	46(5)	-2(4)	-2(4)
C(55)	48(4)	75(5)	42(4)	16(4)	2(3)	-2(4)
C(56)	52(4)	86(5)	56(4)	30(4)	12(3)	-3(4)
C(57)	68(5)	82(5)	54(4)	25(4)	10(4)	2(4)
C(58)	78(5)	89(6)	45(4)	28(4)	4(4)	-17(5)

C(59)	53(4)	113(7)	50(5)	27(5)	10(3)	-4(4)
C(60)	53(4)	84(5)	41(4)	22(4)	7(3)	1(3)
C(61)	52(4)	57(5)	52(4)	28(4)	8(3)	3(3)
C(62)	85(5)	73(6)	78(6)	44(5)	19(4)	8(4)
C(63)	86(5)	55(5)	75(6)	24(4)	20(4)	9(4)
C(64)	60(4)	62(5)	54(4)	21(4)	14(3)	3(3)
C(65)	45(4)	60(5)	43(4)	21(4)	13(3)	5(3)
C(66)	72(5)	60(5)	37(4)	21(4)	9(3)	4(3)
C(67)	59(4)	59(5)	41(4)	20(4)	10(3)	2(3)
C(68)	72(5)	65(5)	36(4)	24(4)	9(3)	-2(4)
C(69)	61(4)	60(4)	44(4)	28(3)	19(3)	12(3)
C(70)	62(4)	57(4)	40(4)	16(3)	9(3)	-3(3)
C(71)	70(5)	57(5)	60(5)	34(4)	3(3)	-6(3)
C(72)	89(6)	68(5)	94(6)	42(5)	20(5)	14(4)
C(73)	123(7)	70(6)	69(5)	36(5)	14(5)	12(5)
C(74)	64(5)	74(5)	89(6)	43(5)	17(4)	-5(4)
C(75)	79(5)	54(5)	47(4)	21(4)	11(3)	21(4)
C(76)	94(6)	67(5)	57(5)	27(4)	1(4)	-10(4)
C(77)	119(7)	67(5)	44(5)	18(4)	-6(4)	0(4)
C(78)	121(6)	59(5)	36(4)	23(4)	18(4)	27(5)
C(79)	99(6)	72(6)	62(5)	33(5)	29(4)	26(5)
C(80)	93(5)	57(5)	39(4)	17(4)	18(4)	9(4)
CI(01)	151(2)	75(1)	49(1)	20(1)	-1(1)	-27(1)
CI(02)	132(2)	105(2)	72(1)	48(1)	3(1)	32(1)
CI(03)	170(2)	84(2)	49(1)	13(1)	24(1)	41(1)
CI(04)	129(2)	108(2)	88(2)	55(1)	17(1)	-20(1)
N(1)	95(5)	64(5)	78(4)	33(4)	32(3)	10(3)
N(2)	67(4)	50(4)	41(4)	10(3)	9(2)	11(3)
N(3)	76(4)	60(4)	44(4)	25(3)	2(3)	4(3)
N(4)	74(4)	62(4)	40(4)	4(3)	15(3)	-6(3)
N(5)	58(3)	53(4)	41(3)	17(3)	6(2)	3(3)
N(6)	70(3)	47(3)	39(3)	16(3)	3(3)	3(2)

N(7)	73(4)	84(5)	53(4)	11(4)	4(3)	5(3)
N(8)	64(3)	51(4)	52(4)	18(3)	11(3)	-5(3)
N(9)	75(4)	48(4)	46(3)	17(3)	16(3)	-5(3)
N(10)	78(4)	63(5)	60(4)	27(4)	16(3)	10(3)
N(11)	61(3)	53(4)	33(3)	17(3)	10(2)	-5(2)
N(12)	64(3)	54(4)	42(3)	26(3)	11(2)	2(3)
O(1)	125(5)	54(3)	58(3)	13(3)	-2(3)	3(3)
O(2)	92(3)	54(3)	56(3)	18(3)	-4(2)	16(3)
O(3)	120(4)	61(3)	63(3)	26(3)	13(3)	-30(3)
O(4)	137(5)	57(3)	45(3)	16(3)	28(3)	13(3)

表 5
10 之氫坐標($\times 10^4$)和各向同性位移參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

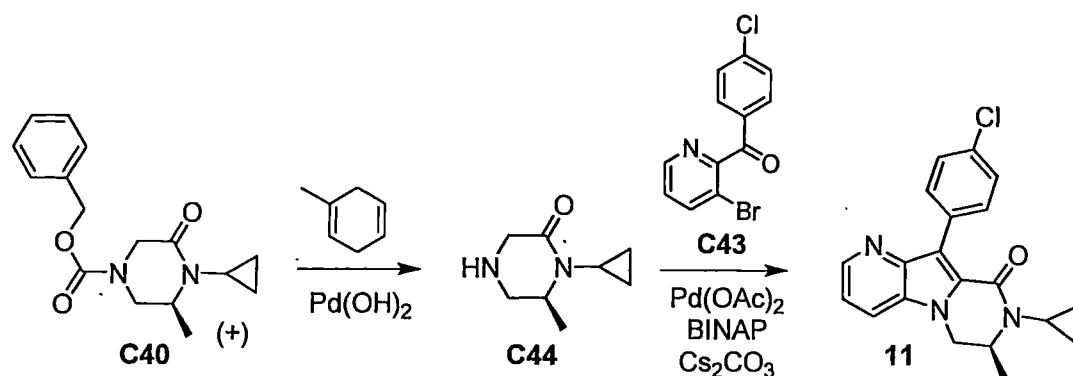
	x	y	z	U(eq)
H(076)	2885	5316	1235	110
H(085)	2602	4656	-246	106
H(053)	2411	5961	-988	85
H(088)	1790	9639	-1421	72
H(05A)	1944	7764	-1330	80
H(05B)	3392	8500	-1136	80
H(062)	1786	12231	71	108
H(1A)	4607	11770	-413	166
H(1B)	3917	13055	-86	166
H(09A)	2960	11081	-1612	139
H(09B)	2268	12369	-1284	139
H(08C)	21	9305	-168	115
H(08D)	-295	8798	-1188	115
H(08E)	-270	10159	-669	115
H(070)	1562	10904	2328	83
H(079)	1600	12005	3814	85
H(066)	4432	9920	4228	90

H(052)	4383	8824	2724	80
H(077)	4873	3477	6742	91
H(060)	5323	2842	7880	91
H(064)	5939	4199	9283	82
H(017)	7563	7907	11565	64
H(04A)	6827	6010	10538	65
H(04B)	5593	6879	10805	65
H(059)	6358	10347	11693	78
H(08F)	8274	11575	11709	105
H(08G)	9104	10468	11055	105
H(07D)	8184	10671	12770	93
H(07E)	9016	9561	12116	93
H(06A)	8994	7234	9977	96
H(06B)	9309	6794	10751	96
H(06C)	9645	8114	10877	96
H(063)	7174	9152	8418	74
H(073)	6751	10237	7547	79
H(083)	3535	8034	6304	74
H(041)	3946	6915	7150	68
H(098)	-137	10695	7660	110
H(092)	170	11304	6517	105
H(074)	690	9962	5148	86
H(049)	2100	6318	2914	66
H(03A)	1578	8201	3929	71
H(03B)	265	7303	3641	71
H(057)	2736	3945	3210	84
H(09F)	895	2585	2471	125
H(09G)	-210	3637	2670	125
H(09H)	2339	3519	1710	118
H(09I)	1234	4570	1909	118
H(07A)	3720	7022	4505	118
H(07B)	3987	7478	3735	118

H(07C)	4229	6163	3602	118
H(065)	2036	5229	6114	77
H(097)	1723	4102	6950	81
H(081)	-1454	6032	8120	87
H(036)	-1123	7206	7302	72
H(067)	7365	9023	3247	88
H(095)	7226	9661	4742	86
H(038)	7124	8334	5456	70
H(056)	6394	4573	5836	62
H(02A)	6546	6486	5775	65
H(02B)	7998	5879	5642	65
H(082)	6421	2053	4493	71
H(08A)	9395	2673	4696	95
H(08B)	8685	1359	4509	95
H(07F)	7444	2107	5837	101
H(07G)	8155	3421	6024	101
H(09C)	4617	4742	4491	108
H(09D)	4308	5254	5496	108
H(09E)	4327	3891	5000	108
H(080)	5976	3283	2024	86
H(099)	6387	2070	594	93
H(096)	9207	4445	396	89
H(072)	8860	5663	1822	76

實施例 11

(7S)-10-(4- 氯 苯 基)-8- 環 丙 基 -7- 甲 基 -7,8- 二 氫 吡 啶 并
[2',3':4,5]吡 咯 并 [1,2-a]吡 嘧 啶 -9(6H)-酮 (11)



步驟 1. (6S)-1-環丙基-6-甲基哌啶-2-酮(C44)的合成。

將 1-甲基環己-1,4-二烯(1 mL)加至 C40 (255 mg, 0.884 mmol)在乙醇(4 mL)中之溶液，及將混合物加熱至 50℃。將氫氧化鈣/碳(25 mg, 0.18 mmol)一次全部添加，並在 70℃下繼續加熱 3 小時。將反應混合物通過矽藻土過濾，及將濾餅用乙醇洗滌三次；將合併之濾液在真空中濃縮以提供呈油狀物之產物。產量：150 mg，呈現定量。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46-3.57 (m, 3H), 3.19 (dd, J=13.0, 4.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, J=13.1, 5.9 Hz, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.03-1.12 (m, 1H), 0.67-0.79 (m, 2H), 0.55-0.64 (m, 1H)。

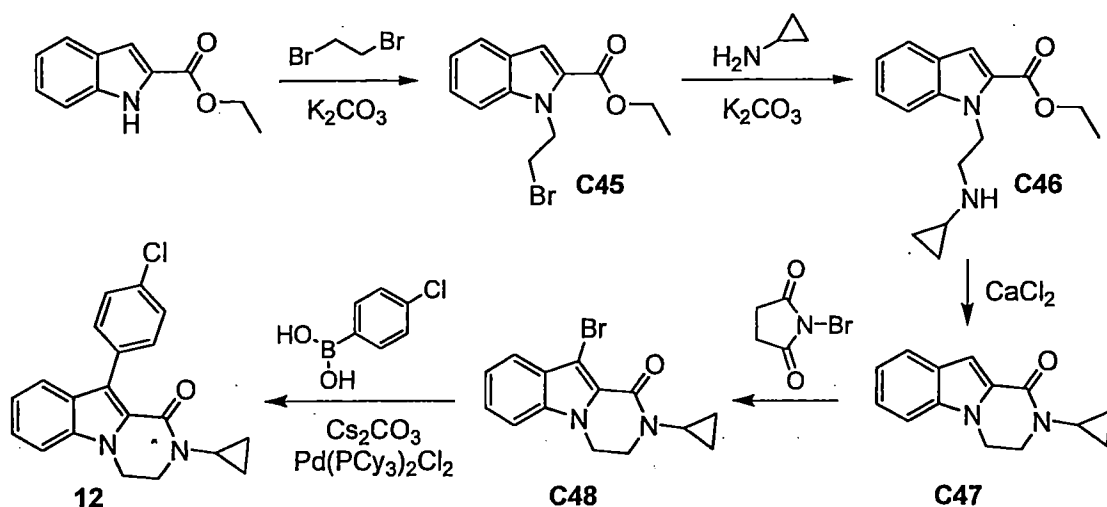
步驟 2. (7S)-10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7-甲基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(11)的合成。

根據實施例 9 中 9 之合成的一般程序使化合物 C44 與 C43 反應；獲得呈白色固體之產物。產量：123 mg, 0.350 mmol, 39%。LCMS m/z 352.2, 354.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (dd, J=4.6, 1.4 Hz, 1H),

7.78 (br d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J=8.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.29 (dd, ABX 圖案之一半, $J=12.1, 4.0$ Hz, 1H), 4.23 (dd, ABX 圖案之一半, $J=12.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.39 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.09-1.18 (m, 1H), 0.78-0.94 (m, 2H), 0.57-0.65 (m, 1H)。

實施例 12

10-(4-氯苯基)-2-環丙基-3,4-二氫吡啶并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮(12)



步驟 1. 1-(2-溴乙基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(C45)的合成。

將 1H-吲哚-2-甲酸乙酯(4.12 g, 21.8 mmol)、1,2-二溴乙烷(4.51 g, 24.0 mmol)和碳酸鉀(4.51 g, 32.6 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)合併且在 100°C 下加熱 18

小時。將反應混合物在減壓下濃縮以移除 N,N-二甲基甲醯胺，及將殘餘物用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮；矽膠層析(梯度：在石油醚中之 5%至 9%乙酸乙酯)提供呈白色固體之產物。產量：544 mg，1.84 mmol，8%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.46 (br d, half of AB 四重線, J=8.3 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 4.93 (t, J=7.3 Hz, 2H), 4.40 (q, J=7 Hz, 2H), 3.70 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

步驟 2. 1-[2-(環丙胺基)乙基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯 (C46)的合成

將環丙胺(4.2 g, 73.6 mmol)加至 C45 (544 mg, 1.84 mmol)和碳酸鉀(381 mg, 2.76 mmol)在乙腈(15 mL)中之懸浮液，及將反應容器密封並在 60°C 下加熱 18 小時，然後在 80°C 下加熱 4 小時。在真空中移除溶劑之後，將殘餘物用水(5 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在減壓下濃縮以提供呈白色固體之產物。產量：250 mg，0.92 mmol，50%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.16 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.38 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.11 (t, J=6.8 Hz,

2H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.40-0.47 (m, 2H), 0.29-0.35 (m, 2H)。

步驟 3. 2-環丙基-3,4-二氫吡啶并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮 (C47)的合成。

將氯化鈣(41 mg, 0.37 mmol)加至 C46 (100 mg, 0.37 mmol)在甲醇(5 mL)中之溶液，並將反應混合物在 80°C 下攪拌 2 天。將該混合物與得生自 100mg 的 C46 之相同反應混合物合併和在真空中濃縮，提供殘餘物，其然後用水稀釋並用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在減壓下濃縮以提供呈灰白色固體的產物。產量：160 mg, 0.707 mmol, 96%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.10 (dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.26-4.30 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.78-0.84 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H)。

步驟 4. 10-溴-2-環丙基-3,4-二氫吡啶并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮 (C48)的合成。

將 N-溴丁二醯亞胺(180 mg, 1.01 mmol)加至 C47 (200 mg, 0.88 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之 -50°C 溶液。5 分鐘之後，將混合物用水(10 mL)洗滌並用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(10

mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮以提供呈白色固體之產物。產量：200 mg，0.655 mmol，74%。

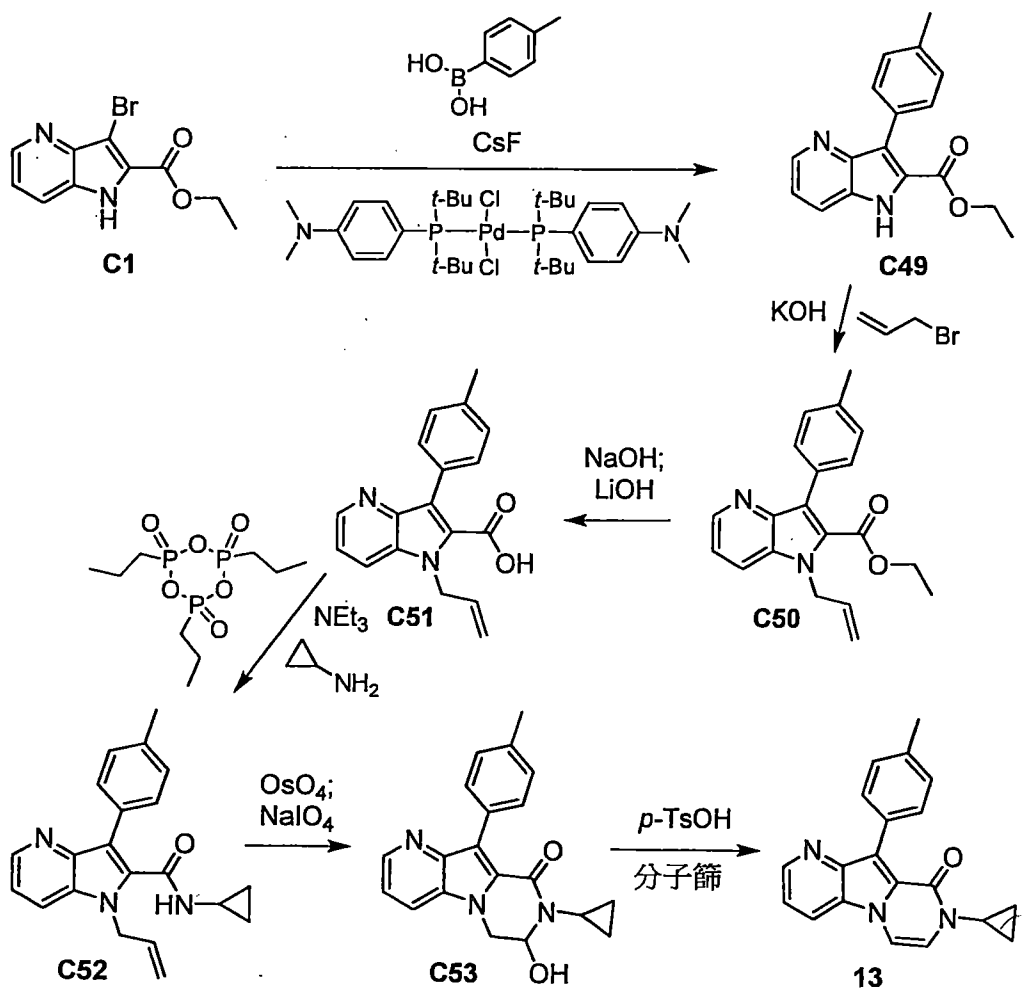
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H, 假設；部分被溶劑峰遮蔽), 4.22-4.27 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 2H)。

步驟 5. 10-(4-氯苯基)-2-環丙基-3,4-二氫吡啶并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮(12)的合成。

將 C48 (100 mg, 0.33 mmol)、(4-氯苯基)硼酸(52 mg, 0.33 mmol)、及碳酸銨(210 mg, 0.644 mmol)在 1,4-二噁烷(4 mL)和水(0.5 mL)中之混合物用氮脫氣 2 分鐘。以一次全部添加二氯雙(三環己基磷)鈀(II)(36 mg, 49 μmol)，及將反應容器密封並在 90°C 下加熱 18 小時。將反應混合物濃縮至乾並藉由製備型薄層層析純化殘餘物；使用逆相 HPLC 進行進一步純化(管柱：Phenomenex Gemini C18, 5 μm ；移動相 A：氨水，pH 10；移動相 B：乙腈；梯度：50%至 70%B)以提供呈白色固體之產物。產量：13.5 mg, 40.1 μmol , 12%。LCMS m/z 336.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.42 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=7.3, 7.3$ Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H), 2.77-2.84 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.71-0.78 (m, 2H)。

實施例 13

8-環丙基-10-(4-甲基苯基)吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(8H)-酮(13)



步驟 1. 3-(4-甲基苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C49)的合成。

經由真空抽空將甲苯(10 mL)脫氣接著氮填充。C1 (138 mg, 0.513 mmol)和(4-甲基苯基)硼酸 (140 mg, 1.03 mmol)之後續添加各自接著相同的脫氣程序。引入氟化鉀

之水溶液(1.0 M, 2.56 mL, 2.56 mmol), 接著添加雙[二-三級丁基(4-二甲胺基苯基)膦]二氯鈾(II)(45.3 mg, 64 μ mol)在 1,2-二氯乙烷中之溶液, 並將反應混合物加熱至 100°C 經 3 小時。在真空中移除去溶劑之後, 經由矽膠層析(溶析液: 在庚烷中之 30%乙酸乙酯)之純化提供呈黃色固體之產物。產量: 137 mg, 0.489 mmol, 95%。LCMS m/z 281.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (br s, 1H), 8.60 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.68 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.59 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟 2. 3-(4-甲基苯基)-1-(丙-2-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C50)的合成。

將粉狀無水氫氧化鉀(109 mg, 1.94 mmol)用二甲亞碲(1.0 mL)處理並在室溫下攪拌 5 分鐘。將此加至 C49(136 mg, 0.485 mmol)在二甲亞碲(1.0 mL)中之溶液, 和額外二甲亞碲(0.5 mL)用於進行完全轉移。然後添加 3-溴丙-1-烯(82 μ L, 0.97 mmol), 並將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘, 隨之藉由添加 1N 鹽酸水溶液將其小心地中和。將所得混合物分溶在水和乙酸乙酯之間; 將有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾, 和在真空中濃縮以提供呈黃色油狀物之產物。產量: 155 mg, 0.484 mmol, 100%。LCMS m/z 321.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (br d, $J=4.5$

Hz, 1H), 7.71 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 5.96-6.07 (m, 1H), 5.14-5.19 (m, 3H), 5.01 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟 3. 3-(4-甲基苯基)-1-(丙-2-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(C51)的合成。

將 C50 (155 mg, 0.484 mmol)、環丙胺(98%, 0.346 mL, 4.83 mmol)和氯化鈣(53.7 mg, 0.484 mmol)在甲醇(5 mL)中之混合物在壓力瓶中在 50°C 下加熱 18 小時，然後在 65°C 下加熱 5 小時。藉由 LCMS，主要成分不是預期的醯胺，而是起始材料之甲酯。將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘餘物溶解在乙醇(5 mL)和水(6 mL)中，用氫氧化鈉水溶液(12 N, 80 μ L, 0.96 mmol)處理，並加熱至 70°C 經 7 小時。將反應混合物濃縮至乾，然後在乙醇、四氫呋喃和水(1 : 1 : 1, 6 mL)之混合物中成漿。添加氫氧化鋰(58 mg, 2.4 mmol)，及使反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。在減壓下除去揮發物之後，將含水殘餘物用 6N 鹽酸水溶液中中和；將此用氯仿和 2-丙醇之 3 : 1 混合物萃取兩次，並將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮以提供呈固體之產物。產量：105 mg, 0.359 mmol, 74%。LCMS m/z 293.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)，特徵峰： δ 8.32 (dd, $J=4.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J=8.1$ Hz,

2H), 7.32 (dd, $J=8.3, 5.0$ Hz, 1H), 7.16 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.97-6.08 (m, 1H), 2.32 (br s, 3H)。

步驟 4. N-環丙基-3-(4-甲基苯基)-1-(丙-2-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺(C52)的合成。

將三乙胺(0.249 mL, 1.80 mmol)和環丙胺(0.124 mL, 1.80 mmol)加入到 C51(105 mg, 0.359 mmol)在乙酸乙酯(4 mL)中之漿料，然後將其用 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物(T3P, 在乙酸乙酯中之~50%溶液, 0.7 mL, 1 mmol)處理。使反應混合物在室溫下攪拌 20 分鐘，隨之藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液猝滅並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，通過½吋矽膠層過濾，和在真空中濃縮。矽膠層析(溶析液：在庚烷中之 40%乙酸乙酯)提供呈白色固體之產物。產量：53 mg, 0.16 mmol, 45%。LCMS m/z 332.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.71 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.48 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.30 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J=8.4, 4.5$ Hz, 1H), 5.99-6.10 (m, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.14-5.19 (m, 3H), 5.04 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.69-0.76 (m, 2H), 0.26-0.32 (m, 2H)。

步驟 5. 8-環丙基-7-羥基-10-(4-甲基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(C53)的合成。

將四氧化鐵(在三級丁醇中之 2.5 重量百分比溶液，0.8 mL，60 μmol)加至 C52 (53 mg，0.16 mmol)在丙酮(5 mL)和水(5 mL)中之溶液，並將反應混合物攪拌 5 分鐘。添加過碘酸鈉(110 mg，0.51 mmol)，且繼續攪拌 2 小時，隨之添加硫代硫酸鈉水溶液。將混合物分溶在二氯甲烷和水之間；以二氯甲烷萃取水層，並將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮。使殘餘物通過矽膠塞，用二氯甲烷和乙酸乙酯溶析，並將溶析液在減壓下濃縮以提供呈淡桃紅色固體之產物，將其直接使用，無需另外純化。產量：22 mg，66 μmol ，41%。LCMS m/z 334.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)，特徵峰： δ 8.42 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.03 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.54 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.25 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 5.48-5.50 (m, 1H), 4.63 (dd, $J=13.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=13, 3$ Hz, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.41 (s, 3H)。

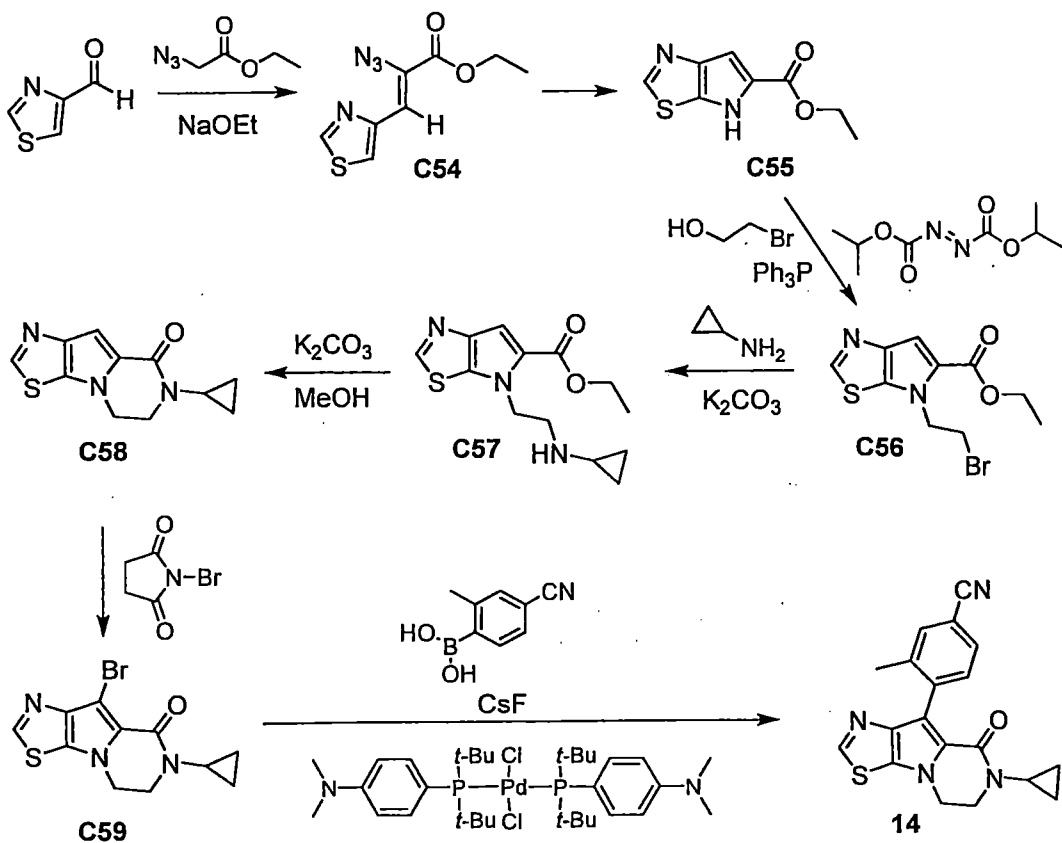
步驟 6. 8-環丙基-10-(4-甲基苯基)吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(8H)-酮(13)的合成。

將粉末分子篩接著對-甲苯磺酸單水化物(13.1 mg，69.0 μmol)加至 C53 (22 mg，66 μmol)在二氯甲烷(2 mL)中之溶液，和使反應混合物攪拌 1 小時。然後將其通過矽藻土過濾，用另外二氯甲烷沖洗，並將合併之濾液在真空中濃縮。經由矽膠層析(溶析液：乙酸乙酯，接著 1：1

乙酸乙酯 / 甲醇)進行純化。將此材料分溶在二氯甲烷和飽和碳酸氫鈉水溶液之間；在減壓下濃縮有機層提供呈螢光黃色固體之產物。產量：16 mg，51 μmol ，77%。LCMS m/z 316.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (dd, $J=4.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=8.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.72 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.30 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H)。

實施例 14

4-(7-環丙基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9-基)-3-甲基苯甲腈(14)



步驟 1. 2-疊氮基-3-(1,3-噻唑-4-基)丙-2-烯酸乙酯 (C54)的合成。

經 1.5 小時將 1,3-噻唑-4-甲醛(9.13 g, 80.7 mmol)和疊氮基乙酸乙酯(20.64 g, 159.8 mmol)在乙醇(120 mL)中之溶液慢慢加至乙氧化鈉[從鈉金屬(7.36 g, 320 mmol)和乙醇(120 mL)製備]之 10°C 溶液。將反應混合物在 10°C 下攪拌另外 1 小時，冷卻至 -40°C，並用氯化銨(8.4 g, 160 mmol)在水(100 mL)中之溶液處理。將所得混合物倒入冰冷卻的水，並經由過濾收集沉澱物以提供呈灰白色固體之產物。產量：3.94 g, 17.6 mmol, 22%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.24 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步驟 2. 4H-吡咯并[3,2-d][1,3]噻唑-5-甲酸乙酯 (C55) 的合成。

將 C54 (2.0 g, 8.9 mmol)在二甲苯(200 mL)中之溶液在回流下加熱 20 分鐘，然後在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在石油醚中之 10%至 30%乙酸乙酯)提供呈白色固體之產物。產量：0.83 g, 4.2 mmol, 47%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步驟 3. 4-(2-溴乙基)-4H-吡咯并[3,2-d][1,3]噻唑-5-甲

酸乙酯(C56)的合成。

使用實施例 3 中 C12 的合成所述之方法將化合物 C55 轉化成產物，除了使用 2-溴乙醇代替(2R)-2-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯之外。在此情況下使用在石油醚中之 5%至 16%乙酸乙酯的梯度進行層析。分離產物，呈白色固體。產量：7.0 g，23 mmol，92%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.84 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.35 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.80 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

步驟 4. 4-[2-(環丙胺基)乙基]-4H-吡咯并[3,2-d][1,3]噻唑-5-甲酸乙酯(C57)的合成。

根據實施例 12 中 C46 的合成所述之方法將化合物 C56 轉化成產物。經由矽膠層析(梯度：在石油醚中之 10%至 50%乙酸乙酯)進行純化，提供呈無色油狀物之產物。產量：6.34 g，22.7 mmol，99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.59 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.16 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.39-0.45 (m, 2H), 0.25-0.30 (m, 2H)。

步驟 5. 7-環丙基-6,7-二氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-8(5H)-酮(C58)的合成。

將碳酸鉀(3.13 g，22.6 mmol)加至 C57 (6.34 g，22.7

mmol)在甲醇(200 mL)中之溶液，並將反應混合物在 35°C 下攪拌 18 小時。已在真空中濃縮混合物之後，將殘餘物用二氯甲烷(3 × 300 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在減壓下濃縮。矽膠層析(梯度：在石油醚中之 50%至 80%乙酸乙酯)提供呈黃色固體之產物。產量：3.5 g，15 mmol，66%。LCMS m/z 233.8 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H)。

步驟 6. 9-溴-7-環丙基-6,7-二氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]-吡咯并[1,2-a]吡啶-8(5H)-酮(C59)的合成。

將 N-溴丁二醯亞胺(420 mg, 2.36 mmol)加至 C58 (500 mg, 2.14 mmol)在二氯甲烷(21 mL)中之 0°C 溶液。在 0°C 下 20 分鐘之後，將反應混合物用水處理，並將該等層分離。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮以提供呈淺褐色固體之產物。產量：670 mg，2.1 mmol，98%。LCMS m/z 312.0, 314.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 4.17-4.21 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.93-0.99 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H)。

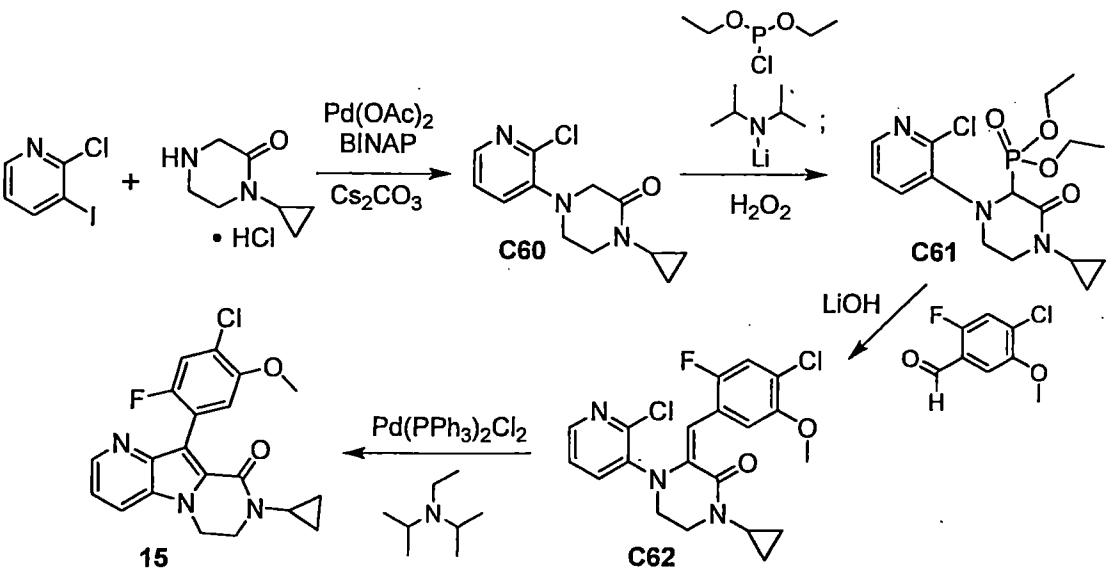
步驟 7. 4-(7-環丙基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫[1,3]噻唑

并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9-基)-3-甲基苯甲腈(14)的合成。

使用實施例 13 中 C49 的合成所述之方法使化合物 C59 與(4-氰基-2-甲基苯基)硼酸反應，除了使反應進行 48 小時之外。在此情況下，用乙酸乙酯作為溶析液進行矽膠層析；將從層析分離的材料在乙醚中漿化 30 分鐘，然後藉過濾收集以提供呈固體之產物。產量：3.0 mg，8.6 μmol ，11%。LCMS m/z 349.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.31 (br s, 3H), 0.88-0.95 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H)。

實施例 15

10-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮(15)



步驟 1. 4-(2-氯吡啶-3-基)-1-環丙基哌啶-2-酮(C60)的合成

將 1,1'-聯二萘-2,2'-二基雙(二苯膦)(BINAP, 2.5 g, 4.0 mmol)和乙酸鈮(II)(1.0 g, 4.5 mmol)加至 1-環丙基哌啶-2-酮鹽酸鹽(12.6 g, 71.3 mmol)、2-氯-3-碘吡啶(20.5 g, 85.6 mmol)和碳酸銨(139 g, 427 mmol)在甲苯(500 mL)中之混合物。用氮氣脫氣幾次之後，將反應混合物在室溫下攪拌 20 分鐘及然後在 120°C 下經 18 小時。將混合物過濾並將濾餅用乙酸乙酯(2 × 200 mL)洗滌；將合併之濾液在真空中濃縮並藉由層析(梯度：在石油醚中之 50% 至 100%乙酸乙酯)在矽膠上純化以提供呈棕色固體之產物。產量：7.3 g, 29.0 mmol, 41%。LCMS m/z 251.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.46-3.52 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H)。

步驟 2. [1-(2-氯吡啶-3-基)-4-環丙基-3-側氧哌啶-2-基]膦酸二乙酯(C61)的合成。

將正丁基鋰(在己烷中之 2.5 M, 8.4 mL, 21 mmol)加至二異丙基胺(2.94 mL, 21.0 mmol)在四氫呋喃(40 mL)中之 -78°C 溶液。此混合物已攪拌 10 分鐘之後，滴加 C60(2.52 g, 10.0 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液，及在 -78°C 下繼續攪拌另外 10 分鐘。然後添加氯亞磷酸二乙

酯(3.16 mL, 22.0 mmol), 及將反應混合物在 -78°C 下維持 30 分鐘, 隨之將其加溫至室溫, 用檸檬酸水溶液(10%溶液, 20 mL)處理並冷卻至 0°C 。添加過氧化氫(在水中之 30%, 3.4 mL, 30 mmol), 並將反應混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後將亞硫酸鈉(3.78 g, 30 mmol)加至冷反應混合物, 並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物用乙酸乙酯萃取兩次, 並將合併的有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾, 和在真空中濃縮。矽膠層析(溶析液: 乙酸乙酯, 接著在乙酸乙酯中之 5%甲醇)提供淺黃色油狀物(3.68 g), 其以 LCMS 和 ^1H NMR 分析指定為預期產物和其烯醇磷酸酯之混合物。LCMS m/z 388.2 和 524.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 特徵峰: δ [8.13 (br dd, $J=4.6, 1.6$ Hz)和 8.06 (dd, $J=4.6, 1.7$ Hz), 總計 1H], [7.49 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz)和 7.39 (br dd, $J=7.9, 1.6$ Hz), 總計 1H], [7.21 (br dd, $J=7.9, 4.6$ Hz)和 7.15 (dd, $J=7.9, 4.6$ Hz), 總計 1H]。將此物質與幾種類似反應的產物合併, 使用 C60(總計 C60: 7.81 g, 31.0 mmol)水解烯醇磷酸酯: 合併之產物在乙醇中回流下加熱 16 小時, 然後在真空中濃縮並經由層析在矽膠上(梯度: 在乙酸乙酯中之 0%至 10%甲醇)純化。分離的材料(11 g)仍含有烯醇磷酸酯, 因此將其溶解在乙醇(30 mL)中並在回流下加熱另外 4 小時。在減壓下移除溶劑之後, 將殘餘物從庚烷 / 乙酸乙酯中結晶以提供呈白色固體之產物。產量: 7.0 g, 18 mmol, 58%。LCMS m/z 388.2, 390.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd,

$J=4.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=7.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=22.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.13-4.27 (m, 3H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.26-3.45 (m, 3H), 2.79-2.86 (m, 1H), 1.33 (br t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13 (br t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.82-0.95 (m, 2H), 0.71-0.78 (m, 1H), 0.63-0.71 (m, 1H)。

步驟 3. 3-(4-氯-2-氟-5-甲氧基亞苺基)-4-(2-氯吡啶-3-基)-1-環丙基哌啶-2-酮(C62)的合成。

將氫氧化鋰單水合物(16.8 mg, 0.400 mmol)加至 4-氯-2-氟-5-甲氧基苯甲醛(20.7 mg, 0.110 mmol)和 C61 (38.8 mg, 0.100 mmol)在四氫呋喃(0.5 mL)和乙醇(50 μ L)中之混合物。反應混合物在室溫下已攪拌 5 小時之後，將其用飽和氯化鈉水溶液稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層在真空中濃縮以提供產物。產量：34 mg, 80 μ mol, 80%。LCMS m/z 422.1, 424.1, 426.0 $[M+H]^+$ 。

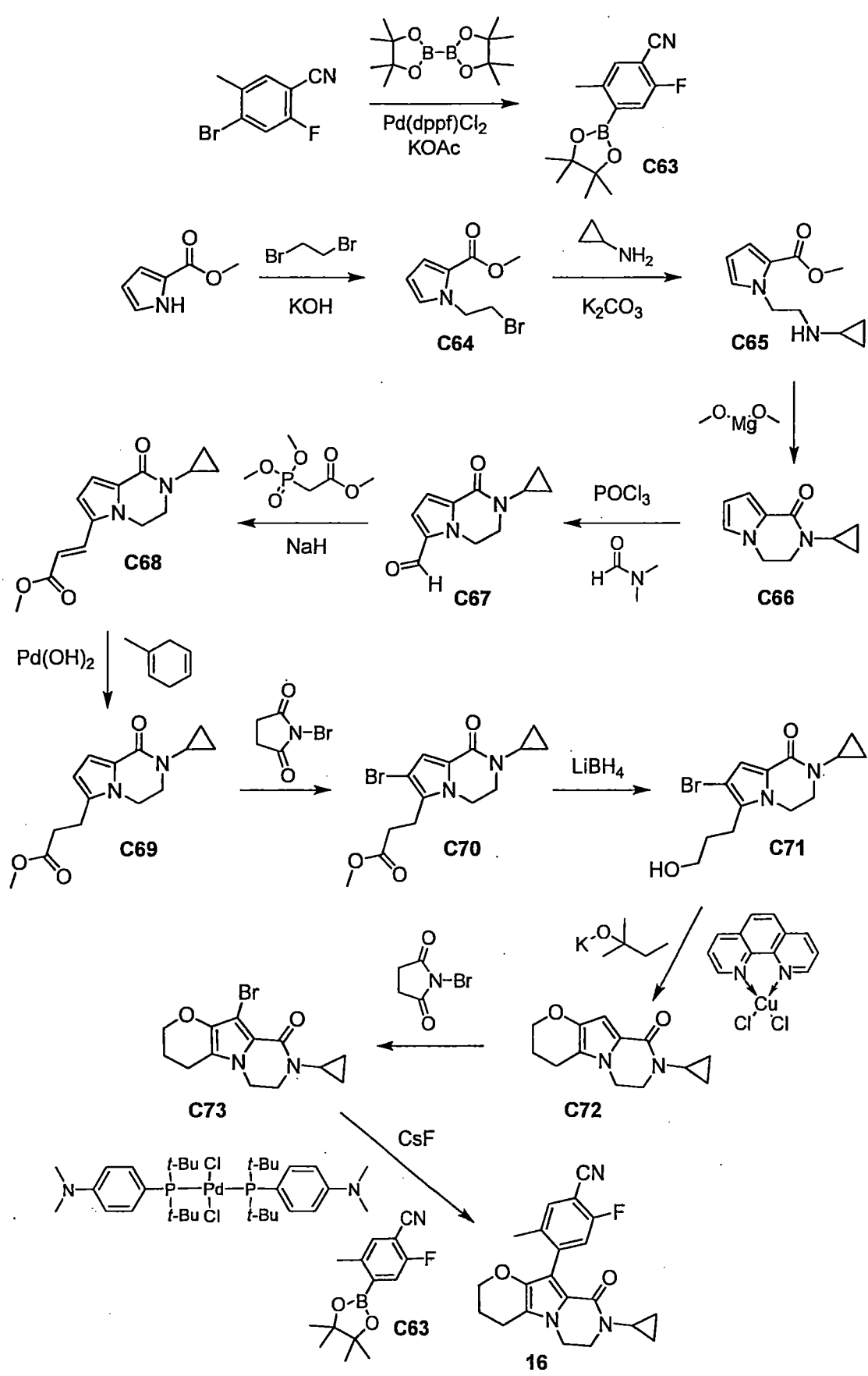
步驟 4. 10-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(15)的合成。

將 C62 (42.2 mg, 99.9 μ mol)、二氯雙(三苯膦)鈾(II) (7.0 mg, 10 μ mol)和 N,N -二異丙基乙胺(87 μ L, 0.50 mmol)在 N,N -二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之混合物在 120 $^{\circ}$ C 下攪拌 16 小時，然後在真空中濃縮。經由逆相 HPLC (管

柱：Waters XBridge C18，5 μm ；移動相 A：在水中之 0.03%氫氧化銨 (v/v)；移動相 B：在乙腈中之 0.03%氫氧化銨 (v/v)；梯度：30%至 100%B)之純化提供產物。產量：9.5 mg，25 μmol ，25%。LCMS m/z 386.2, 388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (dd, J=4.3, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.70-0.82 (m, 4H)。

實施例 16

4-(8-環丙基-9-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-哌喃并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-10-基)-2-氟-5-甲基苯甲腈 (16)



步驟 1. 2-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜環戊硼烷(dioxaborolan)-2-基)苯甲腈(C63)的合成。

根據實施例 4a 中 C16 的合成所述之方法將 4-溴-2-氟-5-甲基苯甲腈轉化成產物。獲得呈白色固體之產物。產量：281 mg, 1.08 mmol, 45%。GCMS m/z 261 [M^+]。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.38 (br d, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.51 (br s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

步驟 2. 1-(2-溴乙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(C64)的合成。

將氫氧化鉀(11.2 g, 200 mmol)一次全部加到 1H-吡咯-2-甲酸甲酯(5.0 g, 40 mmol)在二甲亞碲(40 mL)中之溶液，並將混合物攪拌 1.25 小時，在此時大約一半氫氧化鉀已溶解。將反應混合物冷卻至 0°C 及經過 3 - 5 分鐘經由注射器添加 1,2-二溴乙烷(37.5 g, 200 mmol)。移除冷卻浴，及使反應混合物加溫至室溫並攪拌 18 小時。然後將其分溶在乙醚(150 mL)和水(100 mL)之間；將有機層半飽和氯化鈉水溶液洗滌兩次，用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在庚烷中之 0%至 60%乙酸乙酯)提供呈無色油狀物之產物。產量：7.05 g, 30.4 mmol, 76%。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (dd, $J=4.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.93 (br dd, $J=2.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J=4.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)。

步驟 3. 1-[2-(環丙胺基)乙基]-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (C65)的合成。

使用實施例 2 中 C7 的合成所述之方法將化合物 C64 轉化成產物。獲得呈淺黃色油狀的產物。產量：6.30 g，30.2 mmol，99%。LCMS m/z 209.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 (dd, $J=4.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.14 (dd, $J=4.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.10-2.16 (m, 1H), 0.42-0.47 (m, 2H), 0.31-0.36 (m, 2H)。

步驟 4. 2-環丙基-3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮 (C66)的合成。

使用實施例 2 中 C8 的合成所述之方法將化合物 C65 轉化成產物。獲得呈白色固體之產物。產量：3.23 g，18.3 mmol，61%。LCMS m/z 177.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (dd, $J=3.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=2.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J=3.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H)。

步驟 5. 2-環丙基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫吡咯并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(C67)的合成。

將磷醯氯(1.43 mL, 15.6 mmol)逐滴加至 N,N-二甲基

甲醯胺 (98%, 1.23 mL, 15.5 mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (15 mL) 之 0 °C 混合物。20 分鐘之後，經由注射器添加 C66 (2.49 g, 14.1 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中之溶液，並將反應混合物在回流下加熱 3.5 小時。將水加至反應混合物，然後用 1 M 氫氧化鈉水溶液和少量飽和碳酸氫鈉水溶液將其調整至 9 之 pH。將水層用二氯甲烷萃取兩次，並將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮。矽膠層析 (梯度：在庚烷中之 0% 至 100% 乙酸乙酯) 提供呈白色固體之產物。產量：1.18 g, 5.78 mmol, 41%。LCMS m/z 205.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (s, 1H), 6.95 (AB 四重線, 高場半變, $J_{AB}=4.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=6.4$ Hz, 2H), 4.57-4.61 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H)。

步驟 6. (2E)-3-(2-環丙基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫吡咯并-[1,2-a]吡啶-6-基)丙-2-烯酸甲酯 (C68) 的合成。

經 3 - 4 分鐘將 (二甲氧基磷醯基) 乙酸甲酯 (98%, 1.05 mL, 7.14 mmol) 滴加至氫化鈉 (在礦油中之 60%, 285 mg, 7.13 mmol) 在四氫呋喃 (15 mL) 中之 0 °C 懸浮液。添加另外四氫呋喃 (10 mL) 以促進攪拌，並將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨之添加 C67 (1.12 g, 5.47 mmol) 在四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液。使反應混合物加溫至室溫並攪拌 18 小時。在真空中移除去溶劑之後，將殘餘物分溶在水和二氯

甲烷之間。將水層用二氯甲烷萃取兩次，及將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在減壓下濃縮。在矽膠上之層析(梯度：在二氯甲烷中之 0%至 4%甲醇)提供呈白色固體之產物。產量：1.21 g，4.65 mmol，85%。LCMS m/z 261.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (br d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=4.2, 0.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 1H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H)。

步驟 7. 3-(2-環丙基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫吡咯并[1,2-a]吡啶-6-基)丙酸甲酯(C69)的合成。

根據實施例 11 中 C44 的合成所述之方法將化合物 C68 轉化成產物。獲得呈灰色固體狀之產物，其一部分不經進一步純化而用於下列步驟。

步驟 8. 3-(7-溴-2-環丙基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫吡咯并[1,2-a]吡啶-6-基)丙酸甲酯(C70)的合成。

使用實施例 1 中 C1 的合成所述之方法將化合物 C69 轉化成產物。獲得呈白色固體之產物。產量：618 mg，1.81 mmol，79%。LCMS m/z 341.0, 343.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.67 (m, 2H), 2.90 (dd, $J=7.2, 7.1$ Hz, 2H), 2.17-2.77 (m, 1H), 2.64 (dd, $J=7.3, 7.0$ Hz, 2H), 0.87-

0.93 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H)。

步驟 9. 7-溴-2-環丙基-6-(3-羥基丙基)-3,4-二氫吡咯并-[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮(C71)的合成。

將硼氫化鋰在四氫呋喃中之溶液(2 M, 1.12 mL, 2.24 mmol)加至 C70 (586 mg, 1.72 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至回流經 2 小時，在室溫下攪拌 18 小時，及然後用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取三次，並將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在二氯甲烷中之 0%至 4%甲醇)提供呈白色固體之產物。產量：429 mg, 1.37 mmol, 80%。LCMS m/z 313.1, 315.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 3.99-4.04 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 4H), 2.70-2.78 (m, 3H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.51 (br t, $J=5$ Hz, 1H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H)。

步驟 10. 8-環丙基-3,4,7,8-四氫-2H-吡喃并[2',3':4,5]吡咯并-[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(C72)的合成。

經由注射器將 2-甲基丁-2-醇鉀 (在甲苯中之~1.7 M, 0.44 mL, 0.75 mmol)之溶液加至 C71 (79 mg, 0.25 mmol)和二氫(1,10-啡啉)銅(II) (9 mg, 0.03 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之混合物。將氫氣吹過溶液經 2 分鐘，隨之將反應混合物在微波反應器中在 100°C 下加熱 18 小時。

然後將其用水和乙酸乙酯稀釋，並將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，和在減壓下濃縮。矽膠層析(梯度：在庚烷中之 0%至 100%乙酸乙酯)提供產物。產量：17 mg，73 μmol ，29%。LCMS m/z 233.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.46 (s, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=6.5$, 6.5 Hz, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.65-0.70 (m, 2H)。

步驟 11. 10-溴-8-環丙基-3,4,7,8-四氫-2H-哌喃并-[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮(C73)的合成。

將 N-溴丁二醯亞胺(13 mg，73 μmol)加至 C72 (17 mg，73 μmol)在二氯甲烷(1 mL)中之 0°C 溶液，並將反應混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後將其用 0.5 M 氫氧化鈉水溶液洗滌並在真空中濃縮以提供呈黃色油狀物之產物。產量：22 mg，71 μmol ，97%。LCMS m/z 311.1, 313.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13-4.17 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=6.5$, 6.4 Hz, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H)。

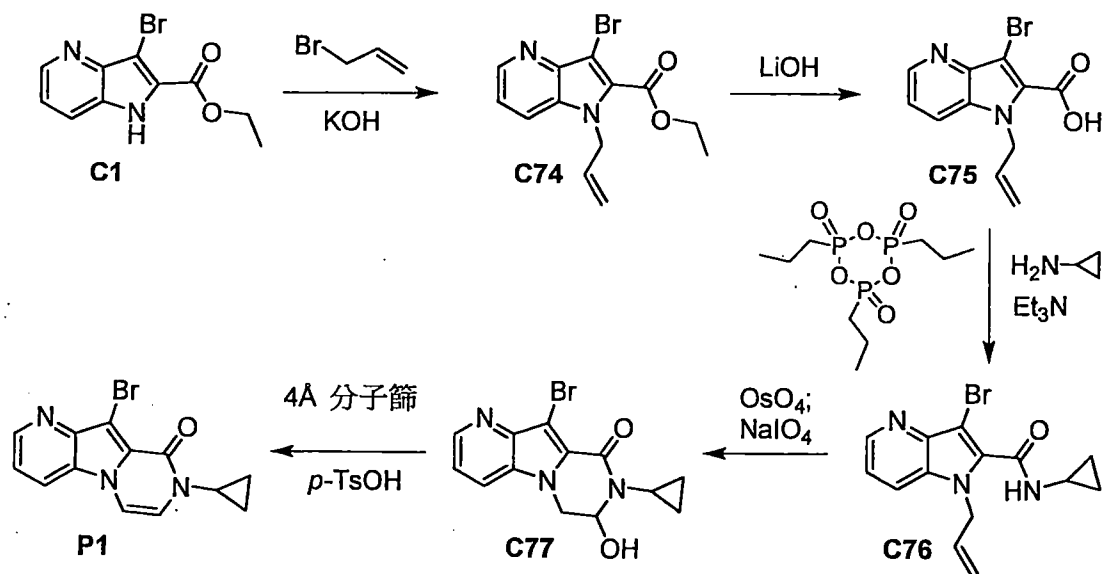
步驟 12. 4-(8-環丙基-9-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-哌喃并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)-2-氟-5-甲基苯甲腈(16)的合成。

將氟化銫(53 mg, 0.35 mmol)在水(0.40 mL)中之溶液加至 C63(42.3 mg, 0.162 mmol)和 C73 (36 mg, 0.12 mmol)在甲苯(2 mL)中之混合物；然後添加雙[二-三級丁基(4 二甲胺基苯基)膦]二氯鈣(II) (8.5 mg, 12 μ mol)。將反應燒瓶抽空並填充氮氣三次，隨之將反應混合物在 80 $^{\circ}$ C 下加熱 18 小時。在真空中移除溶劑，並將殘餘物分溶在水和二氯甲烷之間。將水層用二氯甲烷萃取兩次，並將合併的有機層在減壓下濃縮。經由逆相 HPLC(管柱：Waters Sunfire C18, 5 μ m；移動相 A：在水中之 0.05%三氟乙酸(v/v)；移動相 B：在乙腈中之 0.05%三氟乙酸(v/v)；梯度：30%至 100%B)之純化提供產物。產量：17 mg, 46 μ mol, 38%。LCMS m/z 366.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.98-4.01 (m, 2H), 3.94 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.92-1.97 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H), 0.56-0.60 (m, 2H)。

製備

製備 P1

10-溴-8-環丙基吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(8H)-酮(P1)



步驟 1. 3-溴-1-(丙-2-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(C74)的合成。

使用實施例 13 中 C50 的合成所述之方法將化合物 C1 轉化成產物。當經由 LCMS 分析判定反應為完全時，加水，並用乙酸乙酯將反應混合物萃取三次。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，及在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在石油醚中之 3%至 15%乙酸乙酯)提供呈白色固體之產物。產量：2.7 g，8.7 mmol，79%。LCMS m/z 308.9 $[M+H]^+$ 。

步驟 2. 3-溴-1-(丙-2-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(C75)的合成。

將氫氧化鋰(0.42 g，17.5 mmol)加至 C74 (2.7 g，8.7 mmol)在四氫呋喃、乙醇、及水之混合物(1：1：1 比，45 mL)的溶液，及將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除溶劑提供呈黃色固體之產物，其不經另外的純化

而使用。產量：1.7 g，6.0 mmol，69%。

步驟 3. 3-溴-N-環丙基-1-(丙-2-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺(C76)的合成。

使用實施例 13 中 C52 的合成所述之方法將化合物 C75 轉化成產物，除了使反應進行 24 小時之外。獲得呈灰色固體之產物。產量：2.81 g，8.78 mmol，80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (dd, J=4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H, 假設；部分被溶劑峰遮蔽), 6.95 (br s, 1H), 5.94-6.05 (m, 1H), 5.21 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 5.15 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.97 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 0.91-0.98 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H)。

步驟 4. 10-溴-8-環丙基-7-羥基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮(C77)的合成。

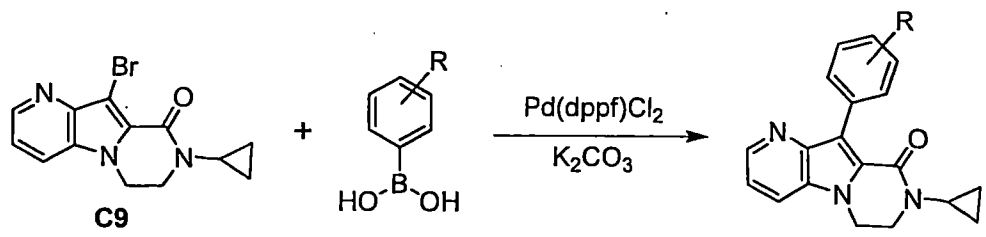
使用實施例 13 中 C53 的合成所述之方法將化合物 C76 轉化成產物。獲得呈白色固體之產物。產量：3.4 g，11 mmol，69%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 4.58 (dd, J=13.0, 1.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=12.9, 2.5 Hz, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 0.90-0.98 (m, 1H), 0.70-0.80 (m, 3H)。

步驟 5. 10-溴-8-環丙基吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(8H)-酮(P1)的合成。

將對-甲苯磺酸單水化物(619 mg, 3.25 mmol)和 4Å 分子篩(7.9 g)加至 C77 (1.0 g, 3.1 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之溶液，並將反應混合物在室溫下攪拌。18 小時之後，將其通過矽藻土過濾並用二氯甲烷洗滌過濾墊；隨後將合併之濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，和在真空中濃縮。矽膠層析(梯度：在石油醚中之 10%至 50%乙酸乙酯)提供呈黃色固體之產物。產量：0.56 g, 1.8 mmol, 58%。LCMS m/z 304.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.95 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=8.5$, 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 2H)。

方法 A

經由 Suzuki 反應之 8-環丙基-10-(取代之苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮的合成

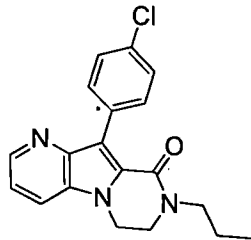
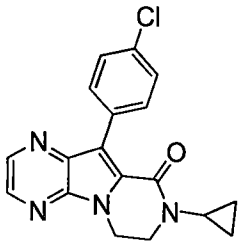
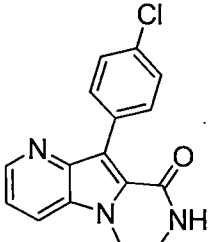


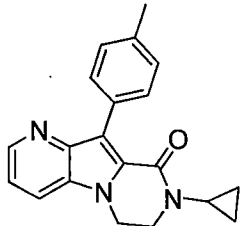
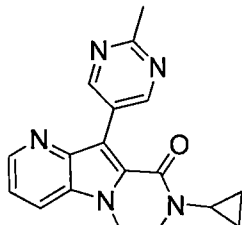
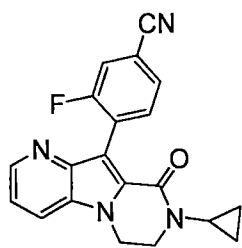
在小瓶中將 C9 (61 mg, 0.20 mmol) 在脫氣 1,4-二噁烷 (0.8 mL) 中之懸浮液加至適當取代之苯基硼酸 (0.3 mmol)。碳酸鉀水溶液 (3 M, 0.2 mL, 0.6 mmol) 和 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)、二氯甲烷錯合物 (8 mg, 0.01 mmol)，和經兩個循環的真空抽空將反應混合物脫氣接著氮填充。將反應混合物在 70°C 下加熱與搖晃 20 小時，然後分溶在水 (1.5 mL) 和乙酸乙酯 (2.5 mL) 之間。將有機層裝載到 SCX-2 固相萃取筒 (Silicycle, 6 mL, 1 g) 上。水層之萃取進行兩次以上，將有機層裝載到同一筒上。用甲醇 (5 mL)，及然後用三乙胺在甲醇中之溶液 (1 M, 7.2 mL) 溶析該筒；收集鹼性溶析液並在真空中濃縮。經由逆相 HPLC (管柱：Waters XBridge C18, 5 μm；移動相 A：在水中之 0.03% 氫氧化銨 (v/v)；移動相 B：在乙腈中之 0.03% 氫氧化銨 (v/v)；梯度：10% 至 100% B) 純化產物。

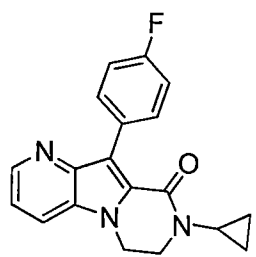
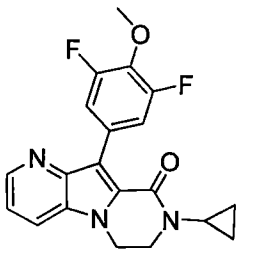
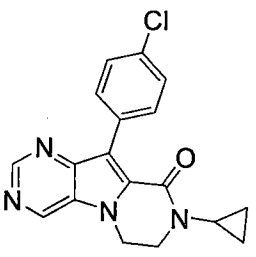
使用上述關於實施例 1 - 16 之方法，合成實施例 17 - 77。所採用的具體方法以及這些實施例的特徵數據參見表 6 和表 7。

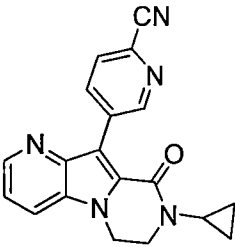
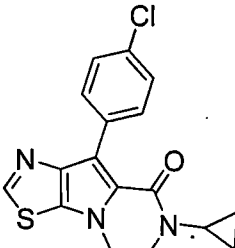
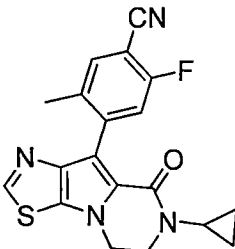
表 6

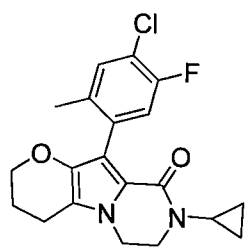
實施例 17 - 29 之合成方法和理化數據。

實施例 編號	結構	合成的方法：實施例 編號；非商業起始材料 來源	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm) ; LCMS , 觀察離子 m/z [M+H] ⁺
17		實施例 2 的 替代合成； C10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8.48 (dd, J=4.4, 1.1 Hz, 1H), 8.06 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.77 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.40- 4.45 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3H) ; 340.0
18		實施例 8 ; C29	8.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.79 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.45 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 4.47-4.51 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 1H), 0.96- 1.02 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H) ; 338.9
19		C2 ¹	8.63 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.71 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.32- 4.37 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H) ; 298.0

20		實施例 8 ; C9	8.55 (dd, J=4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H) ; 318.2
21		實施例 8 ; C9 ²	9.08 (s, 2H), 8.61 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.30-4.35 (m, 2H), 3.89-3.94 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 2H) ; 319.9
22		實施例 2 ; C9	8.61 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 7.79 (br dd, J=7.6, 7.3 Hz, 1H), 7.72 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.22-4.44 (br m, 2H), 3.81-4.06 (br m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.96 (br s, 2H), 0.77 (br s, 2H) ; 346.9

23		實施例 3 ; C9	8.60 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (br dd, J=8.9, 5.6 Hz, 2H), 7.66 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.15 (br dd, J=8.9, 8.9 Hz, 2H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.92-0.98 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H) ; 322.2
24		實施例 8 ; C9 ²	8.59 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.85-3.90 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 0.93-1.00 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H) ; 370.1
25		實施例 7 ; C26	9.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.74 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.45 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 4.39-4.44 (m, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 0.96-1.03 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H) ; 339.1

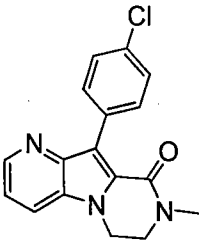
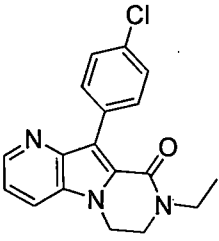
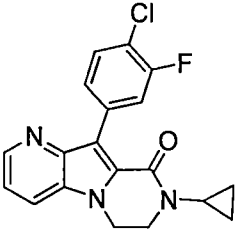
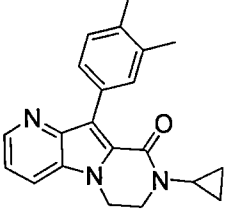
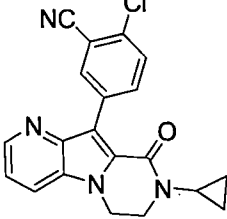
26		實施例 8 ; C9 ²	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 9.13 (dd, J=2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.40-4.45 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H), 0.74-0.85 (m, 4H) ; 330.2
27		實施例 8 ; C57	8.55 (s, 1H), 7.93 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.39 (br d, J=8 Hz, 2H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H) ; 344.1
28		實施例 8 ; C57, C63	8.55 (s, 1H), 7.50 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H, 假設 ; 部分被溶劑峰遮蔽), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.88-0.96 (m, 2H), 0.69-0.75 (m, 2H) ; 367.1

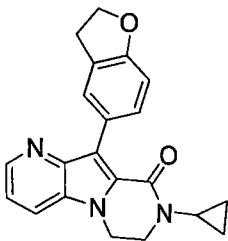
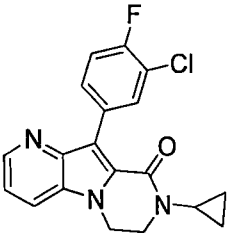
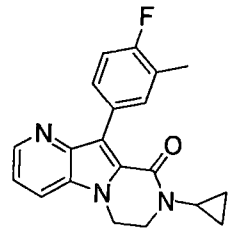
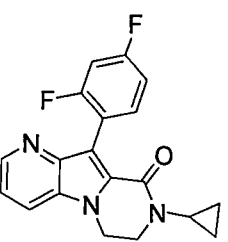
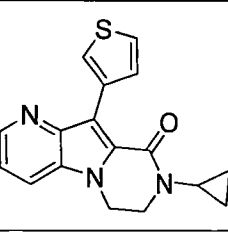
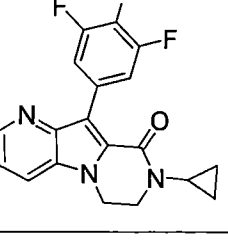
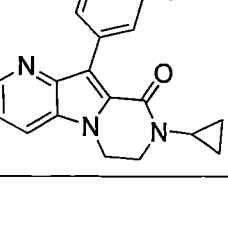
29		實施例 16 ; C73	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆), δ 7.36 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.92 (dd, J=5.9, 5.8 Hz, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.91-1.96 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H), 0.55-0.59 (m, 2H) ; 375.1, 377.1
----	---	-----------------	--

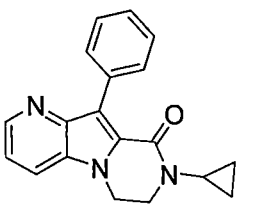
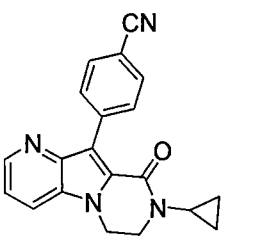
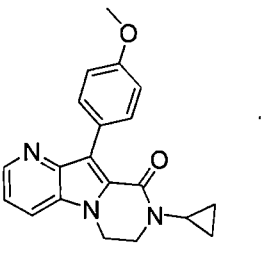
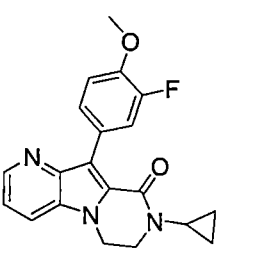
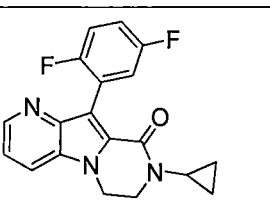
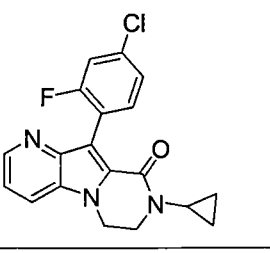
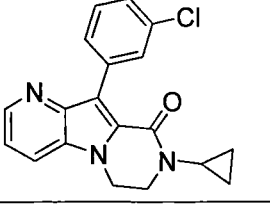
1. 將化合物 C2 與 (2-羥乙基) 胺甲酸三級丁酯進行光延反應以提供 1-{2-[(三級丁氧羰基) 胺基] 乙基}-3-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯。三級丁氧羰基的酸介導之移除提供 1-(2-胺基乙基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯，使用在甲醇中之三乙胺和氯化鈣於 50℃ 下將其環化成實施例 19。
2. 在此情況下，使用 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜環戊硼烷-2-基衍生物，而不是硼酸。

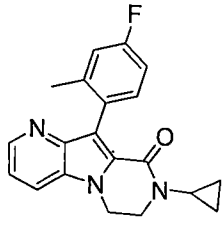
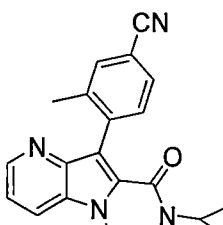
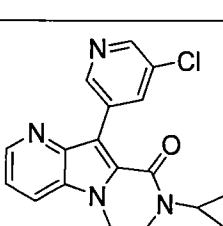
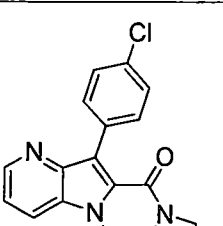
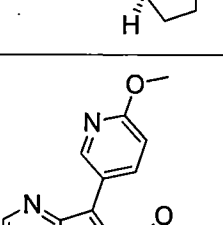
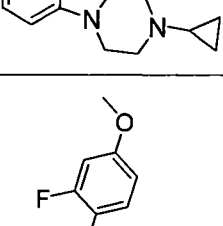
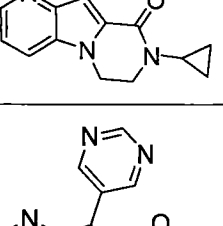
表 7

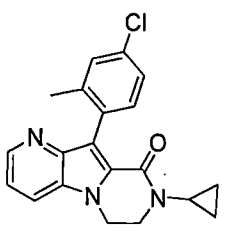
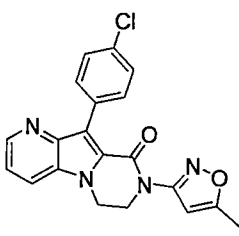
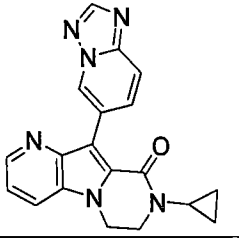
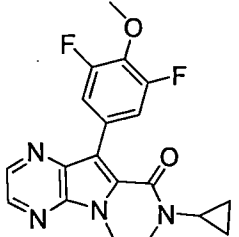
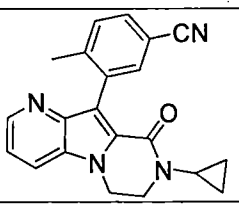
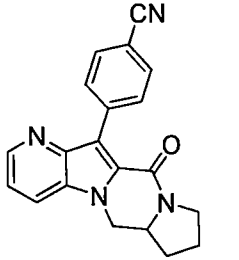
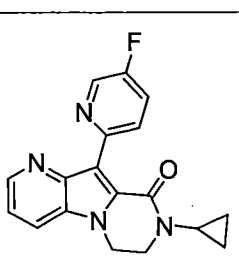
實施例 30 - 77 之合成方法和理化數據。

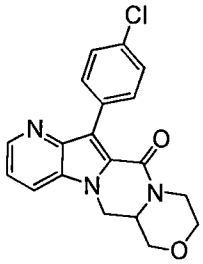
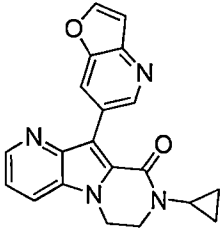
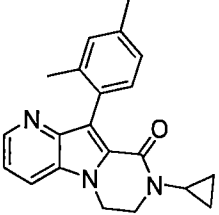
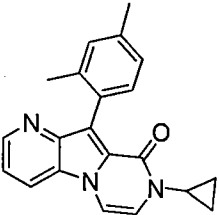
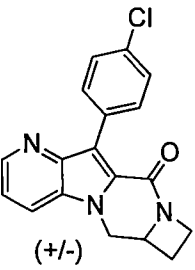
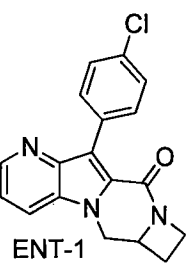
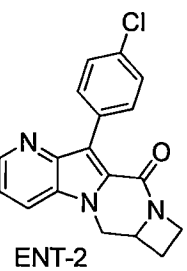
實施例 編號	結構	合成的方法： 實施例編號； 非商業起始材 料來源	LCMS，觀察離 子 m/z [M+H] ⁺
30		替代實施例 2； C2 ¹	311.9
31		註腳 2	326.0, 328.0
32		實施例 3；C9	356.1, 358.1
33		方法 A；C9	332.2
34		方法 A；C9	363.2, 365.1

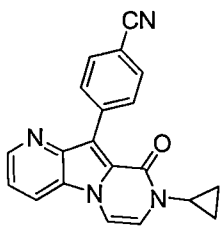
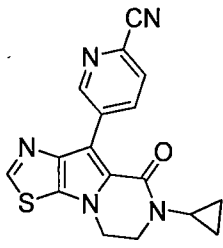
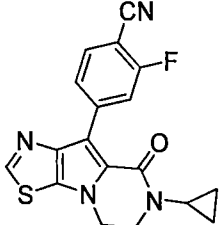
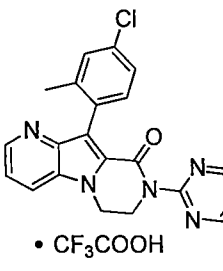
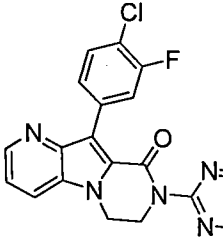
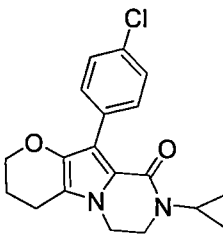
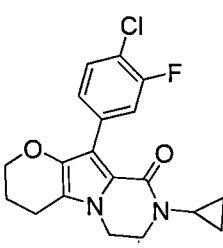
35		方法 A ; C9	346.2
36		方法 A ; C9	356.1, 358.1
37		方法 A ; C9	336.2
38		方法 A ; C9	340.2
39		方法 A ; C9	310.2
40		方法 A ; C9	358.1
41		方法 A ; C9	322.2

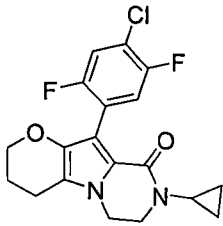
42		方法 A ; C9	304.2
43		方法 A ; C9	329.2
44		方法 A ; C9	334.2
45		方法 A ; C9	352.2
46		方法 A ; C9	340.2
47		方法 A ; C9	356.1, 358.1
48		方法 A ; C9	338.2, 340.1

49		方法 A ; C9	336.2
50		方法 A ; C9 ³	343.2
51		方法 A ; C9	339.1, 341.1
52		實施例 3	338.0, 340.0
53		實施例 3 ; C9	335.2
54		實施例 3 ; C9	352.1
55		實施例 3 ; C9 ³	306.1

56		實施例 3 ; C9	352.1, 354.1
57		實施例 5 和 6 ; C2 ⁴	379.0, 381.0
58		實施例 8 ; C9 ⁵	345.1
59		實施例 7 ; C29 ⁶	371.0
60		實施例 8 ; C9 ³	343.1
61		實施例 3	329.2
62		實施例 15 ; C59	323.1

63		實施例 3 ⁷	354.2
64		實施例 15 ; C59	345.1
65		實施例 8 ; C9	332.2
66		實施例 13 ; C1	330.2
67		實施例 3	323.8
68		實施例 67 ⁸	324.1, 326.2
69		實施例 67 ⁸	324.1, 326.1

70		實施例 8 ; P1	327.1
71		實施例 8 ; C57 ³	336.1
72		實施例 8 ; C57	353.3
73	 • CF ₃ COOH	實施例 8 ; C1 ⁹	390.2, 392.1
74		實施例 8 ¹⁰	394.1, 396.1
75		實施例 16 ; C73	343.1, 345.1
76		實施例 16 ; C73	361.2, 363.2

77		實施例 16 ; C73	379.1, 381.1
----	---	--------------	--------------

1. 3-(4-氯苯基)-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺係經由 C2 與甲基胺在高溫下之反應製備。
2. 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯與 2-(乙胺基)乙醇的氯化鈣介導之反應(參見 M. W. Bundesmann 等人，Tetrahedron Lett. 2010, 51, 3879-3882)提供 N-乙基-N-(2-羥乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺，將其與三苯膦和偶氮二羧酸二異丙酯進行分子內光延反應以提供 8-乙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮。使此化合物與 1-溴-4-氯苯在乙酸銀、乙酸鈹(II)、乙酸銅(II)、三苯膦和碳酸鉀之存在下於高溫下反應以產生實施例 31。
3. 在此情況下，使用 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜環戊硼烷-2-基衍生物，而不是硼酸。
4. 在此情況下，中間物 3-(4-氯苯基)-1-{2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]乙基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯係經由 C2 與 2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]乙醇之光延反應製備。
5. 必要 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜環戊硼烷-2-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶係經由與 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-氧雜環戊硼烷的[1,1'-雙(二苯膦基)二

茂鐵]二氯鈮(II)介導之反應而從 6-溴[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶製備。

6.必要 2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜環戊硼烷係經由與 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-氧雜環戊硼烷的[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)-介導之反應而從 5-溴-1,3-二氟-2-甲氧基苯製備。

7. 6a,7,9,10-四氫-6H,12H-吡啶并[2'',3'':4',5']吡咯并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-c][1,4]噁吡啶-12-酮係經由在 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸和咪啉-3-基甲醇之間的 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽介導之反應合成以提供[3-(羥甲基)咪啉-4-基](1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲酮，接著分子內光延反應。

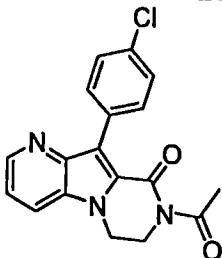
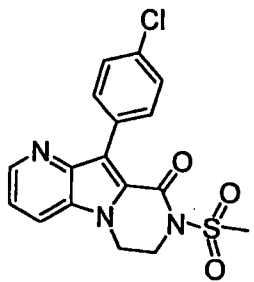
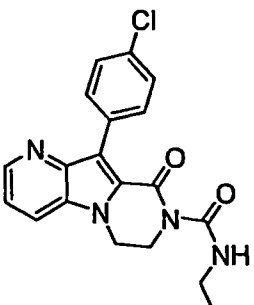
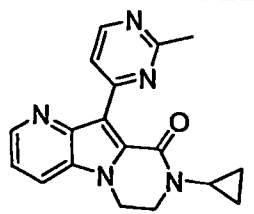
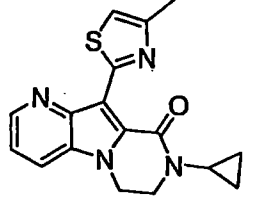
8. 經由超臨界流體層析(管柱：Chiral Technologies，Chiralpak AS-H，5 μm；溶析液：3：1 二氧化碳 / 2-丙醇)將外消旋實施例 67 分離成其組分阻轉鏡像異構物。第一溶析阻轉鏡像異構物(ENT-1)指定為實施例 68，和第二溶析阻轉鏡像異構物(ENT-2)指定為實施例 69。

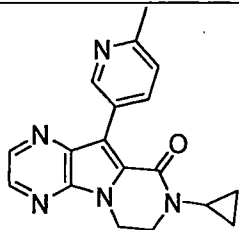
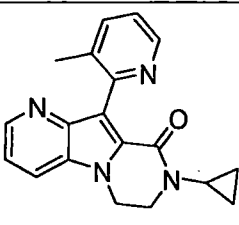
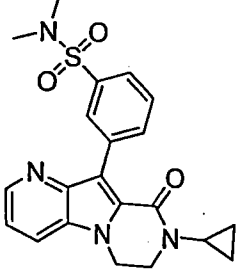
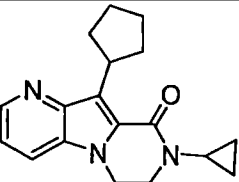
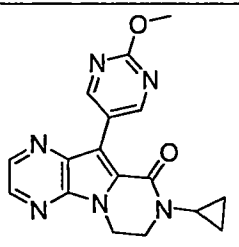
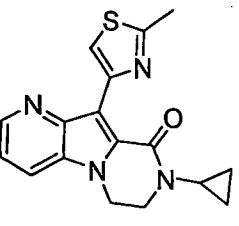
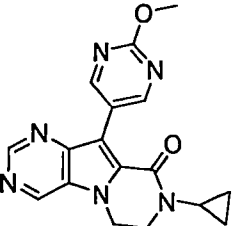
9. 使用在實施例 1 中所述之化學將化合物 C1 轉化成 10-溴-6,7-二氫-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁吡啶-9-酮。隨後如實施例 1 中所述用嘧啶-2-胺將內酯開環提供 3-溴-1-(2-羥乙基)-N-(嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺，使用光延反應將其環化以提供必要的 10-溴-8-(嘧啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮。

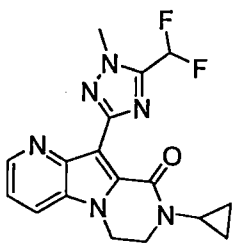
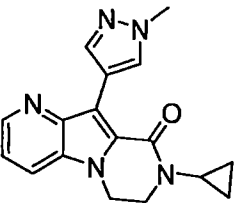
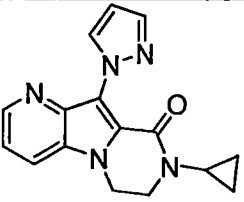
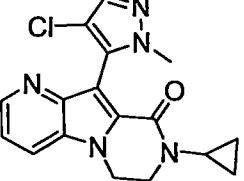
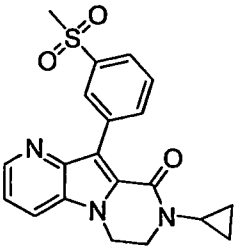
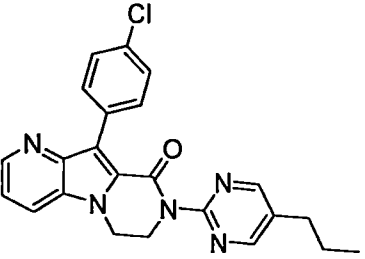
10. 如腳註 9 中所述製備 10-溴-8-(嘧啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮。

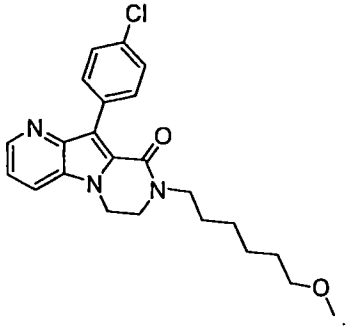
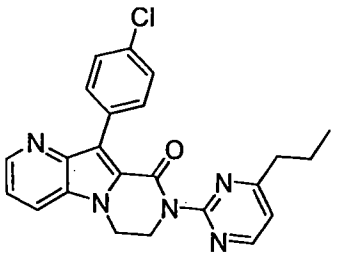
使用類似於化合物 1 - 77 所述之方法，或可藉由熟習該項技術者已知的方法製備表 8 中之化合物。

表 8
實施例78 – 97之理化數據。

實施例 編號	結構	LCMS, 觀察離子 <i>m/z</i> [M+H] ⁺
78		340.1, 342.1
79		376.1, 378.1
80		369.1, 371.1
81		320.1
82		325

83		320.2
84		319.1
85		411
86		296.2
87		337
88		325
89		337.2

90		359.1
91		308.3
92		294.1
93		342.1, 344.0
94		382.1
95		418.3, 420.3

96		412.1, 414.2
97		418.3, 420.3

利用以下生物學分析測定本發明化合物之 PDE4A、PDE4B、PDE4C 及 PDE4D 結合親和力：

生物學分析

將人 PDE4A3 編碼序列(來自寄存編號 NP_001104779 之序列的胺基酸 2 至 825)選殖於桿狀病毒表現載體 pFastBac(Invitrogen)中，該表現載體經工程改造以包括 N 端 His6 親和標籤及 c 端 FLAG 親和標籤以輔助純化。分離重組桿粒(Bacmid)且用於轉染昆蟲細胞以產生病毒儲備液。為了產生用於純化之細胞漿料，用病毒儲備液感染昆蟲細胞且感染 72 小時後收集細胞。將昆蟲細胞漿料溶解且在離心後，使上清液分批結合於 Ni-NTA 瓊脂糖 (GE Healthcare)且用 250 mM 咪唑溶析。用 FLAG 緩衝液 (50mM Tris HCL 7.5，100mM NaCl，5%甘油，1mM 含蛋白酶抑制劑之 TCEP)稀釋此溶析液，且在 4℃ 下分批結合於 ant-FLAG M2 瓊脂糖(Sigma)過夜。將瓊脂糖填充於管

柱中，用緩衝液洗滌且用含有使用 250 μ g/ml Flag-肽之洗滌液的緩衝液溶析。使用 SDS-PAGE 考馬斯藍(Coomassie blue)染色分析部分且根據純度匯集。於 S200 120ml 管柱 (GE Healthcare)上於 50mM Tris HCL pH 7.5、150mM NaCl、10%甘油、2mM 含蛋白酶抑制劑之 TCEP 中層析所匯集之部分。藉由 SDS-PAGE 考馬斯藍染色分析 PDE4A3 部分，根據純度匯集，對 50mM Tris HCL pH 7.5、100mM NaCl、20%甘油、2mM TCEP 透析，冷凍且儲存在-80℃下。

將具有導致胺基酸取代 S134E、S654A、S659A 及 S661A 之突變的人 PDE4B1 編碼序列(來自寄存編號 Q07343 之序列的胺基酸 122 至 736)選殖於桿狀病毒表現載體 pFastBac(Invitrogen)中，該表現載體經工程改造以包括輔助純化之 N 端 His6 親和標籤接著凝血酶裂解位點。分離重組桿粒(Bacmid)且用於轉染昆蟲細胞以產生病毒儲備液。為了產生用於純化之細胞漿料，如 Seeger, T.F. 等人，Brain Research 985 (2003) 113-126 中所述，用病毒儲備液感染昆蟲細胞且感染 72 小時後收集細胞。溶解昆蟲細胞漿料且在離心後，如 Seeger, T. F. 等人，Brain Research 985 (2003) 113-126 中所述，於 Ni-NTA 瓊脂糖 (Qiagen)上層析上清液。匯集 Ni-NTA 瓊脂糖溶析部分，用 Q 緩衝液 A(20mM Tris HCl pH 8，5%甘油，1mM TCEP)稀釋，以使 NaCl 降至~100 mM 且裝載於 Source 15Q(GE Healthcare)管柱上。用 Q 緩衝液 A/10%緩衝液 B

洗滌至基線後，用 10%至 60%緩衝液 B(20mM Tris HCl pH 8，1M NaCl，5%甘油，1mM TCEP)之梯度溶析 PDE4D。藉由 SDS-PAGE 考馬斯藍染色分析 PDE4D 部分，根據純度匯集，冷凍且儲存在-80℃下。

將人 PDE4C1 編碼序列(來自寄存編號 NP_000914.2 之序列的胺基酸 2 至 712)選殖於桿狀病毒表現載體 pFastBac(Invitrogen)中，該表現載體經工程改造以包括 N 端 His6 親和標籤及 c 端 FLAG 親和標籤以輔助純化。分離重組桿粒(Bacmid)且用於轉染昆蟲細胞以產生病毒儲備液。為了產生用於純化之細胞漿料，用病毒儲備液感染昆蟲細胞且感染 72 小時後收集細胞。將昆蟲細胞漿料溶解且在離心後，使上清液分批結合於 Ni-NTA 瓊脂糖(GE Healthcare)且用 250mM 咪唑溶析。用 FLAG 緩衝液(50 mM Tris HCL 7.5，100 mM NaCl，5%甘油，1 mM 含蛋白酶抑制劑之 TCEP)稀釋此溶析液，且在 4℃下分批結合於 anti-FLAG M2 瓊脂糖(Sigma)過夜。將瓊脂糖填充於管柱中，用緩衝液洗滌且用含有使用 250μg/ml Flag-肽之溶析液的緩衝液溶析。使用 SDS-PAGE 考馬斯藍染色分析部分且根據純度匯集。於 S200 120ml 管柱(GE Healthcare)上於 50 mM Tris HCl pH 7.5、150 mM NaCl、10%甘油、2mM 含蛋白酶抑制劑之 TCEP 中層析所匯集之部分。藉由 SDS-PAGE 考馬斯藍染色分析 PDE4C1 部分，根據純度匯集，對 50 mM Tris HCL pH 7.5、100 mM NaCl、20%甘油、2mM TCEP 透析，冷凍且儲存在-80℃下。

如 Seeger, T. F. 等人, Brain Research 985 (2003) 113-126 中所述, 將人 PDE4D3 編碼序列(來自寄存編號 Q08499-2 之序列的胺基酸 50 至 672)之一部分選殖於桿狀病毒表現載體 pFastBac(Invitrogen)中, 該表現載體經工程改造以包括 C 端 His6 親和標籤而輔助純化。分離重組桿粒(Bacmid)且用於轉染昆蟲細胞以產生病毒儲備液。為了產生用於純化之細胞漿料, 使昆蟲細胞感染且感染 72 小時後收集細胞。溶解昆蟲細胞漿料且在離心後, 如 Seeger, T.F. 等人, Brain Research 985(2003)113-126 中所述, 於 Ni-NTA 瓊脂糖(Qiagen)上層析上清液。匯集含有 PDE4 之 Ni-NTA 瓊脂糖溶析部分, 用 Q 緩衝液 A(50 mM Tris HCl pH 8, 4%甘油, 100 mM NaCl, 1 mM TCEP, 無蛋白酶抑制劑 EDTA(Roche))稀釋以使 NaCl 降至~200 mM 且裝載於 Q 瓊脂糖(GE Healthcare)管柱上。用 Q 緩衝液 A 洗滌至基線後, 用 10%至 60%緩衝液 B(50 mM Tris HCl pH 8, 1M NaCl, 4%甘油, 1 mM TCEP)之梯度溶析 PDE4D。藉由 SDS-PAGE 考馬斯藍染色分析 PDE4D 部分, 根據純度匯集, 冷凍且儲存在-80℃下。

PDE4A3、PDE4B1、PDE4C1 及 PDE4D3 分析使用閃爍近接分析(SPA)技術來量測化合物在活體外對人重組 PDE4A1、PDE4B3、PDE4C1 及 PDE4D3 酶活性之抑制。除酶濃度以外(80 pM PDE4A3、40 pM PDE4B3、40 pM PDE4C1 及 10 pM PDE4D), 使用相同參數平行進行 PDE4A1、PDE4B3、PDE4C1 及 PDE4D3 分析。於 384 孔

形式中用 50 μ L 含有足夠之 PDE4A3、PDE4B1、PDE4C1、及 PDE4D 以轉化約 20%受質(由 20nM 3H-cAMP+980 μ M 冷 cAMP 組成之 1 μ M cAMP)及一範圍之抑制劑的分析緩衝液(50mM TRIS pH7.5；1.3mM MgCl₂；.01%Brij)進行分析。將反應在 25℃下培養 30 分鐘。添加 20 μ L 8mg/ml 矽酸鈣 SPA 珠粒(Perkin Elmer)終止反應。將培養盤密封(TopSeal, Perkin Elmer)且使珠粒靜置 8 小時，之後於 Trilux Microbeta 上讀取過夜。

表 9

實施例 1 - 77 之生物數據。

實施例 編號	人 PDE4A FL ; IC ₅₀ (nM) ^a	人 PDE4B FL ; IC ₅₀ (nM) ^a	人 PDE4C FL ; IC ₅₀ (nM) ^a	人 PDE4D FL ; IC ₅₀ (nM) ^a	IUPAC 名稱
1	18.8 ^b	16.1 ^b	182 ^b	1230 ^b	10-(4-氯苯基)-8-(嘓啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咩-9(6H)-酮
2	<0.99	<0.42	4	75.3	10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咩-9(6H)-酮
3	ND	1.38	ND	150	(6aR)-12-(4-氯苯基)-6a,7,8,9-四氫-6H,11H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡咩-11-酮，三氟乙酸鹽
4	4.66	<0.81 ^b	17.0	36.3 ^b	4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咩-10-基)-2-氟苯甲脞
5	ND	5.87	ND	476	10-(4-氯苯基)-8-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-7,8-二氫吡啶并-[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咩-9(6H)-酮
6	ND	8.32	ND	2670	10-(4-氯苯基)-8-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咩-9(8H)-酮
7	14.3	2.53	71.4	159	10-(4-氯-3-氟苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡咩并[1',2':1,5]吡咯并[3,2-d]嘓啶-9(6H)-酮
8	1.19	<1.27	13.9	88.5	10-(4-氯-3-氟苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡咯并[1,2-a:4,5-b']二吡咩-9(6H)-酮
9	129	298 ^b	127	8190 ^b	5-(4-氯苯基)-7-環丙基-8,9-二氫吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咩-6(7H)-酮

10	15.5	12.2 ^b	28.2	768 ^b	(7R)-10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7-甲基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
11	<0.3	<0.52 ^b	<0.57	28.7 ^b	(7S)-10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7-甲基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
12	12.0	19.2 ^b	23.5	3090 ^b	10-(4-氯苯基)-2-環丙基-3,4-二氫吡啶并[1,2-a]吡啉-1(2H)-酮
13	1.86	2.70	6.59	182 ^b	8-環丙基-10-(4-甲基苯基)吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(8H)-酮
14	18.5	19.3	79.0	2090	4-(7-環丙基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9-基)-3-甲基苯甲腈
15	ND	6.87	ND	442	10-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
16	1.57	1.78	15.2	45.5	4-(8-環丙基-9-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-哌喃并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)-2-氟-5-甲基苯甲腈
17	ND	1.00	ND	81.0	10-(4-氯苯基)-8-丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
18	4.12	10.2	24.4	345	10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡咯并[1,2-a:4,5-b']二吡啉-9(6H)-酮
19	ND	18.5	ND	1600	10-(4-氯苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
20	2.52	4.88	11.5	465	8-環丙基-10-(4-甲基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
21	8.60	75.9	132	4340	8-環丙基-10-(2-甲基嘧啶-5-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮

22	7.47	11.3 ^b	20.2	872 ^b	4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-10-基)-3-氟苯甲腈
23	13.0 ^c	3.13	82.0 ^c	321	8-環丙基-10-(4-氟苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
24	4.48	2.94 ^b	24.5	125 ^b	8-環丙基-10-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
25	25.0 ^c	48.2	100 ^c	1780	10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[1',2':1,5]吡咯并[3,2-d]嘧啶-9(6H)-酮
26	8.15	2.98 ^b	14.8	138 ^b	5-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-10-基)吡啶-2-甲腈
27	2.28	3.04 ^b	9.03	434 ^b	9-(4-氯苯基)-7-環丙基-6,7-二氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(5H)-酮
28	3.92	2.14	21.0	85.7	4-(7-環丙基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9-基)-2-氟-5-甲基苯甲腈
29	1.00	1.00	2.45	12.7	10-(4-氯-5-氟-2-甲基苯基)-8-環丙基-3,4,7,8-四氫-2H-哌喃并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
30	ND	27.9	ND	803	10-(4-氯苯基)-8-甲基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
31	ND	2.43	ND	87.9	10-(4-氯苯基)-8-乙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
32	<0.45	<0.70	1.44	9.07	10-(4-氯-3-氟苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮

33	4.93	6.09	11.2	497	8-環丙基-10-(3,4-二甲基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
34	0.98	<0.64	2.88	23.3	2-氯-5-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)苯甲腈
35	2.08	4.15	5.52	141	8-環丙基-10-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
36	<0.67	<1.10	3.48	28.1	10-(3-氯-4-氟苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
37	2.52	3.76	3.30	98.7	8-環丙基-10-(4-氟-3-甲基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
38	5.59	10.9	21.0	569	8-環丙基-10-(2,4-二氟苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
39	ND	78.7	ND	1720	8-環丙基-10-(噁吩-3-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
40	<0.41	<0.67	4.36	17.2	8-環丙基-10-(3,4,5-三氟乙酸苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
41	1.26	2.38	9.22	130	8-環丙基-10-(3-氟苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
42	12.2	23.3	54.1	1050	8-環丙基-10-苯基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
43	ND	26.5	ND	1470	4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)苯甲腈

44	33.0°	6.37	86.0°	212	8-環丙基-10-(4-甲氧基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
45	1.59	5.81	7.88	281	8-環丙基-10-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
46	2.29	4.04	6.98	203	8-環丙基-10-(2,5-二氟苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
47	2.00	1.14	2.88	142	10-(4-氯-2-氟苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
48	1.00	<0.72	3.16	19.8	10-(3-氯苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
49	2.71	5.79	9.39	395	8-環丙基-10-(4-氟-2-甲基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
50	2.99	6.90	9.62	356 ^b	4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)-3-甲基苯甲腈
51	86.7	26.1	694	2010	10-(5-氯吡啶-3-基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
52	ND	12.4	ND	1110	(6aS)-12-(4-氯苯基)-6a,7,8,9-四氫-6H,11H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡啉-11-酮
53	ND	6.54	ND	426	8-環丙基-10-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
54	21.2	54.6	35.8	3770	8-環丙基-10-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮

55	222	111 ^b	500	3700 ^b	8-環丙基-10-(嘧啶-5-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
56	ND	5.52	ND	253	10-(4-氯-2-甲基苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
57	3.49	3.81 ^b	10.8	38.3 ^b	10-(4-氯苯基)-8-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
58	12.6	24.0	62.6	624 ^b	8-環丙基-10-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
59	12.6	9.73	87.7	290	8-環丙基-10-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-7,8-二氫吡啶并[1,2-a:4,5-b']二吡啶-9(6H)-酮
60	11.8	11.2	99.0	397	3-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-10-基)-4-甲基苯甲脞
61	35.1	39.0 ^b	60.3	1640 ^b	4-(11-側氧基-6a,7,8,9-四氫-6H,11H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡啶-12-基)苯甲脞
62	ND	332	ND	>30000	8-環丙基-10-(5-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
63	219	32.1	731	1350	13-(4-氯苯基)-6a,7,9,10-四氫-6H,12H-吡啶并[2'',3'':4,5']吡咯并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-c][1,4]噁吡啶-12-酮
64	3.56	11.5	37.5	458	8-環丙基-10-(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
65	5.65	6.70	13.8	481	8-環丙基-10-(2,4-二甲基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮

66	5.42	6.87	16.7	460	8-環丙基-10-(2,4-二甲基苯基)吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(8H)-酮
67	ND	4.93	ND	862	11-(4-氯苯基)-6,6a,7,8-四氫-10H-氮雜環丁烷并(azeto)[1,2-a]吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-d]吡啶-10-酮
68	26.0°	18.5	26.0°	538	11-(4-氯苯基)-6,6a,7,8-四氫-10H-氮雜環丁烷并[1,2-a]吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-d]吡啶-10-酮，ENT-1
69	8.87	16.3 ^b	24.3	689 ^b	11-(4-氯苯基)-6,6a,7,8-四氫-10H-氮雜環丁烷并[1,2-a]吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-d]吡啶-10-酮，ENT-2
70	2.80	2.67	8.55	108	4-(8-環丙基-9-側氧基-8,9-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-10-基)苯甲腈
71	27.6	43.5	52.5	1070	5-(7-環丙基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9-基)吡啶-2-甲腈
72	3.53	4.36	15.1	90.4	4-(7-環丙基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9-基)-2-氟苯甲腈
73	7.66	25.2	122	700	10-(4-氯-2-甲基苯基)-8-(嘧啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮，三氟乙酸鹽
74	19.0°	27.0°	52.0°	660°	10-(4-氯-3-氟苯基)-8-(嘧啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
75	1.26	3.99	11.7	286	10-(4-氯苯基)-8-環丙基-3,4,7,8-四氫-2H-哌喃并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
76	<0.31	<0.55	2.00	21.6	10-(4-氯-3-氟苯基)-8-環丙基-3,4,7,8-四氫-2H-哌喃并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮

77	1.00	0.84	5.94	56.2	10-(4-氯-2,5-二氟苯基)-8-環丙基-3,4,7,8-四氫-2H-哌喃并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
----	------	------	------	------	--

- a. 除非另外指明，否則值表示 2-9 個測定值之幾何平均值。
 - b. 值表示 ≥10 個測定值之幾何平均值。
 - c. 值表示單一測定值。
- ND. 未測定值

實施例 78-97 之化合物的生物數據可發現於下表 10 中：

表 10

實施例 編號	人 PDE4A FL ; IC ₅₀ (nM) ^a	人 PDE4B FL ; IC ₅₀ (nM) ^a	人 PDE4C FL ; IC ₅₀ (nM) ^a	人 PDE4D FL ; IC ₅₀ (nM) ^a	IUPAC 名稱
78	ND	59.5	ND	30.6	8-乙醯基-10-(4-氯苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
79	104	212	173	120	10-(4-氯苯基)-8-(甲磺醯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
80	44.0	66.2	106	42.8	10-(4-氯苯基)-N-乙基-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-8(9H)-甲醯胺
81	>30000 ^b	>30000	29688 ^b	>30000	8-環丙基-10-(2-甲基嘧啶-4-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
82	11100 ^b	18500	4820 ^b	>30000	8-環丙基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
83	ND	15400	ND	>29700	8-環丙基-10-(6-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氫吡咯并[1,2-a:4,5-b']二吡啉-9(6H)-酮

84	15500 ^b	>25800	>30000 ^b	>30000	8-環丙基-10-(3-甲基吡啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
85	254 ^b	437	4960 ^b	724	3-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)-N,N-二甲基苯磺醯胺
86	2.52	2.63	18.1	29	10-環戊基-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
87	ND	2640	ND	>28700	8-環丙基-10-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7,8-二氫吡咯并[1,2-a:4,5-b']二吡啉-9(6H)-酮
88	8080 ^b	11000	8420 ^b	16100	8-環丙基-10-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
89	ND	2960	ND	>30000	8-環丙基-10-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7,8-二氫吡啶并[1',2':1,5]吡咯并[3,2-d]嘧啶-9(6H)-酮
90	>30000 ^b	>30000	ND	>30000	8-環丙基-10-(5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
91	889	2760	2360	4450	8-環丙基-10-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
92	ND	15300	ND	>29900	8-環丙基-10-(1H-吡唑-1-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
93	24000 ^b	>24700	6970 ^b	>30000	10-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
94	720 ^b	467	1050 ^b	858	8-環丙基-10-(3-(甲磺醯基)苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
95	345	1890	649	1920	10-(4-氯苯基)-8-(5-丙基嘧啶-2-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮

96	87.5	98.4	52.8	137	10-(4-氯苯基)-8-(6-甲氧基己基)-7,8-二氢吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮
97	287	1040	526	1130	10-(4-氯苯基)-8-(4-丙基嘧啶-2-基)-7,8-二氢吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮

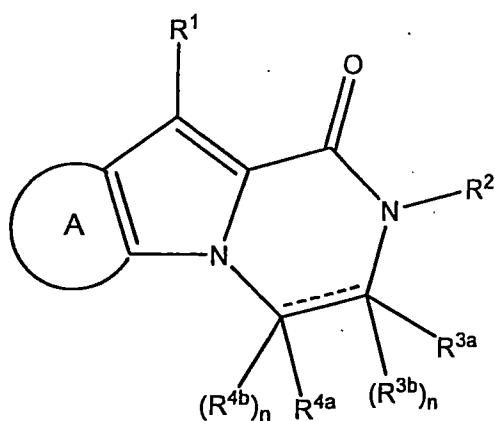
a. 除非另外指明，否則值表示 2-9 個測定值之幾何平均值。

b. 值表示 1 個測定值。

ND. 未測定值。

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物：



式 I

或其醫藥上可接受的鹽類，其中：

環 A 為稠合(4 至 8 員)含氧雜環烷基環、稠合苯基環或稠合(5 至 8 員)含氮雜芳基環，且在化學上允許的情況下，該稠合(4 至 8 員)含氧雜環烷基環、稠合苯基環及稠合(5 至 8 員)含氮雜芳基環係隨意經一至六個 R^8 取代；

R^1 係選自由下列所組成的群組：(C₃-C₈)環烷基、(4 至 10 員)-雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基及(5 至 14 員)雜芳基，且在化學上允許的情況下，該(C₃-C₈)環烷基、(4 至 10 員)雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基及(5 至 14 員)雜芳基部分(moiety)係隨意經一至六個 R^9 取代；

R^2 係選自由下列所組成的群組：氫、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₁₅)烷基-OR⁵、-C(=O)-R⁵、-C(=O)-OR⁵、-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、-(SO₂)R⁵、(C₃-C₈)環烷基、(4 至 10 員)雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基及(5

至 14 員)雜芳基，且在化學上允許的情況下，該(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₈)環烷基、(4 至 10 員)雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基及(5 至 14 員)雜芳基係隨意經一至六個 R⁸ 取代；

R^{3a}，在化學上允許的情況下，係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、N(R⁵)(R⁶)、隨意經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基及隨意經取代之(C₃-C₈)環烷基；或

R² 和 R^{3a} 與彼等所連接之氮和碳原子一起形成(4 至 6 員)雜環烷基環，且在化學上允許的情況下，該(4 至 6 員)雜環烷基環係隨意經一至六個 R⁸ 取代；

當存在時，R^{3b} 係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、N(R⁵)(R⁶)、隨意經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基及隨意經取代之(C₃-C₈)環烷基；或

R^{3a} 和 R^{3b} 與彼等所連接之碳原子一起形成(C₃-C₆)環烷基或(4 至 6 員)雜環烷基，且在化學上允許的情況下，該(C₃-C₆)環烷基或(4 至 6 員)雜環烷基、在化學上允許的情況下，係隨意經一至六個 R⁸ 取代；

R^{4a}，在化學上允許的情況下，係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、N(R⁵)(R⁶)、隨意經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意經取代之(C₁-C₆)烷基及隨意經取代之(C₁-C₆)烷氧基；

當存在時， R^{4b} 係選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $N(R^5)(R^6)$ 、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷基及隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；或

R^{4a} 和 R^{4b} 與彼等所連接之碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基或(4 至 6 員)雜環烷基，且在化學上允許的情況下，該 (C_3-C_6) 環烷基或(4 至 6 員)雜環烷基係隨意經一至六個 R^8 取代；

R^5 和 R^6 在每次出現時係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫及 (C_1-C_6) 烷基；

R^7 為 (C_1-C_6) 烷基；

當存在時， R^8 在每次出現時係各自獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $N(R^5)(R^6)$ 、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷基、及隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；

當存在時， R^9 在每次出現時係各自獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意經取代之 (C_2-C_6) 烯基、隨意經取代之 (C_2-C_6) 炔基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^5)(C(O)R^6)$ 、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-OR^5$ 、 $-(SO_2)R^7$ 、及 $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ ；

-----係不存在(形成單鍵)或為一鍵(形成雙鍵)；以及

n 為選自 0 或 1 的整數，假若當-----係存在以形成雙

鍵時，則 n 為 0，而當 ----- 係不存在以形成單鍵時， n 為 1。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中環 A 為：

i) 選自由下列所組成的群組之稠合(4 至 6 員)含氧雜環烷基環：氧呔基、二氫呔喃基、四氫呔喃基、及四氫吡喃基，彼等各自係隨意地經一至三個 R^8 取代；

ii) 隨意地經一至三個 R^8 取代之稠合苯基環；或

iii) 選自由下列所組成的群組之稠合(5 至 6 員)含氮雜芳基環：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三唑基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、及吡唑基，彼等各自係隨意地經一至三個 R^8 取代。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中環 A 為稠合(4 至 6 員)含氧雜環烷基環及該雜環烷基環為隨意地經一至三個 R^8 取代之四氫吡喃基。

4. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中環 A 為選自由下列所組成的群組之稠合(5 至 6 員)含氮雜芳基環：吡啶基環、嘧啶基環、吡嗪基及噻唑基環，彼等各自係隨意地經一至三個 R^8 取代。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中各 R^8 係獨立地選自由下列所組成的

群組：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 及 $-N(R^5)(R^6)$ 。

6. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中各 R^8 係獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 及 $-N(R^5)(R^6)$ 。

7. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中各 R^8 係獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 及 $-N(R^5)(R^6)$ 。

8. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中各 R^8 係獨立地選自由下列所組成的群組：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 及 $-N(R^5)(R^6)$ 。

9. 根據申請專利範圍第 5 至 8 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^1 係選自由下列所

組成的群組：

i) 選自由下列所組成的群組之(C_3 - C_6)環烷基：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環己二烯基、及環戊烯基，彼等各自係隨意地經一至三個 R^9 取代；

ii) 選自由下列所組成的群組之經取代之(4 至 10 員)雜環烷基：氮呔基、二氫呔喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、四氫呔喃基、四氫三吡基、四氫吡啶基、四氫噁吡基、四氫嘧啶基、八氫苯并呔喃基、八氫苯并咪啶基、八氫苯并噻啶基、咪啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、噁啶基、噻啶基、吡啶基、硫代咪啶基、四氫哌喃基、四氫噻吡基、四氫噻二吡基、四氫噁啶基、咪啶基、氧呔基、四氫二吡基、噁吡基、噻吡基、噁啶基、吡啶基、異吡啶基、二氫苯并二噁吡基(dihydrobenzodioxinyl)、苯并二氧呔基(benzodioxolyl)、苯并噁吡基、吡啶基、二氫苯并呔喃基、四氫噻啶基、異吡啶基(isochromyl)、二氫-1H-異吡啶基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚酮基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、四氫呔喃-2-基、四氫呔喃-3-基、咪啶-1-基、咪啶-2-基、咪啶-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-2-基、吡咯啶-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌吡-1-基、哌吡-2-基、1,3-噁啶-3-基、1,4-氧氮吡-1-基、異噻啶基、1,3-噻啶-3-基、1,2-吡啶-2-基、1,2-四氫噻吡-2-基、1,3-硫氮吡-3-基(1,3-thiazinan-3-yl)、1,2-四氫二吡-2-基、1,3-四氫二吡-1-基、1,4-噁吡-4-基、噁啶酮基、2-側氧基-哌啶

基，彼等各自係隨意地經一至三個 R^9 取代；

iii) 選自苯基或萘基之 (C_6-C_{10}) 芳基，彼等各自係隨意地經一至三個 R^9 取代；以及

iv) 選自由下列所組成的群組之 (5 至 14 員) 雜芳基：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、塔吡基、三唑基、咪唑基、呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、引噪基、引唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、異苯并硫代呋喃、苯并硫代呋喃、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并二氧呋基、呋喃并吡啶基、嘌呤基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、噻吩并吡啶基、三唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、鄰胺基苯甲醯基 (anthranilyl)、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹唑啉基、側氧基吡基、及 1,4-苯并噁吡基，彼等各自係隨意地經一至三個 R^9 取代。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^1 為 (C_6-C_{10}) 芳基且該芳基為隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成的群組之 R^9 取代之苯基：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-(SO_2)R^7$ 、及 $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ ，其中 R^5 和 R^6 在每次出現時係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫及 (C_1-C_6) 烷基，以及 R^7 為 (C_1-C_6) 烷基。

11. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^1 為(5 至 14 員)雜芳基且該雜芳基係選自由下列所組成的群組：噁唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑并吡啶基及呋喃并吡啶基，彼等各自係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成的群組之 R^9 取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-(SO_2)R^7$ 、及 $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ ，其中 R^5 和 R^6 在每次出現時係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫及 (C_1-C_6) 烷基，以及 R^7 為 (C_1-C_6) 烷基。

12. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中各 R^9 係獨立地選自氟基、氯基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 及 $-N(R^5)(R^6)$ 。

13. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中各 R^9 係獨立地選自氟基、氯基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 及 $-N(R^5)(R^6)$ 。

14. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，或其醫藥

上可接受的鹽類，其中各 R^9 係獨立地選自氟基、氯基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 及 $-N(R^5)(R^6)$ 。

15. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^9 係選自：

i) (C_1-C_6) 烷基，其係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代；及

ii) (C_1-C_6) 烷氧基，其係甲氧基、乙氧基或丙氧基且該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取代。

16. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^9 係選自：

i) (C_1-C_6) 烷基，其係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代；及

ii) (C_1-C_6) 烷氧基，其係甲氧基、乙氧基或丙氧基且該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取代。

17. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^9 係選自：

i) (C_1-C_6) 烷基，其係選自甲基、乙基或丙基，且該甲基、乙基及丙基係隨意地經一至三個氟原子取代；及

ii) (C_1-C_6) 烷氧基，其係甲氧基、乙氧基或丙氧基且

該甲氧基、乙氧基及丙氧基係隨意地經一至三個氟原子取代。

18. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^2 係選自由下列所組成的群組：氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、(4 至 6 員)雜環烷基及(5 至 6 員)雜芳基，其中該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、(4 至 6 員)雜環烷基及(5 至 6 員)雜芳基係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成的群組之 R^8 取代：鹵素、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 及 $-N(R^5)(R^6)$ 。

19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^2 為氫。

20. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^2 為選自甲基、乙基、或丙基之 (C_1-C_6) 烷基，彼等各自係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成的群組之 R^8 取代：鹵素、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_1-C_6) 烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-C(=O)-R^5$ 及 $-N(R^5)(R^6)$ 。

21. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^2 為選自環丙基、環丁基、環戊

基、環己基、環戊基或環辛基之(C₃-C₈)環烷基，彼等各自係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成的群組之R⁸取代：鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、-C(=O)-R⁵及-N(R⁵)(R⁶)。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R² 為環丙基。

23. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R² 為(5 至 6 員)雜芳基，該雜芳基係選自由下列所組成的群組：噁唑基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、三唑基、吡啶基、及嘧啶基，彼等各自係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成的群組之 R⁸ 取代：鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、及(C₁-C₆)烷氧基，其中該烷基及烷氧基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、-C(=O)-R⁵及-N(R⁵)(R⁶)。

24. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^{3a} 和 R^{4a}，在化學上允許的情況下，係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、及(C₃-C₈)環烷基，其中該烷基、烷氧基及環烷基係各自隨意地經一至三個選自由下列所組成的群組之取代基取代：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、-C(=O)-R⁵及

-N(R⁵)(R⁶)。

25. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R² 和 R^{3a} 與彼等所連接之氮和碳原子一起形成選自由下列所組成的群組之(4 至 6 員)雜環烷基環：氮呔基、吡咯啉基、及咪啉基，彼等各自係隨意地經一至三個 R⁸ 取代。

26. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中 R^{3b} 和 R^{4b}，在化學上允許的情況下，係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、及(C₃-C₈)環烷基，其中該(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、及(C₃-C₈)環烷基係隨意地經一至三個 R⁸ 取代。

27. 一種化合物，其係選自由下列所組成的群組：

10-(4-氯-2-氟苯基)-8-環丙基-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮；

4-(7-環丙基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9-基)-3-甲基苯甲腈；

(6aS)-12-(4-氯苯基)-6a,7,8,9-四氫-6H,11H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡啉-11-酮；

10-(4-氯苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮；

4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)-3-氟苯甲腈；

8-環丙基-10-(4-氟-2-甲基苯基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮；

8-環丙基-10-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮；

(7S)-10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7-甲基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮；

4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)-3-甲基苯甲腈；

5-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)吡啶-2-甲腈；及

10-(4-氯-2-甲基苯基)-8-環丙基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮；

或其醫藥上可接受的鹽類。

28. 一種 4-(7-環丙基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9-基)-3-甲基苯甲腈，或其醫藥上可接受的鹽類。

29. 一種 4-(8-環丙基-9-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-10-基)-3-氟苯甲腈，或其醫藥上可接受的鹽類。

30. 一種 (7S)-10-(4-氯苯基)-8-環丙基-7-甲基-7,8-二氫吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮，或其醫藥上可接受的鹽類。

31. 一種治療有效量的根據申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項所定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽類

用於製造供治療罹患由 PDE4B 同功異形體(isoform)介導之疾病或病況的病人之用途，其中該疾病或病況係選自由下列所組成的群組：精神分裂症、抑鬱、焦慮、阿茲海默症 (Alzheimer's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、多發性硬化、慢性阻塞性肺病、發炎、中風、哮喘、大腦血管疾病及過敏性結膜炎。

32. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽類，及醫藥上可接受的賦形劑。