



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I507406 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：103102453

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D471/20 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/10/29 美國

61/408,127

2011/09/07 美國

61/531,744

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

美國

(72)發明人：貝格里 史考特 BAGLEY, SCOTT WILLIAM (US)；道 羅柏特 DOW, ROBERT LEE (US)；格利菲斯 大衛 GRIFFITH, DAVID ANDREW (US)；史密斯 艾倫 SMITH, AARON CHRISTOPHER (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW I441823B

EP 2123652

WO 2009/144554A1

審查人員：蔡雨靜

申請專利範圍項數：2 項 圖式數：0 共 227 頁

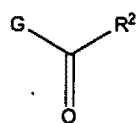
(54)名稱

N1／N2-內醯胺乙醯輔酶A羧酶抑制劑類

N1/N2-LACTAM ACETYL-COA CARBOXYLASE INHIBITORS

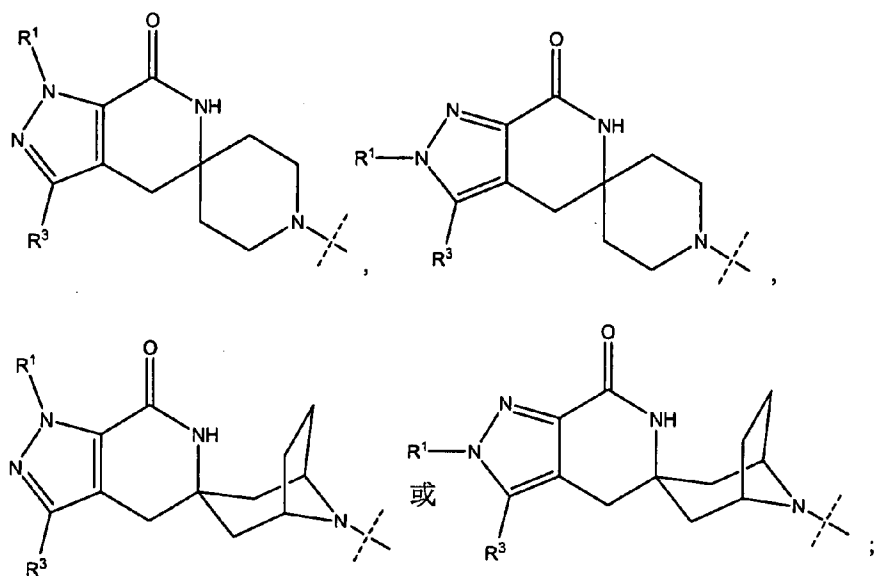
(57)摘要

本發明提供一種式(I)之化合物，



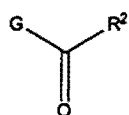
式 (I)

或其醫藥上可接受的鹽，其中 G 為



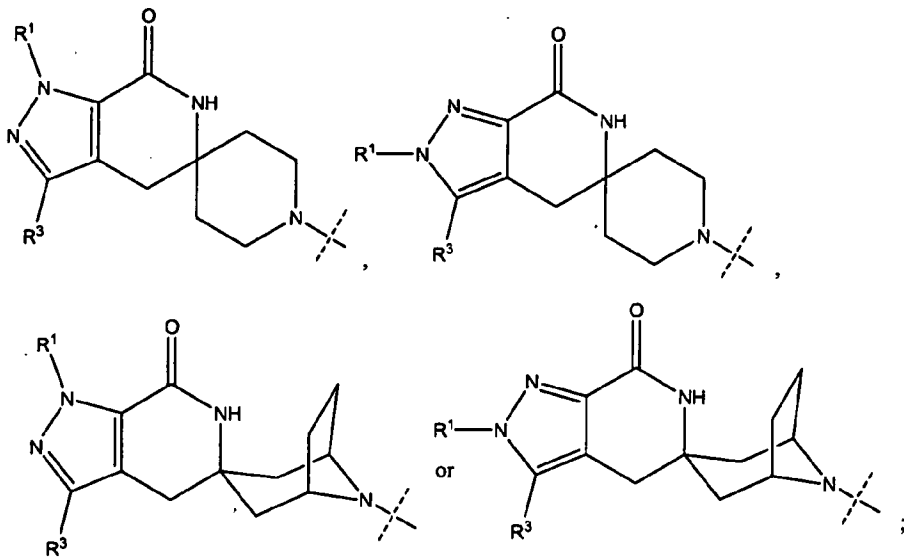
R¹、R² 和 R³ 係如本文所述；其醫藥組成物及其於治療動物之藉由抑制乙醯輔酶 A 羧酶所調節的疾病、病況或病症之用途。

The invention provides a compound of Formula (I)



Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein G is



R¹, R² and R³ are as described herein; pharmaceutical compositions thereof; and the use thereof in treating diseases, conditions or disorders modulated by the inhibition of an acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) in an animal.

發明摘要

※申請案號：103102453 (由100138909分割)

※申請日：100 年 10 月 26 日

※IPC 分類：C07D 471/50 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

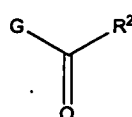
【發明名稱】(中文/英文)

N1/N2-內醯胺乙醯輔酶A 羧酶抑制劑類

N1/N2-lactam acetyl-CoA carboxylase inhibitors

【中文】

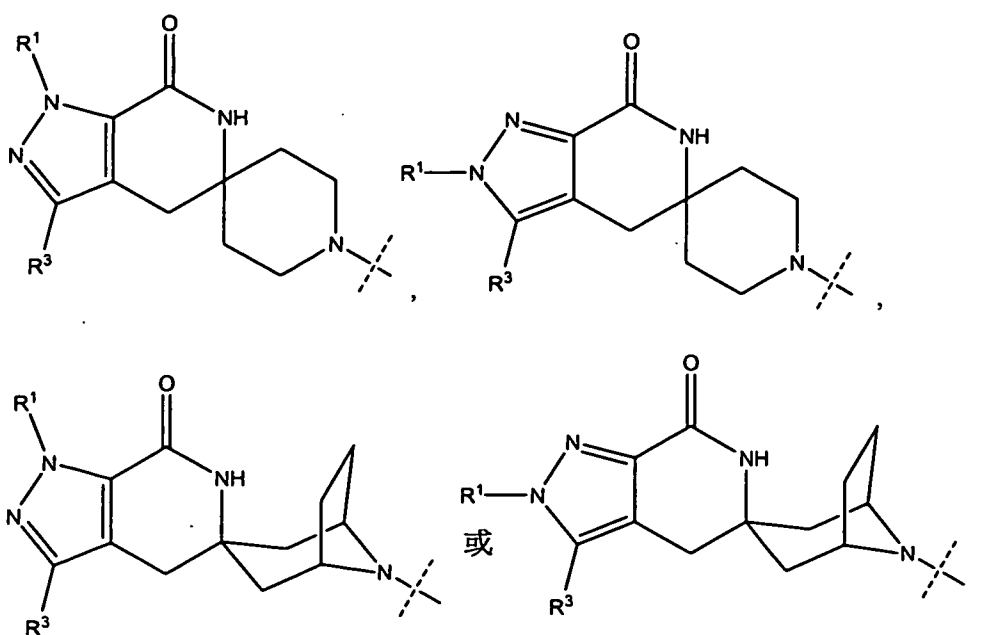
本發明提供一種式 (I) 之化合物，



式 (I)

或其醫藥上可接受的鹽，其中

G 為

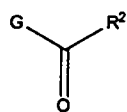


R¹、R² 和 R³ 係如本文所述；其醫藥組成物及其於治療動

物之藉由抑制乙醯輔酶 A 羧酶所調節的疾病、病況或病症之用途。

【英文】

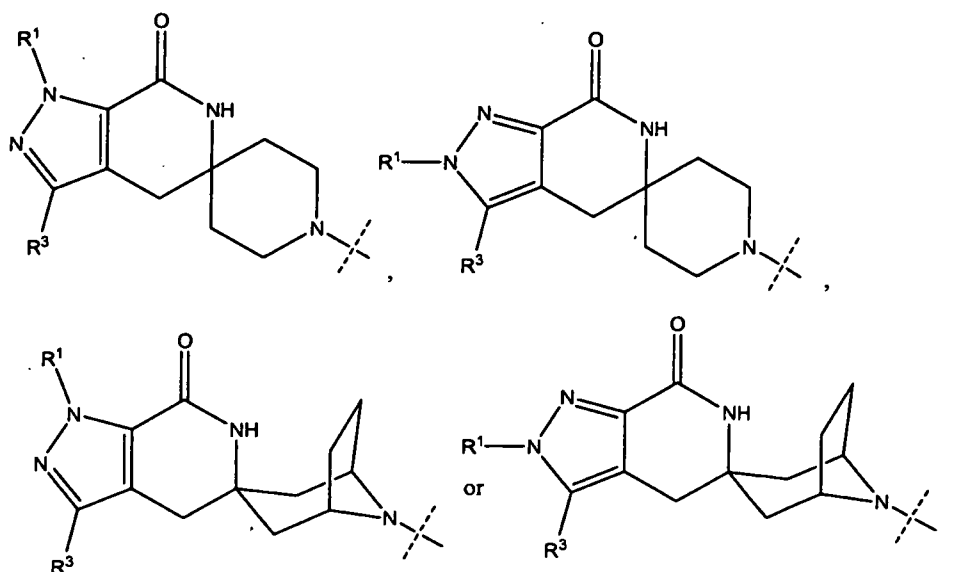
The invention provides a compound of Formula (I)



Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

G is



R^1 , R^2 and R^3 are as described herein; pharmaceutical compositions thereof; and the use thereof in treating diseases, conditions or disorders modulated by the inhibition of an acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) in an animal.

【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】：無

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)

N1/N2-內醯胺乙醯輔酶 A 羧酶抑制劑類

N1/N2-lactam acetyl-CoA carboxylase inhibitors

【技術領域】

本發明關於作為乙醯輔酶 A 羧酶（類）之抑制劑類的經取代之吡唑並螺酮化合物類及其於治療藉由抑制乙醯輔酶 A 羧酶（類）所調節的疾病、病況或病症之用途。

【先前技術】

乙醯輔酶 A 羧酶類（ACC）為在大多數物種中發現之酵素家族且與經由催化從乙醯輔酶 A 產生丙二醯基-CoA 之脂肪酸合成和代謝有關。在哺乳動物中，已確定二種 ACC 酵素之同型異構物。ACC1（其以高含量表現於脂質合成組織（諸如脂肪和肝臟）中）控制長鏈脂肪酸的生物合成中的第一關鍵步驟。如果乙醯輔酶 A 不被羧化以形成丙二醯基-CoA 時，其係使用檸檬酸循環（Krebs cycle）代謝。ACC2（肝臟 ACC 的次要組分但在心臟和骨骼肌肉中的主要同型異構物）催化在粒腺體之胞質表面產生丙二醯基-CoA，且藉由抑制肉鹼棕櫚醯基轉移酶調節多少脂肪酸被利用於 β -氧化中。因此，藉由增加脂肪酸利用和藉由預防重生脂肪酸合成之增加，ACC 抑制劑（ACC-I）之慢

性投予也可消耗肝臟和脂肪組織甘油三酯（TG）儲存在消耗高或低脂飲食之肥胖者體內，從而導致體脂肪的選擇性損耗。

Abu-Etheiga 等人進行之研究顯示 ACC2 在控制脂肪酸氧化扮演不可或缺的角色，且由此，其將提供在治療抗肥胖和肥胖相關的疾病（諸如第 2 型糖尿病）之標的。參見 Abu-Etheiga, L., 等人， “Acetyl-CoA carboxylase 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat/high-carbohydrate diets” PNAS, 100 (18) 10207-10212 (2003)。也參見 Choi, C.S., 等人， “Continuous fat oxidation in acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice increases total energy expenditure, reduces fat mass, and improves insulin sensitivity” PNAS, 104 (42) 16480-16485 (2007)。

肝脂質累積引起肝臟胰島素抗性且導致第 2 型糖尿病之發病愈趨明確。Salvage 等人，證明 ACC1 和 ACC2 兩者都涉及調節肝細胞中的脂肪氧化，而 ACC1（大鼠肝臟中的主要同型異構物）為脂肪酸合成的唯一調節劑。此外，在其模型中，需要二種同型異構物之組合減少以顯著地降低肝臟的丙二醯基-CoA 含量、增加餵食狀態的脂肪氧化、減少脂質累積和改良胰島素活體內作用。因此，顯示肝臟 ACC1 和 ACC2 抑制劑類可用於治療非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）和肝臟胰島素抗性。參見，Savage, D.B., 等人， “Reversal of diet-induced hepatic steatosis

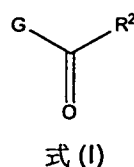
and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2" J Clin Invest doi : 10.1172/JCI27300 。 也參見 , Oh, W., 等人 , "Glucose and fat metabolism in adipose tissue of acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice" PNAS , 102 (5) 1384-1389 (2005) 。

因此 , 有需要包含 ACC1 及 / 或 ACC2 抑制劑類之醫藥以藉由抑制脂肪酸合成和藉由增加脂肪酸氧化來治療肥胖和肥胖相關疾病 (諸如 , NAFLD 和第 2 型糖尿病) 。

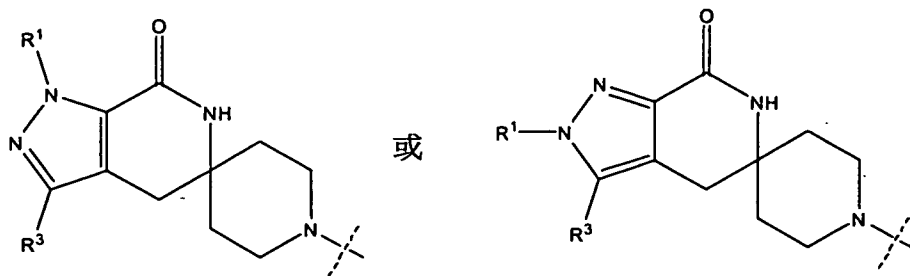
【發明內容】

發明概述

本發明係關於具有式 (I) 結構之化合物類



其中 G 為



R^1 為 (C_1 - C_6) 烷基或 (C_3 - C_5) 環烷基 ; R^2 為苯基、萘基、5 至 12 員雜芳基或 8 至 12 員稠合雜環芳基 ; 其中各 R^2 基係隨意地經一至三個獨立地選自 (C_1 - C_3) 烷基、

(C₁-C₃) 烷氧基、鹵基和 CONH₂ 之取代基取代；及 R³ 為氫或 (C₁-C₃) 烷基；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明一較佳實施態樣為式 (I) 之化合物類，其中 R¹ 為異丙基或三級丁基；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一較佳實施態樣為式 (I) 之化合物類，其中 R² 為苯並咪唑基、吡咯並吡啶基、吡唑並吡啶基、吡啶基、喹啉基或異喹啉基，該 R² 為隨意地經一至二個獨立地選自 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基及鹵基之取代基單或二取代；或其醫藥上可接受的鹽。本發明又另一較佳實施態樣為式 (I) 之化合物類，其中 R² 為吡啶基、苯並咪唑基或 1H-吡咯並 [3,2-b] 吡啶基，該 R² 係隨意地經一至二個甲基、甲氧基或氨基取代；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一較佳實施態樣為選自 1'-異丙基-1-(2-甲基-1H-苯並 [d] 咪唑-5-羰基)-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡唑並 [3,4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮；1'-異丙基-1-(2-甲基-2H-吡啶-5-羰基)-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮；1'-異丙基-1-(1H-吡咯並 [2,3-b] 吡啶-5-羰基)-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮；及 1'-異丙基-1-(1H-吡咯並 [3,2-b] 吡啶-6-羰基)-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮之化合物；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一較佳實施態樣為選自 1'-異丙基-1-(1-甲

基-1H-吡啶-5-羰基)-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮；1-(4,8-二甲氧基喹啉-2-羰基)-1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮；1'-異丙基-1-(1H-吡啶並〔3,2-b〕吡啶-2-羰基)-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮；及1'-異丙基-1-(1H-吡啶並〔4,3-b〕吡啶-6-羰基)-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮之化合物；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一較佳實施態樣為選自1-(3,7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基)-1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮；1'-異丙基-1-(7-甲基-1H-吡啶-5-羰基)-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮；1-(1H-吡啶-5-羰基)-1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮；1'-三級丁基-1-(1H-吡啶-5-羰基)-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮；1'-三級丁基-1-(7-甲基-1H-吡啶-5-羰基)-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮；及1'-三級丁基-1-(3,7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基)-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮之化合物；或其醫藥上可接受的鹽。

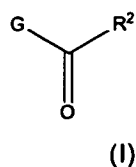
本發明另一較佳實施態樣為選自1-(7-氯-1H-吡啶-5-羰基)-1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-

c) 吡啶]-7' (1'H) - 酮；1'-異丙基-1- (4-甲氧基-1H-吡啶-6-羰基) -4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) - 酮；1- (7-乙基-1H-吡啶-5-羰基) -1'-異丙基-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) - 酮；1- (3-乙基-1H-吡啶-5-羰基) -1'-異丙基-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) - 酮；及 1'-異丙基-1- (3-甲基-1H-吡啶-5-羰基) -4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) - 酮之化合物；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一較佳實施態樣為選自 1- (1H-吡啶-5-羰基) -2'-異丙基-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) - 酮；2'-三級丁基-1- (1H-吡啶-5-羰基) -4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) - 酮；2'-異丙基-1- (7-甲基-1H-吡啶-5-羰基) -4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) - 酮；1- (3,7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基) -2'-異丙基-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) - 酮；2'-三級丁基-1- (7-甲基-1H-吡啶-5-羰基) -4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) - 酮；2'-三級丁基-1- (3,7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基) -4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) - 酮；及 2'-異丙基-1- (2-甲基-1H-苯並 [d] 咪啶-5-羰基) -4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) - 酮之化合物；或其醫藥上可接受的鹽。

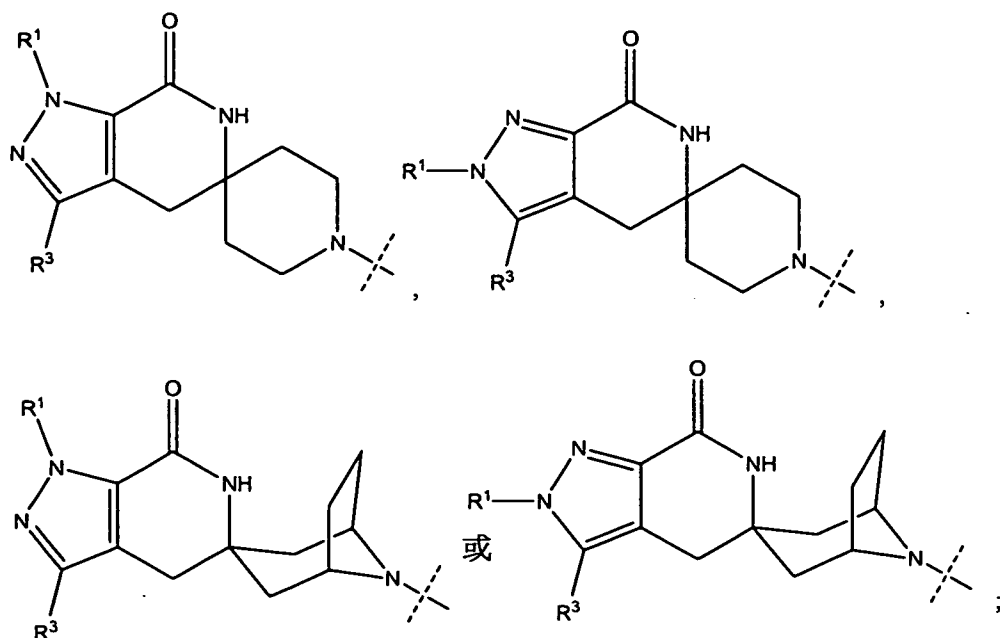
本發明另一較佳實施態樣為選自 1'-異丙基-1-(喹啉-3-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(1'H)-酮；1'-異丙基-1-(喹啉-6-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(1'H)-酮；1'-異丙基-1-(異喹啉-6-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(1'H)-酮；1'-異丙基-1-(異喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(1'H)-酮；及 1'-異丙基-1-(喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(1'H)-酮之化合物；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一實施態樣為式 (I) 之化合物，



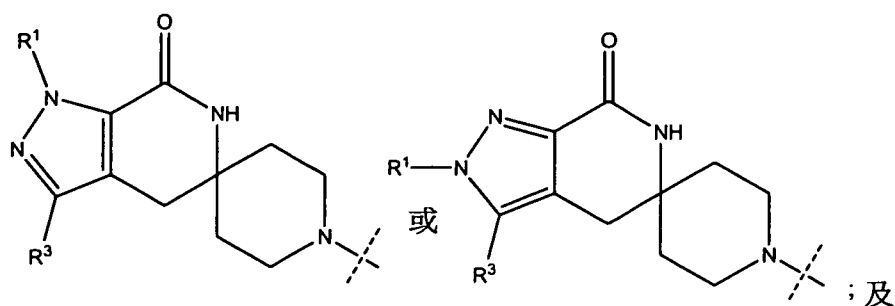
或其醫藥上可接受的鹽；其中

G 為



R^1 為 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 環烷基； R^2 為苯基；萘基；5 至 12 員雜芳基或 8 至 12 員稠合雜環芳基；其中各 R^2 基係隨意地經一至三個獨立地選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_7) 環烷基、(C_1-C_6) 烷氧基、鹵基、氰基、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 或 3 至 7 員雜環基之取代基取代，其中該 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_7) 環烷基或、(C_1-C_6) 烷氧基係隨意地經 1 至 5 個氟基取代； R^3 為氫或 (C_1-C_3) 烷基；及 R^4 和 R^5 在每次出現時係獨立地選自氫、(C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_7) 環烷基、(C_1-C_3) 烷氧基 - (C_1-C_6) 烷基或 3 至 7 員雜環基；其中該 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_7) 環烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基 - (C_1-C_6) 烷基係隨意地經 1 至 5 個氟基取代。

本發明又另一實施態樣為式 (I) 之化合物，其中 G 為



R^1 為異丙基或三級丁基；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一實施態樣為式 (I) 之化合物，其中 R^2 為苯並咪唑基、苯並三唑基、吡咯並吡啶基、吡唑並吡啶基、吲哚基、吲唑基、喹啉基或異喹啉基，該 R^2 為隨意地經一至二個獨立地選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷氧基、鹵基或 NR^4R^5 之取代基取代，其中該 (C_1-C_6) 烷基

或 (C₁-C₆) 烷氧基係隨意地經 1 至 5 個氟基取代；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一實施態樣為式 (I) 之化合物，其中 R² 為吡啶基、吡嗪基、苯並咪唑基或 1H-吡咯並 [3,2-b] 吡啶基，該 R² 係隨意獨立地經一至二個甲基、甲氧基、NH₂、NHCH₃ 或氟基取代；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明又另一較佳實施態樣為式 (I) 之化合物，其中 R² 為喹啉基或異喹啉基，該 R² 係隨意獨立地經一至二個甲基、甲氧基、NH₂、NHCH₃、NHCH₂CH₃、NHCH₂CF₃ 或氟基取代；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明一較佳實施態樣為一種選自的化合物：1-(3,7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基)-1'-異丙基-4',6'-二氫螺 [嘧啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) -酮；1-(3,7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基)-1'-三級丁基-4',6'-二氫螺 [嘧啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) -酮；1-(3,7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基)-2'-異丙基-4',6'-二氫螺 [嘧啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) -酮；1-(6-甲氧基喹啉-3-羰基)-2'-三級丁基-4',6'-二氫螺 [嘧啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) -酮；1-(1-甲氧基異喹啉-7-羰基)-2'-三級丁基-4',6'-二氫螺 [嘧啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) -酮；1-(3-氟-7-甲基-1H-吡啶-5-羰基)-2'-三級丁基-4',6'-二氫螺 [嘧啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) -酮；1-(2-甲氧基喹啉-7-羰基)-2'-三級丁基-4',6'-二氫螺 [嘧啶-4,5'-吡啶

並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；1- (2-胺基喹啉-7-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；1- (5-甲氧基喹啉-3-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；1- (2-胺基-1H-苯並〔d〕咪唑-5-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；1- (2- (甲胺基) 喹啉-7-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；1- (1- (甲胺基) 異喹啉-7-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；1- (3-氯-1H-吡啶-6-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；1- (3-氯-1H-吡啶並〔3,2-b〕吡啶-6-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；1- (2- (甲胺基) 喹啉-7-羰基) -1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；1- (1- (2,2,2-三氟乙胺基) 喹啉-7-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；及 1- (1- (乙胺基) 異喹啉-7-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) - 酮；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一態樣為一種醫藥組成物，其包含如任一實施態樣中所述之式 (I) 化合物之量；或其醫藥上可接受

的鹽及醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑。較佳地，組成物包含治療有效量的本發明化合物。組成物也可包含至少一種額外藥劑。較佳藥劑包括抗糖尿病劑及/或抗肥胖劑。

在本發明又另一態樣為一種治療哺乳動物中藉由抑制乙醯輔酶 A 羧酶（類）所調介之疾病、病況或病症之方法，其包括將治療有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽或其組成物投予至需要該治療的哺乳動物（較佳為人類）之步驟。

由乙醯輔酶 A 羧酶類抑制劑類調介之疾病、病症或病況包括第 II 型糖尿病和糖尿病相關的疾病，諸如非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）、肝臟胰島素抗性、高血糖、代謝症候群、葡萄糖耐量受損、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、肥胖、異常血脂症、高血壓、高胰島素血症和胰島素抗性症候群。較佳疾病、病症或病況包括第 II 型糖尿病、非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）、肝臟胰島素抗性、高血糖、葡萄糖耐量受損、肥胖和胰島素抗性症候群。更佳為第 II 型糖尿病、非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）、肝臟胰島素抗性、高血糖、和肥胖。最佳為第 II 型糖尿病。

一較佳實施態樣為一種治療（例如延遲病程或發作）動物之第 2 型糖尿病和糖尿病相關的病症之方法，其包含將治療有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽或其組成物投予至需要該治療的動物之步驟。

另一較佳實施態樣為一種治療動物之肥胖和肥胖相關的病症之方法，其包含將治療有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽或其組成物投予至需要該治療的動物之步驟。

又另一較佳實施態樣為一種治療動物之非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）或肝臟胰島素抗性之方法，其包含將治療有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽或其組成物投予至需要該治療的動物之步驟。

本發明之化合物類可與其他藥劑類（特別是，下文所述之抗肥胖和抗糖尿病劑類）組合投予。組合治療可以下列投予（a）單一醫藥組成物，其包含本發明之化合物、至少一種本文中所述之另外藥劑和醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑；或（b）二種分開的醫藥組成物，其包含（i）第一種組成物，其包含本發明化合物和醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑、和（ii）第二種組成物，其包含至少一種本文中所述之另外藥劑和醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。醫藥組成物類可同時地或連續地且以任何順序投予。

發明之詳細說明

定義

詞句“治療有效量”表示本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽之量，該量：（i）治療或預防特定疾病、病況或病症，（ii）減輕、改善或消除特定疾病、病況或病症中

之一或多種徵候，或（iii）預防或延遲本文中所述之特定疾病、病況或病症中之一或多種徵候的發作。

術語“動物”係指人類（男性或女性）、陪伴動物（例如，狗、貓和馬）、食物來源動物、動物園動物、水生動物、鳥類及其他類似的動物物種。“食用動物”係指食物來源動物，諸如牛、豬、羊及家禽。

詞句“醫藥上可接受”係指示物質或組成物必須與其他成分（包含調配物）及/或欲以其治療之哺乳類在化學上及/或毒物學上可相容。

術語“治療（treating、treat 或 treatment）”包含預防性（亦即防預性）及舒緩性治療二者。

術語“調節（modulated 或 modulating 或 modulate（s））”如使用於本文中除非另有說明，否則係指以本發明化合物類抑制乙醯輔酶 A 羧酶（ACC）酵素（類）。

術語“調媒（mediated 或 mediating 或 mediate（s））”如使用於本文中除非另有說明，否則係指藉由抑制乙醯輔酶 A 羧酶（ACC）酵素（類）來（i）治療或預防特定疾病、病況或病症，（ii）減輕、改善或消除特定疾病、病況或病症中之一或多種徵候，或（iii）預防或延遲本文中所述之特定疾病、病況或病症中之一或多種徵候的發作。

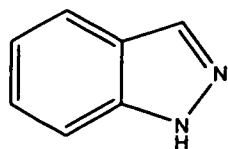
術語“本發明化合物類”（除非另有具體指明）係指式（I）化合物類及化合物類的任何醫藥上可接受的鹽類，以及所有的立體異構物（包括非鏡像異構物和鏡像異構

物)、互變異構物、構形異構物及同位素標記之化合物類。本發明化合物類的水合物類及溶劑合物類被認為是本發明的組成，其中化合物分別與水或溶劑結合。

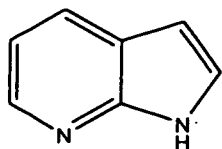
術語“(C₁-C₆) 烷基”和“(C₁-C₃) 烷基”為指定碳數之烷基基團，分別地從一至六或一至三個碳原子，其可為直鏈或支鏈。例如，術語“(C₁-C₃) 烷基”具有從一至三個碳且由甲基、乙基、正丙基和異丙基組成。

術語“(C₃-C₇) 環烷基”表示具有三至七個碳原子之環烷基基團且由環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基組成。術語“鹵基”表示氟基、氯基、溴基或碘基。術語“(C₆-C₁₀) 芳基”表示由六至十個碳原子組成之芳族碳環基團諸如苯基或萘基。

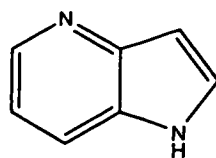
術語“5 至 12 員雜芳基”表示包含至少一個選自氮、氧和硫之雜原子的五至十二員芳族基團。如使用於本文中“5 至 12 員雜芳基”基團之連接點係在基團的碳原子上。“5 至 12 員雜芳基”基團可為單環或雙環。雙環雜芳基之較佳實施態樣包括但不限於下列環系統之基團：



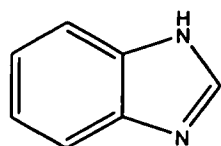
1H-吲哚



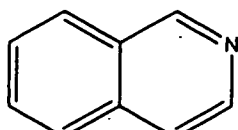
1H-吡咯並[2,3-b]吡啶



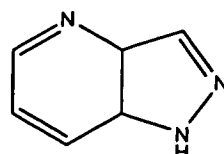
1H-吡咯並[3,2-b]吡啶



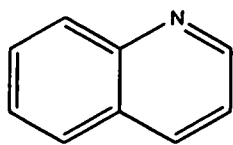
1H-苯並[d]咪唑



異喹啉



3a,7a-二氫-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶



喹啉

術語“8 至 12 員稠雜環芳基”表示 8 至 12 員環系統，其中非芳族雜環係稠合至芳基環。如使用於本文中“8 至 12 員稠雜環芳基”基團之連接點係在該基團的碳原子上。術語“3 至 7 員雜環基”表示三至七員飽和環，其中一至三個原子為獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。“3 至 7 員雜環基”基團的例子包括但不限制於基團諸如吡環丙基、四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、環氧乙烷基、氧坦基、四氫呋喃基、四氫-2H-哌喃基、四氫-2H-噻喃基、哌啶基、嗎福林基及硫嗎福林基。對於特定基團若適當的話，“3 至 7 員雜環基”之連接點可在碳或氮原子上。

本發明化合物類可以包括類似於該等化學技術中熟知的方法（特別是根據本文中所包含之說明）的合成途徑合成。起始原料通常可取自商業來源，諸如 Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) 或使用該等熟諳此技術者熟知的方法輕易地製得（例如，以一般描述於 Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.)，或 Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*. 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin，包括附錄中的方法（亦可經由 Beilstein 線上資料庫取得）製得）。

爲了說明，下述反應流程提供用於合成本發明化合物

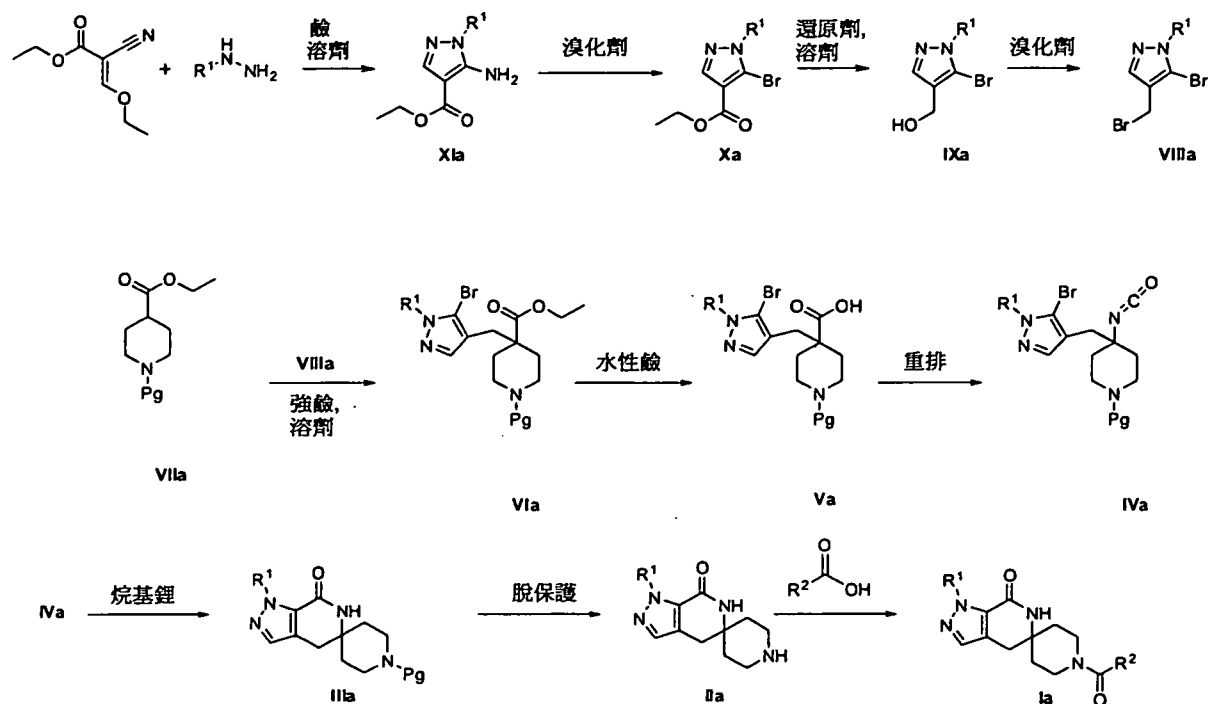
類以及關鍵中間物類的可能途徑。關於個別反應步驟的更詳細說明，參見下述實例段。該等熟諳此技術者應理解可使用其他的合成途徑合成本發明化合物類。雖然特定起始原料及試劑描述於流程中且討論於下文中，但是可輕易地以其他起始原料及試劑取代，以提供各種衍生物類及/或反應條件。此外，許多以下述方法製得的化合物類可根據本揭示內容使用該等熟諳此技術者熟知的習知化學進一步修正。

在本發明化合物類的製備作用中，可能需要保護中間物類的遠端官能性（例如，一級或二級胺）。對於該等保護作用的需求將視遠端官能性的性質及製備方法的條件而改變。適當胺基-保護基（NH-Pg）包括乙醯基、三氟乙醯基、三級丁氧羰基（BOC）、苯甲氧羰基（CBz）及 9-芴基亞甲氧羰基（Fmoc）。同樣地，“羥基-保護基”係指阻斷或保護羥基官能性之羥基的取代基。適當羥基保護基（O-Pg）包括（例如）烯丙基、乙醯基、矽烷基、苯甲基、對-甲氧基苯甲基、三苯甲基、等等。對於該等保護作用的需求由熟諳此技術者輕易地決定。關於保護基及彼等用途的一般說明，參見 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

下列反應流程（反應流程 I 至反應流程 V）提供用以製備式（I）化合物類之代表性步驟。應了解這些反應流程係以非限制的方式被解釋且所述方法之合理變化可用以製備式（I）之化合物類。

反應流程 I 概述一可用以提供具有式 Ia 之本發明 N1 內醯胺 ACC 抑制劑化合物類的一般步驟，其中 R^1 為 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 環烷基和 R^2 為苯基、萘基、5 至 12 員雜芳基或 8 至 12 員稠合雜環芳基；其中各 R^2 基係隨意地經一至三個獨立地選自 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、鹵基和 $CONH_2$ 之取代基取代。

反應流程I



根據流程 I，式 XIa 之化合物可藉由使 2-氰基-3-乙氧基丙烯酸甲酯與適當烷肼（ R_1NHNH_2 ）在鹼（諸如碳酸鉀）及溶劑存在下反應而形成。例如，式 XIa 之化合物可藉由形成使 2-氰基-3-乙氧基丙烯酸甲酯與適當烷肼（ R_1NHNH_2 ）在鹼（“ K_2CO_3 ”）存在下、在回流乙醇中、於約 $20^\circ C$ 至約 $80^\circ C$ 下之溫度下反應經約 2 至 24 小時而形成，以提供所要環化化合物。

式 Xa 之化合物可藉由使用亞硝酸物諸如異戊基亞硝

酸酯、亞硝酸鈉或亞硝酸三級丁酯及溴化物來源諸如在乙腈中之溴化銅 (II)、於約 20°C 至約 80°C 下之溫度下經約 2 至約 18 小時將式 XIa 之芳基胺轉化成芳基溴，以提供式 Xa 之化合物。

然後，式 IXa 之化合物可藉由用還原劑諸如氫化二異丁基鋁 (“DIBAL”) 或氫化鋰鋁 (“LAH”) 在非質子溶劑諸如四氫呋喃 (“THF”)、甲苯或二乙基醚中、於約 0°C 至約 80°C 之溫度下處理式 Xa 之酯經約 1 至約 12 小時而製得。

式 VIa 之化合物可藉由下列形成：首先使式 IXa 之化合物與溴化劑（諸如三溴化磷 (“PBr₃”) 或四溴化碳和三苯膦的混合物）、於約 -20°C 至約 60°C 之溫度下反應經約 30 至約 120 分鐘而形成式 VIIIa 之化合物。然後使式 VIIIa 之化合物與式 VIIa 之經保護哌啶衍生物在強鹼諸如雙 (三甲矽基) 胺化鋰 (“LiHMDS”) 或二異丙胺鋰 (“LDA”) 存在下、在非質子溶劑（諸如 THF、甲苯或二乙基醚）中、於約 -78°C 至約 20°C 之溫度下反應經約 1 至約 18 小時。Pg 基團表示適當胺保護基團且較佳為 N-三級丁氧羰基 (“BOC”) 或苯甲氧羰基 (“Cbz”)。

然後，式 VIa 之化合物接著藉由用強水性鹼（諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉）於約 0°C 至約 100°C 之溫度下水解酯基團經約 1 至約 18 小時而脫保護，形成包含式 Va 之化合物的羧酸。

式 IVa 之異氰酸酯化合物然後可藉由使式 Va 之羧酸

與疊氮磷酸二苯酯（“DPPA”）在鹼（諸如三乙胺（“Et₃N”）或二異丙基乙基胺）存在下、於約 60℃至約 120℃之溫度下反應經約 1 至約 12 小時而形成。式（IIIa）之內醯胺化合物然後可藉由使用烷基鋰（諸如正丁基鋰（“n-BuLi”）或三級丁基鋰（“t-BuLi”）於約 -78℃至約 0℃之溫度下經約 5 至約 120 分鐘之異氰酸酯（式 IVa）的環化作用而形成。

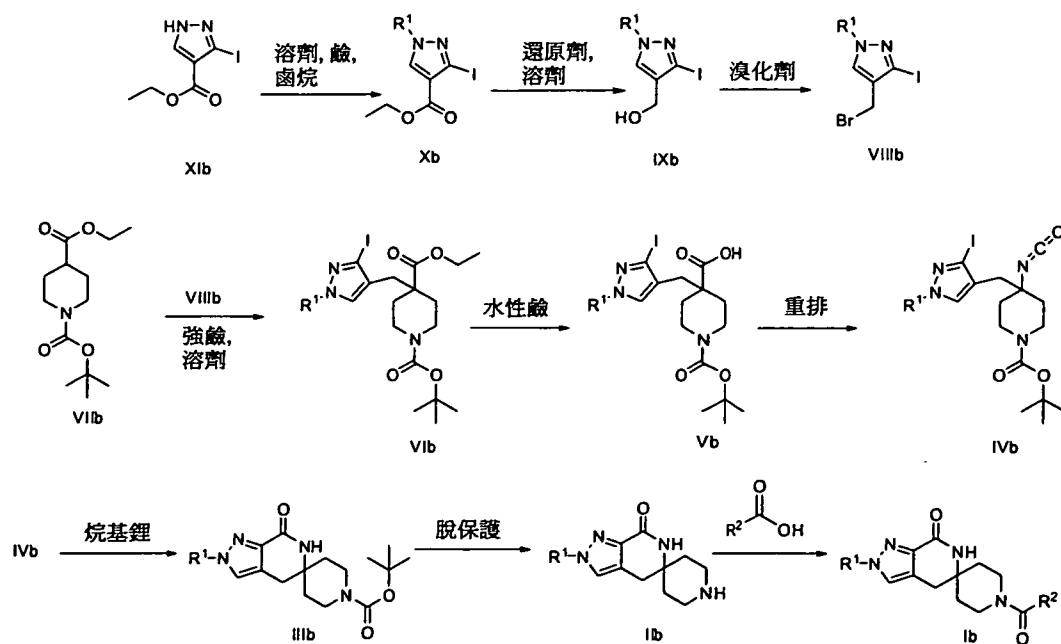
式（IIIa）之內醯胺化合物然後可使用取決於已經使用之保護基 Pg 的標準方法脫保護以提供式（IIa）之游離螺哌啶衍生物。例如，當 Pg 表示 BOC 時，則可使用標準強酸脫保護條件（諸如在二噁烷中之 4N 鹽酸或在適當溶劑諸如二氯甲烷中之三氟乙酸）以除去 BOC 基團。當 Pg 表示 Cbz 時，利用鈀碳在乙醇中氫化或在鈀碳存在下於乙醇或乙酸乙酯中用氫來源（諸如甲酸銨或 1-甲基-1,4-環己二烯）之處理可用以進行脫保護。

式（IIa）之螺哌啶衍生物然後可藉由使用標準方法醯化以提供式（Ia）之化合物。例如，然後可使用與所要羧酸（R²CO₂H）之標準肽偶合反應形成化合物（Ia）。例如，螺哌啶中間物（IIa）和羧酸（R²CO₂H）可藉由形成活化羧酸酯而偶合，諸如藉由使羧酸（R²CO₂H）與肽偶合試劑（諸如 O-（7-氮雜苯並三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽（“HATU”）或 1-乙基-3-（3-二甲胺基丙基）碳二亞胺鹽酸鹽（“EDC·HCl”）、在活化劑（諸如羥基苯並三唑（“HOBt”））存在下或不存在下及

在適當鹼（諸如 N,N-二異丙基乙胺（“DIEA”）、三乙胺或 N-甲基嗎福林（“NMM”））存在下、在適當溶劑（諸如 THF 及/或 DMF、二甲基乙醯胺（“DMA”）或二氯甲烷）中接觸且然後使活化羧酸酯與螺哌啶衍生物（IIa）接觸而形成式（Ia）之化合物。

反應流程 II 概述一可用以提供具有式 Ib 之本發明 N2 內醯胺 ACC 抑制劑化合物類的一般步驟，其中 R^1 為（ C_1 - C_6 ）烷基或（ C_3 - C_5 ）環烷基和 R^2 為苯基、萘基、5 至 12 員雜芳基或 8 至 12 員稠合雜環芳基；其中各 R^2 基係隨意地經一至三個獨立地選自（ C_1 - C_3 ）烷基、（ C_1 - C_3 ）烷氧基、鹵基和 $CONH_2$ 之取代基取代。

反應流程II



根據流程 II，使用一級或二級鹵烷（諸如碘甲烷、碘乙烷、1-溴丙烷、1-碘丙烷、2-溴丙烷、2-碘丙烷、1-碘丁烷、2-碘丁烷、1-碘-2-甲基丙烷或 1-（溴甲基）環丙烷）將式 XIb 之吡唑化合物轉化至式 X 之化合物可在

鹼諸如碳酸銫（“ Cs_2CO_3 ”）或碳酸鉀（“ K_2CO_3 ”）及溶劑諸如二甲基甲醯胺（“DMF”）存在下、於約 20°C 至約 100°C 之溫度下進行經約 1 至約 12 小時。

然後，式 IXb 之化合物可藉由在非質子溶劑（諸如 THF、甲苯或二乙基醚）中、於約 -78°C 至約 60°C 之溫度下用還原劑（諸如 DIBAL 或 LAH）處理式 Xb 經約 1 至約 12 小時而製備。

式 VIb 之化合物可藉由下列形成：首先使式 IXb 之化合物與溴化劑（諸如 PBr_3 或四溴化碳和三苯膦的混合物）、於約 -20°C 至約 60°C 之溫度下反應經約 30 至約 120 分鐘而形成式 VIIIb 之化合物。然後使用強鹼諸如雙（三甲矽）醯胺化鋰（“LiHMDS”）或二異丙胺鋰（“LDA”）使式 VIIIb 之化合物與式 VIIb 之經保護哌啶衍生物在非質子溶劑（諸如 THF、甲苯或二乙基醚）中、於約 -78°C 至約 20°C 之溫度下反應經約 1 至約 18 小時。Pg 基團表示適當胺保護基團且較佳為 BOC 或 Cbz。

其次，式 VIb 之化合物然後藉由用強水性鹼（諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉）於約 0°C 至約 100°C 之溫度下水解酯基團經約 1 至約 18 小時而脫保護，形成包含式 Vb 之化合物的羧酸。式 IVb 之異氰酸酯化合物然後可藉由使式 Vb 之羧酸與 DPPA 在鹼（諸如 Et_3N 或二異丙基乙基胺）存在下、於約 60°C 至約 120°C 之溫度下反應經約 1 至約 12 小時而形成。

式 IIIb 之內醯胺化合物然後可藉由使用烷基鋰（諸如

n-BuLi 或 t-BuLi) 於約 -78°C 至約 0°C 之溫度下經約 5 至約 120 分鐘的異氰酸酯 (式 IVb) 之環化作用而形成。

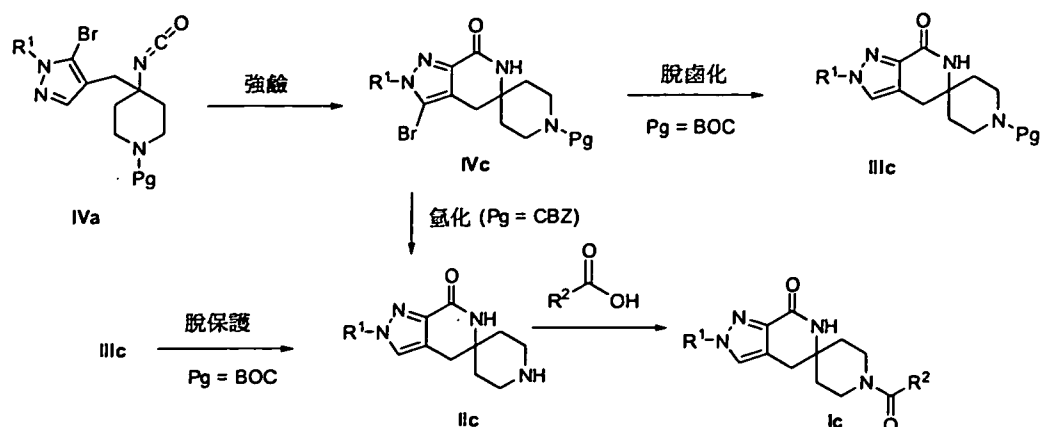
式 (IIIb) 之內醯胺化合物然後可使用取決於已經使用之保護基 Pg 的標準方法脫保護以提供式 (IIb) 之游離螺哌啶衍生物。例如，當 Pg 表示 BOC 時，則可使用標準強酸脫保護條件 (諸如在二噁烷中之 4N 鹽酸或在適當溶劑諸如二氯甲烷中之三氟乙酸) 以除去 BOC 基團。當 Pg 表示 Cbz 時，利用鈀碳在乙醇中氫化或在鈀碳存在下於乙醇或乙酸乙酯中用氫來源諸如甲酸銨或 1-甲基-1,4-環己二烯之處理可用以進行脫保護。

式 (IIb) 之螺哌啶衍生物然後可藉由使用標準方法醯化以提供式 (Ib) 之化合物。例如，接著可使用與所要羧酸 (R^2CO_2H) 之標準肽偶合反應形成化合物 (Ib)。例如，螺哌啶中間物 (IIb) 和羧酸 (R^2CO_2H) 可藉由形成活化羧酸酯而偶合，諸如藉由使羧酸 (R^2CO_2H) 與肽偶合試劑 (諸如 HATU 或 EDC·HCl)、在活化劑 (諸如 HOBt) 存在下或不存在下及在適當鹼 (諸如 DIEA 或 NMM) 存在下、在適當溶劑 (諸如 THF 及/或 DMF、DMA 或二氯甲烷) 中接觸且然後使活化羧酸酯與螺哌啶衍生物 (IIb) 接觸而形成式 (Ib) 之化合物。

反應流程 III 概述一可用以提供具有式 Ic 之本發明 N2 內醯胺 ACC 抑制劑化合物類的一般步驟，其中 R^1 為 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 環烷基和 R^2 為苯基、萘基、5 至 12 員雜芳基或 8 至 12 員稠合雜環芳基；其中各 R^2 基

係隨意地經一至三個獨立地選自 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、鹵基和 CONH₂ 之取代基取代。

反應流程III



式 IVc 之內醯胺化合物可藉由使用強鹼（諸如 2,2,6,6-四甲基哌啶鎂（“LTMP”）或 2,2,6,6-四甲基哌啶鎂）、於約 -78℃ 至約 0℃ 之溫度下經約 30 分鐘至約 6 小時的異氰酸酯（式 IVa）之環化作用而形成。

式 (IVc) 之內醯胺化合物，當 Pg 表示 BOC 時，則可藉由在鹼（諸如 Et₃N）存在下、利用鈀碳、在乙醇中之氫化作用或在鹼（諸如 Et₃N）及鈀碳存在下、在乙醇或乙酸乙酯中、於約 20℃ 至約 100℃ 之溫度下用氫來源（諸如甲酸銨或 1-甲基-1,4-環己二烯）處理經約 30 分鐘至約 6 小時而脫鹵化以提供式 (IIIc) 之內醯胺化合物。

式 (IIIc) 之內醯胺化合物，當 Pg 表示 BOC 時，則可使用標準強酸脫保護條件（諸如在二噁烷中之 4N 鹽酸或在適當溶劑諸如二氯甲烷中之三氟乙酸）脫保護而除去 BOC 基團，以提供式 (IIc) 之游離螺哌啶衍生物。

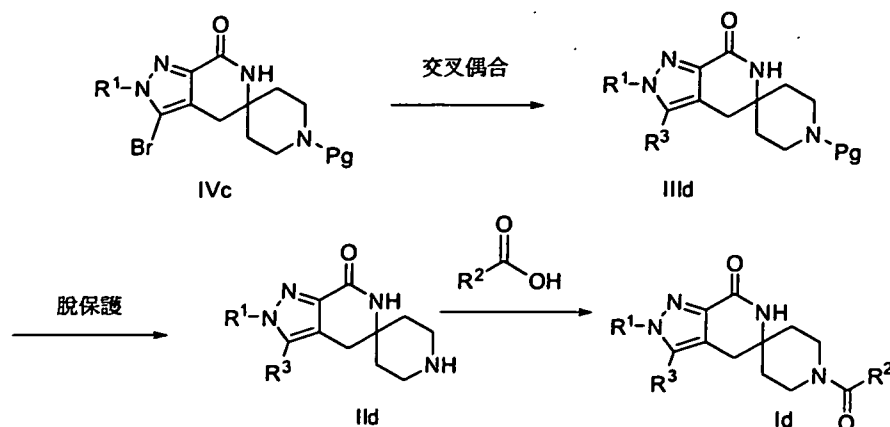
式 (IVc) 之內醯胺化合物，當 Pg 表示 Cbz 時，可藉

由利用鈀碳在乙醇中之氫化作用或在鈀碳存在下於乙醇或乙酸乙酯中用氫來源（諸如甲酸銨或 1-甲基-1,4-環己二烯）之處理同時地脫鹵化或脫保護。

式（IIc）之螺哌啶衍生物然後可藉由使用標準方法醯化以提供式（Ic）之化合物。例如，接著可使用與所要羧酸（ R^2CO_2H ）之標準肽偶合反應形成化合物（Ic）。例如，螺哌啶中間物（IIc）和羧酸（ R^2CO_2H ）可藉由形成活化羧酸酯而偶合，諸如藉由使羧酸（ R^2CO_2H ）與肽偶合試劑（諸如 HATU 或 EDC·HCl）、在活化劑（諸如 HOBt）存在下或不存在下及在適當鹼（諸如 DIEA、三乙胺或 NMM）存在下、在適當溶劑（諸如 THF 及 / 或 DMF、DMA 或 二氯甲烷）中接觸且然後使活化羧酸酯與螺哌啶衍生物（IIc）接觸而形成式（Ic）之化合物。

反應流程 IV 概述可用以提供具有式 Id 之本發明 N2 內醯胺 ACC 抑制劑化合物類的一般步驟，其中 R^1 為（ C_1-C_6 ）烷基或（ C_3-C_5 ）環烷基和 R^2 為苯基、萘基、5 至 12 員雜芳基或 8 至 12 員稠合雜環芳基；其中各 R^2 基係隨意地經一至三個獨立地選自（ C_1-C_3 ）烷基、（ C_1-C_3 ）烷氧基、鹵基和 $CONH_2$ 之取代基取代。

反應流程IV



式 IIIId 之內醯胺化合物可藉由式 IVc 之溴化物與烷基或烯基三丁基錫烷（諸如甲基三-正丁基錫烷或乙烯基三-正丁基錫烷或烯丙基三-正丁基錫烷）或三烷基硼氧烴三聚物（諸如三甲基硼氧烴三聚物或三乙烯基硼氧烴三聚物）在鈀觸媒諸如肆（三苯膦）鈀（0）或前觸媒（precatalyst）及配位體組合諸如乙酸鈀（II）及 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯（“SPhos”）存在下及在鹼（諸如碳酸鉀）存在下或不存在下、在質子溶劑（諸如乙醇或三級戊醇）或非質子溶劑（諸如四氫呋喃或二甲基甲醯胺）中、於約 20°C 至約 100°C 之溫度下經約 2 小時至約 18 小時或在微波加熱下、於約 100°C 至約 150°C 之溫度下經約 5 分鐘至約 60 分鐘的鈀催化之交叉偶合而形成。若使用烯基三烷基錫烷或烯基硼氧烴三聚物以安裝 R³ 基團，則所產生之烯烴的還原作用可藉由利用鈀碳、在乙醇中之氫化作用或在鈀碳存在下、在乙醇或乙酸乙酯中用氫來源（諸如甲酸銨或 1-甲基-1,4-環己二烯）之處理而產生。

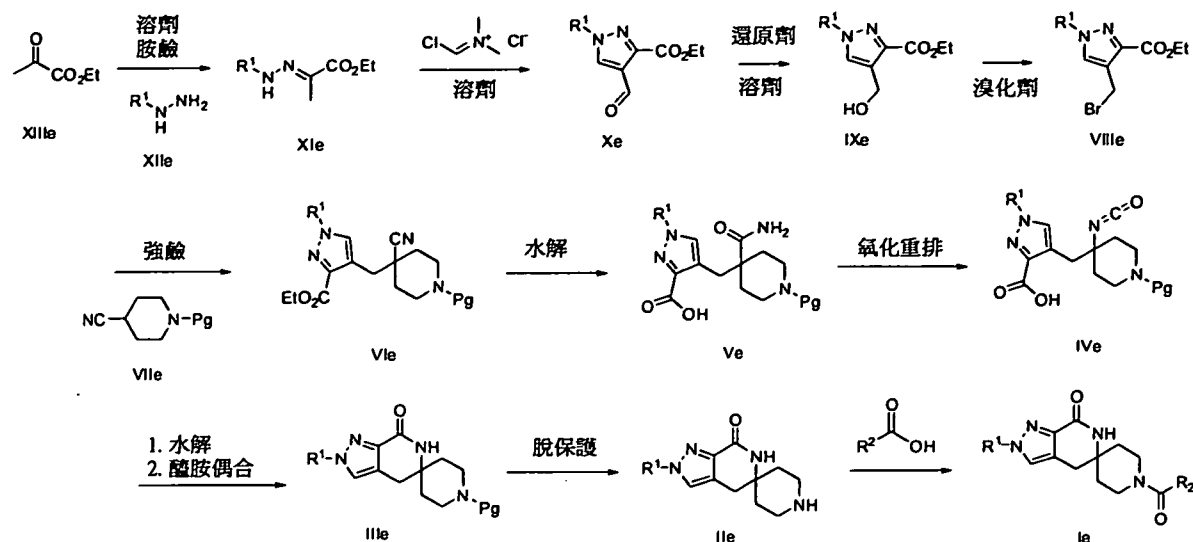
然後可使用視已經使用之保護基 Pg 而定的標準方法

將式 (IIIId) 之內醯胺化合物脫保護以提供式 (IIId) 之游離螺哌啶衍生物。例如，當 Pg 表示 BOC 時，標準強酸脫保護條件（諸如在二噁烷中之 4N 鹽酸或在適當溶劑諸如二氯甲烷中之三氟乙酸）可用以除去 BOC 基團。當 Pg 表示 Cbz 時，利用鈀碳在乙醇中之氫化作用或在鈀碳存在下、於乙醇或乙酸乙酯中用氫來源（諸如甲酸銨或 1-甲基-1,4-環己二烯）之處理可用以進行脫保護。

式 (IIId) 之螺哌啶衍生物然後可藉由使用標準方法醯化以提供式 (Id) 之化合物。例如，接著可使用與所要羧酸 (R^2CO_2H) 之標準肽偶合反應形成化合物 (Id)。例如，螺哌啶中間物 (IIId) 和羧酸 (R^2CO_2H) 可藉由形成活化羧酸酯而偶合，諸如藉由使羧酸 (R^2CO_2H) 與肽偶合試劑（諸如 HATU 或 EDC·HCl）在活化劑（諸如 HOBt）存在下或不存在下及在適當鹼（諸如 DIEA、三乙胺或 NMM）存在下、在適當溶劑（諸如 THF 及 / 或 DMF、DMA 或二氯甲烷）中接觸且然後使活化羧酸酯與螺哌啶衍生物 (IIId) 接觸而形成式 (Id) 之化合物。

反應流程 V 概述可用以提供具有式 Id 之本發明 N2 內醯胺 ACC 抑制劑化合物類的一般步驟，其中 R^1 為 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 環烷基；及 R^2 為苯基、萘基、5 至 12 員雜芳基或 8 至 12 員稠合雜環芳基；其中各 R^2 基係隨意地經一至三個獨立地選自 (C_1-C_3) 烷基、(C_1-C_3) 烷氧基、鹵基和 $CONH_2$ 之取代基取代。

流程V



根據流程 V，式 XIe 之化合物可藉由式 XIIIe 之酮基酯化合物與適當式 XIIe 烷肼鹽酸鹽（諸如三級丁肼鹽酸鹽）在三級胺鹼（諸如三乙胺或 N,N-二異丙基乙基胺）存在下、在極性質子溶劑（諸如乙醇）中、於約 20℃至約 100℃之溫度下經約 1 至約 12 小時之縮合作用製備。

式 Xe 之化合物可藉由用（氫亞甲基）二甲基氯化銨（Vilsmeier 鹽，Sigma-Aldrich，cat # 280909）在非質子溶劑（諸如二甲基甲醯胺或甲苯或 1,2-二氯乙烷）中、於約 0℃至約 120℃之溫度下處理式 XIe 之化合物經約 1 至 12 小時而製備。

式 IXe 之化合物可藉由在質子溶劑（諸如甲醇或乙醇）中於約 0℃至約 60℃之溫度下用還原劑（諸如硼氫化鈉）處理式 Xe 之醛經約 1 至約 6 小時而製備。

式 VIe 之化合物可藉由下列形成：首先使 IXe 之化合物與溴化劑（諸如三溴化磷（“PBr₃”）或四溴化碳和三苯膦的混合物）於約 -20℃至約 60℃之溫度下反應經約 30 至

約 120 分鐘而形成式 VIIIe 之化合物。然後使式 VIIIe 之化合物與式 VIIa 之經保護 4-氰基哌啶衍生物在強鹼諸如雙（三甲矽）醯胺化鋰（“LiHMDS”）或二異丙胺鋰（“LDA”）存在下、在非質子溶劑（諸如四氫呋喃（“THF”）、甲苯或二乙基醚）中、於約 -78℃ 至約 20℃ 之溫度下反應經約 1 至約 18 小時。Pg 基團表示適當胺保護基團且較佳為 N-三級丁氧羰基（“BOC”）或苯甲氧羰基（“Cbz”）。

式 Ve 之醯胺化合物可藉由使式 VIe 之腈化合物進行水解條件（諸如水性氫氧化鹼（諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉）及溶劑（諸如甲醇或乙醇或四氫呋喃）於約 20℃ 至約 100℃ 之溫度下經約 1 至 12 小時）而製備。或者可使用過氧化物錯合物（諸如尿素-過氧化氫）與水性氫氧化鹼（諸如氫氧化鈉）組合在溶劑（諸如甲醇或乙醇）中、於約 0℃ 至約 60℃ 之溫度下經約 1 至 12 小時。

式 Ve 之醯胺化合物重排成式 IVe 之異氰酸酯化合物可藉由用試劑諸如（雙（三氟乙醯氧）碘）苯在無機鹼（諸如碳酸氫鈉）存在下、在溶劑（諸如乙腈）中、於約 20℃ 至約 60℃ 之溫度下處理經約 1 至 6 小時來進行。

式 IVe 之異氰酸酯化合物轉化至式 IIIe 之內醯胺化合物可藉由首先在水性氫氧化鹼（諸如氫氧化鈉或氫氧化鋰）中、在溶劑（諸如甲醇或四氫呋喃）中水解異氰酸酯而進行。所產生之胺然後可用醯胺偶合劑諸如 1-乙基-3-（3-二甲胺基丙基）碳二亞胺或 2-（7-氮雜-1H-苯並三唑-

1-基) -1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽與烷胺鹼諸如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺在溶劑 (諸如二氯甲烷或二甲基甲醯胺) 中、於約 0°C 至約 60°C 之溫度下處理經約 1 至 24 小時以產生化合物式 IIIe 之內醯胺。

接著，可使用取決於已經使用之保護基 Pg 的標準方法將 (IIIe) 之內醯胺化合物脫保護以提供式 (IIe) 之游離螺哌啶衍生物。例如，當 Pg 表示三級丁氧羰基 (BOC) 時，標準強酸脫保護條件 (諸如在二噁烷中之 4N 鹽酸或在適當溶劑諸如二氯甲烷中之三氟乙酸) 可用以除去 BOC 基團。當 Pg 表示苯甲氧羰基 (Cbz) 時，利用鈀碳在乙醇中之氫化作用或在鈀碳存在下於乙醇或乙酸乙酯中用氫來源諸如甲酸銨或 1-甲基-1,4-環己二烯之處理可用以進行脫保護。

式 (IIe) 之螺哌啶衍生物然後可藉由使用標準方法醯化以提供式 (Ie) 之化合物。例如，接著可使用與所要羧酸 (R^2CO_2H) 之標準肽偶合反應形成化合物 (Ie)。例如，螺哌啶中間物 (IIe) 和羧酸 (R^2CO_2H) 可藉由形成活化羧酸酯而偶合，諸如藉由使羧酸 (R^2CO_2H) 與肽偶合試劑 (諸如 HATU 或 EDC·HCl)、在活化劑 (諸如 HOBt) 存在下或不存在下及在適當鹼 (諸如 DIEA、NMM) 存在下、在適當溶劑 (諸如 THF 及/或 DMF、DMA 或二氯甲烷) 中接觸且然後使活化羧酸酯與螺哌啶衍生物 (IIe) 接觸而形成式 (Ie) 之化合物。

本發明化合物類可以本身或以其醫藥可接受的鹽類之

形式被分離和使用。根據本發明，具有多個鹼性氮原子之化合物類可與改變當量數（"eq."）之酸形成鹽類。從業者應了解所有該等鹽類在本發明的範圍內。

關於本發明化合物類之醫藥上可接受的鹽類如使用於本文中包括化合物之醫藥上可接受的無機和有機鹽類。這些鹽類可在化合物的最後單離和純化期間就地製得，或可分別地使其化合物與適當有機或無機酸反應及單離出如此形成的鹽而製得。代表性的鹽類包括但不限於氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、草酸鹽、苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、丙二酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、六氟磷酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽（lactobionate）和月桂基磺酸鹽等等。這些也可包括以鹼金屬和鹼土金屬為主的陽離子，諸如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等等為主的陽離子，以及呈無毒性的銨、四級銨和胺陽離子，包括但不限於銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等等。對於另外的例子，參見例如 Berge 等人，J. Pharm. Sci.，66，1-19（1977）。

本發明化合物類可以一種以上之晶形存在。式（I）化合物類及其鹽類（包括溶劑合物類和水合物類）之多形體形成本發明的部份且可藉由在不同條件下結晶本發明化

合物製得。例如，針對再結晶使用不同溶劑或不同溶劑的混合物；在不同溫度下結晶；各種冷卻的模式；在結晶期間範圍從非常快的到非常慢的冷卻。多形體也可藉由加熱或熔化本發明之化合物，接著逐漸或快速的冷卻而獲得。多形體之存在可以固態探針核磁共振（solid probe NMR）光譜法、紅外線（IR）光譜法、微差掃描熱量法、粉末X-射線繞射或該等其他技術測定。

● 本發明亦包括經同位素標記之化合物類，其與該等以式（I）描述之化合物相同，但事實上一或多個原子被具有原子量或質量數與自然中經常發現之原子量或質量數不同的原子置換。可併入本發明化合物類的同位素之例子包括氫、碳、氮、氧、硫和氟之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、和 ^{18}F 。某些經同位素標記之本發明化合物類（例如，該等其中併入放射性同位素諸如 ^3H 和 ^{14}C 者）可用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化（亦即 ^3H ）及碳-14（亦即 ^{14}C ）同位素為特佳，因為彼等容易製備及可偵測性。再者，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，增加活體內半衰期或減少劑量需求），而因此在一些狀況中為較佳。經同位素標記之本發明化合物類通常可藉由以經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑進行流程中及/或下述實例中所揭示之步驟而製得。

● 本發明化合物類可包含掌性中心。這些化合物類可以

鏡像異構物之混合物類或以純鏡像異構物存在。在化合物包括掌性中心之情況下，該化合物類可藉由熟習該項技術者已知的方法解析成純鏡像異構物，例如藉由形成可被分離之非鏡像異構物鹽類，例如，藉由結晶；形成可被分離之立體異構物衍生物或錯合物，例如，藉由結晶、氣液或液相層析；一鏡像異構物與鏡像異構物-特異性試劑的選擇性反應，例如酵素酯化作用；或於對掌性環境之氣-液或液相層析，例如在對掌性支撐體例如具有結合對掌性配位基之矽石上或在對掌性溶劑存在下。應了解在所要立體異構物藉由上述分離步驟之一者轉化成另一化學實體之情形，需要進一步步驟以釋出所要的鏡像異構形式。或者，特定立體異構物可藉由使用光學活性起始原料、藉由使用光學活性試劑、反應物、觸媒或溶劑的不對稱合成法或藉由不對稱轉變將一種立體異構物轉化成另一種立體異構物而合成。

本發明化合物類可以可被分離之不同穩定構形存在。由於繞不對稱單鍵之受限旋轉的扭轉不對稱，例如因為位阻或環張力，可允許不同構形異構物的分離。本發明化合物類進一步包括式 (I) 之化合物類的各構形異構物及其混合物類。

本發明化合物類可用於治療藉由抑制乙醯輔酶 A 羧酶 (類) (特別是 ACC1 和 ACC2) 所調節之疾病、病況及/或病症。本發明另一實施態樣為一種醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明化合物及醫藥上可接受的賦形劑、稀

釋劑或載劑。本發明之化合物類（包括文中所使用之組成物及方法）亦可用於製造用於本文中所述之治療應用的藥物。

典型的調配物係藉由混合本發明化合物與載劑、稀釋劑或賦形劑而製得。適當載劑、稀釋劑及賦形劑為熟諳此技術者所眾所周知的且包括諸如碳水化合物類、蠟類、水溶性及/或泡脹性聚合物類、親水性或疏水性材料類、明膠類、油類、溶劑類、水等等之材料類。所使用的特定載劑、稀釋劑或賦形劑將視欲施用本發明化合物的方式及目的而定。溶劑通常係根據熟諳此技術者認可為對欲投予之哺乳類是安全的溶劑（GRAS）予以選擇。通常，安全溶劑為無毒水性溶劑（諸如水）及其他可溶於水或與水可混溶之無毒溶劑。適當水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇（例如，PEG400、PEG300）等等及其混合物。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、安定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、不透明劑、助滑劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、香料、調味劑及其他提供藥物（亦即本發明化合物或其醫藥組成物）精美外觀或有助於製造醫藥產品（亦即使用於藥物之製備）的已知添加劑。

調配物可使用習知溶解和混合步驟製備。例如，在一或多種上述賦形劑之存在下，將大量藥物（即本發明化合物或該化合物之安定形式（即與環糊精或其他已知錯合劑之錯合物））溶於適當溶劑中。不良水溶性化合物類之溶

解率可藉由使用噴霧乾燥分散液提高，諸如該等 Takeuchi, H., 等人描述於“Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants” J. Pharm. Pharmacol. , 39 , 769-773 (1987) ； 和 EP0901786 B1 (US2002/009494) 中者，以引用方式併入本文中。通常將本發明化合物調配成醫藥劑型，以提供一種易於控制的藥物劑量並為患者提供精美且易於處理的產品。

醫藥組成物亦包括本發明化合物類的溶劑合物及水合物。術語“溶劑合物”係指以式 (I) 表示之化合物 (包括其醫藥上可接受之鹽類) 與一或多個溶劑分子的分子複合物。該等溶劑分子為該等常用於醫藥技術者，已知其對接受者無害，例如水、乙醇、乙二醇等等。術語“水合物”係指其中溶劑分子為水的複合物。溶劑合物類及/或水合物類較佳地以結晶形式存在。其他溶劑可用作為製備更希望的溶劑合物類的中間溶劑合物類，諸如甲醇、甲基三級丁醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯、(S) -丙二醇、(R) -丙二醇、1,4-丁炔二醇等等。

用於施予之醫藥組成物 (或調配物) 可視投予藥物所使用的方法而以各種方式包裝。通常，用於配給之物件包括醫藥調配物以適當形式存放於其中的容器。適當容器為該等熟諳此技術者所眾所周知的且包括諸如瓶子 (塑膠和玻璃) 、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬筒等等之材料。容器

亦可包括防篡改組件（tamper-proof assemblage），以防止輕率獲取包裝內容物。另外，說明容器內容物的標籤存放在容器上。標籤亦可包括適當警語。

本發明進一步提供一種治療動物之藉由抑制乙醯輔酶 A 羧酶（類）而調節之疾病、病況及/或病症的方法，其包括以治療有效量之本發明化合物或包含有效量之本發明化合物及醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組成物投予至需要該等治療之動物。該方法特別可用於治療從抑制乙醯輔酶 A 羧酶（類）獲利的疾病、病況及/或病症。

本發明一態樣係為肥胖症及肥胖症相關的病症（例如，過重、體重增加或體重維持）之治療。

肥胖及過重通常係由身體質量指數（BMI）來定義，其與總體脂肪量有關且估計疾病的相關風險。BMI 係以體重（公斤）除以身高（公尺）的平方（ kg/m^2 ）來計算。過重典型地經定義為 25-29.9 kg/m^2 之 BMI，而肥胖典型地經定義為 30 kg/m^2 之 BMI。參見例如 National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998)。

本發明另一態樣係用於糖尿病或糖尿病相關的病症（包括第 1 型（胰島素依賴性糖尿病，亦稱為“IDDM”）

和第 2 型（非胰島素依賴性糖尿病，亦稱為“NIDDM”）糖尿病、受損之葡萄糖耐受性、胰島素抗性、高血糖症及糖尿病併發症（諸如動脈粥樣硬化症、冠狀動脈心臟病、中風、末梢血管病、腎病變、高血壓、神經病變及視網膜病變）的治療（例如延遲病程或發作）。

本發明又另一態樣為肥胖共病，諸如代謝症候群之治療。代謝症候群包括諸如異常血脂症、高血壓、胰島素抗性、糖尿病（例如，第 2 型糖尿病）、冠狀動脈疾病及心臟衰竭之疾病、病況或病症。關於代謝症候群的更詳細資料，參見，例如 Zimmet, P. Z. 等人，“The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth-Where Dose the International Diabetes Federation Stand?,” *Diabetes & Endocrinology*, 7 (2) . (2005)；及 Alberti, K. G. 等人，“The Metabolic Syndrome-A New Worldwide Definition”, *Lancet*, 366, 1059-62 (2005)。較佳地，相較於不含藥物的媒液對照組，投予本發明化合物類提供在統計學上顯著（ $p < 0.05$ ）減低的至少一種心血管疾病風險因子，諸如降低血漿瘦素、C-反應性蛋白質（CRP）及/或膽固醇。投予本發明化合物類亦可提供在統計學上顯著（ $p < 0.05$ ）減低的葡萄糖血清量。

在本發明的另一態樣中為非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）和肝臟胰島素抗性之治療。

對於一具有約 100 公斤體重之正常成人，每公斤體重從約 0.001 毫克至約 10 毫克範圍之劑量通常是足夠的，

較佳係從約 0.01 毫克/公斤至約 5.0 毫克/公斤，更佳係約 0.01 毫克/公斤至約 1 毫克/公斤。然而，視被治療個體之年齡與體重、所欲投予路徑、被投予之特定化合物等等而可能需要在一般劑量範圍內之一些變動性。對特定病患之劑量範圍與最適宜劑量之測定係充份在一般熟諳該具有本揭示內容利益的技術者之能力範圍內。亦指出的是，本發明化合物類可被使用於持續釋放、控制釋放及延遲釋放調配物中，該等形式亦為一般技術人士所習知的。

本發明化合物也可與其它藥劑結合使用於治療本文中所述之疾病、病況及/或病症。因此，也提供治療方法，其包括投予與其它藥劑組合的本發明化合物類。可與本發明化合物組合使用之適當藥劑包括抗肥胖劑（包括食慾抑制劑）、抗糖尿病劑、抗高血糖劑、降脂劑及抗高血壓劑。

可與本發明化合物類合併之適當降脂劑包括（例如）該等 WO 2011005611 之第 30 頁第 20 行至第 31 頁第 30 行中所述者。該等降脂劑包括膽汁酸螯合劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、HMG-輔酶 A 合成酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、醯基輔酶 A-膽固醇醯基轉化酶（ACAT）抑制劑、CETP 抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、PPAR α 促效劑、FXR 受體調節劑、LXR 受體調節劑、脂蛋白合成抑制劑、腎素血管收縮素（angiotensin）系統抑制劑、PPAR δ 部分促效劑、膽汁酸再吸收抑制劑、PPAR γ 促效劑、三酸甘油酯合成抑制劑、微粒體三酸甘油酯輸送抑制劑、轉錄

調節劑、鯊烯環氧酶抑制劑、低密度脂蛋白受體誘發劑、血小板聚集抑制劑、5-LO 或 FLAP 抑制劑、菸鹼酸鉻 (niacin bound chromium) 和其他影響脂質組成之藥劑。

可與本發明化合物類合併之適當抗高血壓劑包括 (例如) 該等 WO 2011005611 之第 31 頁第 31 行至第 32 頁第 18 行中所述者。抗高血壓劑包括利尿劑、 β -腎上腺素阻斷劑、鈣通道阻斷劑、血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、內皮素拮抗劑、血管舒張劑、血管收縮素 II 受體拮抗劑、 α/β 腎上腺素阻斷劑、 $\alpha 1$ 阻斷劑、 $\alpha 2$ 促效劑、醛固酮抑制劑、礦物性皮質素受體抑制劑、腎素抑制劑和血管生成素-2-結合劑。

適當抗糖尿病劑包括乙醯輔酶 A 羧酶- (ACC) 抑制劑 諸如 該等 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, 諸如該等 WO09016462 或 WO2010086820 中所述者、AZD7687 或 LCQ908、二醯基甘油 O-醯基轉移酶 2 (DGAT-2) 抑制劑、單醯基甘油 O-醯基轉移酶抑制劑類、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 (glisulamide)、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) 及 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)、和沙司他丁 (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)、羅格列酮 (rosiglitazone) 和曲格列酮 (troglitazone))、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 和艾生丁-4)、利拉魯肽 (liraglutide)、阿必魯肽 (albiglutide)、艾塞那肽 (exenatide) (Byetta®)、阿必魯肽 (albiglutide)、塔司普魯肽 (taspoglutide)、利西那肽 (lixisenatide)、達拉魯肽 (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 (例如措杜奎明 (trodusquemine)、西替歐醛 (hyrtiosal) 萃取物及由

Zhang, S.等人, Drug Discovery Today, 12 (9/10) , 373-381 (2007) 所揭示之化合物) 、 SIRT-1 抑制劑 (例如白藜蘆醇 (resveratrol) 、 GSK2245840 或 GSK184072) 、 二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制劑 (例如於 WO2005116014 中者、西他列汀 (sitagliptin) 、維達列汀 (vildagliptin) 、阿格列汀 (alogliptin) 、度格列汀 (dutogliptin) 、利拉利汀 (linagliptin) 和沙克列汀 (saxagliptin)) 、胰島素促分泌素、脂肪酸氧化抑制劑、A2 拮抗劑、c-jun 胺基-端激酶 (JNK) 抑制劑、葡萄糖激酶活化劑 (GKα) (諸如該等 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、胰島素擬似物、肝糖磷酸化酶抑制劑 (例如 GSK1362885) 、 VPAC2 受體促效劑、SGLT2 抑制劑類, 諸如該等 E.C. Chao 等人, Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (2010 年 7 月) 中所述者, 包括多巴弗井 (dapagliflozin) 、肯那弗井 (canagliflozin) 、 BI-10733 、托否弗井 (tofogliflozin) (CSG452) 、 ASP-1941 、 THR1474 、 TS-071 、 ISIS388626 及 LX4211 以及該等 WO2010023594 中所述者, 升糖素受體調節劑諸如該等 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, 諸如該等 WO2010140092 、

WO2010128425、WO2010128414、WO2010106457、Jones, R.M. 等人在 *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該等 Kharitononkov, A. 等人，*Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10 (4) 359-364 中所述者、TGR5（也稱為 GPBAR1）受體調節劑，特別是促效劑，諸如該等 Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10 (4), 386-396 中所述者及 INT777, GPR40 促效劑，諸如該等 Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85 中所述者，包括但不限制於 TAK-875、GPR120 調節劑，特別是促效劑、高親和性菸鹼酸受體（HM74A）活化劑、及 SGLT1 抑制劑類，諸如 GSK1614235。可與本發明化合物合併之抗糖尿病劑的進一步代表名單可發現於例如 WO2011005611 之第 28 頁第 35 行至第 30 頁第 19 行。較佳抗糖尿病劑為二甲雙胍和 DPP-IV 抑制劑（例如西他列汀、維達列汀、阿格列汀、度格列汀、利拉利汀和沙克列汀）。其他抗糖尿病劑可以包括肉鹼棕櫚醯轉移酶酵素類之抑制劑或調節劑、果糖 1,6-二磷酸酶的抑制劑類、醛醣還原酶的抑制劑類、礦物性皮質素受體抑制劑類、TORC2 的抑制劑類、CCR2 及/或 CCR5 的抑制劑類、PKC 異構體（例如 PKC α 、PKC β 、PKC γ ）的抑制劑類、脂肪酸合成酶的抑制劑類、絲胺酸棕櫚醯轉移酶的抑制劑類；

GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3 的調節劑、視黃醇結合蛋白質 4、醣皮質素受體、生長激素抑制素 (somatostatin) 受體 (例如 SSTR1、SSTR2、SSTR3 和 SSTR5)、PDHK2 或 PDHK4 的抑制劑類或調節劑類、MAP4K4 的抑制劑類、包括 IL1 β 之 IL1 家族的調節劑、RXR α 的調節劑。除此之外適當抗糖尿病劑包括 Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20 (12), 1627-51 所列機制。

適當抗肥胖劑類 (其一些也可充當抗糖尿病藥物) 包括 11 β -羥基類固醇去氫酶-1 (11 β -HSD 型 1) 抑制劑、硬脂酰基-輔酶 A 去飽和酶-1 (SCD-1) 抑制劑、MCR-4 促效劑、膽囊收縮素-A (CCK-A) 促效劑、單胺再攝取抑制劑類 (諸如西布曲明 (sibutramine))、擬交感劑、 β_3 腎上腺素促效劑、多巴胺促效劑 (諸如溴隱亭 (bromocriptine))、促黑激素類似物、5HT_{2c} 促效劑、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、脂肪酶抑制劑類 (諸如四氫利潑斯汀 (tetrahydrolipstatin), 亦即奧利司他 (orlistat))、減食慾劑 (諸如鈴蟾素 (bombesin) 促效劑)、神經肽-Y 拮抗劑 (例如 NPY Y5 拮抗劑諸如韋利貝特 (velneperit))、PYY₃₋₃₆ (包括其類似物)、BRS3 調節劑、類鴉片受體亞型之混合拮抗劑、擬甲狀腺劑、脫氫表雄甾酮或其類似物、醣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 醫藥公司，Tarrytown，NY 與 Procter & Gamble 公司，Cincinnati，OH）、人類刺鼠相關蛋白質（AGRP）抑制劑類、組織胺 3 拮抗劑或逆促效劑、神經激素 U 促效劑、MTP/ApoB 抑制劑類（例如腸 - 選擇性 MTP 抑制劑，諸如地洛他派（dirlotapide））、JTT130、優斯他派（Usistapide）、SLx4090）、類阿片拮抗劑、mu 類鴉片受體調節劑，包括但不限制於 GSK1521498、MetAp2 抑制劑類，包括但不限制於 ZGN-433、在升糖素、GIP 和 GLP1 受體之 2 或多個具有混合調節活性之藥劑（諸如 MAR-701 或 ZP2929）、正腎上腺素轉運子抑制劑類、大麻素-1-受體拮抗劑/逆促效劑、腦腸肽促效劑/拮抗劑、酸調節素（oxyntomodulin）和類似物、單胺吸收抑制劑類（諸如但不限制於特索芬辛（tesofensine））、食慾素拮抗劑、組合劑（諸如安非他酮（bupropion）加唑尼沙胺（zonisamide）、普蘭林肽（pramlintide）加美曲普汀（metreleptin）、安非他酮加納曲酮（naltrexone）、芬特明（phentermine）加托吡酯（topiramate））、等等。

用於本發明組合方面的較佳抗肥胖劑包括腸選擇性 MTP 抑制劑（例如地洛他派、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-

1-苯基-4,5-二氫-2,3,6,10b-四氮雜-苯並〔e〕莨-6-基〕-N-異丙基-乙醯胺)、5HT_{2c} 促效劑(例如,洛卡色林(lorcaserin))、MCR4 促效劑(例如,US 6,818,658 中所述之化合物類)、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(例如納曲酮)、油醯雌酮(oleoyl-estrone)(CAS 號 180003-17-2)、奧尼匹肽(obinipitide)(TM30338)、普蘭林肽(Symlin®)、特索芬(NS2330)、瘦素、溴隱亭、奧利司他、AOD-9604(CAS 號 221231-10-3)和西布曲明。較佳地,可投予本發明化合物類及組合療法並結合運動及合理的飲食。

所有列舉的美國專利和刊物(包括所有實例中所參考的技術通報)以其全文引用之方式合併於本文中。

【實施方式】

本文中下述實例只用於說明目的。本文中所反映之組成物、方法和各種參數只是意欲例示本發明的各種方面和實施態樣,且不意欲以任何方式限制本主張發明之範圍。

下述製備係使用於下列實例中所舉例說明之化合物類的合成。

使用下列商業上可得之起始原料製備下述實例中所述之化合物:3-碘-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(Anichem LLC,

North Brunswick, NJ) 、 (1R,5S) -8- (三級丁氧羰基) -8-二吡雙環 [3.2.1] 辛烷-3-甲酸 (AstaTech, Inc. , Bristol, PA) 、 6-溴異喹啉-3-胺 (Ark Pharm, Inc. , Libertyville, IL) 、 3-羥-1H-吡啶-5-甲酸 (Aces Pharma, Inc. , Branford, CT) 、 喹啉-7-甲酸乙酯 (ASW MedChem, Inc. , New Brunswick, NJ) 、 7-溴異喹啉-1 (2H) -酮 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA) 、 3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-6-甲酸 (ASW MedChem, Inc. , New Brunswick, NJ) 、 5-溴-3- (三氟甲基) -1H-吡啶 (J&W PharmLab LLC, Levittown, PA) 、 6-溴異喹啉-1 (2H) -酮 (Anichem LLC, North Brunswick, NJ) 、 1H-吡咯並 [3,2-b] 吡啶-6-甲酸甲酯 (ACS Scientific Inc. , Metuchen, NJ) 、 4-溴-2-氟-N-甲基苯甲醯胺 (Oakwood Products, Inc. , West Columbia, SC) 、 7-溴-3-氯異喹啉 (Allichem LLC, Baltimore, MD) 、 7-溴異喹啉-3-胺 (Allichem LLC, Baltimore, MD) 、 6-溴異喹啉-3-醇 (Ark Pharm, Inc. , Libertyville, IL) 、 1H-吡咯並 [2,3-b] 吡啶-5-甲酸 (ASDI Inc. , Newark, DE) 、 1-氯異喹啉-7-甲酸 (American Custom Chemicals Corp. , San Diego, CA) 、 3,7-二甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (Annker Organics Co. Ltd. , Wuhan, China) 、 7-甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (J&W PharmLab LLC, Levittown, PA) 、 2-甲基-2H-吡啶-5-甲酸 (Bepharma Ltd. , Shanghai, China) 、 1H-吡咯並 [3,2-b] 吡啶-6-甲酸 (Sinova Inc. , Bethesda ,

MD) 、 7- 氯 -1H- 吡 啶 -5- 甲 酸 (Annker Organics Co. Ltd. , Wuhan , China) 、 4- 甲 氧 基 -1H- 吡 啶 -6- 甲 酸 (ASW MedChem Inc. , New Brunswick , NJ) 、 1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 酸 (J&W PharmLab LLC , Levittown , PA) 、 7- 乙 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 酸 (Annker Organics Co , Ltd. , Wuhan , China) 、 3- 乙 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 酸 (Allichem LLC , Baltimore , MD) 、 3- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5- 甲 酸 (Ark Pharm Inc. , Libertyville , IL) 、 1H- 吡 咯 並 [3,2-b] 吡 啶 -2- 甲 酸 (Aces Pharma Inc. , Branford , CT) 、 喹 啉 -3- 甲 酸 (Beta Pharma Inc. , Branford , CT) 、 喹 啉 -7- 甲 酸 (Ark Pharm Inc. , Libertyville , IL) 、 異 喹 啉 -6- 甲 酸 (Ark Pharm Inc. , Libertyville , IL) 、 異 喹 啉 -7- 甲 酸 (indofine Chemical Company Inc. , Hillsborough , NJ) 、 6- 甲 氧 基 喹 啉 -3- 甲 酸 (Princeton Biomolecular Research Inc. , Monmouth Junction , NJ) 、 4- 甲 氧 基 -7- 甲 基 -1H- 吡 啶 -2- 甲 酸 (Aurora Fine Chemicals LLC , San Diego , CA) 、 2- 胺 基 喹 啉 -6- 甲 酸 (Princeton Biomolecular Research Inc. , Monmouth Junction , NJ) 、 8- 甲 氧 基 喹 啉 -3- 甲 酸 (BioBlocks Inc. , San Diego , CA) 、 2- 胺 基 喹 啉 -7- 甲 酸 (Princeton Biomolecular Research Inc. , Monmouth Junction , NJ) 、 2- 甲 基 -1H- 苯 並 [d] 咪 啶 -5- 甲 酸 (Acros Organics , Geel , Belgium) 、 1H- 吡 啶 -5- 甲 酸 (Sigma Aldrich , St. Louis , MO) 、 喹 啉 -6- 甲 酸 (Acros Organics , Geel ,

Belgium) 、 6-甲氧基-2-萘甲酸 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 、 1H-吡啶-6-甲酸 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 、 1H-苯並 [d] [1,2,3] 三唑-5-甲酸 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 、 3,4-二胺基-5-氯苯甲酸 (Princeton BioMolecular Research, Inc., Monmouth Junction, NJ) 、 7-溴-1-氯異喹啉 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA) 7-溴喹啉 (Anichem LLC, North Brunswick, NJ) 。

下列羧酸類 (彼等係用以製備下述實例中所述之化合物) 係藉由先前公開的方法製備: 3,7-二甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公開號 WO2009144554) 、 7-甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公開號 WO2009144554) 、 7-甲氧基-2-萘甲酸 (PCT 公開號 WO2003018586) 、 5-甲氧基-2-萘甲酸 (PCT 公開號 WO2003072578) 、 4,8-二甲氧基喹啉-2-甲酸 (PCT 公開號 WO2007011809) 、 3-氯-7-甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公開號 WO2009144554) 、 3-氯-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公開號 WO2009144554) 、 8-甲氧基-2-萘甲酸 (PCT 公開號 WO2003072578) 、 3-氯-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公開號 WO2008065508) 、 3-氯-1H-吡啶-6-甲酸 (PCT 公開號 WO2008065508) 、 7-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (WO2009144554) 、 4,8-二甲氧基喹啉-2-甲酸 (PCT 公開號 WO2007011809) 。

實例

下述化合物類和中間物類係使用 Chemdraw Ultra 所提供之命名規約（11.0.1 版（CambridgeSoft Corp., Cambridge Massachusetts））命名。Chemdraw Ultra 所提供之命名規約（11.0.1 版）爲此項技術中眾所周知的且咸信 Chemdraw Ultra 所提供之命名規約（11.0.1 版）一般與 IUPAC（國際純粹與應用化學聯合會）推薦之有機化學的命名法和 CAS 索引規則命名相稱。除非另有說明，否則所有反應劑係商業購得。下文中所有列舉的參考資料以引用之方式合併。

快速層析係根據 Still 等人所述之方法（J. Org. Chem., 1978, 43, 2923）實施。

本文中所討論之所有 Biotage®純化係使用包含 KP-SIL 矽石（40-63 微米，60 埃）（Biotage AB; Uppsala, Sweden）之 Biotage® SNAP 管柱實施。

本文中所討論之所有 CombiFlash®純化係使用利用填充 RediSep®矽石管柱之 CombiFlash® Companion 系統（Teledyne Isco; Lincoln, Nebraska）實施。

質譜係記錄於 Waters（Waters Corp.; Milford, MA）Micromass Platform II 光譜儀。除非另有說明，否則質譜係記錄於 Waters（Milford, MA）Micromass Platform II 光譜儀。

質子 NMR 化學位移係以距四甲矽烷之低磁場的每百萬份之份數給予且記錄於 Varian Unity 300、400 或 500 MHz（百萬赫）光譜儀（Varian Inc.; Palo Alto, CA）。

NMR 化學位移係以距四甲矽烷（用於質子）或氟三氯甲烷（用於氟）之低磁場的每百萬份之份數給予。

使用下列方法測量 HPLC 滯留時間：方法 A：管柱：Waters Atlantis dC18 4.6x50 毫米，5 微米；流動相 A：在水中之 0.05%TFA（v/v）；流動相 B：在乙腈中之 0.05%TFA（v/v）；梯度：在 4.0 分鐘內 95%A/5%B 線性至 5%A/95%B，固定於 5%A/95%B 至 5.0 分鐘；流率：2.0 毫升/分鐘。方法 B：管柱：Waters XBridge C18 4.6x50 毫米，5 微米；流動相 A：在水中之 0.03%NH₄OH（v/v）；流動相 B：在乙腈中之 0.03%NH₄OH（v/v）；梯度：在 4.0 分鐘內 95%A/5%B 線性至 5%A/95%B，固定於 5%A/95%B 至 5.0 分鐘；流率：2.0 毫升/分鐘。

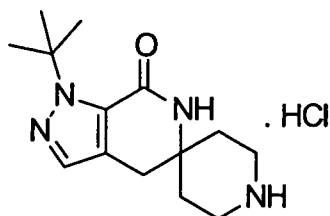
下述製備係使用於下列實例中所例示之化合物類的合成。

中間物類及起始原料類的製備

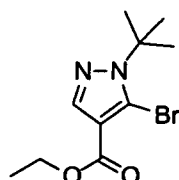
羧酸中間物類係商業上購得、如下所述製備、如 PCT 公開號 WO 2009/144554 中所述製備、使用該等此項技術中眾所周知的的製法製備或以與上述用於其他羧酸中間物類之路徑類似的方式製備。

中間物 1；

1'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（1'H）-酮鹽酸鹽

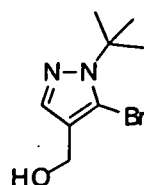


步驟 1. 5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



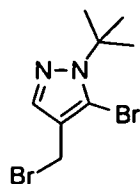
將溴化銅（II）（720 毫克，3.19 毫莫耳）及異戊基亞硝酸酯（0.56 毫升，4.15 毫莫耳）加至 5-胺基-1-三級丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（674 毫克，3.19 毫莫耳，Li 等人，J. Heterocycl. Chem, 2007, 44, 749）在乙腈（20 毫升）中的溶液。將金色懸浮液在 45℃ 下加熱 2 小時及然後冷卻至室溫，用乙酸乙酯（100 毫升）稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液（50 毫升）、水（50 毫升）及鹽水（50 毫升）洗滌。將有機相經過硫酸鈉乾燥，過濾和在減壓下濃縮。藉由快速層析法（5-40%乙酸乙酯/庚烷類，10 克矽凝膠）純化所產生的殘餘物以產生 685 毫克的呈透明油質之 5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。+APCI（M+H）275.0；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：7.87（s, 1H），4.32（q, J=7.0Hz, 2H），1.77（s, 9H），1.36（t, J=7.1Hz, 3H）。

步驟 2：（5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基）甲醇



將 5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（685 毫克，2.49 毫莫耳）在 THF（20 毫升）中的溶液冷卻至 -78℃ 並用氫化二異丁基鋁（7.47 毫升，7.47 毫莫耳，1M THF）逐滴處理。將混合物在 -78℃ 下攪拌 30 分鐘及然後加熱至室溫經 18 小時。將混合物用乙酸乙酯（10 毫升）終止反應並攪拌 15 分鐘。然後將混合物用飽和若歇耳鹽水溶液（25 毫升）處理並在室溫下攪拌 1 小時。將混合物用乙酸乙酯稀釋（100 毫升）並用水（100 毫升）洗滌。將有機層經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。藉由快速層析法（10-80% 乙酸乙酯/庚烷梯度，25 克矽凝膠）純化殘餘物以產生 460 毫克的呈透明油質之（5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基）甲醇。 $+APCI$ ($M+H$) 233.1, ($M+2+H$) 235.1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.51 (s, 1H), 4.53 (d, 2H), 1.74 (s, 9H), 1.55 (t, $J=5.8Hz$, 1H)。

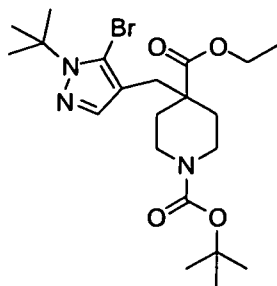
步驟 3：5-溴-4-（溴甲基）-1-三級丁基-1H-吡唑



將（5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基）甲醇（460 毫克，1.97 毫莫耳）在二氯甲烷（25 毫升）中的溶液冷卻

至 0℃ 及然後用溴化磷 (III) (0.37 毫升, 3.46 毫莫耳) 逐滴處理 5 分鐘。將混合物在 0℃ 下攪拌 30 分鐘及然後在室溫下攪拌 1 小時。將混合物用水 (50 毫升) 緩慢終止反應, 攪拌 30 分鐘, 及然後用乙酸乙酯 (2×50 毫升) 萃取。將有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 毫升) 洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和濃縮以產生 362 毫克的呈透明油質之 5-溴-4-(溴甲基)-1-三級丁基-1H-吡唑。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.54 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.74 (s, 9H)。

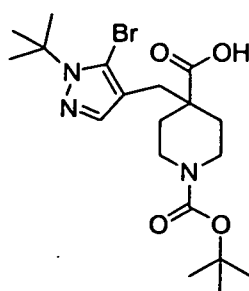
步驟 4: 4-((5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯



將哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯 (0.37 毫升, 1.47 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中的溶液冷卻至 -78℃ 及然後用雙(三甲矽)醯胺化鋰 (1.48 毫升, 1.48 毫莫耳, 1M 甲苯) 逐滴處理。將反應在 -78℃ 下攪拌 15 分鐘, 加熱至 0℃ 經 30 分鐘及然後冷卻回至 -78℃。添加 5-溴-4-(溴甲基)-1-三級丁基-1H-吡唑 (335 毫克, 1.13 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中的溶液, 將混合物在 -78℃ 下攪拌 1 小時, 及然後使在室溫下攪拌 18 小時。將反應用飽

和氯化銨水溶液（20 毫升）終止反應，在室溫下攪拌 30 分鐘，用水（50 毫升）稀釋並用乙酸乙酯（2×50 毫升）萃取。將有機層合併，經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。藉由快速層析法（5-40%乙酸乙酯/庚烷，25 克矽凝膠）純化所產生的殘餘物以產生 256 毫克的呈透明油質之 4-（（5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基）甲基）哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯。+ESI (M+H) 474.2, (M+2+H) 476.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.20 (s, 1H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.93 (br. s., 2H), 2.84 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.10 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.72 (s, 9H), 1.45 (m, 11H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H)。

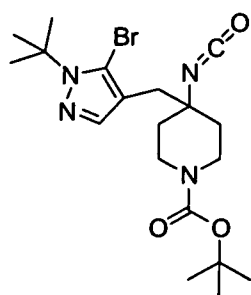
步驟 5：4-（（5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基）甲基）-1-（三級丁氧羰基）哌啶-4-甲酸



將 2.5 M NaOH 水溶液（5 毫升）加至 4-（（5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基）甲基）哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯（256 毫克，0.54 毫莫耳）在甲醇（15 毫升）中的溶液，並將所產生的混合物在回流下加熱 18 小時。將混合物冷卻至室溫並在減壓下除去甲醇。將所產生的漿料溶解在 25 毫升水中，用 1N HCl 水溶液酸化，及然後用

乙酸乙酯 (2×50 毫升) 萃取。將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮以產生 241 毫克的呈無色固體之 4-((5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(三級丁氧羰基)哌啶-4-甲酸。+APCI (M+H) 444.2, (M+2+H) 446.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.35 (s, 1H), 3.95 (br. s., 2H), 2.92 (br. s., 2H), 2.71 (s, 2H), 2.08 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.73 (s, 9H), 1.50 (m, 11H)。

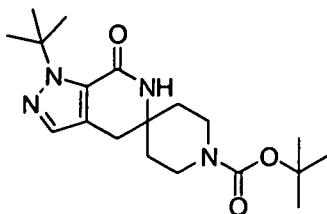
步驟 6: 4-((5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-異氰酸基哌啶-1-甲酸三級丁酯



將三乙胺 (91 微升, 0.65 毫莫耳) 及疊氮磷酸二苯酯 (0.14 毫升, 0.65 毫莫耳) 加至 4-((5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(三級丁氧羰基)哌啶-4-甲酸 (241 毫克, 0.54 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升) 中的溶液。將混合物在 120℃ 下加熱 3 小時，將反應冷卻並在減壓下除去揮發物。藉由快速層析法 (25 克矽石, 7-60% 乙酸乙酯/庚烷梯度) 純化所產生的油以產生 225 毫克的呈透明油質之 4-((5-溴-1-三級丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-異氰酸基哌啶-1-甲酸三級丁酯。+APCI (M+H)

385.1 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.40 (s, 1H) , 4.03 (br. s., 2H) , 2.97 (br. t, $J=12.3$, 12.3Hz, 2H) , 2.70 (s, 2H) , 1.74 (s, 9H) , 1.67 (m, 2H) , 1.62 (m, 2H) , 1.46 (s, 9H) 。

步驟 7 : 1'-三級丁基-7'-側氧-1',4',6',7'-四氫螺〔 吡啶-4,5'-吡啶並〔 3,4-c 〕 吡啶 〕 -1-甲酸三級丁酯



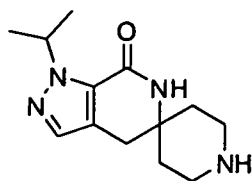
將 4- ((5-溴-1-三級丁基-1H-吡啶-4-基) 甲基) -4-異氰酸基吡啶-1-甲酸三級丁酯 (225 毫克, 0.51 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中的溶液冷卻至 -78°C 並經 2 分鐘逐滴添加三級丁基鋰 (0.6 毫升, 在戊烷中之 1.7M) 。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘, 加熱至 0°C , 及然後用飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 毫升) 終止反應。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 用水 (25 毫升) 稀釋、及然後用乙酸乙酯 (2×50 毫升) 萃取。將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥, 過濾和濃縮。藉由快速層析法 (12-100% 乙酸乙酯 / 庚烷, 10 克矽凝膠) 純化殘餘物以產生 137 毫克的呈無色固體之 1'-三級丁基-7'-側氧-1',4',6',7'-四氫螺〔 吡啶-4,5'-吡啶並〔 3,4-c 〕 吡啶 〕 -1-甲酸三級丁酯。 +ESI (M-tBu) 307.2 ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ) : 7.74 (s, 1H) , 7.30 (s, 1H) , 3.51 (m, 2H) , 3.20 (m, 2H) ,

2.79 (s, 2H) , 1.64 (s, 9H) , 1.56 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 4H) ,
1.38 (s, 9H) 。

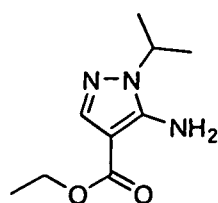
步驟 8：1'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) -酮鹽酸鹽

將在二噁烷中之 4 N HCl (2 毫升) 加至 1'-三級丁基-7'-側氧-1',4',6',7'-四氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-1-甲酸三級丁酯 (137 毫克, 0.39 毫莫耳) 在乙酸乙酯 (4 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 1 小時之後, 在減壓下除去揮發物及從庚烷磨碎 (10 毫升) 所產生的無色固體以產生 112 毫克的呈無色固體之標題化合物。+APCI (M+H) 263.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 8.84 (m, 2H) , 8.00 (s, 1H) , 7.29 (s, 1H) , 3.13 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H) , 3.03 (br. s., 2H) , 2.78 (s, 2H) , 1.76 (m, 4H) , 1.60 (s, 9H) 。

中間物 2：如下製備下示 1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) -酮。

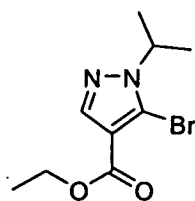


步驟 1：5-胺基-1-異丙基-1H-吡啶-4-甲酸酯



將 2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯（84.4 克，0.50 莫耳）、異丙肼鹽酸鹽（55.2 克，0.50 莫耳）及碳酸鉀（68.8 克，0.50 莫耳）在 90%乙醇/甲醇（1.5 升）中之混合物在回流下加熱 16 小時。然後在真空中除去溶劑並添加水及乙酸乙酯。將混合物分離且將有機層經過硫酸鎂乾燥，過濾及在真空中除去溶劑以產生 5-胺基-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（92.4 克，94%）。+ESI (M+H) 198.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.63 (s, 1H), 4.97 (br.s., 2H), 4.28 (q, 2H), 4.18 (m, 1H), 1.45 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)。

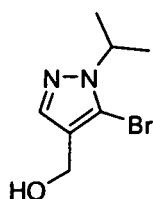
步驟 2：5-胺基-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸酯



在氬氣下於室溫將溴化銅 (II)（182.6 克，0.82 莫耳）加至 5-胺基-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（107.5 克，0.55 莫耳）在乙腈（1 升）中的混合物。將混合物加熱至 50°C 及逐滴添加亞硝酸異戊酯（109.8 毫升，0.82 莫耳）（觀察到放熱且溫度升高到 65°C）。將反應在 50°C 下攪拌 2 小時，然後將混合物冷卻至室溫並倒進 2M HCl

中，攪拌 15 分鐘及然後用乙酸乙酯萃取二次。將有機層合併，用鹽水及然後飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾及在真空中除去溶劑以產生 5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（163 克，定量的），其使用於下個步驟中而沒有進一步純化。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：7.97（s, 1H），4.77（m, 1H），4.28（q, 2H），1.35（t, 3H），0.90（d, 6H）。

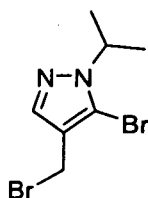
步驟 3：（5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基）甲醇



在氬氣下於 0℃將硼烷-DMS（140 毫升，1.50 莫耳）加至 5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（163 克，0.50 莫耳）在 2-甲基四氫呋喃（400 毫升）中的溶液（加入 50 毫升後泡騰停止）。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘及然後加熱至 70℃經 2 小時，及然後回流 17 小時。添加額外部分的硼烷 DMS（40 毫升）且將混合物在回流下攪拌另 3 小時。將混合物冷卻至室溫，然後逐漸加到冰冷甲醇（500 毫升）並攪拌，經 30 分鐘期間。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加 2M 氫氧化鈉水溶液（1.5 升）。分離該等層並用乙酸乙酯（2×500 毫升）萃取水層。將有機層合併，用鹽水（500 毫升）洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾及在真空中除去溶劑。藉由乾式快速層析法

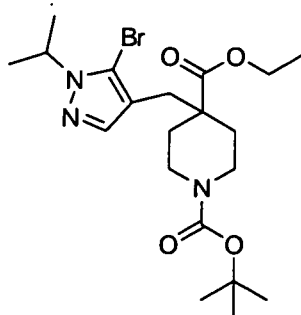
(在庚烷中之 0-50% 乙酸乙酯) 純化粗製產物以產生 (5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲醇 (70.8 克, 65% 經歷二步驟)。+ESI (M+H) 220.9; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.52 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.59 (br. s., 1H), 1.41 (s, 6H)。

步驟 4: 5-溴-4-(溴甲基)-1-異丙基-1H-吡唑



在 0°C 下將 PBr_3 (6.5 毫升, 68.5 毫莫耳) 加至 (5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲醇 (10.0 克, 45.7 毫莫耳) 在二氯甲烷 (200 毫升) 中的攪拌溶液。添加完成之後, 使混合物加熱至室溫並攪拌 3 小時。將混合物倒進冰冷卻水 (300 毫升)、振動, 分離, 且然後用冰冷卻水 (2×100 毫升) 及然後鹽水 (100 毫升) 洗滌二次, 用硫酸鈉乾燥, 過濾及在真空中除去溶劑以產生 5-溴-4-(溴甲基)-1-異丙基-1H-吡唑 (12.2 克, 95%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.58 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.43 (d, 6H)。

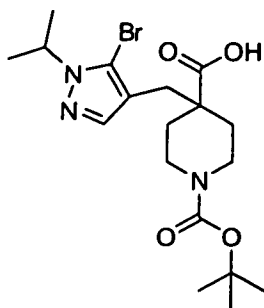
步驟 5: 4-((5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯



在氬氣下於 -78°C 將在四氫呋喃中的 1M LiHMDS (57 毫升, 56.3 毫莫耳) 逐滴加至哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯 (14.5 克, 56.3 毫莫耳) 在 2-甲基四氫呋喃 (120 毫升) 中的攪拌溶液。20 分鐘之後, 添加在 2-甲基四氫呋喃 (10 毫升) 中之 5-溴-4-(溴甲基)-1-異丙基-1H-吡唑 (12.2 克, 43.3 毫莫耳)。使混合物加熱至室溫並攪拌 18 小時。用水 (200 毫升) 稀釋混合物且分離混合物。將有機相用 10%檸檬酸溶液 (2×100 毫升)、然後鹽水 (100 毫升) 洗滌、經過硫酸鈉乾燥, 過濾及在真空中除去溶劑。藉由急驟管柱層析 (在庚烷中之 10-30%乙酸乙酯) 純化粗製產物以產生 4-((5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯 (9.3 克)。也從管柱分離者為 7.1 克起始酯及所要產物之混合部分。此與 1 當量的氫氧化鈉在 90%乙醇/甲醇中於室溫下一起攪拌 2 小時。在真空中除去溶劑及添加乙酸乙酯 (100 毫升)。將混合物用 2N 氫氧化鈉 (2×50 毫升) 及然後鹽水 (100 毫升) 洗滌、經過硫酸鈉乾燥, 過濾及在真空中除去溶劑以產生 4-((5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯之第二收穫物 (5.1 克)。合併產率為 14.4 克 (72%)。+ESI

(M+H) 404.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 4.62 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.90 (br. s., 2H), 2.82 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (t, 3H)。

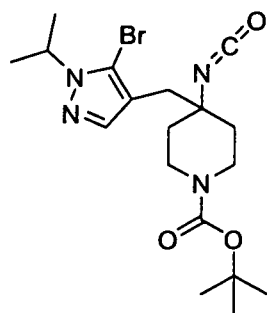
步驟 6：4-((5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(三級丁氧羰基)哌啶-4-甲酸



將氫氧化鋰 (1.52 克, 36.2 毫莫耳) 加至 4-((5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯 (14.5 克, 31.6 毫莫耳) 在甲醇 (50 毫升) 中的溶液且將混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。添加另一部分的氫氧化鋰 (2.55 克, 63.3 毫莫耳) 且將混合物在劇烈回流下加熱 3 小時, 冷卻至室溫, 在真空中除去溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯洗滌, 過濾, 及保存濾液。將固體溶解在 2N 氫氧化鈉水溶液 (40 毫升) 中及然後用 10% 檸檬酸溶液酸化至 pH 5。將水溶液用乙酸乙酯 (3×40 毫升) 萃取, 將有機層合併, 經過硫酸鎂乾燥, 過濾且然後與原濾液組合。在減壓下從濾液除去溶劑及藉由急驟管柱層析 (乙酸乙酯/庚烷類) 純化所產生之殘餘物以提供呈無色固體之 4-((5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-

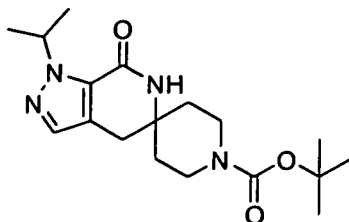
1- (三級丁氧羰基) 哌啶-4-甲酸 (10.1 克, 74%)。+ESI (M+H) 429.9; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.41 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.47 (m, 17H)。

步驟 7: 4- ((5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) -4-異氰酸基哌啶-1-甲酸三級丁酯



將 4- ((5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) -1- (三級丁氧羰基) 哌啶-4-甲酸 (2.54 克, 5.9 毫莫耳)、疊氮磷酸二苯酯 (1.79 克, 6.5 毫莫耳) 及三乙胺 (0.91 毫升, 6.5 毫莫耳) 在甲苯 (15 毫升) 中的混合物在回流下加熱 3 小時。然後將混合物冷卻至室溫及在真空中除去溶劑。藉由管柱層析純化粗製產物以產生 4- ((5-溴-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) -4-異氰酸基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (2.8 克, 100%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.47 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.45 (m, 15H)。

步驟 8：1'-異丙基-7'-側氧-1',4',6',7'-四氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-1-甲酸三級丁酯



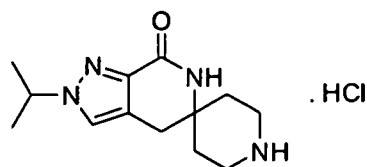
在氬氣下於 -78°C 將三級丁基鋰（在己烷中之 1.7M，4.3 毫升，7.2 毫莫耳）加至 4-（（5-溴-1-異丙基-1H-吡啶-4-基）甲基）-4-異氰酸基吡啶-1-甲酸三級丁酯（1.4 克，3.3 毫莫耳）在 2-甲基四氫呋喃（10 毫升）中的混合物。添加完成之後，使混合物加熱至室溫並攪拌 18 小時。將混合物用水（10 毫升）終止反應及然後用乙酸乙酯（20 毫升）稀釋。分離該等層且將有機層用鹽水（10 毫升）洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾及在真空中除去溶劑。藉由急驟管柱層析純化粗製產物以產生 1'-異丙基-7'-側氧-1',4',6',7'-四氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-1-甲酸三級丁酯（0.77 克，67%）。+ESI (M+H) 374.1； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.34 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.45 (m, 15H)。

步驟 9：1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H)-酮

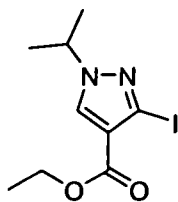
將在二噁烷中之 4N HCl（2 毫升）加至 1'-異丙基-

7'-側氧-1',4',6',7'-四氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-1-甲酸三級丁酯（100 毫克，0.29 毫莫耳）在 4 毫升乙酸乙酯中的溶液。在室溫下攪拌 30 分鐘之後，添加甲醇（1 毫升）且將所產生的溶液在室溫下攪拌 5 小時。在減壓下除去揮發物及所產生的無色固體與 1：1 乙腈/二氯甲烷一起研磨以產生 71 毫克的呈無色固體之標題化合物。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆, δ）：8.72（br. s., 2H），8.05（s, 1H），7.37（s, 1H），5.36（m, 1H），3.15（m, 2H），3.05（m, 2H），2.78（s, 2H），1.78（m, 4H），1.33（d, *J*=6.6Hz, 6H）。

中間物 3：如下製備下示 2'-異丙基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮鹽酸鹽。



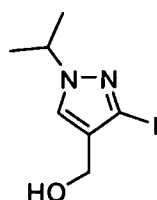
步驟 1：3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



將碳酸鉀（3.87 克，11.9 毫莫耳）及 2-碘丙烷（0.89 毫升，8.90 毫莫耳）加至 3-碘吡唑-4-甲酸乙酯（1.58 克，5.94 毫莫耳，Truong；等人 *Bioorg. Med Chem. Lett*, 19, 4920（2009））在 20 毫升 N,N-二甲基甲醯胺

中的溶液。將混合物在 60℃ 下攪拌 2 小時及然後冷卻至周圍溫度。將反應混合物用 150 毫升水稀釋並用 2×100 毫升二乙基醚萃取。將合併之有機物用 50 毫升鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。藉由快速層析法（7-60% 乙酸乙酯/庚烷梯度，50 克矽石）純化所產生的油以產生 340 毫克的呈透明油質之 5-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯，其在靜時結晶及 740 毫克的呈透明油質之 3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。5-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯：+APCI (M+H) 309.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ)：8.05 (s, 1H) 4.82 (spt, *J*=6.6Hz, 1H) 4.33 (q, *J*=7.2Hz, 2H) 1.50 (d, *J*=6.6Hz, 6H) 1.37 (t, *J*=7.1Hz, 3H)。3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯：+APCI (M+H) 309.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ)：7.84 (s, 1H) 4.52 (spt, *J*=6.7Hz, 1H) 4.32 (q, *J*=7.1Hz, 2H) 1.52 (d, *J*=6.6Hz, 6H) 1.37 (t, *J*=7.1Hz, 3H)。

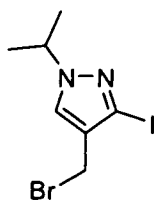
步驟 2：(3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲醇



將 3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (740 毫克，2.40 毫莫耳) 在四氫呋喃 (20 毫升) 中的溶液冷卻至 -78℃ 並用氫化二異丁基鋁 (在甲苯中之 1.5 M，0.8 毫升，7.21 毫莫耳) 逐滴處理。將混合物在 -78℃ 下攪拌 1 小時

及然後加熱至室溫經 2 小時。用 10 毫升乙酸乙酯將混合物終止反應，攪拌 15 分鐘，及然後用 25 毫升若歇耳鹽飽和水溶液處理。在室溫下攪拌另外 1 小時之後，將混合物用 50 毫升乙酸乙酯稀釋並用 100 毫升水洗滌。用另外 50 毫升乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。然後藉由快速層析法（12-100%乙酸乙酯/庚烷類，25 克矽凝膠）純化殘餘物以產生 630 毫克的呈透明油質之（3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基）甲醇。
 +APCI (M+H) 266.8; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.37 (s, 1H), 4.49 (m, 3H), 1.67 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 1.50 (s, 6H)。

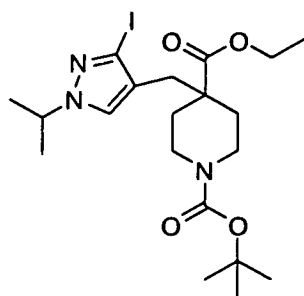
步驟 3：4-（溴甲基）-3-碘-1-異丙基-1H-吡唑



將（3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基）甲醇（0.63 克，2.37 毫莫耳）在 20 毫升二氯甲烷中的溶液冷卻至 0°C 。將溴化磷（III）（0.67 毫升，7.10 毫莫耳）加至該溶液且將混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，在室溫下 1 小時，及然後用 50 毫升水終止反應並在室溫下攪拌 15 分鐘。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液處理並用乙酸乙酯（ 2×50 毫升）萃取。將合併之有機層用鹽水（50 毫升）洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。藉由快速層析法（10-80%乙酸乙

酯/庚烷類，25 克矽凝膠）純化殘餘物以產生 400 毫克的呈無色固體之 4-（溴甲基）-3-碘-1-異丙基-1H-吡唑。
 +APCI (M+H) 329.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.42 (s, 1H), 4.47 (spt, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.50 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

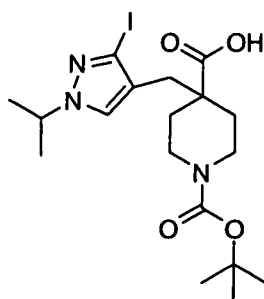
步驟 4: 4-（（3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基）甲基）哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯



在乾燥 100 毫升圓底燒瓶中在氮氣下將哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯（0.54 毫升，2.11 毫莫耳）在四氫呋喃（15 毫升）中的溶液冷卻至 -78°C 及然後用雙（三甲矽）醯胺化鋰（1M 甲苯，2.13 毫升，2.13 毫莫耳）處理。在 -78°C 下攪拌 45 分鐘之後，添加呈在 10 毫升四氫呋喃中之懸浮液的 4-（溴甲基）-3-碘-1-異丙基-1H-吡唑（535 毫克，1.63 毫莫耳）。將混合物在 -78°C 下攪拌 1 小時及然後使在室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物用 20 毫升飽和氯化銨水溶液終止反應，在室溫下攪拌 30 分鐘，用 50 毫升水稀釋及然後用乙酸乙酯（ 2×50 毫升）萃取。將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。藉由快速層析法（10-80%乙酸乙酯/庚烷類，25 克矽凝膠）純化殘

餘物以產生呈透明油質之 4- ((3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯 (645 毫克) 。 +ESI (M-tBu) 450.1 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.02 (s, 3H) , 4.44 (spt, $J=6.6\text{Hz}$, 1H) , 4.17 (m, 2H) , 3.92 (m, 2H) , 2.86 (m, 2H) , 2.62 (s, 2H) , 2.08 (m, 2H) , 1.46 (m, 17H) , 1.25 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 。

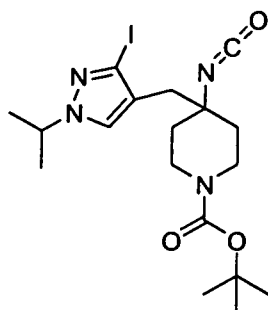
步驟 5 : 1- (三級丁氧羰基) -4- ((3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-4-甲酸



將 2N NaOH (5 毫升) 加至 4- ((3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯 (455 毫克 , 0.9 毫莫耳) 在甲醇 (20 毫升) 中的溶液 。 在室溫下攪拌 18 小時之後 , 在減壓下除去甲醇及將所產生的漿料溶解在 20 毫升水中 , 用 2N HCl 酸化並用乙酸乙酯 (2 $\times$ 30 毫升) 萃取 。 將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥 , 過濾和濃縮以產生呈無色固體之 1- (三級丁氧羰基) -4- ((3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-4-甲酸 (430 毫克) 。 -APCI (M-H) 476.1 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.11 (s, 1H) , 4.45 (dquin, $J=13.4$,

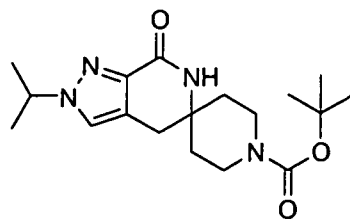
6.7Hz, 1H) , 3.95 (br. s., 2H) , 2.91 (m, 2H) , 2.69 (s, 2H) , 2.08 (m, 2H) , 1.47 (m, 8H) 。

步驟 6：4-（（3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基）甲基）-4-異氰酸基哌啶-1-甲酸三級丁酯



將三乙胺（0.15 毫升，1.08 毫莫耳）及疊氮磷酸二苯酯（0.24 毫升，1.08 毫莫耳）加至 1-（三級丁氧羰基）-4-（（3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基）甲基）哌啶-4-甲酸（430 毫克，0.90 毫莫耳）在甲苯（10 毫升）中的溶液。將混合物在 120℃下加熱 3 小時，在減壓下除去揮發物及藉由快速層析法（7-60%乙酸乙酯/庚烷類，25 克矽凝膠）純化所產生的油以產生呈透明油質之 4-（（3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基）甲基）-4-異氰酸基哌啶-1-甲酸三級丁酯（280 毫克）。FT-IR (cm⁻¹) : 2253 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.27 (s, 1H) , 4.50 (m, 1H) , 4.03 (br. s., 2H) , 2.97 (br. s., 2H) , 2.65 (s, 2H) , 1.65 (m, 4H) , 1.50 (s, 6H) , 1.47 (s, 9H) 。

步驟 7：2'-異丙基-7'-側氧-2',4',6',7'-四氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-1-甲酸三級丁酯



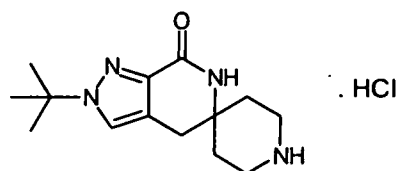
將三級丁基鋰（0.7 毫升，在戊烷中之 1.7M）逐滴加至 4-（（3-碘-1-異丙基-1H-吡唑-4-基）甲基）-4-異氰酸基哌啶-1-甲酸三級丁酯（280 毫克，0.59 毫莫耳）在四氫呋喃（10 毫升）中的 -78℃ 溶液，在 -78℃ 下攪拌 30 分鐘之後，將混合物加熱至 0℃，用 20 毫升飽和氯化銨水溶液終止反應，並在室溫下攪拌另外 30 分鐘。將反應混合物用 25 毫升水稀釋並用乙酸乙酯（2×50 毫升）萃取。將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。然後藉由快速層析法（12-100%乙酸乙酯/庚烷類，10 克矽凝膠）純化殘餘物以產生呈無色固體之 2'-異丙基-7'-側氧-2',4',6',7'-四氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-1-甲酸三級丁酯（130 毫克）。+ESI (M+H) 349.1；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) : 7.28 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.57 (spt, J=6.6Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.55 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.47 (s, 9H)。

步驟 8：2'-異丙基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H)-酮鹽酸鹽

將在 1,4-二噁烷中之 4M 鹽酸（2 毫升）加至 2'-異丙基-7'-側氧-2',4',6',7'-四氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-

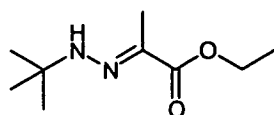
c) 吡啶]-1-甲酸三級丁酯 (130 毫克, 0.37 毫莫耳) 在乙酸乙酯 (5 毫升) 中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時, 在減壓下除去揮發物及所產生的殘餘物與 10 毫升庚烷一起研磨。在減壓下乾燥固體以產生呈灰白色固體之 2'-異丙基-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) -酮鹽酸鹽 (105 毫克) 。 +ESI (M+H) 249.1 ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 7.91 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 4.48-4.62 (m, 1H) 3.02-3.28 (m, 4H) 2.78 (s, 2H) 1.74-1.89 (m, 4H) 1.41 (d, $J=6.59\text{Hz}$, 6H) 。

中間物 4 : 如下製備下示 2'-三級丁基-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) -酮鹽酸鹽。



步驟 1 ;

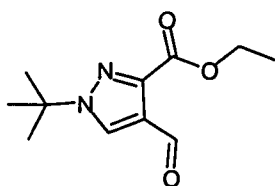
2- (2-三級丁基亞肼基) 丙酸 (E) -乙酯



將三級丁肼鹽酸鹽 (21.7 克, 174 毫莫耳) 及 N,N-二異丙基乙胺 (33.4 毫升, 192 毫莫耳) 加至丙酮酸乙酯 (20.22 克, 174.1 毫莫耳) 在乙醇 (150 毫升) 中的溶液。在回流下攪拌 18 小時之後, 將反應冷卻並在減壓下除去揮發物。將所產生的金色油質溶解在 300 毫升乙酸乙

酯中並用 200 毫升水及 300 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將有機層經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮以產生呈透明淡黃色油質之 2-（2-三級丁基亞肼基）丙酸（E）-乙酯（23.1 克）。+APCI（M+H）187.3；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：5.51（br. s., 1H），4.25（q, J=7.2Hz, 2H），1.89（s, 3H），1.32（t, J=7.1Hz, 3H），1.28（s, 9H）。

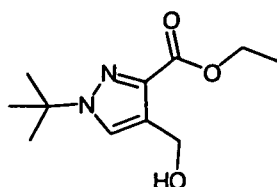
步驟 2：1-三級丁基-4-甲醯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



將（氯亞甲基）二甲基氯化銨（Vilsmeier 鹽，34.0 克，252 毫莫耳）以單一部分加至 2-（2-三級丁基亞肼基）丙酸（E）-乙酯（22.9 克，123 毫莫耳）在甲苯（300 毫升）中的黃橙色溶液。將懸浮液在室溫下攪拌 3 小時，慢慢地變成甲苯在濃橙色油質上之二相混合物。將反應混合物冷卻至 0℃並用飽和碳酸氫鈉水溶液慢慢地中和。分離該等層並用另外的乙酸乙酯（2×200 毫升）萃取水層。將有機層合併，用 200 毫升鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮以產生呈棕橙色油之 1-三級丁基-4-甲醯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯（18.6 克），其在靜置時固化。+APCI（M+H）225.1；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：10.37（s, 1H），8.14（s, 1H），4.48（q, J=7.0Hz,

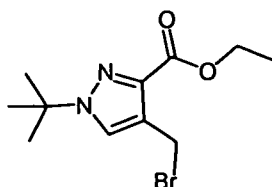
2H) , 1.65 (s, 9H) , 1.44 (t, 3H) 。

步驟 3：1-三級丁基-4-(羥甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



將硼氫化鈉 (0.97 克 , 25.6 毫莫耳) 以一整個部分加至 1-三級丁基-4-甲醯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (2.87 克 , 12.8 毫莫耳) 在乙醇 (50 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌 30 分鐘之後，將混合物用 1N 鹽酸水溶液 (100 毫升) 終止反應，攪拌 15 分鐘，及然後用飽和碳酸氫鈉水溶液中和。將混合物用乙酸乙酯 (2×150 毫升) 萃取，然後將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮以產生呈透明油質之 1-三級丁基-4-(羥甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (2.57 克) 。 +APCI (M+Na) 249.2 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.49 (s, 1H) , 4.65 (d, J=6.8Hz, 2H) , 4.43 (q, J=7.2Hz, 2H) , 3.62 (t, J=6.9Hz, 1H) , 1.59 (s, 9H) , 1.41 (t, J=7.1Hz, 3H) 。

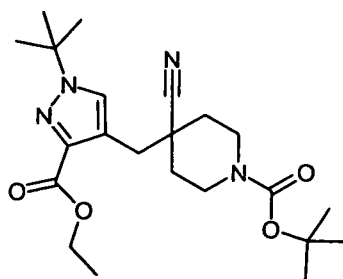
步驟 4：4-(溴甲基)-1-三級丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



將三溴化磷 (4.91 毫升 , 51.7 毫莫耳) 加至 1-三級

丁基-4-(羥甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (3.9 克, 17.24 毫莫耳) 在二氯甲烷 (120 毫升) 中的 0°C 溶液, 及將所產生的混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘及然後在室溫下 1 小時。將混合物用 50 毫升水終止反應, 用飽和碳酸氫鈉水溶液中和, 攪拌 30 分鐘, 及然後用二氯甲烷 (2×150 毫升) 萃取。將合併之有機物用 100 毫升鹽水洗滌, 經過硫酸鈉乾燥, 過濾和濃縮。藉由快速層析法 (7-60% 乙酸乙酯/庚烷類, 50 克矽凝膠) 純化所產生之殘餘物, 以產生呈透明油質之 4-(溴甲基)-1-三級丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (4.12 克)。+APCI (M+H) 289.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.61 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.41 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.40 (t, 3H)。

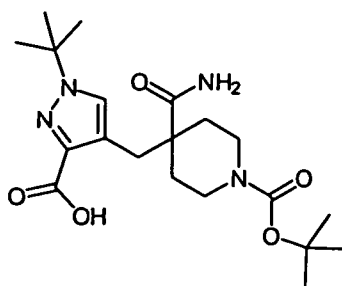
步驟 5: 4-((1-三級丁基-3-(乙氧羰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸三級丁酯



將雙(三甲矽)醯胺化鋰 (4.76 毫升, 在四氫呋喃中之 1M) 加至 4-氰基哌啶-1-甲酸酯哌啶三級丁酯 (1.0 克, 4.76 毫莫耳) 在四氫呋喃 (20 毫升) 的 -78°C 溶液。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘, 加熱至 0°C 經 30 分鐘及然後冷卻至 -78°C。然後逐滴添加 4-(溴甲基)-1-三級丁

基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯（1.38 克，4.76 毫莫耳）在四氫呋喃中的溶液。在-78℃下攪拌 30 分鐘之後，使混合物加熱至室溫並攪拌另外 18 小時。用飽和氯化銨水溶液（50 毫升）終止反應反應混合物，攪拌 30 分鐘，用水（50 毫升）稀釋及然後用乙酸乙酯（2×50 毫升）萃取。將有機層合併，經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。藉由快速層析法（7-60%乙酸乙酯/庚烷類，100 克矽凝膠）純化殘餘物以產生呈透明油質之 4-（（1-三級丁基-3-（乙氧羰基）-1H-吡唑-4-基）甲基）-4-氰基哌啶-1-甲酸三級丁酯（455 毫克）。+APCI（M+H）419.3；¹H NMR（500 MHz, CDCl₃, δ）：7.68（s, 1H），4.40（q, J=7.2Hz, 2H），4.13（br. s., 2H），3.17（s, 2H），2.97（br. s., 2H），1.81（d, J=13.2Hz, 2H），1.63（s, 9H），1.56（m, 2H），1.46（s, 9H），1.41（t, J=7.2Hz, 3H）。

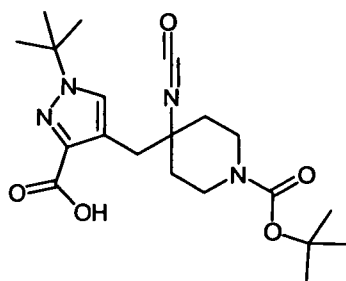
步驟 6：4-（（1-（三級丁氧羰基）-4-胺甲醯基哌啶-4-基）甲基）-1-三級丁基-1H-吡唑-3-甲酸



將尿素-過氧化氫（1.05 克，10.9 毫莫耳）在 1M 氫氧化鈉水溶液（10.9 毫升）中的溶液逐滴加至 4-（（1-三級丁基-3-（乙氧羰基）-1H-吡唑-4-基）甲基）-4-氰基哌

啖-1-甲酸三級丁酯（455 毫克，1.09 毫莫耳在甲醇（11 毫升）中）的 0℃ 溶液。在室溫下攪拌 18 小時之後，在減壓下除去揮發物及將所產生的漿料溶解在水（50 毫升）中、用 2 N 鹽酸水溶液酸化並用乙酸乙酯（2×50 毫升）萃取。將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮以產生呈無色固體之 4-（（1-（三級丁氧羰基）-4-胺甲醯基哌啖-4-基）甲基）-1-三級丁基-1H-吡啶-3-甲酸（418 毫克）。-APCI（M-H）407.3；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：12.33（br. s., 1H），7.47（s, 1H），7.11（br. s., 1H），6.99（s, 1H），3.59（d, *J*=13.3Hz, 2H），2.89（s, 2H），2.77（m, 2H），1.84（m, 2H），1.44（s, 9H），1.31（s, 9H），1.16（m, 2H）。

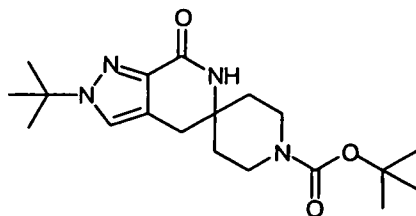
步驟 7：4-（（1-（三級丁氧羰基）-4-異氰酸基哌啖-4-基）甲基）-1-三級丁基-1H-吡啶-3-甲酸



將碳酸氫鈉（319 毫克，3.80 毫莫耳）及雙（三氟乙醯氧基）氧碘苯（632 毫克，1.42 毫莫耳）加至 4-（（1-（三級丁氧羰基）-4-胺甲醯基哌啖-4-基）甲基）-1-三級丁基-1H-吡啶-3-甲酸（388 毫克，0.95 毫莫耳）在乙腈（20 毫升）中的懸浮液。將混合物在室溫下攪拌 90 分

鐘，用 50 毫升水稀釋，用 1N 鹽酸水溶液酸化，及然後用乙酸乙酯（2×50 毫升）萃取。將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。藉由快速層析法（1-10 % 甲醇/二氯甲烷，25 克矽凝膠）純化所產生之殘餘物以產生呈無色固體之 4-（（1-（三級丁氧羰基）-4-異氰酸基哌啶-4-基）甲基）-1-三級丁基-1H-吡啶-3-甲酸（172 毫克）。-APCI（M-H）405.4；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：12.52（br. s., 1H），7.82（s, 1H），3.83（br. s., 2H），3.03（s, 2H），2.82（br. s., 2H），1.49（m, 13H），1.36（m, 9H）。

步驟 8：2'-三級丁基-7'-側氧-2',4',6',7'-四氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-1-甲酸三級丁酯



將 4-（（1-（三級丁氧羰基）-4-異氰酸基哌啶-4-基）甲基）-1-三級丁基-1H-吡啶-3-甲酸（180 毫克，0.44 毫莫耳）在四氫呋喃（5 毫升）中的溶液用 2N 氫氧化鈉水溶液（0.664 毫升，1.33 毫莫耳）處理。將混合物在室溫下攪拌 3 小時，在旋轉蒸發器上除去四氫呋喃和水並將所產生的無色固體成漿於在乙腈（10 毫升）中及然後濃縮至乾。從乙腈（10 毫升）之研磨重複二次以上。將所產生的無色固體溶解在二氯甲烷（10 毫升）中並用（3-

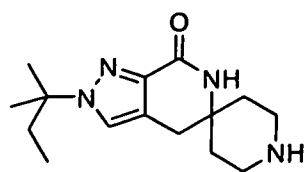
(二甲胺基)丙基)乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (170 毫克, 0.89 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 18 小時及然後用二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋並用水 (30 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥, 過濾和濃縮。然後藉由快速層析法 (30-100% 乙酸乙酯/庚烷類, 10 克矽凝膠) 純化殘餘物以產生呈無色固體之 2'-三級丁基-7'-側氧-2',4',6',7'-四氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-1-甲酸三級丁酯 (70 毫克)。+ESI (M+H) 363.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 7.68 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.53 (t, J=5.7Hz, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。

步驟 9: 標題化合物, 2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H)-酮鹽酸鹽

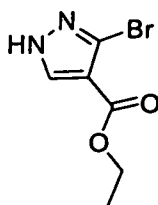
將在 1,4-二噁烷中之 4M 鹽酸 (2 毫升) 加至 2'-三級丁基-7'-側氧-2',4',6',7'-四氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-1-甲酸三級丁酯 (70 毫克, 0.19 毫莫耳) 在乙酸乙酯 (5 毫升) 中的溶液且將混合物在室溫下攪拌 3 小時。在減壓下除去揮發物及從庚烷類 (10 毫升) 磨碎所產生的無色固體並在減壓下乾燥以產生呈灰白色固體之 2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H)-酮鹽酸鹽 (56 毫克)。+ESI (M+H) 263.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ) : 8.72 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.20 (br. s,

2H) , 3.09 (br. s., 2H) , 2.78 (s, 2H) , 1.79 (m, 4H) , 1.48 (s, 9H) 。

中間物 5：如下製備下示 2'-三級戊基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H) -酮：

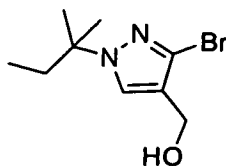


步驟 1：3-溴-1H-吡啶-4-甲酸乙酯



將亞硝酸異戊酯 (12 毫升，86 毫莫耳) 緩慢加至 3-氨基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯 (5.0 克，32 毫莫耳) 和溴化銅 (II) (7.2 克，32 毫莫耳) 在乙腈 (65 毫升) 中的 0℃ 溶液。將反應加熱至 50℃ 並攪拌過夜。將反應冷卻至室溫並用 1N 鹽酸水溶液 (150 毫升) 終止反應。用乙酸乙酯 (3×100 毫升) 萃取混合物。將合併之有機物用水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮以產生呈棕色油質之標題化合物，其在真空下過夜部分固化 (7.1 克，100%) 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 9.78 (br. s., 1H) , 8.10 (br. s., 1H) , 4.33 (q, J=7.22Hz, 2H) , 1.36 (m, 3H) 。

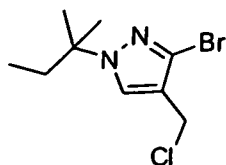
步驟 2：（3-溴-1-三級戊基-1H-吡唑-4-基）甲醇



將濃硫酸（0.45 毫升，4.8 毫莫耳）加至 3-溴-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（1.0 克，4.6 毫莫耳）及三級戊醇（3.0 毫升，27 毫莫耳）的混合物。將反應加熱至 100℃ 經 2.5 小時。然後將反應冷卻至室溫並留置攪拌過夜。將反應用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮以產生呈粗製棕色油之 3-溴-1-三級戊基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（1.3 克）。

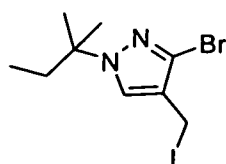
將此粗製產物（1.3 克）溶解在四氫呋喃（24 毫升）中並冷卻至 -78℃。緩慢添加氫化二異丁基鋁的溶液（在甲苯中之 1.5M，9.0 毫升，160 毫莫耳），且將反應在 -78℃ 下攪拌 1 小時。然後使反應加熱至室溫並攪拌另 2 小時。用乙酸乙酯（20 毫升）及若歇耳鹽飽和水溶液（20 毫升）稀釋反應。將混合物在室溫下攪拌過夜。分離該等層並用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機物用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析（0-100% 乙酸乙酯/庚烷類）之純化產生呈淡黃色油質之標題化合物（685 毫克，62%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：7.45（s, 1H），4.51（s, 2H），1.86（q, *J*=7.41 Hz, 2H），1.66（s, 1H），1.51（s, 6H），0.69（m, 3H）。

步驟 3：3-溴-4-（氯甲基）-1-三級戊基-1H-吡唑



將（3-溴-1-三級戊基-1H-吡唑-4-基）甲醇（675 毫克，2.73 毫莫耳）在二氯甲烷（10 毫升）中的溶液冷卻至 0℃。添加三乙胺（0.53 毫升，3.8 毫莫耳）及甲磺醯氯（0.28 毫升，3.6 毫莫耳）。將反應在 0℃下攪拌 15 分鐘，然後加熱至室溫並攪拌 1.5 小時。將反應用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮以產生呈透明油質之標題化合物（725 毫克，100%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：7.48（s, 1H），4.47（s, 2H），1.86（q, *J*=7.48Hz, 2H），1.52（s, 6H），0.69（m, 3H）。

步驟 4：3-溴-4-（碘甲基）-1-三級戊基-1H-吡唑



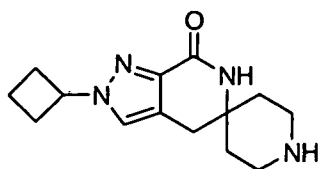
將碘化鈉（4.09 克，27.3 毫莫耳）加至 3-溴-4-（氯甲基）-1-三級戊基-1H-吡唑（725 毫克，2.73 毫莫耳）在丙酮（25 毫升）中的溶液。將反應在回流下加熱 2 小時，然後冷卻至室溫並攪拌過夜。在真空中除去溶劑並將殘餘物分溶在乙酸乙酯及水之間。將有機層用飽和硫代硫酸鈉水溶液及鹽水洗滌。將有機物經過硫酸鈉乾燥，過

濾，和濃縮以產生呈棕色油質之標題化合物（824 毫克，85%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：7.47（s, 1H），4.26（s, 2H），1.83（q, *J*=7.41Hz, 2H），1.50（s, 6H），0.67（t, *J*=7.51Hz, 3H）。

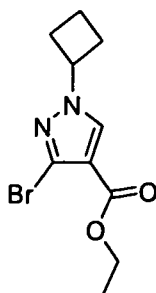
步驟 5：2'-三級戊基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮

標題化合物係藉由一種類似於中間物 3 步驟 4-8 中所述之方法，使用 3-溴-4-（碘甲基）-1-三級戊基-1H-吡啶製備。+ESI（M+H）277.3；¹H NMR（400 MHz, CD₃OD, δ）：7.67（s, 1H），3.22-3.37（m, 4H），2.93（s, 2H），1.92（q, *J*=7.61Hz, 2H），1.88-2.05（m, 4H），1.57（s, 6H），0.67（t, *J*=7.41Hz, 3H）。

中間物 6：如下製備下示 2'-環丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮：



步驟 1：3-溴-1-環丁基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

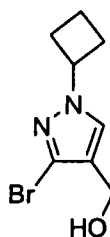


將 3-溴-1H-吡啶-4-甲酸乙酯（1.00 克，4.56 毫莫耳）、溴環丁烷（0.65 毫升，6.9 毫莫耳）、和碳酸鉀（2.97 克，9.13 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（10 毫升）中的混合物加熱至 60℃ 並攪拌過夜。將反應冷卻至室溫及分溶在 1：1 庚烷類/乙酸乙酯及水之間。再次用 1：1 庚烷類/乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機物用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析之純化產生呈無色油質之二種產物位置異構物（regioisomer）。

5-溴-1-環丁基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯（230 毫克，18%）：+ESI（M+H+1）275.1；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：7.98（s, 1H），4.98（m, 1H），4.30（q, J=7.02Hz, 2H），2.61-2.74（m, 2H），2.43（m, 2H），1.84-1.95（m, 2H），1.34（m, 3H）。

3-溴-1-環丁基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯（570 毫克，46%）：+ESI（M+H+1）275.1；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：7.87（s, 1H），4.69（m, 1H），4.29（q, J=7.22Hz, 2H），2.41-2.61（m, 4H），1.78-1.98（m, 2H），1.34（m, 3H）。

步驟 2：（3-溴-1-環丁基-1H-吡啶-4-基）甲醇



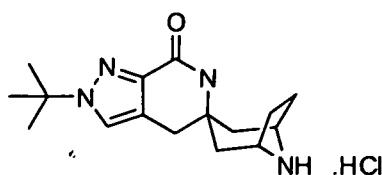
將 3-溴-1-環丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（565 毫克，2.07 毫莫耳）在四氫呋喃（10 毫升）中的溶液冷卻至 -78°C 。緩慢添加氫化二異丁基鋁（4.13 毫升，6.02 毫莫耳，在甲苯中之 1.5M）並將反應在 -78°C 下攪拌 1 小時。然後使反應加熱至室溫並攪拌另 2 小時。用乙酸乙酯（20 毫升）及若歇耳鹽飽和水溶液（20 毫升）稀釋反應。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物進一步用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。用乙酸乙酯萃取水層且將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮以產生呈無色油質之標題化合物（478 毫克，100%）。+APCI ($M+H+1$) 233.1； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.40 (s, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.39-2.59 (m, 4H), 1.74-1.92 (m, 3H)。

步驟 3：2'-環丁基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H)-酮

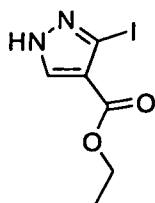
標題化合物係藉由一種類似於中間物 5 步驟 3-5 中所述之方法，使用（3-溴-1-環丁基-1H-吡唑-4-基）甲醇製備。+ESI ($M+H$) 261.3； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ) : 7.62 (s, 1H), 4.84-4.92 (m, 1H), 3.21-3.36 (m,

4H) , 2.93 (s, 2H) , 2.50-2.63 (m, 2H) , 2.40-2.50 (m, 2H) , 1.82-2.05 (m, 6H) 。

中間物 7：如下製備下示 2'-三級丁基-4',6'-二氫-8-氮雜螺〔雙〔3.2.1〕辛烷-3,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H)-酮鹽酸鹽：



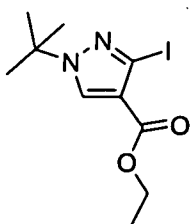
步驟 1：3-碘-1H-吡啶-4-甲酸乙酯



將 3-氨基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯 (860.0 毫克, 5.54 毫莫耳) 溶解在乙酸 (5 毫升) 及水 (5 毫升) 中。添加碘化鉀 (921 毫克, 5.54 毫莫耳) 並攪拌混合物直到所有固體溶解。然後逐滴添加亞硝酸鈉 (386 毫克, 5.54 毫莫耳) 在水 (2 毫升) 中的溶液。當攪拌由於沉澱的形成而受阻時, 將反應在室溫下攪拌 2 分鐘。添加另外的水 (5 毫升) 並使反應攪拌過夜。在減壓下除去乙酸。將棕色殘餘物溶解在飽和碳酸氫鈉水溶液中並用乙酸乙酯 (2×50 毫升) 萃取。將合併之有機物用飽和硫代硫酸鈉水溶液 (50 毫升) 洗滌、經過硫酸鈉乾燥, 過濾, 和濃縮。藉由急驟管柱層析 (10-80% 乙酸乙酯/庚烷類) 之純化產生

呈白色固體之標題化合物（863 毫克，59%）。+APCI
 (M+H) 267.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 12.63
 (br. s., 1H) , 8.13 (s, 1H) , 4.34 (q, J=7.0Hz,
 2H) , 1.38 (t, J=7.2Hz, 3H) 。

步驟 2：1-三級丁基-3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



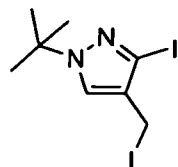
將硫酸（0.40 毫升，4.18 毫莫耳，18 M）加至 3-碘-
 1H-吡唑-4-甲酸乙酯（1.10 克，3.91 毫莫耳）在三級丁醇
 （5 毫升的溶液）中。將反應加熱至 100°C 並攪拌 3 小
 時。將反應冷卻至室溫並用乙酸乙酯（100 毫升）及水
 （25 毫升）稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液將 pH 調整至
 8，分離該等層且將有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃
 縮。藉由急驟管柱層析（7-60%乙酸乙酯/庚烷類）之純化
 產生 2 種區域異構物產物。

1-三級丁基-5-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯：¹H NMR
 (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.91 (s, 1H) , 4.32 (q,
 J=7.2Hz, 2H) , 1.83 (s, 9H) , 1.37 (t, J=7.1Hz,
 3H) 。

呈透明油質之 1-三級丁基-3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
 （976 毫克，73%）：+APCI (M+H) 323.3；¹H NMR
 (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.90 (s, 1H) , 4.31 (q,

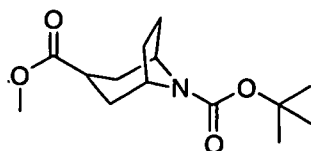
$J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 1.59 (s, 9H) , 1.36 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 。

步驟 3：1-三級丁基-3-碘-4-（碘甲基）-1H-吡唑



標題化合物係藉由一種類似於中間物 5 步驟 2-4 中所述之方法，使用 1-三級丁基-3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.49 (s, 1H) , 4.25 (s, 2H) , 1.56 (s, 9H) 。

步驟 4：8-氮雜雙環〔3.2.1〕辛烷-3,8-二甲酸（1R,5S）-8-三級丁酯 3-甲酯



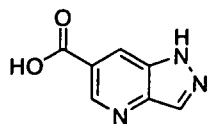
將碳酸鉀（541 毫克，3.92 毫莫耳）及碘甲烷（0.18 毫升，2.94 毫莫耳）加至（1R,5S）-8-（三級丁氧羰基）-8-氮雜雙環〔3.2.1〕辛烷-3-甲酸（500 毫克，1.96 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（5 毫升）中的溶液。將反應在室溫下攪拌 18 小時。將反應用乙酸乙酯（50 毫升）及庚烷類（50 毫升）稀釋、及然後用水（100 毫升）及鹽水（50 毫升）洗滌。將有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析之純化產生呈透明油質之標題化

合物 (486 毫克 , 92%) 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 4.17-4.29 (m, 2H) , 3.65 (s, 3H) , 2.75-2.86 (m, 1H) , 1.93-2.01 (m, 2H) , 1.79-1.92 (m, 2H) , 1.67-1.76 (m, 2H) , 1.58-1.66 (m, 2H) , 1.45 (s, 9H) 。

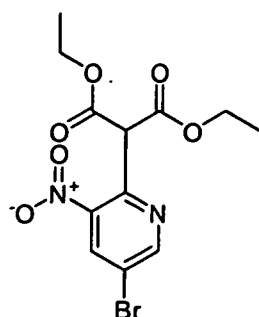
步驟 5 : 2'-三級丁基-4',6'-二氫-8-雙環螺 [雙環 [3.2.1] 辛烷-3,5'-吡唑並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) -酮鹽酸鹽

標題化合物係藉由一種類似於中間物 3 步驟 4-8 中所述之方法 , 使用 8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-3,8-二甲酸 (1R,5S) -8-三級丁酯 3-甲酯及 1-三級丁基-3-碘-4- (碘甲基) -1H-吡唑) 製備 。 +ESI (M+H) 289.2 ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ) : 7.69 (s, 1H) , 4.03-4.10 (m, 2H) , 2.74 (s, 2H) , 2.39-2.46 (m, 2H) , 2.10-2.25 (m, 6H) , 1.59 (s, 9H) 。

中間物 8 : 如下製備下示 1H-吡唑並 [4,3-b] 吡啶-6-甲酸 :

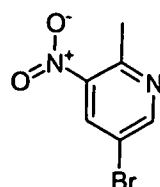


步驟 1 : 2- (5-溴-3-硝基吡啶-2-基) 丙二酸二乙酯



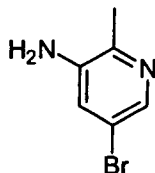
在 0℃下將丙二酸二乙酯（19.26 毫升，127 毫莫耳）加至氫化鈉（5.08 克，127 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（75 毫升）中的懸浮液。然後將溶液在周圍溫度下攪拌 30 分鐘及逐滴添加 5-溴-2-氯-3-硝基吡啶（30 克，127 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（75 毫升）中的溶液。然後在冷卻至周圍溫度之前，將深棕色混合物在 100℃下攪拌 2 小時及在 0℃下用氯化銨的飽和溶液（500 毫升）終止反應。將混合物用乙酸乙酯（3×500 毫升）萃取且將合併之有機物經過硫酸鎂乾燥及過濾。在真空中除去溶劑以產生深棕色油，其藉由急驟管柱層析（10 %乙酸乙酯/己烷）純化以提供呈棕色固體之 2-（5-溴-3-硝基吡啶-2-基）丙二酸二乙酯（31.8 克，69%）。¹HNMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：8.86（s, 1H），8.61（s, 1H），5.44（s, 1H），4.29（q, 4H），1.27（t, 6H）。

步驟 2：5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶



將 2- (5-溴 -3-硝基吡啶 -2-基) 丙二酸二乙酯 (31.8 克 , 88 毫莫耳) 在鹽酸水溶液 (6M , 1.4 升中) 的混合物在回流下攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度並在 0°C 下非常慢地加至碳酸氫鈉水溶液之飽和水溶液 (4 升) 。然後將混合物用二氯甲烷 (7 升) 萃取 , 經過硫酸鎂乾燥及在真空中除去溶劑以產生呈橙色油之 5-溴 -2-甲基 -3-硝基吡啶 (13.8 克 , 72%) , 其在靜置時固化。
 $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 8.78 (s, 1H) , 8.43 (s, 1H) , 2.79 (s, 3H) 。

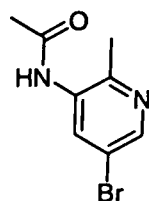
步驟 3 : 5-溴 -2-甲基吡啶 -3-胺



在 40°C 下將鐵粉 (20 克) (分批而避免傾倒) 接著濃縮鹽酸水溶液 (5 毫升) 加至 5-溴 -2-甲基 -3-硝基吡啶 (13.8 克 , 63.9 毫莫耳) 在工業甲醇酒精 (330 毫升) 中的溶液。將深棕色混合物在回流下劇烈攪拌 2 小時及然後冷卻及經過矽藻土®過濾 (其用 1 升工業甲醇酒精洗滌) 。然後在真空中除去溶劑及將殘餘物溶解在乙酸乙酯 (200 毫升) 中並用碳酸氫鈉之飽和水溶液 (200 毫升) 洗滌 , 經過硫酸鎂乾燥及在真空中除去溶劑以產生呈橙色固體之 5-溴 -2-甲基吡啶 -3-胺 (10.7 克 , 90%) 。
 $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.91 (s, 1H) , 7.00 (s, 1H) ,

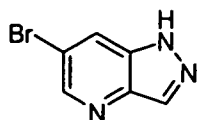
3.75 (br.s., 2H) , 2.25 (s, 3H) 。

步驟 4：N- (5-溴-2-甲基吡啶-3-基) 乙醯胺



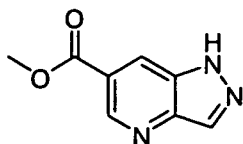
在 0°C 下將乙酐 (12 毫升，126.5 毫莫耳) 接著三乙胺 (22 毫升，158 毫莫耳) 加至 5-溴-2-甲基吡啶-3-胺 (10.7 克，57.5 毫莫耳) 在二氯甲烷 (575 毫升) 中的溶液。使混合物加熱至周圍溫度並攪拌 18 小時，此時添加另一當量的乙酐 (6 毫升，63 毫莫耳)。將混合物在周圍溫度下攪拌另 72 小時。用碳酸氫鈉 (500 毫升) 的飽和水溶液終止反應反應混合物及將有機相用飽和氯化鈉水溶液 (500 毫升) 洗滌，經過硫酸鎂乾燥並在真空中濃縮以產生棕色固體。此固體與在己烷中之 30% 乙酸乙酯一起研磨以產生呈灰白色固體之 N- (5-溴-2-甲基吡啶-3-基) 乙醯胺 (8.28 克，63%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ) : 8.31 (s, 1H) , 8.18 (s, 1H) , 2.43 (s, 3H) , 2.18 (s, 3H) 。

步驟 5：6-溴-1H-吡唑並 [4,3-b] 吡啶



將乙酸鉀（4.32 克，43.6 毫莫耳）、乙酸（2.5 毫升，43.6 毫莫耳）及接著乙酐（6.86 毫升，72.6 毫莫耳）在周圍溫度下加至 N-（5-溴-2-甲基吡啶-3-基）乙醯胺（8.28 克，36 毫莫耳）在氯仿（550 毫升）中的溶液。在加熱至 40℃ 之前將混合物在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。然後添加逐滴異戊基亞硝酸酯。然後將反應攪拌在 60℃ 下經 48 小時。將反應混合物在 0℃ 下慢慢地倒進碳酸氫鈉之飽和溶液（500 毫升）。保留有機相且用二氯甲烷（500 毫升）萃取水層。然後將合併之有機物濃縮至棕色油，將其溶解在甲醇（500 毫升）中。在 0℃ 下添加氫氧化鈉水溶液（2M，500 毫升）及在真空中除去甲醇之前將混合物在周圍溫度下攪拌 1 小時。然後用乙酸乙酯萃取水性混合物（3×500 毫升）。將合併之有機物經過硫酸鎂乾燥，過濾，及在真空中除去溶劑以產生呈淺棕色固體之 6-溴-1H-吡啶並〔4,3-b〕吡啶（5.5 克，77 %）。¹HNMR（400 MHz, CD₃OD, δ）：8.55（s, 1H），8.24（s, 1H），8.21（s, 1H）。

步驟 6：1H-吡啶並〔4,3-b〕吡啶-6-甲酸甲酯



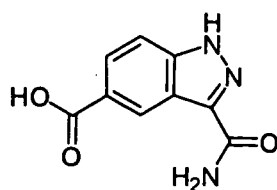
將三乙胺（22 毫升，156 毫莫耳）、2,2'-雙（二苯膦基）-1,1'-聯萘（1.98 克，3.07 毫莫耳）及二氯化鈮（1.23 克，6.98 毫莫耳）加至 6-溴-1H-吡啶並〔4,3-b〕

吡啶 (5.5 克, 27.9 毫莫耳) 在甲醇 (125 毫升) 及乙腈 (75 毫升) 中的溶液。將混合物放在 20 巴的一氧化碳下, 加熱至 100°C, 並劇烈攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度及在真空中除去溶劑之前經過矽藻土®過濾以產生棕色油。然後藉由急驟管柱層析 (50% 乙酸乙酯/己烷類) 純化此粗製油以產生呈淡黃色固體之 1H-吡啶並 [4,3-b] 吡啶-6-甲酸甲酯 (4.52 克, 92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 10.56 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。

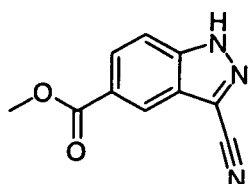
步驟 7: 1H-吡啶並 [4,3-b] 吡啶-6-甲酸

在 0°C 下將氫氧化鈉水溶液 (2M, 64 毫升, 128 毫莫耳) 逐滴加至 1H-吡啶並 [4,3-b] 吡啶-6-甲酸甲酯 (3.52 克, 20 毫莫耳) 在甲醇 (250 毫升) 及水 (190 毫升) 中的溶液。然後使懸浮液加熱至周圍溫度並攪拌 18 小時。然後在真空中除去甲醇並用乙酸乙酯 (250 毫升) 萃取水性混合物。用 2N 鹽酸水溶液 (70 毫升) 酸化 (至 pH 5-6) 水層。然後過濾沉澱出來的乳狀固體並在乾燥器中乾燥以產生標題化合物 (0.675 克, 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) : 8.97 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H)。

中間物 9: 如下製備下示 3-胺甲醯基-1H-吡啶-5-甲酸:



步驟 1：3-氰基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯



將 3-碘-1H-吲唑-5-甲酸甲酯（30.7 克，102 毫莫耳）、氰化鋅（20.3 克，173 毫莫耳）、鋅粉（4.05 克，61.9 毫莫耳）、〔1,1'雙（二苯膦基）二茂鐵〕-二氯化鈮（II）（與二氯甲烷之錯合物）（12 克，15 毫莫耳）和碘化銅（I）（19.7 克，103 毫莫耳）合併於 1 升圓底燒瓶中。添加 N,N-二甲基乙醯胺（500 毫升）並用氮沖洗反應混合物經 10 分鐘。將反應加熱至 120°C 經 1 小時。將反應冷卻至室溫並用乙酸乙酯（1 升）稀釋並使攪拌 20 分鐘。將反應混合物通過矽藻土塞過濾，用 500 毫升乙酸乙酯沖洗。將濾液加至飽和氯化銨及濃氫氧化銨的溶液（2 升）（藉由將氫氧化銨加至氯化銨之飽和水溶液直到 pH=8 而製得）且將二相溶液劇烈攪拌 1 小時。所產生之乳液經過小矽藻土墊過濾。分離該等層及將水層用乙酸乙酯（1100 毫升）萃取另二次、每次所產生之乳液經過矽藻土過濾。將合併之有機層用水（2×900 毫升）及鹽水（900 毫升）洗滌、經過硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。將甲醇（100 毫升）加至粗製產物且將混合物攪拌 20 分鐘。

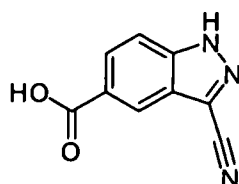
過濾出所產生之沉澱物並用甲醇（10 毫升）洗滌。濃縮濾液以產生呈固體之標題化合物（13.2 克，65%）。-ESI（M-H）200.0；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：8.43-8.45（m, 1H），8.05（dd, *J*=8.8, 1.6Hz, 1H），7.85（dd, *J*=8.9, 0.9Hz, 1H），3.88（s, 3H）。

步驟 2：3-胺甲醯基-1H-吡啶-5-甲酸

將 3-氰基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯（50.0 克，249 毫莫耳）在甲醇中（1 升）的懸浮液冷卻至 10℃。逐滴添加過氧化氫脲（241 克，2.49 莫耳）在氫氧化鈉（1 升的 2.5N）及水（100 毫升）中的溶液，保持內部溫度低於 25℃。當添加完成後，移除冰浴並使反應在室溫下攪拌 16 小時。藉由 HPLC 觀察到少量未反應保持起始原料。將反應冷卻至 15℃及分批添加額外過氧化氫脲（50 克）。注意到劇烈起泡。使反應攪拌另 2 小時。將粗製反應過濾以除去存在之固體並濃縮濾液以除去甲醇。在冰浴中冷卻殘留溶液且逐滴添加 6N 鹽酸（420 毫升）以調整 pH 至 4。將溶液攪拌 20 分鐘並藉由過濾收集所產生之棕褐色固體及乾燥以產生 57.2 克的粗製產物。將乙腈（700 毫升）及二氯甲烷（700 毫升）加至粗製產物且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。藉由過濾收集固體，用 1：1 乙腈：二氯甲烷（400 毫升）洗滌及乾燥以產生呈棕褐色固體之標題化合物（39.5 克，77%）。+ESI（M+H）206.1；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：13.81（s, 1H），12.85（br.

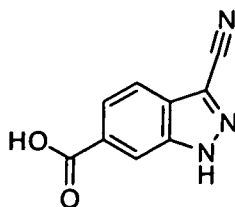
s., 1H) , 8.82 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H) , 7.93 (dd, $J=8.8$, 1.6Hz , 1H) , 7.79-7.85 (m, 1H) , 7.64 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) , 7.44 (s, 1H) 。

中間物 10：如下製備下示 3-氰基-1H-吲唑-5-甲酸：

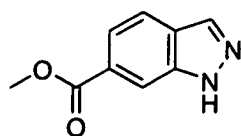


將 3-氰基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯 (500 毫克, 2.5 毫莫耳) 溶解在甲醇 (12 毫升) 中及添加 2N 氫氧化鋰水溶液 (3.7 毫升, 7 毫莫耳) 。將反應在室溫下攪拌過夜。濃縮反應混合物以除去甲醇並用 1N 鹽酸水溶液將殘餘物酸化至 pH=4。藉由過濾收集所產生之黃色沉澱物, 用水洗滌, 及在真空烘箱中乾燥以提供標題化合物 (445 毫克, 96%) 。 -ESI (M-H) 186.4 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 13.17 (br. s., 1H) , 8.42 (s, 1H) , 8.05 (dd, $J=8.8$, 1.6Hz , 1H) , 7.83 (d, 1H) 。

中間物 11：如下製備下示 3-氰基-1H-吲唑-6-甲酸：

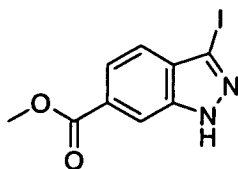


步驟 1：1H-吲唑-6-甲酸甲酯



將碳酸鈉（2.06 克，19.4 毫莫耳）、接著碘甲烷（2.75 克，1.21 毫升，19.4 毫莫耳）逐滴加至 1H-吡啶-6-甲酸（3.00 克，18.5 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（46 毫升）中的溶液。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物倒進半飽和碳酸氫鈉中並用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和在真空中濃縮以提棕色油。藉由急驟管柱層析（12-100%乙酸乙酯/庚烷類）純化此殘餘物以提供呈黃色固體之 1H-吡啶-6-甲酸甲酯（2.95 克，90%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：10.40（br. s., 1H），8.26（s, 1H），8.13（s, 1H），7.84（d, *J*=8.4Hz, 1H），7.79（d, *J*=8.4Hz, 1H），3.96（s, 3H）。

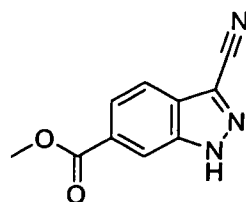
步驟 2： 3-碘-1H-吡啶-6-甲酸甲酯



將氫氧化鉀（840 毫克，3.05 毫莫耳）接著碘（1.54 克，5.9 毫莫耳）加至 1H-吡啶-6-甲酸甲酯（865 毫克，4.91 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（12 毫升）中的溶液。將混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加硫酸氫鈉（30 毫升的 5%水溶液）且將混合物用乙酸乙酯萃取二次。將

合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和在真空中濃縮。經由急驟管柱層析（5-65%乙酸乙酯/庚烷類）純化殘餘物以提供呈無色固體之 3-碘-1H-吡啶-6-甲酸甲酯（1.16 克，78%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：13.84（s, 1H），8.13（s, 1H），7.72（d, *J*=8.4Hz, 1H），7.54（d, *J*=8.6Hz, 1H），3.87（s, 3H）。

步驟 3：3-氰基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯



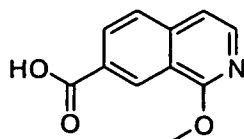
用氮將 3-碘-1H-吡啶-6-甲酸甲酯（3.0 克，9.9 毫莫耳）、鋅粉（400 毫克，6.11 毫莫耳）、氰化鋅（2.0 克，17.0 毫莫耳）、〔1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵〕-二氯化鈮（II）（與二氯甲烷之錯合物）（1.15 克，1.41 毫莫耳）和碘化銅（I）（1.90 克，9.97 毫莫耳）在二甲基乙醯胺（55 毫升）中的混合物沖洗 15 分鐘。將混合物在 120°C 下攪拌 15 小時。將反應混合物冷卻，用乙酸乙酯（250 毫升）稀釋、及經過矽藻土過濾，用乙酸乙酯（100 毫升）沖洗。將~400 毫升的氯化銨的飽和水溶液和濃氫氧化銨的溶液（藉由將氫氧化銨加至氯化銨的飽和水溶液直到 pH=8 而製得）加至濾液。將混合物攪拌 1 小時。然後分離該等層。將有機層用水及鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾和在真空中濃縮。將甲醇（40 毫升）加

至殘餘物且將混合物攪拌過夜。將混合物過濾及在真空中乾燥固體以產生呈棕褐色固體之 3-氰基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯（1.47 克，73%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：13.40（br. s., 1H），8.25（s, 1H），7.94（d, J=8.6Hz, 1H），7.83（d, J=8.4Hz, 1H），3.88（s, 3H）。

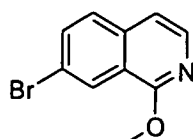
步驟 4：3-氰基-1H-吡啶-6-甲酸

將 2N 氫氧化鋰水溶液（16 毫升，32 毫莫耳）加至 3-氰基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯（1.47 克，7.31 毫莫耳）在甲醇（36 毫升）及四氫呋喃（20 毫升）中的溶液。將反應加熱至 50°C 經 72 小時。將反應冷卻至室溫和濃縮。用水稀釋殘餘物並用 1N 鹽酸水溶液將 pH 調整至 4。過濾出所產生之沉澱物，用水沖洗，及在真空下乾燥以提供呈棕褐色固體之標題化合物（500 毫克，37%）。+ESI（M+H）188.2。

中間物 12：如下製備下示 1-甲氧基異喹啉-7-甲酸：

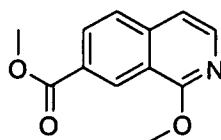


步驟 1：7-溴-1-甲氧基異喹啉



將 7-溴-1-氯異喹啉（570 毫克，2.4 毫莫耳）與甲醇（10 毫升）及甲醇鈉（在甲醇中之 25 重量%，1.5 毫升，24 毫莫耳）合併在微波小瓶中。將小瓶密封及在微波爐中加熱至 130°C 經 3 小時。濃縮反應。將粗製殘餘物溶解在乙酸乙酯中並用水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用熱乙酸乙酯將水層萃取二次。將合併之有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮以產生標題化合物（520 毫克，93%）。+ESI (M+H+1) 240.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)：8.25-8.28 (m, 1H)，8.04 (d, J=5.9Hz, 1H)，7.86-7.89 (m, 2H)，7.40 (dd, J=6.0, 0.9Hz, 1H)，4.03 (s, 3H)。

步驟 2：1-甲氧基異喹啉-7-甲酸甲酯



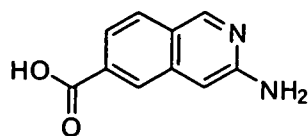
將乙酸鈉（517 毫克，6.30 毫莫耳）及〔1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵〕-二氯化鈮（II）（與二氯甲烷之錯合物）（257 毫克，0.315 毫莫耳）加至 7-溴-1-甲氧基異喹啉（520 毫克，2.2 毫莫耳）在甲醇（30 毫升）中的溶液。將混合物抽空並用氮回填三次。然後將反應容器加壓至 25 psi 一氧化碳。將反應加熱至 70°C 並攪拌 20 小時。將反應過濾，用甲醇沖洗。濃縮濾液。將所產生之殘餘物溶解在二氯甲烷中及過濾其餘固體。濃縮濾液及藉由急驟管柱層析（0-100%乙酸乙酯/庚烷類）純化以產生呈白色

固體之標題化合物 (443 毫克 , 93%) 。 +ESI (M+H) 218.1 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 8.77 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H) , 8.20 (dd, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 8.13 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H) , 8.00 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) , 7.46 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H) , 4.08 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) 。

步驟 3 : 1-甲氧基異喹啉-7-甲酸

將 2N 氫氧化鋰水溶液 (20 毫升) 加至 1-甲氧基異喹啉-7-甲酸甲酯 (443 毫克 , 2.04 毫莫耳) 在甲醇 (10 毫升) 中的溶液。將反應在室溫下攪拌 24 小時。用 1N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯稀釋反應混合物。分離該等層並用乙酸乙酯將水層萃取二次以上。將合併之有機物用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮以提供呈固體之標題化合物 (414 毫克 , 100%) 。 +ESI (M+H) 204.1 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 13.24 (s, 1H) , 8.76 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H) , 8.18 (dd, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 8.11 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H) , 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.45 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H) , 4.07 (s, 3H) 。

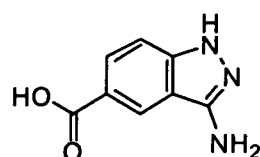
中間物 13 : 如下製備下示 3-胺基異喹啉-6-甲酸 :



標題化合物係藉由一種類似於中間物 12 步驟 2-3 中所述之方法，使用 6-溴異喹啉-3-胺製備。 +ESI (M+H)

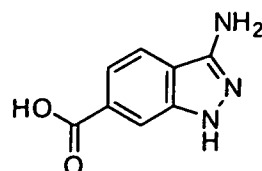
189.0 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 13.15 (br. s., 1H) , 8.94 (s, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 7.91 (m, 1H) , 7.62-7.59 (m, 1H) , 6.78 (s, 1H) , 6.14 (s, 2H) 。

中間物 14：如下製備下示 3-胺基-1H-吲唑-5-甲酸：



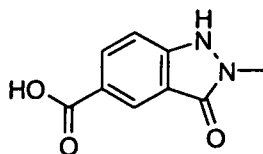
將胼水合物 (0.89 毫升, 17.8 毫莫耳) 加至 3-氰基-4-氟苯甲酸 (980.0 毫克, 5.94 毫莫耳) 在乙醇 (6 毫升) 中的溶液。將反應在回流下加熱 3 小時。將反應冷卻至室溫並在減壓下除去乙醇。將所產生的黃色油溶解在水 (50 毫升) 中並用 1N 氫氧化鈉水溶液 (5 毫升) 鹼化。用乙酸乙酯 (25 毫升) 將溶液洗滌一次。用 6N 鹽酸水溶液將水層酸化至 pH=3 並使在室溫下攪拌 1 小時。藉由過濾收集所產生之沉澱物及在真空下乾燥以產生呈粉紅色固體之標題化合物 (612 毫克, 48%) 。 +ESI (M+H) 178.1 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 8.42-8.47 (m, 1H) , 7.76 (dd, $J=8.8$, 1.6Hz, 1H) , 7.21 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 。

中間物 15：如下製備下示 3-胺基-1H-吲唑-6-甲酸：

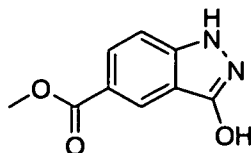


將胼單水合物（0.5 毫升，10 毫莫耳）加至 4-氰基-3-氟苯甲酸（500 毫克，3.0 毫莫耳）在正丁醇（9 毫升）中的溶液。將反應加熱至 110°C 過夜。將反應冷卻至室溫及藉由過濾收集沉澱物。然後將固體溶解在 1N 氫氧化鈉水溶液（2 毫升）中並用乙酸乙酯萃取（2 x）。用 1N 鹽酸水溶液將水層酸化至 pH=4。藉由過濾收集所產生之沉澱物及在真空下乾燥以提供呈紅色固體之標題化合物（140 毫克，26%）。+ESI (M+H) 178.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ) : 7.99-8.01 (m, 1H), 7.73 (dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 1.3Hz, 1H)。

中間物 16：如下製備下示 2-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲酸：



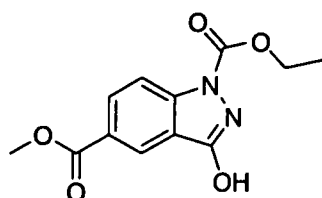
步驟 1：3-羥-1H-吡啶-5-甲酸甲酯



將 3-羥-1H-吡啶-5-甲酸（1.5 克，8.4 毫莫耳）懸浮在甲醇（17 毫升）中。添加濃鹽酸（3.11 毫升，101 毫莫耳）且將反應加熱至 100°C 經 6 小時。濃縮反應以提供標題化合物（1.60 克，99%）。+ESI (M+H) 193.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 12.00 (br. s., 1H),

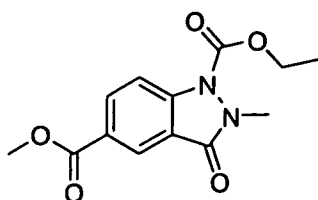
8.35 (s, 1H) , 7.83 (dd, $J=8.9, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.33 (dd, $J=8.9, 0.7\text{Hz}$, 1H) , 3.82 (s, 3H) 。

步驟 2：3-羥-1H-吡啶-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯



將 3-羥-1H-吡啶-5-甲酸甲酯 (1.60 克, 8.33 毫莫耳) 懸浮在吡啶 (10 毫升) 中。慢慢地添加氯甲酸乙酯 (0.90 毫升, 9.3 毫莫耳) 且將反應在室溫下攪拌 1 小時。添加另外的氯甲酸乙酯 (0.30 毫升, 3.1 毫莫耳) 且將反應另攪拌 30 分鐘。將反應倒進水 (65 毫升) 中且在冰箱中冷卻 3 小時。藉由過濾收集棕色固體, 用水沖洗, 及在真空下乾燥以產生標題化合物 (1.75 克, 80%) 。
+ESI (M+H) 265.1 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 8.56 (s, 1H) , 8.29 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 8.13 (br. s., 1H) , 4.59 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 3.97 (s, 3H) , 1.56 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) 。

步驟 3：2-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯



將 3-羥-1H-吡啶-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯 (1.75 克, 6.62 毫莫耳) 懸浮在丙酮 (85 毫升) 中。添加碳酸鉀 (2.27 克, 6.95 毫莫耳) 及碘甲烷 (1.3 毫升, 20 毫莫耳) 且將反應在回流下攪拌 22 小時。將反應濃縮至乾且將殘餘物分溶在二氯甲烷 (60 毫升) 及水 (100 毫升) 之間。分離該等層且再次用二氯甲烷 (60 毫升) 萃取水層。將合併之有機物經過硫酸鎂乾燥, 過濾, 和濃縮。藉由急驟管柱層析 (7-60% 乙酸乙酯/庚烷類) 之純化產生二種區域異構物產物。

呈白色固體之 3-甲氧基-1H-吡啶-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯 (590 毫克, 32%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 8.41 (dd, $J=1.6, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J=9.2, 3.5\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.57 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

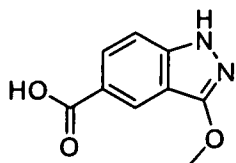
呈黃色固體之 2-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯 (699 毫克, 38%)。+ESI (M+H) 279.1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 8.56 (dd, $J=1.8, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.50 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.48 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

步驟 4: 2-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲酸

將 2-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-1,5-二甲酸 1-乙

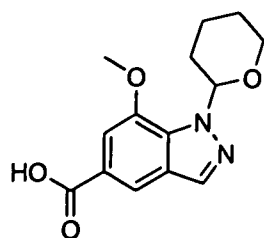
酯 5-甲酯 (300 毫克, 1.08 毫莫耳) 溶解在乙醇 (4 毫升) 中。添加氫氧化鉀 (485 毫克, 8.62 毫莫耳) 且將反應在室溫下攪拌 1.5 小時。LCMS 顯示反應不完全。然後添加氫氧化鉀 (10 毫升, 10 毫莫耳, 1.0M) 的水溶液, 且將反應加熱至 65°C 經 2 小時。將反應冷卻至室溫和濃縮。將所產生之橙色固體溶解在水中並用 1N 鹽酸水溶液酸化。藉由過濾收集沉澱物及在真空下乾燥以產生呈白色固體之標題化合物 (158 毫克, 76%)。+ESI (M+H) 193.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 12.75 (br. s., 1H), 11.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.7, 1.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.37 (s, 3H)。

中間物 17: 如下製備下示 3-甲氧基-1H-吲唑-5-甲酸:

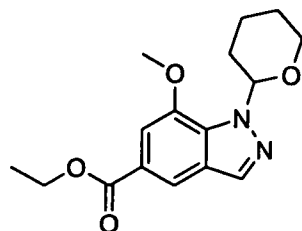


標題化合物係藉由一種類似於中間物 16 中所述之方法, 使用 3-甲氧基-1H-吲唑-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯製備, 在步驟 3 中區域異構物產物形成。+ESI (M+H) 193.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 12.65 (br. s., 1H), 12.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.9, 1.5Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

中間物 18: 如下製備下示 7-甲氧基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸:



步驟 1：7-甲氧基-1-（四氫-2H-嘧喃-2-基）-1H-吲唑-5-甲酸乙酯



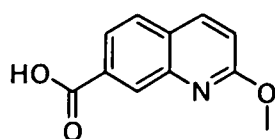
將碘甲烷（32 微升，0.51 毫莫耳）加至 7-羥-1-（四氫-2H-嘧喃-2-基）-1H-吲唑-5-甲酸乙酯（WO2009144554）（100 毫克，0.34 毫莫耳）及碳酸鉀（95.1 毫克，0.68 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（1 毫升）中的混合物。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用水稀釋並用乙酸乙酯（4x）萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮以產生呈黃色油之標題化合物（105 毫克，100%）。+ESI（M+1-THP）221.2；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：8.07-8.10（m, 2H），7.43（d, *J*=0.98Hz, 1H），6.24（dd, *J*=10.24, 2.44Hz, 1H），4.38（q, *J*=7.15Hz, 2H），4.08（dt, *J*=11.56, 2.02Hz, 1H），4.04（s, 3H），3.70-3.78（m, 1H），2.54-2.66（m, 1H），2.09-2.19（m, 1H），2.01-2.08（m, 1H），1.71-1.83（m, 2H），1.55-1.64（m, 1H），1.41（t, *J*=7.12Hz, 3H）。

步驟 2：7-甲氧基-1-（四氫-2H-哌喃-2-基）-1H-吲唑-5-甲酸

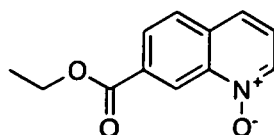
將 1N 氫氧化鋰水溶液（0.67 毫升，0.67 毫莫耳）加至 7-甲氧基-1-（四氫-2H-哌喃-2-基）-1H-吲唑-5-甲酸乙酯（102 毫克，0.33 毫莫耳）在四氫呋喃（2 毫升）中的溶液。將反應在室溫下攪拌過夜。LCMS 顯示反應不完全。添加另外的氫氧化鋰（0.35 毫升，2M，0.7 毫莫耳）且將反應加熱至 40℃ 經 1 小時。然後將反應留置在室溫下攪拌 70 小時。在真空中除去四氫呋喃並用 1N 鹽酸水溶液將殘餘物酸化至 pH=4。用乙酸乙酯萃取溶液（3x）。將合併之有機物用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮以產生呈固體之標題化合物（84 毫克，91%）。

（M+1-THP）193.2；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃，δ）：8.18（d，J=1.37Hz，1H），8.12（s，1H），7.46（d，J=1.17Hz，1H），6.26（dd，J=10.15，2.54Hz，1H），4.07-4.12（m，1H），4.06（s，3H），3.65-3.81（m，1H），2.54-2.72（m，1H），2.10-2.22（m，1H），2.01-2.10（m，1H），1.71-1.85（m，2H），1.57-1.67（m，1H）。

中間物 19：如下製備下示 2-甲氧基喹啉-7-甲酸：

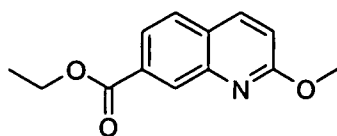


步驟 1：7-（乙氧羰基）喹啉 1-氧化物



將過乙酸（2.13 毫升，10.1 毫莫耳，在乙酸中之 32 重量%）加至喹啉-7-甲酸乙酯（1.02 克，5.05 毫莫耳）在二氯甲烷（20 毫升）中的溶液。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應分溶在水及二氯甲烷之間。分離該等層並用二氯甲烷（4x）萃取水層。將合併之有機物用水及鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。從庚烷類及乙酸乙酯濃縮固體數次，然後在真空下乾燥以產生呈黃色固體之標題化合物（1.01 克，92%）。+ESI (M+H) 218.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 9.40 (s, 1H) , 8.65 (d, J=6.05Hz, 1H) , 8.27 (dd, J=8.58, 1.56Hz, 1H) , 7.95 (d, J=8.39Hz, 1H) , 7.82 (d, J=8.58Hz, 1H) , 7.42 (dd, J=8.49, 6.15Hz, 1H) , 4.47 (q, J=7.02Hz, 2H) , 1.45 (t, J=7.1Hz, 3H) 。

步驟 2：2-甲氧基喹啉-7-甲酸乙酯



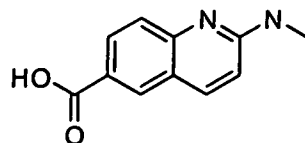
將三乙胺（0.19 毫升，1.4 毫莫耳）加至 7-（乙氧羰基）喹啉 1-氧化物（150 毫克，0.69 毫莫耳）及甲苯-4-磺醯氯（171 毫克，0.89 毫莫耳）在甲醇（5 毫升）中的 0℃ 溶液。將反應在室溫下攪拌過夜。LCMS 顯示反應不完

全。添加另外的三乙胺（0.05 毫升）且將反應攪拌另 4 小時。濃縮反應及將殘餘物分溶在乙酸乙酯及飽和碳酸鈉水溶液之間。分離該等層並將用乙酸乙酯水層萃取二次以上。將合併之有機物用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析（0-40%乙酸乙酯/庚烷類）之純化產生淡黃色固體標題化合物（130 毫克，81%）。+ESI (M+H) 232.2； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 8.49-8.60 (m, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 7.75 (d, $J=8.19\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 4.43 (q, $J=7.22\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H)。

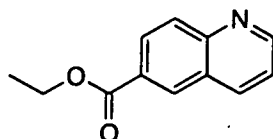
步驟 3：2-甲氧基喹啉-7-甲酸

將 2N 氫氧化鋰水溶液（0.81 毫升，1.6 毫莫耳）加至 2-甲氧基喹啉-7-甲酸乙酯（125 毫克，0.54 毫莫耳）在四氫呋喃（1.5 毫升）中的溶液。將反應在室溫下攪拌 65 小時。在真空中除去四氫呋喃並用 1N 鹽酸水溶液將殘餘物酸化至 $\text{pH}=4$ 。將混合物用水稀釋並藉由過濾收集所產生之沉澱物及在真空中乾燥以產生呈白色固體之標題化合物（106 毫克，96%）。+ESI (M+H) 204.2； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 8.64 (d, $J=1.37\text{Hz}$, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.58\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 4.09 (s, 3H)。

中間物 20：如下製備下示 2-（甲胺基）喹啉-6-甲酸：

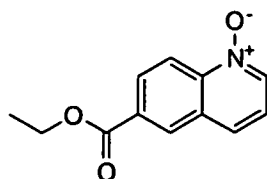


步驟 1：喹啉-6-甲酸乙酯



將濃硫酸（2 毫升）加至喹啉-6-甲酸（2.8 克，16 毫莫耳）在乙醇（100 毫升）中的溶液。將反應加熱至回流過夜。蒸發溶劑以產生棕色殘餘物，其溶解在乙酸乙酯（150 毫升）中。將混合物用水（2×30 毫升）、飽和碳酸氫鈉水溶液（2×30 毫升）、及鹽水（2×30 毫升）洗滌。將有機層經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮至油。藉由急驟管柱層析之純化產生呈棕色固體之標題化合物（2.0 克，81%）。

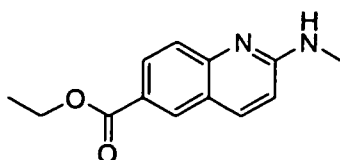
步驟 2：6-（乙氧羰基）喹啉 1-氧化物



將間-氯過氧苯甲酸（4.9 克，0.024 毫莫耳）分批加至在二氯甲烷（120 毫升）中之喹啉-6-甲酸乙酯（3.2 克，16 毫莫耳）。將反應在室溫下攪拌 4 小時。將反應用二氯甲烷稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液（3×30 毫升）及鹽水

(2×40 毫升) 洗滌。將有機層經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析之純化產生呈棕色固體之標題化合物 (2.45 克, 71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.81-8.79 (d, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.35-8.33 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.49-4.44 (q, 2H), 1.47-1.43 (t, 3H)。

步驟 3：2-(甲胺基)喹啉-6-甲酸乙酯



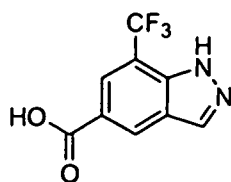
將三氟甲磺酸酐 (1.92 毫升, 11.4 毫莫耳) 逐滴加至 6-(乙氧羰基)喹啉 1-氧化物 (2.25 克, 10.4 毫莫耳) 在二氯甲烷 (150 毫升) 中的 -70°C 溶液。將混合物在 -70°C 下攪拌 5 分鐘。然後逐滴添加甲胺在四氫呋喃中的溶液 (31 毫升, 62 毫莫耳, 2M)。將混合物在 -70°C 下攪拌 5 分鐘。用水 (20 毫升) 將反應終止反應。分離該等層並用二氯甲烷 (3×30 毫升) 萃取水層。將合併之有機物用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析之純化產生呈黃色固體之標題化合物 (850 毫克, 35%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.33 (d, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.90-7.87 (d, 1H), 7.70-7.67 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.30 (br. s., 1H), 4.43-4.38 (q, 2H), 3.13-3.12 (d, 3H), 1.44-1.40 (m,

3H)。

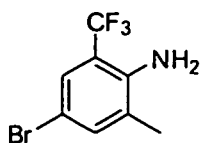
步驟 4：2-（甲胺基）異喹啉-6-甲酸

將氫氧化鈉水溶液（4 毫升，8 毫莫耳，2N）加至 2-（甲胺基）喹啉-6-甲酸乙酯（850 毫克，3.7 毫莫耳）在乙醇（10 毫升）中的溶液。將反應加熱至 50°C 過夜。在真空中除去乙醇並用 1N 鹽酸水溶液將殘餘物酸化至 pH=5。藉由過濾收集所產生之沉澱物並在真空下乾燥以產生呈黃色固體之標題化合物（710 毫克，96%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：8.26（d, 1H），7.96-7.93（m, 2H），7.50（d, 1H），7.43（d, 1H），6.81（d, 1H），2.91（d, 3H）。

中間物 21：如下製備下示 7-（三氟甲基）-1H-吲唑-5-甲酸：



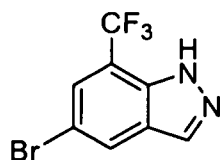
步驟 1：4-溴-2-甲基-6-（三氟甲基）苯胺



經 30 分鐘將 N-溴丁二醯亞胺（3.0 克，17 毫莫耳）以小部分加至 2-甲基-6-（三氟甲基）苯胺（3.0 克，17 毫莫耳）在乙腈（85 毫升）中之室溫溶液。使反應攪拌 1

小時。將反應倒進水/鹽水混合物中並用乙酸乙酯萃取 (3x)。將合併之有機物經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析 (0-40%乙酸乙酯/庚烷類) 之純化產生呈棕色油之標題化合物 (4.13 克, 95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.42 (d, *J*=2.34Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.17 (s, 3H)。

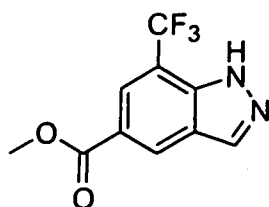
步驟 2 : 5-溴-7-(三氟甲基)-1H-吡啶



將乙酸鉀 (10.2 克, 104 毫莫耳) 分批加至 4-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺 (3.3 克, 13 毫莫耳) 在甲苯 (65 毫升) 和冰醋酸 (11.2 毫升, 195 毫莫耳) 中的溶液。15 分鐘之後大量沉澱物已形成，妨礙反應之攪拌。用乙酸 (10 毫升) 稀釋反應。然後逐滴添加亞硝酸異戊酯 (1.92 毫升, 14.3 毫莫耳) 且將反應在室溫下攪拌 3 小時。添加另外亞硝酸異戊酯 (0.5 毫升, 3.7 毫莫耳) 且將反應留置攪拌 15 小時。將反應用水 (100 毫升) 稀釋並攪拌 1.5 小時。將溶液分溶在乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離該等層及將有機物用鹽水洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析 (5-50%乙酸乙酯/庚烷類) 之純化產生呈黃色粉末之標題化合物 (1.78 克, 52%)。-ESI (M-H+1) 264.9; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.13 (s, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.76

(dd, $J=1.66, 0.88\text{Hz}$, 1H) 。

步驟 3：7-（三氟甲基）-1H-吡啶-5-甲酸甲酯



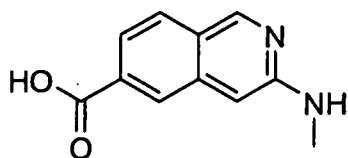
將 [1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵] -二氯化鈣（II）（與二氯甲烷之錯合物）（45.7 毫克，0.056 毫莫耳）、5-溴-7-（三氟甲基）-1H-吡啶（100 毫克，0.38 毫莫耳）、三乙胺（105 微升，0.752 毫莫耳）、及甲醇（2 毫升）加至密封管。將該管加蓋和將一氧化碳通過 5 分鐘。然後將反應加熱至 70℃ 經 5 小時。將反應冷卻至室溫及留置攪拌 2 天。將反應濃縮及藉由急驟管柱層析（0-50% 乙酸乙酯/庚烷類）純化以產生呈白色粉末之標題化合物（64 毫克，69%）。-ESI（M-H）243.1；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：8.72（s, 1H），8.37（s, 1H），8.28（s, 1H），3.98（s, 3H）。

步驟 4：7-（三氟甲基）-1H-吡啶-5-甲酸

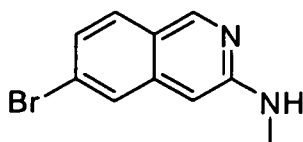
將 1N 氫氧化鋰水溶液（0.76 毫升，0.76 毫莫耳）加至 7-（三氟甲基）-1H-吡啶-5-甲酸甲酯（62 毫克，0.25 毫莫耳）在甲醇（2 毫升）及四氫呋喃（2 毫升）中的溶液。將反應加熱至 60℃ 經 17 小時。將反應濃縮且將殘餘物用水稀釋並用 1N 鹽酸水溶液酸化至 pH=3。用二氯甲烷

萃取溶液 (3x)。將合併之有機物用鹽水洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮以產生呈灰白色粉末之標題化合物 (17 毫克，29%)。+ESI (M+H) 231.1。

中間物 22：如下製備下示 3-(甲胺基)異喹啉-6-甲酸：



步驟 1：6-溴-N-甲基異喹啉-3-胺

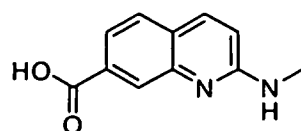


將 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙醛 (2 毫升) 加至 6-溴異喹啉-3-胺 (50.0 毫克，2.6 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中的溶液。將反應容器密封並在 Biotage Smith 合成器微波爐中加熱至 110°C 經 20 分鐘。然後將三乙醯氧基硼氫化鈉 (59 毫克，0.28 毫莫耳) 加至反應混合物。將小瓶密封及再次在 Biotage Smith 合成器微波爐上加熱至 110°C 經 10 分鐘。濃縮反應。將殘餘物溶解在乙酸乙酯 (50 毫升) 中並用鹽水洗滌 (2×20 毫升)。將有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析之純化產生呈白色固體之標題化合物 (23 毫克，43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.76 (s, 1H) , 7.74 (s, 1H) , 7.61 (d, 1H) , 7.28 (d, 1H) , 6.40 (s, 1H) , 5.09-5.07 (m, 1H) , 2.97 (s, 3H) 。

步驟 2：3-（甲胺基）異喹啉-6-甲酸

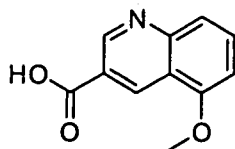
3-（甲胺基）異喹啉-6-甲酸甲酯係藉由類似於中間物 21 的步驟 3 所述之方法，使用 6-溴-N-甲基異喹啉-3-胺製備。將水（5 毫升）、甲醇（5 毫升）、及氫氧化鋰單水合物（300 毫克，7 毫莫耳）加至粗製材料（580 毫克，2.7 毫莫耳）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮且用 1N 鹽酸水溶液將殘餘物酸化至 pH=5。將產生之殘餘物在真空下乾燥及藉由逆向 HPLC 純化以產生呈白色固體之標題化合物（512 毫克，89%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD, δ）：8.81（s, 1H），8.23（s, 1H），7.80（d, 1H），7.72（d, 1H），6.70（s, 1H），2.93（s, 3H）。

中間物 23：如下製備下示 2-（甲胺基）喹啉-7-甲酸：



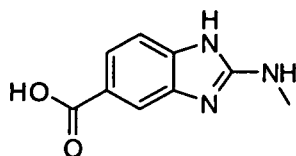
標題化合物係藉由類似於中間物 20 的步驟 3-4 中所述之方法，使用 7-（乙氧羰基）喹啉 1-氧化物製備。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：8.08（s, 1H），7.90（d, 1H），7.71-7.62（m, 2H），7.21（s, 1H），6.84（d, 1H），2.91（d, 3H）。

中間物 24：如下製備下示 5-甲氧基喹啉-3-甲酸：

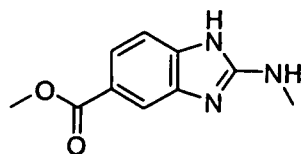


使用氫氧化鋰水溶液將 5-甲氧基喹啉-3-甲酸甲酯皂化 (Organic and Biomolecular Chemistry, 7 (12), 2612-2618; 2009)。+ESI (M+H) 203.9; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9.30 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.04 (s, 3H)。

中間物 25：如下製備下示 2-(甲胺基)-1H-苯並[d]咪唑-5-甲酸：



步驟 1：2-(甲胺基)-1H-苯並[d]咪唑-5-甲酸甲酯



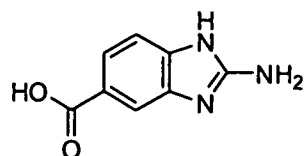
將 3,4-二胺基苯甲酸 (15 克, 0.09 莫耳) 及異硫氰基甲烷 (6.6 克, 0.09 莫耳) 的混合物溶解在四氫呋喃 (90 毫升) 中。將反應在回流下加熱 3 小時且然後濃縮。將殘餘物倒進冰水中。將所產生之沉澱物過濾，用水洗滌，及在真空下乾燥以產生 4-胺基-3-(3-甲基硫脲基) 苯甲酸甲酯 (12.0 克, 56%)。

將乙醇（200 毫升）、接著碘甲烷（35.5 克，0.25 莫耳）加至固體（12 克，0.05 莫耳）。將反應加熱至回流並攪拌過夜。濃縮反應並用氫氧化銨鹼化殘餘物。藉由過濾收集固體並用水洗滌，藉由管柱層析（9-25%乙酸乙酯/石油醚）之純化產生呈黃色固體之標題化合物（2.9 克，28%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：8.37（s, 1H），7.92-7.96（m, 1H），7.51（d, *J*=8.4Hz, 1H），3.93（s, 3H），2.81（s, 3H）。

步驟 2：2-（甲胺基）-1H-苯並[d]咪唑-5-甲酸

將 3N 鹽酸水溶液（14 毫升，42 毫莫耳）加至 2-（甲胺基）-1H-苯並[d]咪唑-5-甲酸甲酯（2.9 克，14 毫莫耳）且將反應在回流下攪拌過夜。將反應濃縮以產生呈黃色固體之標題化合物（2.4 克，90%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD, δ）：7.96-8.00（m, 2H），7.40（d, *J*=8.4Hz, 1H），3.10（s, 3H）。

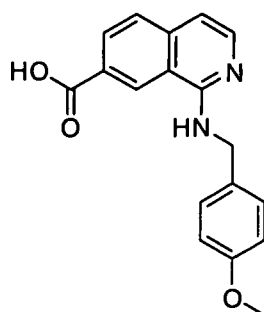
中間物 26：如下製備下示 2-胺基-1H-苯並[d]咪唑-5-甲酸：



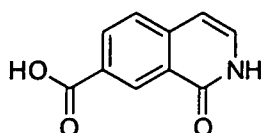
將溴化氰的溶液（5.0 毫升，在乙腈中之 5M，25 毫莫耳）加至 3,4-二胺基苯甲酸甲酯（3.0 克，18 毫莫耳）在水（50 毫升）中的混合物。將反應在室溫下攪拌過

夜。將氨水（20 毫升）及乙酸乙酯（100 毫升）加至反應混合物及分離該等層。將有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。將 2N 鹽酸水溶液（18 毫升，36.0 毫莫耳）加至粗製殘餘物且將混合物在回流下加熱過夜。將反應濃縮以產生標題化合物（2.90 克，97%）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 , δ ）：8.75（s, 2H），7.84（s, 1H），7.77（dd, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$, 1H），7.38（d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H）。

中間物 27：如下製備下示 1-（4-甲氧基苯甲基氨基）異喹啉-7-甲酸：



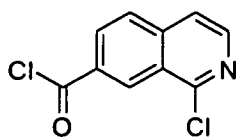
步驟 1：1-側氧-1,2-二氫異喹啉-7-甲酸



將氰化銅（56 克，0.63 莫耳）加至 7-溴異喹啉-1（2H）-酮（70 克，0.31 莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（1 升）中的懸浮液。將反應加熱至 180°C 經 2 小時。將反應冷卻至室溫並用水（1 升）稀釋。用乙酸乙酯萃取溶液（3x）。將有機物經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮以產生

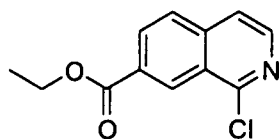
粗製 1-側氧-1,2-二氫異喹啉-7-甲腈 (37 克)。將此粗製材料溶解在乙醇 (500 毫升) 中並添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (400 毫升)。將混合物加熱至回流並攪拌 2 小時。將反應冷卻至室溫並用 1N 鹽酸水溶液將 pH 調整至 ~2。藉由過濾收集固體，用水沖洗，及在真空下乾燥以產生呈灰白色固體之標題化合物 (35 克, 85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 13.15 (br. s., 1H), 11.49 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.62 (d, 1H)。

步驟 2：1-氯異喹啉-7-羰基氯



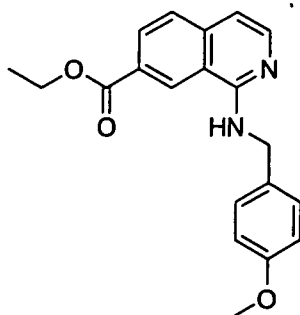
將氧氯化磷 (74 毫升, 793 毫莫耳) 加至 1-側氧-1,2-二氫異喹啉-7-甲酸 (3.0 克, 20 毫莫耳)。將反應加熱至 90°C 經 5 小時。將反應濃縮至乾。將材料溶解在二氯甲烷 (250 毫升) 及飽和碳酸氫鈉水溶液 (200 毫升) 中。分離該等層並用二氯甲烷 (100 毫升) 萃取水層。將合併之有機物經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮以產生呈黃色固體之標題化合物 (3.0 克, 80%) +ESI (M+H) 227.1;。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 9.18-9.22 (m, 1H), 8.44 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.7Hz, 1H)。

步驟 3：1-氯異喹啉-7-甲酸乙酯



將 1-氯異喹啉-7-羧基氯（3.02 克，13.4 毫莫耳）溶解在四氫呋喃（135 毫升）中且冷卻至 0℃。添加乙醇（6.1 毫升，94 毫莫耳）及三乙胺（2.05 毫升，14.7 毫莫耳）。使反應加熱至室溫並攪拌 2 小時。將反應混合物分溶在乙酸乙酯（500 毫升）及飽和碳酸氫鈉水溶液（250 毫升）之間。將有機層經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮以產生呈黃色固體之標題化合物（3.0 克，96%）。+ESI（M+H）236.1；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：9.06（s, 1H），8.30-8.39（m, 2H），7.89（d, *J*=8.6Hz, 1H），7.63（d, *J*=5.7Hz, 1H），4.48（q, *J*=7.1Hz, 2H），1.46（t, *J*=7.1Hz, 3H）。

步驟 4：1-（4-甲氧基苯甲基胺基）異喹啉-7-甲酸乙酯



將 4-甲氧基-苯甲胺（4.6 毫升，35 毫莫耳）及碳酸鉀（5.14 克，37.2 毫莫耳）加至 1-氯異喹啉-7-甲酸乙酯（548 毫克，2.32 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（9.3 毫

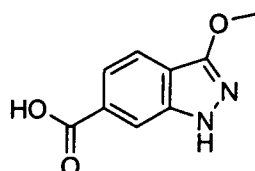
升) 中的溶液。將反應加熱至 70°C 並攪拌過夜。將反應冷卻至室溫並用乙酸乙酯和水稀釋。分離該等層及將水層用乙酸乙酯萃取二次。將合併之有機物用水及鹽水洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析 (0-35% 乙酸乙酯/庚烷類) 之純化產生呈綠色油之標題化合物 (430 毫克, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.49 (s, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 6.96 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 5.67 (br. s., 1H), 4.76 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 4.41 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.37-1.43 (m, 3H)。

步驟 5: 1-(4-甲氧基苯甲基胺基) 異喹啉-7-甲酸

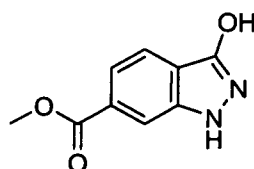
將 6N 氫氧化鈉水溶液 (1.1 毫升, 6.4 毫莫耳) 加至 1-(4-甲氧基苯甲基胺基) 異喹啉-7-甲酸乙酯 (430 毫克, 1.28 毫莫耳) 在甲醇 (8.5 毫升) 中的溶液。將反應在室溫下攪拌過夜。濃縮反應。將殘餘物溶解在水中並用 1N 鹽酸水溶液酸化直到沉澱物形成。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥以產生呈黃色固體之標題化合物 (328 毫克, 83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 8.92 (s, 1H), 8.30 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 6.88 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 4.62 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.67 (s,

3H)。

中間物 28：如下製備下示 3-甲氧基-1H-吡啶-6-甲酸：

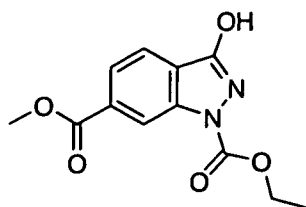


步驟 1：3-羥-1H-吡啶-6-甲酸甲酯



將 3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-6-甲酸 (1.5 克, 8.4 毫莫耳) 懸浮在甲醇 (17 毫升) 中。添加濃鹽酸 (3.1 毫升, 101 毫莫耳) 且將反應加熱至回流經 24 小時。將反應濃縮以產生標題化合物 (1.6 克, 100%)。+ESI (M+H) 193.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 11.98 (br. s., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=8.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H)。

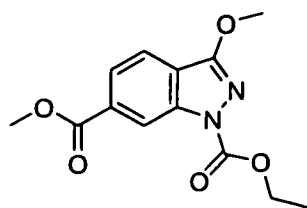
步驟 2：3-羥-1H-吡啶-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯



將 3-羥-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (1.6 克, 8.3 毫莫耳) 懸浮在吡啶 (10 毫升) 中。慢慢地添加氯甲酸乙酯 (1.0

毫升，10 毫莫耳）且使反應在室溫下攪拌 2 小時。將反應倒進水（65 毫升）中並在冰箱中冷卻 4 小時。藉由過濾收集所產生之棕色沉澱物，用水沖洗，及在真空下乾燥以產生呈米色固體之標題化合物（1.35 克，61%）。+ESI (M+H) 265.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.80 (d, J=6.0Hz, 1H) , 8.01 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H) , 7.88 (d, J=8.6Hz, 1H) , 4.60 (q, J=7.0Hz, 2H) , 3.98 (s, 3H) , 1.57 (t, J=7.1Hz, 3H) 。

步驟 3：3-甲氧基-1H-吡啶-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯



將 3-羥-1H-吡啶-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯（1.35 克，5.11 毫莫耳）懸浮在丙酮（65 毫升）中。添加碳酸鉍（1.75 克，5.36 毫莫耳）及碘甲烷（1.0 毫升，15 毫莫耳）且將反應加熱至回流經 23 小時。將反應濃縮至乾。將殘餘物溶解在二氯甲烷（100 毫升）及水（100 毫升）中。分離該等層及再次用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機物經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析之純化產生二種區域異構物產物。

呈白色固體之 3-甲氧基-1H-吡啶-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯（444 毫克，31%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.78 (s, 1H) , 7.96 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H) , 7.70

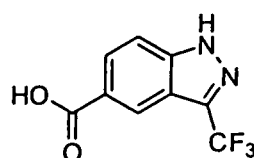
(dd, $J=8.2, 0.8\text{Hz}$, 1H) , 4.57 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) , 4.19 (s, 3H) , 3.96 (s, 3H) , 1.51 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 。

呈黃色固體之 2-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯 (514 毫克, 36%) 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 8.56 (s, 1H) , 8.00 (m, 1H) , 7.92 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) , 4.49 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) , 3.97 (s, 3H) , 3.69 (s, 3H) , 1.49 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 。

步驟 4 : 3-甲氧基-1H-吡啶-6-甲酸

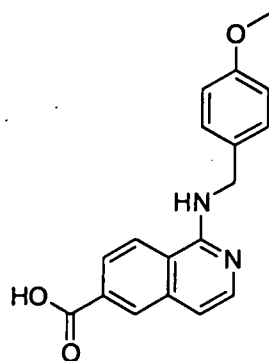
將 3-甲氧基-1H-吡啶-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯 (444 毫克, 1.60 毫莫耳) 懸浮在乙醇 (5 毫升) 中。添加氫氧化鉀的水溶液 (16 毫升, 16 毫莫耳, 1M) 且將反應加熱至 65°C 並攪拌 1.5 小時。將反應冷卻至室溫和濃縮。將殘餘物溶解在水中並用 1N 鹽酸水溶液將溶液酸化直到沉澱物形成, 藉由過濾收集固體, 用水沖洗, 及在真空下乾燥以產生呈橙色固體之標題化合物 (232 毫克, 76%) 。 +ESI (M+H) 193.2 ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ) : 12.22 (s, 1H) , 7.90-7.94 (m, 1H) , 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.53 (dd, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 3.99 (s, 3H) 。

中間物 29 : 如下製備下示 3- (三氟甲基) -1H-吡啶-5-甲酸 :

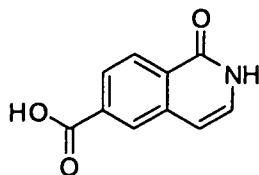


標題化合物係藉由類似於中間物 21 的步驟 3-4 中所述之方法，使用 5-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡啶製備。
+ESI (M+H) 231.1。

中間物 30：如下製備下示 1-(4-甲氧基苄基氨基)異喹啉-6-甲酸：



步驟 1：1-側氧-1,2-二氫異喹啉-6-甲酸



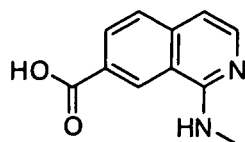
用 2 MPa 的一氧化碳加壓 6-溴異喹啉-1(2H)-酮 (30 克, 0.134 莫耳)、三乙胺 (17.6 克, 0.174 莫耳)、氯化鈹 (II) (0.24 克, 1.34 毫莫耳) 及 2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯苯 (0.84 克, 1.34 毫莫耳) 在甲醇 (300 毫升) 中的混合物。將反應加熱至 100℃ 並攪拌 12 小時。將反應混合物經過矽藻土過濾和濃縮。用水洗滌殘餘物並在真空下乾燥固體以產生呈黃色固體之粗製 1-側氧-1,2-二氫異喹啉-6-甲酸甲酯 (23.8 克, 95.2%)。用四氫呋喃 (200 毫升) 及水 (200 毫升) 稀釋固體。將氫氧

化鋰（16.8 克，0.4 莫耳）加至此混合物且將反應在室溫下攪拌 4 小時。用乙酸乙酯洗滌反應混合物（3x）並將這些洗滌液丟棄。用 4N 鹽酸水溶液將水層酸化至 pH=5。藉由過濾收集所產生之沉澱物及在真空下乾燥以產生呈黃色固體之標題化合物（11.3 克，49%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：11.48（s, 1H），8.24（d, 2H），7.93（d, 1H），7.22（d, 1H），6.68（d, 1H）。

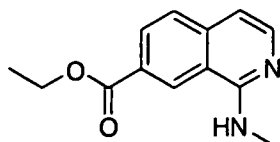
步驟 2：1-（4-甲氧基苯甲基胺基）異喹啉-6-甲酸

標題化合物係藉由類似於中間物 27 的步驟 2-5 中所述之方法，使用 1-側氧-1,2-二氫異喹啉-6-甲酸製備。
+ESI（M+H）309.2；¹H NMR（400 MHz, CD₃OD, δ）：8.37（d, *J*=1.56Hz, 1H），8.34（d, *J*=8.78Hz, 1H），8.12（dd, *J*=8.68, 1.66Hz, 1H），7.67（d, *J*=6.44Hz, 1H），7.29-7.36（m, 2H），7.15（d, *J*=6.24Hz, 1H），6.86-6.93（m, 2H），4.73（s, 2H），3.76（s, 3H）。

中間物 31：如下製備下示 1-（甲胺基）異喹啉-7-甲酸：



步驟 1：1-（甲胺基）異喹啉-7-甲酸乙酯



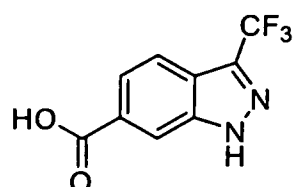
將甲胺在四氫呋喃中的溶液（30 毫升，60 毫莫耳，2M）加至在密封管中的 1-氯異喹啉-7-甲酸乙酯（在中間物 27 之步驟 3 中形成）（705 毫克，2.99 毫莫耳）。將反應加熱至 60℃並攪拌過夜。LCMS 指示反應不完全。添加額外甲胺（10 毫升，20 毫莫耳，在 THF 中之 2M）且將反應加熱至 60℃經另 18 小時。將反應冷卻至室溫和濃縮。將殘餘物分溶在水及二氯甲烷之間。將有機層經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析（25-65%乙酸乙酯/庚烷類）之純化產生呈黃色油之標題化合物（584 毫克，85%），其在靜置時固化。+ESI (M+H) 231.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 8.83-8.94 (m, 1H) , 8.07 (dd, J=8.58, 1.56Hz, 1H) , 7.99 (d, J=5.85Hz, 1H) , 7.89 (d, J=4.49Hz, 1H) , 7.77 (d, J=8.58Hz, 1H) , 6.92 (d, J=5.07Hz, 1H) , 4.38 (q, J=7.02Hz, 2H) , 2.97 (d, J=4.49Hz, 3H) , 1.38 (t, J=7.12Hz, 3H) 。

步驟 2：1-（甲胺基）異喹啉-7-甲酸

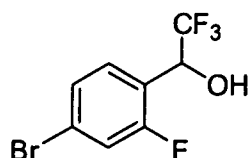
標題化合物係藉由類似於中間物 19 的步驟 3 中所述之方法，使用 1-（甲胺基）異喹啉-7-甲酸乙酯製備。+ESI (M+H) 203.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 13.03 (br. s., 1H) , 8.87 (s, 1H) , 8.06 (dd, J=8.51, 1.47Hz, 1H) , 7.97 (d, J=5.67Hz, 1H) , 7.85 (d, J=4.50Hz, 1H) , 7.75 (d, J=8.41Hz, 1H) , 6.91 (d,

$J=5.87\text{Hz}$, 1H) , 2.95 (d, $J=4.50\text{Hz}$, 3H) 。

中間物 32：如下製備下示 3- (三氟甲基) -1H-吡啶-6-甲酸：

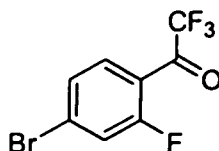


步驟 1：1- (4-溴-2-氟苯基) -2,2,2-三氟乙醇



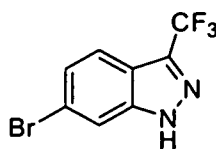
將三甲矽基三氟甲烷 (0.77 毫升 , 4.9 毫莫耳) 歷 5 分鐘逐滴加至 4-溴-2-氟苯甲醛 (1.00 克 , 4.93 毫莫耳) 在四氫呋喃 (50 毫升) 中的 0°C 溶液。將反應在 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後緩慢添加四丁基氟化銨 (0.49 毫升 , 0.49 毫莫耳 , 在四氫呋喃中之 1M) 且使反應逐漸加熱至室溫及攪拌 3 天。濃縮反應並將殘餘物溶解在二氯甲烷中。將溶液用 1N 鹽酸水溶液洗滌一次並用鹽水洗滌一次。將有機物經過硫酸鎂乾燥 , 過濾 , 和濃縮。藉由管柱層析 (0-50% 乙酸乙酯 / 庚烷類) 之純化產生呈透明油質之標題化合物 (1.0 克 , 75%) 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.48 (d, $J=7.61\text{Hz}$, 1H) , 7.39 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H) , 7.29 (dd, $J=9.56, 1.95\text{Hz}$, 1H) , 5.33-5.40 (m, 1H) , 2.70 (d, $J=5.46\text{Hz}$, 1H) 。

步驟 2：1-（4-溴-2-氟苯基）-2,2,2-三氟乙酮



將 2-碘氧基苯甲酸（2.28 克，7.97 毫莫耳）加至 1-（4-溴-2-氟苯基）-2,2,2-三氟乙醇（1.09 克，3.99 毫莫耳）在乙酸乙酯（30 毫升）中的溶液。將反應加熱至回流過夜。將反應冷卻至室溫並用庚烷類（30 毫升）稀釋。將混合物經過矽藻土過濾並濃縮濾液以產生呈淡黃色油之標題化合物（1.03 克，95%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：7.44（dd, *J*=10.15, 1.56 Hz, 1H），7.48（m, 1H），7.76（m, 1H）。

步驟 3：6-溴-3-（三氟甲基）-1H-吡啶



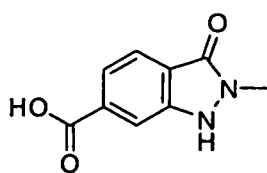
將胼水合物（3.5 毫升，45 毫莫耳）加至 1-（4-溴-2-氟苯基）-2,2,2-三氟乙酮（1.00 克，3.69 毫莫耳）在 1-丁醇（15 毫升）中的溶液。將反應加熱至回流經 5 小時，然後冷卻至室溫及留置攪拌過夜。將反應用水（50 毫升）稀釋並用乙酸乙酯萃取（3x）。將合併之有機物用鹽水洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析（0-50%乙酸乙酯/庚烷類）之純化產生呈灰白色固體

之標題化合物 (310 毫克 , 32%) 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 7.42 (dd, $J=8.58$, 1.56Hz, 1H) , 7.72 (d, $J=8.58\text{Hz}$, 1H) , 7.75 (dd, $J=1.56$, 0.78Hz, 1H) 。

步驟 4 : 3- (三氟甲基) -1H-吡啶-6-甲酸

標題化合物係藉由類似於中間物 21 的步驟 3-4 中所述之方法 , 使用 6-溴-3- (三氟甲基) -1H-吡啶製備。-ESI (M-H) 229.1 。

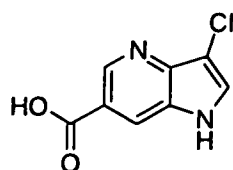
中間物 33 : 如下製備下示 2-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-6-甲酸 :



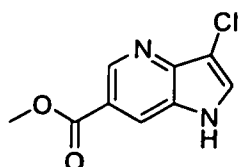
將 1N 氫氧化鉀水溶液 (18.5 毫升 , 18.5 毫莫耳) 加至 2-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯 (在中間物 28 的步驟 3 中形成) (514 毫克 , 1.85 毫莫耳) 在乙醇 (6 毫升) 中的懸浮液。將反應加熱至 65°C 經 1.5 小時。將反應冷卻至室溫和濃縮至乾。將殘餘物溶解在水中並用 1N 鹽酸水溶液酸化直到沉澱物形成。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥以產生呈棕色固體之標題化合物 (196 毫克 , 55%) 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ) : 13.12 (br. s., 1H) , 10.61 (br. s., 1H) , 7.76 (s, 1H) , 7.70 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) , 7.60

(dd, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H) , 3.38 (s, 3H) 。

中間物 34：如下製備下示 3-氯-1H-吡咯並〔3,2-b〕吡啶-6-甲酸：



步驟 1：3-氯-1H-吡咯並〔3,2-b〕吡啶-6-甲酸甲酯



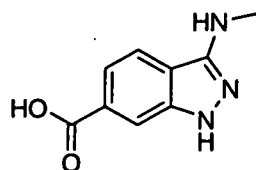
將 N-氯丁二醯亞胺 (895 毫克, 5.96 毫莫耳) 加至 1H-吡咯並〔3,2-b〕吡啶-6-甲酸甲酯 (1.00 克, 5.68 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中的 0℃ 溶液。使反應逐步升溫至室溫並攪拌過夜。將反應用水 (125 毫升) 稀釋並攪拌 20 分鐘。藉由過濾收集所產生之固體, 用水洗滌, 及在真空下乾燥以產生呈橙色粉末之標題化合物 (1.11 克, 93%) 。 +ESI. (M+H) 211.0 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 11.99 (br. s., 1H) , 8.92 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.31 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H) , 8.08 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H) , 3.88 (s, 3H) 。

步驟 2：3-氯-1H-吡咯並〔3,2-b〕吡啶-6-甲酸

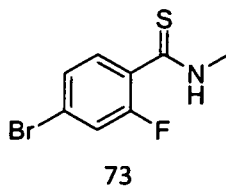
將 3-氯-1H-吡咯並〔3,2-b〕吡啶-6-甲酸甲酯 (1.10 克, 5.22 毫莫耳) 懸浮在 1,4-二噁烷 (25 毫升) 中及添

加 6N 鹽酸水溶液 (8.7 毫升) 。使反應在室溫下攪拌過夜。然後將反應濃縮以產生標題化合物 (1.2 克 , 100%) 。 +ESI (M+H) 197.1 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 12.50 (br. s., 1H) , 8.92 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) , 8.46 (br. s., 1H) , 8.19 (br. s., 1H) 。

中間物 35 : 如下製備下示 3- (甲胺基) -1H-吡啶-6-甲酸 :



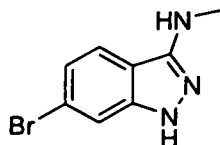
步驟 1 : 4-溴-2-氟-N-甲基硫代苯甲醯胺



將 4-溴-2-氟-N-甲基苯甲醯胺 (500 毫克 , 2 毫莫耳) 及勞森 (Lawesson) 試劑 (872 毫克 , 2.16 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升) 中的混合物加熱至 100°C 並攪拌 4 小時。將反應冷卻至室溫 , 用甲苯稀釋 , 並過濾。濃縮濾液及殘餘物藉由急驟管柱層析 (0-20% 乙酸乙酯 / 庚烷類) 之純化產生呈黃色固體之標題化合物 (520 毫克 , 97%) 。 +ESI (M+H+1) 250.1 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 8.09 (t, $J=8.58\text{Hz}$, 1H) , 8.03 (br. s., 1H) , 7.35 (dd, $J=8.19$, 2.15Hz , 1H) , 7.27 (dd, $J=11.41$, 1.85Hz ,

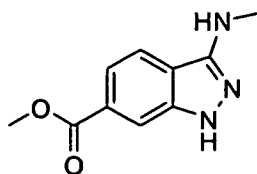
1H) , 3.36 (dd, $J=4.88, 0.78\text{Hz}$, 3H) 。

步驟 2：6-溴-N-甲基-1H-吲唑-3-胺



將無水肼（0.25 毫升，8.1 毫莫耳）加至 4-溴-2-氟-N-甲基硫代苯甲醯胺（200 毫克，0.8 毫莫耳）在二甲亞砜（2.5 毫升）中的溶液。將反應加熱至 100°C 並攪拌 2 小時。將反應冷卻至室溫並用乙酸乙酯和水稀釋。分離該等層並用乙酸乙酯（3x）萃取水層。將合併之有機物用飽和碳酸鈉水溶液及鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析（20-100%乙酸乙酯/庚烷類）之純化產生呈白色固體之標題化合物（98 毫克，54%）。+ESI ($M+H+1$) 228.0； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ) : 7.52 (d, $J=8.58\text{Hz}$, 1H) , 7.43 (s, 1H) , 7.04 (d, $J=8.39\text{Hz}$, 1H) , 2.94 (s, 3H) 。

步驟 3：3-（甲胺基）-1H-吲唑-6-甲酸甲酯



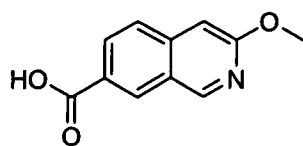
標題化合物係藉由類似於中間物 12 的步驟 2 中所述之方法，使用 6-溴-N-甲基-1H-吲唑-3-胺製備。+ESI ($M+H$) 206.2； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ) : 7.95

(t, $J=1.17\text{Hz}$, 1H) , 7.67 (dd, $J=8.39$, 0.78Hz , 1H) , 7.55 (dd, $J=8.49$, 1.27Hz , 1H) , 3.90 (s, 3H) , 2.96 (s, 3H) 。

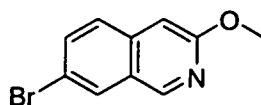
步驟 4：3-（甲胺基）-1H-吲唑-6-甲酸

將 3N 鹽酸水溶液（0.2 毫升，0.6 毫莫耳）加至 3-（甲胺基）-1H-吲唑-6-甲酸甲酯（30.0 毫克，0.15 毫莫耳）在 1,4-二噁烷（0.2 毫升）中的溶液。將混合物加熱至 100°C 經 2 小時。將反應濃縮並在真空下乾燥以產生呈棕褐色固體之標題化合物（33 毫克，99%）。+ESI (M+H) 192.1； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ) : 8.09 (s, 1H) , 7.98 (dd, $J=8.58$, 0.78Hz , 1H) , 7.85 (dd, $J=8.58$, 1.37Hz , 1H) , 3.12 (s, 3H) 。

中間物 36：如下製備下示 3-甲氧基異喹啉-7-甲酸：



步驟 1：7-溴-3-甲氧基異喹啉



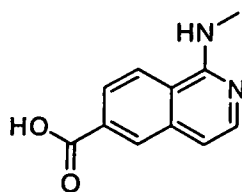
將 7-溴-3-甲氧基異喹啉（100 毫克，0.4 毫莫耳）及甲醇鈉（113 毫克，2.1 毫莫耳）在二甘二甲醚（1 毫升）中的混合物加熱至 150°C 經 1 小時。將反應冷卻至室溫並用甲苯和水稀釋。分離該等層及用甲苯萃取水層（3x）。將合

併之有機物用水及鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，及濃縮至油。將該油在真空下乾燥過夜以產生呈黃色固體之標題化合物（83 毫克，85%）。+ESI (M+H+1) 240.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.87 (s, 1H) , 8.01-8.05 (m, 1H) , 7.58-7.64 (m, 1H) , 7.53-7.58 (m, 1H) , 6.97 (s, 1H) , 4.02 (s, 3H) 。

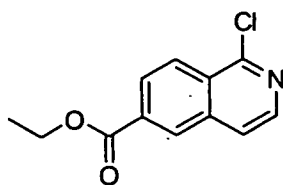
步驟 2：3-甲氧基異喹啉-7-甲酸

標題化合物係藉由類似於中間物 21 的步驟 3-4 中所述之方法，使用 7-溴-3-甲氧基異喹啉製備。+ESI (M+H) 204.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ) : 9.08 (s, 1H) , 8.71 (s, 1H) , 8.14 (dd, J=8.78, 1.56Hz, 1H) , 7.83 (d, J=8.78Hz, 1H) , 7.17 (s, 1H) , 4.02 (s, 3H) 。

中間物 37：如下製備下示 1-(甲胺基)異喹啉-6-甲酸：



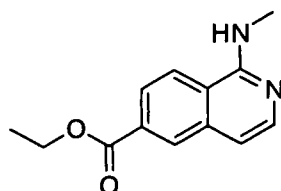
步驟 1：1-氯異喹啉-6-甲酸乙酯



標題化合物係藉由類似於中間物 27 的步驟 1-3 中所

述之方法，使用 6-溴異喹啉-1(2H)-酮製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.56 (d, *J*=1.6Hz, 1H) , 8.38 (d, *J*=8.8Hz, 1H) , 8.34 (d, *J*=5.7Hz, 1H) , 8.25 (dd, *J*=8.8, 1.6Hz, 1H) , 7.70 (d, *J*=6.0Hz, 1H) , 4.47 (q, *J*=7.0Hz, 2H) , 1.45 (t, *J*=7.1Hz, 3H) 。

步驟 2：1-(甲胺基)異喹啉-6-甲酸乙酯



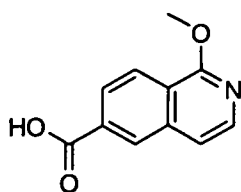
標題化合物係藉由類似於中間物 31 的步驟 1 中所述之方法，使用 1-氯異喹啉-6-甲酸乙酯製備。⁺ESI (M+H) 231.1 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.39 (s, 1H) , 8.06-8.14 (m, 2H) , 8.00 (d, *J*=5.9Hz, 1H) , 7.02 (d, *J*=6.0Hz, 1H) , 4.44 (q, *J*=7.3Hz, 2H) , 3.25 (d, *J*=4.7Hz, 3H) , 1.43 (t, *J*=7.1Hz, 3H) 。

步驟 3：1-(甲胺基)異喹啉-6-甲酸

將 1N 氫氧化鉀水溶液 (6.5 毫升, 6.5 毫莫耳) 加至 1-(甲胺基)異喹啉-6-甲酸乙酯 (150 毫克, 0.65 毫莫耳) 在乙醇中 (2.5 毫升) 的懸浮液。將反應加熱至 65°C 經 1.5 小時。將反應冷卻至室溫且濃縮至乾。將固體溶解在水中並將溶液用 1N HCl 酸化。將混合物濃縮。將固體

溶解在水（50 毫升）中並用 2-丁醇（50 毫升）萃取二次。將合併之有機物用鹽水（20 毫升）洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮以產生呈白色固體之標題化合物（95 毫克，72%）。+ESI (M+H) 203.2； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 13.07 (br.s., 1H), 10.25 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.15 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H)。

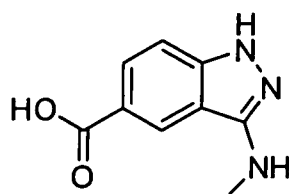
中間物 38：1-甲氧基異喹啉-6-甲酸



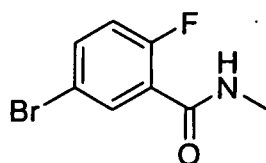
藉由將鈉金屬（870 毫克，37 毫莫耳）慢慢加至甲醇（25 毫升）中並攪拌製備甲醇鈉的溶液。全部鈉金屬已反應之後，將此溶液加至 1-氯異喹啉-6-甲酸乙酯（440 毫克，1.9 毫莫耳）。將所產生之懸浮液加熱至回流並攪拌 3 天。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物分溶在水及乙酸乙酯之間。分離該等層並將水層用 1N 鹽酸水溶液酸化直到沉澱物形成。藉由過濾收集固體及在真空下乾燥以產生呈白色固體之標題化合物（294 毫克，78%）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 8.50 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H),

7.54 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) , 4.05 (s, 3H) 。

中間物 39：如下製備下示 3- (甲胺基) -1H-吡啶-5-甲酸：

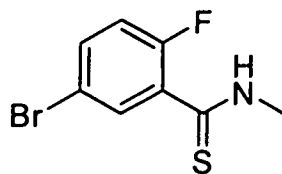


步驟 1：5-溴-2-氟-N-甲基苯甲醯胺



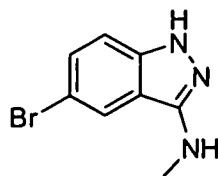
將草醯氯 (0.16 毫升 , 1.8 毫莫耳) , 接著 1 滴的 N,N-二甲基甲醯胺加至 5-溴-2-氟苯甲酸 (200 毫克 , 0.91 毫莫耳) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中的混合物。將反應在室溫下攪拌 1.5 小時。將反應濃縮並將所產生之殘餘物溶解在二氯甲烷 (3 毫升) 中且冷卻至 0°C。添加甲胺 (2.3 毫升 , 5 毫莫耳 , 在四氫呋喃中之 2M) 且使反應在 0°C 下攪拌 30 分鐘。用水終止反應反應且濃縮混合物。用水稀釋殘餘物及過濾所產生之固體 , 用水沖洗 , 及在真空下乾燥以產生呈白色固體之標題化合物 (196.6 毫克 , 93%) 。
+ESI (M+H+1) 234.1 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) ;
8.22 (dd, $J=6.83$, 2.73Hz, 1H) , 7.55 (ddd, $J=8.68$, 4.49, 2.63Hz, 1H) , 7.00 (dd, $J=11.32$, 8.58Hz, 1H) , 6.67 (br. s., 1H) , 3.02 (dd, $J=4.88$, 1.17Hz, 3H) 。

步驟 2：5-溴-2-氟-N-甲基硫代苯甲醯胺



將 5-溴-2-氟-N-甲基苯甲醯胺（500 毫克，2 毫莫耳）及勞森試劑（872 毫克，2.16 毫莫耳）在甲苯（10 毫升）中的混合物加熱至 100℃ 並攪拌 3.5 小時。將反應冷卻至室溫，用甲苯稀釋，及過濾。濃縮濾液及藉由急驟管柱層析（0-20% 乙酸乙酯/庚烷類）純化以產生呈黃色油之標題化合物（494 毫克，92%），其在靜置時固化。+ESI（M+H+1）250.1；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：8.20（dd, J=6.93, 2.63Hz, 1H），8.06（br.s., 1H），7.47（ddd, J=8.73, 4.44, 2.63Hz, 1H），6.95（dd, J=11.12, 8.78Hz, 1H），3.32（dd, J=4.88, 0.78Hz, 3H）。

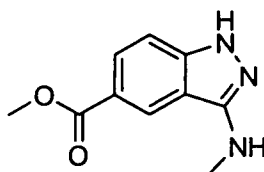
步驟 3：5-溴-N-甲基-1H-吡啶-3-胺



將 5-溴-2-氟-N-甲基硫代苯甲醯胺（480 毫克，1.9 毫莫耳）及無水肼（0.61 毫升，19 毫莫耳）在二甲亞砜（6 毫升）中的混合物加熱至 80℃ 並攪拌 1 小時。將溫度增加至 100℃ 且將反應攪拌 40 分鐘。將溫度進一步增加至

130℃ 且將反應另攪拌 45 分鐘。將反應冷卻至室溫並用乙酸乙酯及鹽水稀釋。分離該等層並用乙酸乙酯萃取 (4x) 水層。將合併之有機物用水及鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。藉由急驟管柱層析 (20-70% 乙酸乙酯 / 庚烷類) 之純化產生呈白色固體之標題化合物 (103 毫克，23%)。+ESI (M+H+1) 228.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ) : 7.78 (dd, J=1.85, 0.68Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 1H), 7.17 (dd, J=8.88, 0.68Hz, 1H), 2.94 (s, 3H)。

步驟 4：3- (甲胺基) -1H-吡啶-5-甲酸甲酯



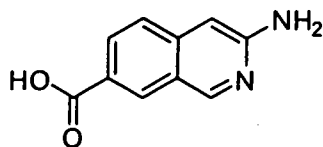
標題化合物係藉由類似於中間物 21 的步驟 3 中所述之方法，使用 5-溴-N-甲基-1H-吡啶-3-胺) 製備。+ESI (M+H) 206.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ) : 8.44 (dd, J=1.56, 0.78Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.78, 1.56Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.78, 0.78Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。

步驟 5：3- (甲胺基) -1H-吡啶-5-甲酸

將 3- (甲胺基) -1H-吡啶-5-甲酸甲酯 (60.0 毫克，0.29 毫莫耳) 溶解在 1,4-二噁烷 (0.5 毫升) 中。添加 3N

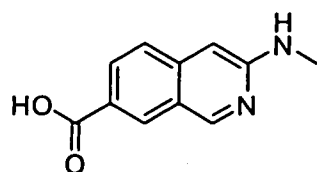
鹽酸水溶液 (0.3 毫升, 0.9 毫莫耳) 且將反應加熱至 100°C 經 11.5 小時。移除熱且將反應留置在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮以產生呈棕褐色固體之標題化合物 (63 毫克, 95%) 。 +ESI (M+H) 192.1 ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ) : 8.61 (d, $J=0.78\text{Hz}$, 1H) , 8.19 (dd, $J=8.80, 1.57\text{Hz}$, 1H) , 7.38 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H) , 3.02 (s, 3H) 。

中間物 40 : 如下製備下示 3-胺基異喹啉-7-甲酸 :

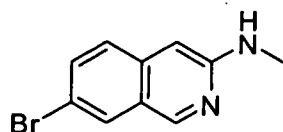


標題化合物係藉由類似於中間物 21 的步驟 3-4 中所述之方法, 使用 7-溴異喹啉-3-胺製備。 +ESI (M+H) 189.2 ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ) : 8.87 (s, 1H) , 8.52 (d, $J=0.78\text{Hz}$, 1H) , 7.98 (dd, $J=8.78, 1.76\text{Hz}$, 1H) , 7.54 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) , 6.77 (s, 1H) 。

中間物 41 : 如下製備下示 3-(甲胺基)異喹啉-7-甲酸 :



步驟 1 : 7-溴-N-甲基異喹啉-3-胺

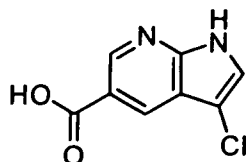


將 7-溴-3-氯異喹啉（100 毫克，0.4 毫莫耳）、甲胺鹽酸鹽（139 毫克，2.06 毫莫耳）及碳酸鉀（456 毫克，3.30 毫莫耳）在 1-甲氧基-2-（2-甲氧基乙氧基）乙烷（1 毫升）中的混合物加熱至 150℃並攪拌 60 小時。添加額外甲胺鹽酸鹽（100 毫克，1.5 毫莫耳）及碳酸鉀（200 毫克，1.4 毫莫耳）及繼續加熱另 40 小時。將反應冷卻至室溫並用水稀釋。將混合物攪拌 30 分鐘。過濾出所產生之固體，用水沖洗及在真空下乾燥。藉由急驟管柱層析（10-30%乙酸乙酯/庚烷類）之純化產生呈淡黃色固體之標題化合物（82 毫克）。-APCI（M-H+1）237.8；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, δ）：8.70（s, 1H），7.84（d, J=1.95Hz, 1H），7.48（dd, J=8.97, 2.15Hz, 1H），7.38（d, J=8.97Hz, 1H），6.39（s, 1H），2.92（s, 3H）。

步驟 2：3-（甲胺基）異喹啉-7-甲酸

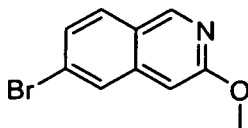
標題化合物係藉由類似於中間物 21 的步驟 3-4 中所述之方法，使用 7-溴-N-甲基異喹啉-3-胺）製備。+ESI（M+H）203.1；¹H NMR（400 MHz, CD₃OD, δ）：8.87（s, 1H），8.51（s, 1H），7.98（dd, J=8.88, 1.66Hz, 1H），7.58（d, J=8.78Hz, 1H），6.60（s, 1H），2.93（s, 3H）。

中間物 42：如下製備下示 3-氯-1H-吡咯並〔2,3-b〕吡啶-5-甲酸：



將 1H-吡咯並〔2,3-b〕吡啶-5-甲酸（250 毫克，1.5 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（5 毫升）中的懸浮液加熱至 40℃。添加 N-氯丁二醯亞胺（243 毫克，1.62 毫莫耳）且將混合物在 55℃下攪拌 5 小時。將反應冷卻至室溫且留置攪拌 2 天。將混合物用水（20 毫升）稀釋並攪拌過夜。藉由過濾收集所產生之固體並乾燥以產生標題化合物（161 毫克，55%）。+ESI (M+H) 197.1；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, δ）：13.08（br. s., 1H），12.39（br. s., 1H），8.86（d, J=1.8Hz, 1H），8.40（d, J=1.2Hz, 1H），7.84（d, J=2.5Hz, 1H）。

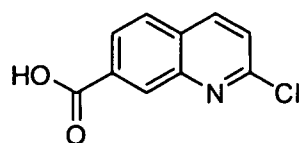
中間物 43：如下製備下示 6-溴-3-甲氧基異喹啉：



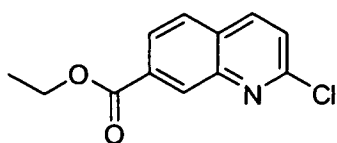
將 6-溴異喹啉-3-醇（606 毫克，2.70 毫莫耳）、碳酸銀（1.5 克，5.3 毫莫耳）、及 N,N-二甲基甲醯胺（12 毫升）的混合物在室溫下攪拌 16 分鐘。添加碘甲烷（186 微升，2.97 毫莫耳）且將反應留置攪拌 18 小時。將反應用甲醇稀釋並經過矽藻土過濾。濃縮濾液及藉由急驟管柱

層析純化以產生標題化合物（90 毫克，14%）。+ESI
 (M+H+1) 240.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ)：8.91
 (s, 1H)，7.86 (d, J=1.8Hz, 1H)，7.73 (d, J=8.8Hz,
 1H)，7.43 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H)，6.90 (s, 1H)，
 4.02 (s, 3H)。

中間物 44：如下製備下示 2-氯喹啉-7-甲酸：



步驟 1：2-氯喹啉-7-甲酸乙酯

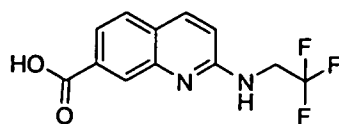


將氧氯化磷（1.94 毫升，20.7 毫莫耳）加至 7-（乙
 氧羰基）喹啉 1-氧化物（450 毫克，2.07 毫莫耳）在二氯
 乙烷（15 毫升）中的溶液。將反應加熱至 50℃ 經 3 小
 時。然後將反應冷卻至室溫及緩慢地倒進 200 毫升的水，
 並攪拌。使混合物攪拌 1 小時及然後用 1N 氫氧化鉀水溶
 液中和。用二氯甲烷萃取混合物（3x）。將萃取物用鹽水
 洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾，和濃縮。藉由管柱層析
 （0- 20%乙酸乙酯/庚烷類）之純化產生呈白色固體之標
 題化合物（254 毫克，52%）。¹H NMR (400 MHz,
 CDCl₃, δ)：8.70-8.79 (m, 1H)，8.13-8.18 (m, 2H)，
 7.87 (d, J=8.39Hz, 1H)，7.47 (d, J=8.58Hz, 1H)，4.44
 (q, J=7.02Hz, 2H)，1.43 (t, J=7.12Hz, 3H)。

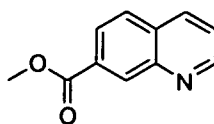
步驟 2：2-氯喹啉-7-甲酸

將 1N 氫氧化鋰水溶液（7 毫升，7 毫莫耳）加至 2-氯喹啉-7-甲酸乙酯（800 毫克，3.4 毫莫耳）在四氫呋喃（10 毫升）中的溶液。將反應在室溫下攪拌過夜。濃縮反應並將殘餘物用水稀釋且用 1N 鹽酸水溶液酸化。藉由過濾收集所產生之沉澱物並在真空下乾燥以產生呈白色粉末之標題化合物（648 毫克，92%）。+ESI (M+H) 208.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)：13.43 (s, 1H)，8.53 (d, J=8.7Hz, 1H)，8.44-8.45 (m, 1H)，8.14 (d, J=8.4Hz, 1H)，8.07-8.11 (m, 1H)，7.70 (d, J=8.5Hz, 1H)。

中間物 44：如下製備下示 2-（（2,2,2-三氟乙基）胺基）喹啉-7-甲酸：

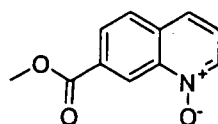


步驟 1：喹啉-7-甲酸甲酯



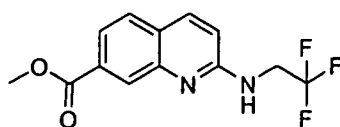
標題化合物係藉由類似於中間物 21 的步驟 3 中所述之方法，使用 7-溴喹啉作為起始原料製備。

步驟 2：如下製備下示 7-（甲氧羰基）喹啉 1-氧化物：



將過乙酸（39.9 毫升，190 毫莫耳，在乙酸中之 32%）加至喹啉-7-甲酸甲酯（17.8 克，94.87 毫莫耳）在二氯甲烷中（315 毫升）的溶液。將反應在室溫下攪拌過夜。添加過乙酸（10 毫升，48 毫莫耳，在乙酸中之 32%）且將混合物攪拌 5 小時。用碳酸氫鈉水溶液的飽和溶液稀釋反應混合物。將水層萃取於二氯甲烷（2×1 升）中。將萃取物合併，經過硫酸鎂乾燥，過濾和在減壓下濃縮。藉由快速層析法（在二氯甲烷中之 2-15% 甲醇）之純化產生呈黃色固體之標題化合物（17.4 克，90%）。¹H NMR（400 MHz，氘仿-d， δ ）：9.41（1H，s），8.56（1H，dd， $J=6.0, 0.8$ Hz），8.24（1H，dd， $J=8.5, 1.7$ Hz），7.93（1H，d， $J=8.6$ Hz），7.75（1H，d， $J=8.6$ Hz），7.39（1H，dd， $J=8.6, 6.0$ Hz），4.01（3H，s）。

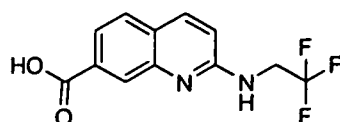
步驟 3：如下製備下示 2-（（2,2,2-三氟乙基）胺基）喹啉-7-甲酸甲酯：



經 45 分鐘期間將 4-甲基苯磺酸酐（964 毫克，2.95 毫莫耳）在 0℃ 下分批加至 7-（甲氧羰基）喹啉 1-氧化物（200 毫克，0.984 毫莫耳）及 2,2,2-三氟乙胺（292 毫克，0.295 毫莫耳）的溶液。使反應升溫至室溫並攪拌過

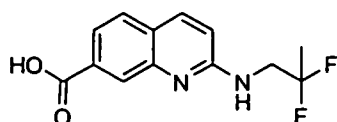
夜。將反應用二氯甲烷稀釋並用氯化銨的飽和溶液洗滌。將水層萃取於二氯甲烷（1 x）中。將有機層合併並用鹽水洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾和在減壓下濃縮。藉由快速層析法之純化產生標題化合物（172 毫克，62%）。+ESI (M+H) 285.1。

步驟 4：2-（（2,2,2-三氟乙基）胺基）喹啉-7-甲酸



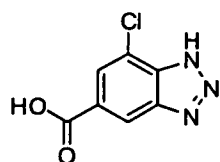
在室溫下將氫氧化鋰水溶液（1.82 毫升，1.82 毫莫耳，1M 溶液）加至 2-（（2,2,2-三氟乙基））胺基）喹啉-7-甲酸甲酯（172 毫克，0.605 毫莫耳）在四氫呋喃（5 毫升）中的溶液。將反應攪拌 2.5 天。在減壓下除去溶劑並用 1N 鹽酸水溶液酸化殘餘物。將所產生之沉澱物過濾及乾燥以產生標題化合物（65 毫克，40%）。+ESI (M+H) 271.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 4.31-4.41 (m, 2H) 7.01 (d, J=8.87Hz, 1H) 7.69-7.80 (m, 2H) 8.06 (d, J=8.66Hz, 1H) 8.14 (s, 1H) 13.03 (bs, 1H)。

中間物 45：如下製備下示 2-（（2,2-二氟丙基）胺基）喹啉-7-甲酸：



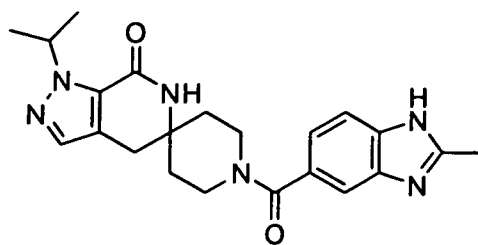
標題化合物係藉由一種類似於中間物 44 所述之方法，使用 2,2-二氟乙胺替代 2,2,2-三氟乙胺）製備。+ESI (M+H) 267.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ) : 1.63 (t, J=19.02Hz, 3H) 3.89-3.99 (m, 2H) 6.97 (d, J=8.97Hz, 1H) 7.54 (t, 1H) 7.62-7.68 (m, 1H) 7.71 (d, J=8.19Hz, 1H) 7.96 (d, J=9.10Hz, 1H) 8.06-8.09 (m, 1H) 12.95 (bs, 1H)。

中間物 46：如下製備下示 7-氯-1H-苯並[d][1,2,3]三唑-5-甲酸：



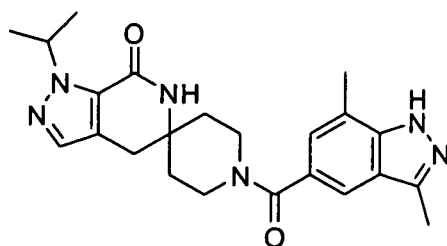
在 0℃下將水（2 毫升）加至 3,4-二胺基-5-氯苯甲酸（125 毫克，0.67 毫莫耳）在濃縮硫酸（0.45 毫升）中的溶液。將反應混合物在 0℃下攪拌 1 小時。將混合物留置攪拌過夜。將反應用水稀釋及過濾所產生之沉澱物以產生呈棕色固體之標題化合物（124 毫克，94%）。+APCI (M+H) 198.0；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄, δ) : 8.53 (d, J=1.2Hz, 1H)，8.10 (d, J=1.0Hz, 1H)。

實例 1：1'-異丙基-1-(2-甲基-1H-苯並[d]咪唑-5-羰基)-4',6'-二氫螺[哌啶-4,5'-吡唑並[3,4-c]吡啶]-7' (1'H)-酮



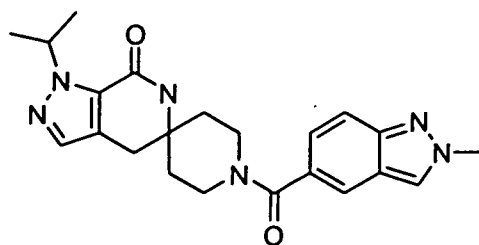
將 1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'-(1H)-酮鹽酸鹽(42 毫克, 0.13 毫莫耳)、三乙胺(0.01 毫升, 0.07 毫莫耳)及(1H-7-氮雜苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(54.8 毫克, 0.144 毫莫耳)加至 2-甲基-1H-苯並〔d〕咪唑-5-甲酸(42 毫克, 0.13 毫莫耳)在二氯甲烷(2 毫升)中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮混合物, 及將所產生的固體溶解在乙酸乙酯中, 用飽和碳酸氫鈉洗滌及經過硫酸鈉乾燥, 過濾, 和在真空中濃縮。將殘餘物溶解在二甲亞砜(1 毫升)中及藉由逆向 HPLC 純化(管柱: Waters XBridge C18 19x100, 5 微米; 流動相 A: 在水中之 0.03%NH₄OH (v/v); 流動相 B: 在乙腈中之 0.03%NH₄OH (v/v); 梯度: 在 8.5 分鐘內 90%A/10%B 線性至 0%A/100%B, 固定於 0%A/100%B 經 10.0 分鐘; 流速: 25 毫升/分鐘。+ESI (M+H) 407.2; HPLC 滯留時間 1.74 分鐘(方法 A)。

實例 2: 1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'-(1'H)-酮



將三乙胺（0.75 毫升，5.4 毫莫耳）、4-二甲胺基吡啶（33 毫克，0.37 毫莫耳）及 1-丙烷磷酸環酐（0.52 毫升，1.74 毫莫耳，在乙酸乙酯中之 50%溶液）加至 1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（1'H）-酮鹽酸鹽（中間物 2，430 毫克，1.3 毫莫耳）及 3,7-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸（306 毫克，1.6 毫莫耳）在二甲基甲醯胺（2 毫升）中的溶液，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物在真空中濃縮，溶解在乙酸乙酯中並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將有機層經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮至固體。經由急驟管柱層析（0-15% 甲醇/二氯甲烷）純化固體以提供玻璃狀固體。將玻璃狀固體在乙酸乙酯中攪拌 16 小時及藉由真空過濾收集所產生之固體以提供呈白色固體之所要產物（138 毫克）。+ESI（M+H）421.0；¹H NMR（400 MHz, CD₃OD, δ）：7.65（s, 1H）7.42（s, 1H）7.21（s, 1H）5.50（m, 1H）3.95（br. s., 1H）3.50-3.62（br. s., 3H）2.97（s, 2H）2.56（m, 6H）1.83（br. s., 4H）1.44（d, 6H）。

實例 3：1'-異丙基-1-（2-甲基-2H-吡唑-5-羰基）-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（1'H）-酮

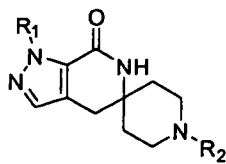


將 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺 (37 毫克, 0.19 毫莫耳) 及 1-羥苯並三唑 (26 毫克, 0.19 毫莫耳) N,N-二異丙基乙胺 (84 微升, 0.48 毫莫耳) 加至 2-甲基-2H-吡啶-5-甲酸 (28 毫克, 0.16 毫莫耳) 在無水二甲基甲醯胺中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘及然後添加 1'-異丙基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) -酮鹽酸鹽 (中間物 2, 30 毫克, 0.12 毫莫耳) 且將反應攪拌 16 小時。將混合物倒進冷卻水中及藉由真空過濾收集所產生之沉澱物。從二乙基醚磨碎所得固體以提供 1'-異丙基-1-(2-甲基-2H-吡啶-5-羰基)-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (1'H) -酮 (25 毫克)。+ESI (M+H) 407.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 8.41 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.60 (br. s., 4H), 2.85 (s, 2H), 1.70 (br. s., 4H), 1.35 (d, 6H)。

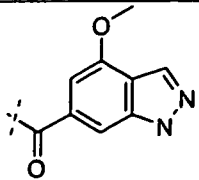
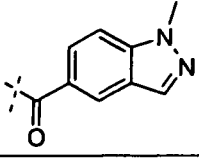
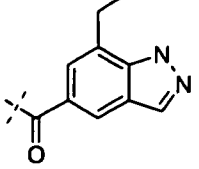
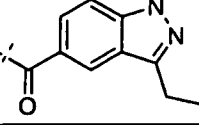
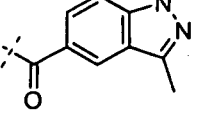
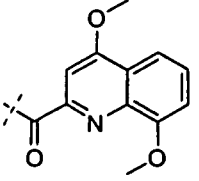
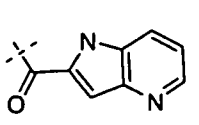
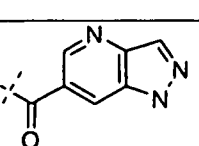
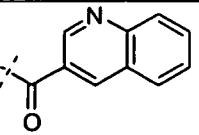
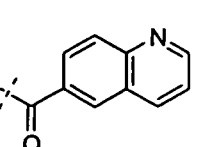
下表 1 中所列之化合物類係使用類似於上述用於合成實例 1-3 的化合物類之步驟、使用商業上可得、使用此項技術中眾所周知的製備而製得或以類似於上述其他中間物

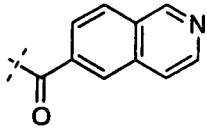
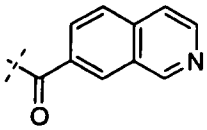
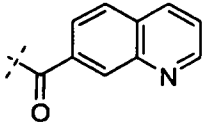
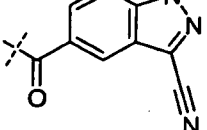
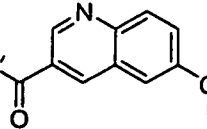
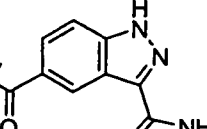
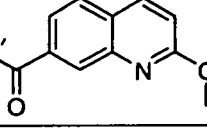
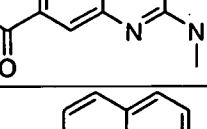
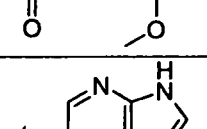
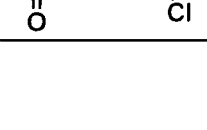
類之路徑的方式製得之適當起始原料製備。下列化合物類初步分離成游離鹼且可轉化成用於測試之醫藥上可接受的鹽。

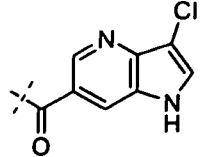
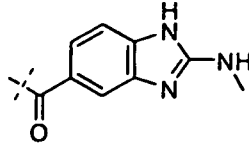
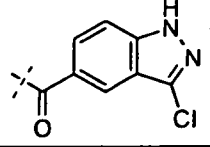
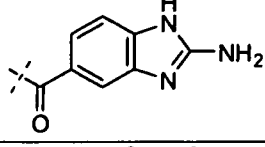
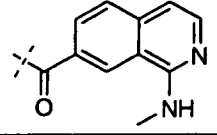
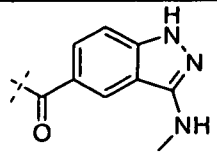
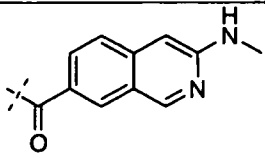
表 1



實例	R ₁	R ₂	分析數據
4	iPr ^a		+ESI (M+H) 407.3; HPLC 滯留時間 2.16 分鐘 (方法 A)
5	iPr		+ESI (M+H) 393.3; HPLC 滯留時間 2.07 分鐘 (方法 A)
6	tBu ^b		+ESI (M+H) 407.1; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.23 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.83 (d, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 3.50 (br. s., 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.64 (m, 13 H).
7	tBu		+ESI (M+H) 421.2; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.31 (br. s., 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.64 (m, 4 H), 2.85 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 1.64 (m, 13 H).
8	tBu		+ESI (M+H) 435.3; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 10.34 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.59 (m, 1 H), 3.59 (m, 4 H), 2.83 (s, 2 H), 2.55 (br. s., 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.70 (s, 9 H).
9	iPr		+ESI (M+H) 393.1; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.85 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.50 (m, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.75 (br. s., 4 H), 1.35 (d, 6 H).
10	iPr		+ESI (M+H) 393.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.55 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.75 (m, 4 H), 1.35 (d, 6 H).
11	iPr		+ESI (M+H) 427.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.78 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.75 (br. s., 4 H), 1.38 (d, 6 H).

12	iPr		+ESI (M+H) 423.2; HPLC 滯留時間 2.19 分鐘 (方法 A)
13	iPr		+ESI (M+H) 407.3; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 8.15 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 5.45 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 1.70 (br. s., 4 H), 1.35 (d, 6 H).
14	iPr		+ESI (M+H) 421.2; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.35 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.95 (m, 4 H), 1.70 (br. s., 4 H), 1.30 (m, 9 H).
15	iPr		+ESI (M+H) 421.4; ¹ H NMR (400 MHz DMSO-d ₆ , δ): 12.78 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.94 (q, 2 H), 2.85 (s, 2 H), 2.70 (br. s., 4 H), 1.35 (m, 9 H).
16	iPr		+ESI (M+H) 407.3; HPLC 滯留時間 2.15 分鐘 (方法 A)
17	iPr		+ESI (M+H) 464.3; ¹ H NMR (300 MHz DMSO-d ₆ , δ): 7.92 (s, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 3.90 - 3.38 (m, 4 H), 2.86 (s, 2 H), 1.85 - 1.52 (m, 4 H), 1.38 (m, 6 H).
18	iPr		+ESI (M+H) 393.2; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.81 (s, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 4.02 - 3.58 (m, 4 H), 2.90 (s, 1 H), 1.86 - 1.46 (m, 4 H), 1.39 (d, 6 H).
19	iPr		+ESI (M+H) 394.0; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.56 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 3.94 - 3.41 (m, 4 H), 2.86 (s, 1 H), 1.87 - 1.60 (m, 4 H), 1.35 (m, 6 H).
20	iPr		+ESI (M+H) 404.3 ; HPLC 滯留時間 2.10 分鐘 (方法 A)
21	iPr		+ESI (M+H) 404.3; HPLC 滯留時間 1.79 分鐘 (方法 A)

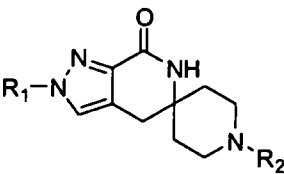
22	iPr		+ESI (M+H) 404.3; HPLC 滯留時間 1.75 分鐘 (方法 A)
23	iPr		+ESI (M+H) 404.3; HPLC 滯留時間 1.76 分鐘 (方法 A)
24	iPr		+ESI (M+H) 404.3; HPLC 滯留時間 1.84 分鐘 (方法 A)
25	iPr		+ESI (M+H) 418.3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 12.81 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 7.80 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 3.32 - 3.87 (m, 4 H), 2.83 (s, 2 H), 1.69 (m, 4 H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6 H).
26	iPr		+ESI (M+H) 434.4; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.87 - 7.96 (m, 2 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 5.33 - 5.46 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.74 - 3.86 (m, 1 H), 3.60 - 3.74 (m, 1 H), 3.44 - 3.58 (m, 1 H), 3.31 - 3.44 (m, 1 H), 2.83 (s, 2 H), 1.59 - 1.82 (m, 4 H), 1.28 - 1.39 (m, 6 H).
27	iPr		+ESI (M+H) 436.3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.66 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 3 H), 5.33 - 5.43 (m, 1 H), 3.36 - 3.93 (m, 4 H), 2.83 (s, 2 H), 1.51 - 1.78 (m, 4 H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).
28	iPr		+ESI (M+H) 434.0; HPLC 滯留時間 2.57 分鐘 (方法 A)
29	iPr		+ESI (M+H) 433.0; HPLC 滯留時間 1.75 分鐘 (方法 A)
30	iPr		+ESI (M+H) 434.2; HPLC 滯留時間 2.48 分鐘 (方法 A)
31	iPr		+ESI (M+H) 427.2; HPLC 滯留時間 2.35 分鐘 (方法 A)

32	iPr		+ESI (M+H) 427.2; HPLC 滯留時間 1.89 分鐘 (方法 A)
33	iPr		+ESI (M+H) 422.2; HPLC 滯留時間 1.66 分鐘 (方法 B)
34	iPr		+ESI (M+H) 427.2; HPLC 滯留時間 2.32 分鐘 (方法 A)
35	iPr		+ESI (M+H) 408.2; HPLC 滯留時間 1.61 分鐘 (方法 B)
36	iPr		+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滯留時間 1.89 分鐘 (方法 A)
37	iPr		+ESI (M+H) 422.2; HPLC 滯留時間 1.86 分鐘 (方法 A)
38	iPr		+ESI (M+H) 433.1; HPLC 滯留時間 1.92 分鐘 (方法 A)

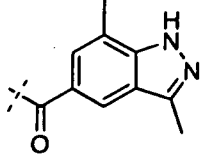
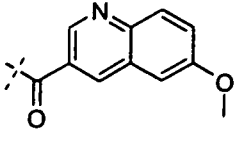
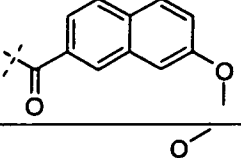
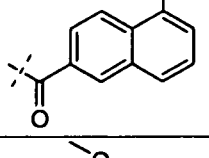
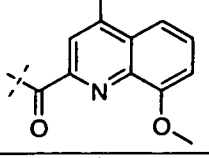
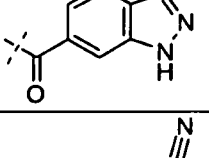
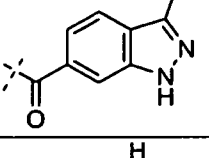
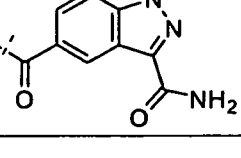
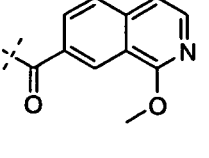
a=術語“iPr”用於指定異丙基基團
b=術語“tBu”用於指定三級丁基基團

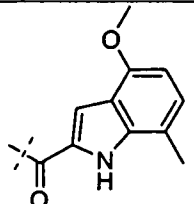
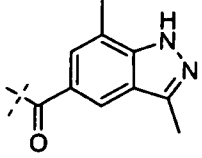
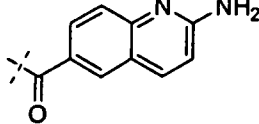
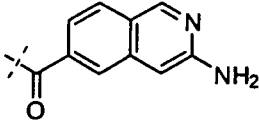
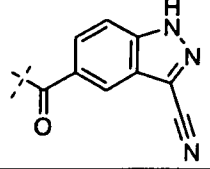
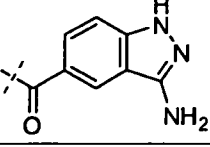
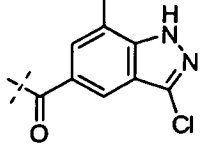
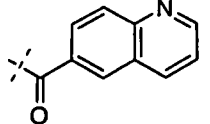
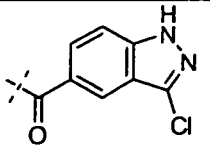
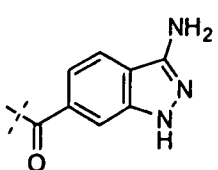
下表 2 中所列之化合物類係使用類似於上述用於合成實例 1-3 的化合物類之步驟、使用商業上可得、使用此項技術中眾所周知的製備而製得或以類似於上述其他中間物類之路徑的方式製得之適當起始原料製備。下列化合物類初步分離成游離鹼且可轉化成用於測試之醫藥上可接受的鹽。

表 2

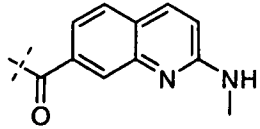
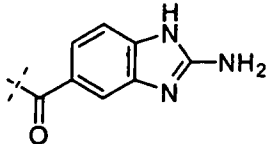
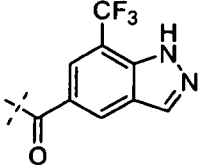
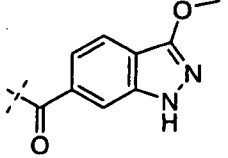
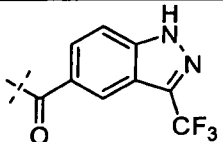
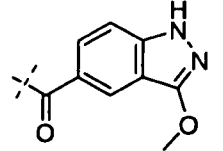
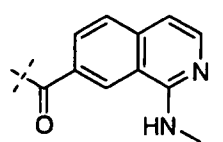
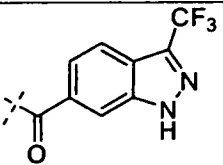
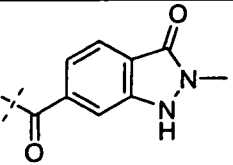


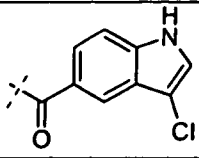
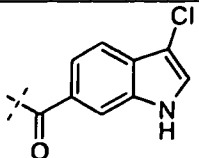
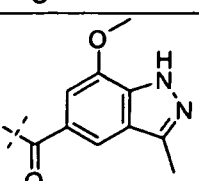
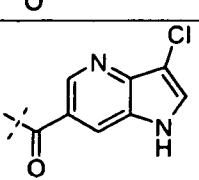
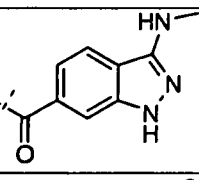
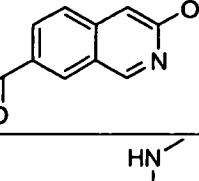
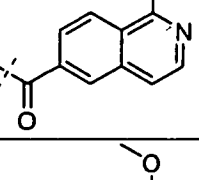
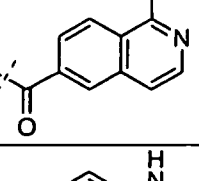
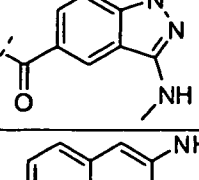
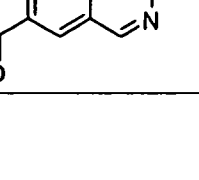
實例	R ₁	R ₂	分析數據
39	iPr ^a		+APCI (M+H) 393.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8.12 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.44 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 3.76 (m, 4 H), 2.94 (s, 2 H), 1.82 (br. s., 4 H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).
40	iPr		+APCI (M+H) 407.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8.05 (br. s., 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 3.77 (m, 4 H), 2.94 (s, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.81 (m, 4 H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).
41	tBu ^b		+APCI (M+H) 407.2; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.11 (br. s., 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 2 H), 2.84 (s, 2 H), 1.73 - 1.93 (m, 4 H), 1.60 (s, 9 H).
42	iPr		+APCI (M+H) 407.3; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.67 (br. s., 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 11.3 Hz, 2 H), 6.35 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 3.60 (t, J = 10.4 Hz, 2 H), 2.81 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.73 (m, 6 H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).
43	iPr		+APCI (M+H) 421.3; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 10.81 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.55 (spt, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.62 (t, J = 10.1 Hz, 2 H), 2.84 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.71 - 1.94 (m, 4 H), 1.50 (d, 6 H).
44	tBu		+ APCI (M+H) 421.0; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.17 (br. s., 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.57 (m, 2 H), 3.67 - 4.20 (m, 2 H), 2.86 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 1.83 (m, 4 H), 1.63 (s, 9 H).
45	tBu		+APCI (M+H) 435.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 10.93 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.74 (br. s., 1 H), 3.76 - 4.12 (m, 2 H), 3.64 (t, J = 10.2 Hz, 2 H), 2.86 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.69 - 1.87 (m, 4 H), 1.63 (s, 9 H).
46	tBu		+ESI (M+H) 447.2; HPLC 滯留時間 2.73 分鐘 (方法 A)

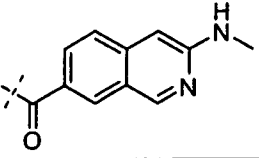
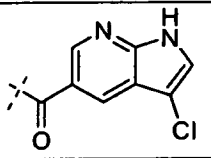
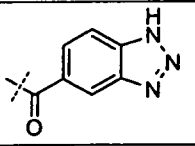
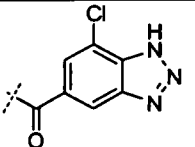
47	t-amyl		+ESI (M+H) 449.2; HPLC 滯留時間 2.35 分鐘 (方法 A)
48	tBu		+APCI (M+H) 448.6; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.74 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 3.93 - 4.16 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.45 - 3.78 (m, 3 H), 2.82 (s, 2 H), 1.60 - 2.04 (m, 4 H), 1.57 (s, 9 H).
49	tBu		+ESI (M+H) 447.0; HPLC 滯留時間 2.72 分鐘 (方法 A)
50	tBu		+ESI (M+H) 447.0; HPLC 滯留時間 2.76 分鐘 (方法 A)
51	tBu		+ESI (M+H) 478.0; HPLC 滯留時間 2.24 分鐘 (方法 A)
52	tBu		+ESI (M+H) 407.0; HPLC 滯留時間 2.09 分鐘 (方法 A)
53	tBu		+ESI (M+H) 432.2; HPLC 滯留時間 2.35 分鐘 (方法 A)
54	tBu		+ESI (M+H) 450.2; HPLC 滯留時間 1.95 分鐘 (方法 A)
55	tBu		+ESI (M+H) 448.4; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.27 - 8.30 (m, 1 H), 8.04 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.74 - 7.79 (m, 1 H), 7.66 - 7.70 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.56 (br. s., 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.62 - 2.01 (m, 4 H), 1.60 (s, 9 H).

56	tBu		+ESI (M+H) 450.2; HPLC 滯留時間 2.79 分鐘 (方法 A)
57	cyclobutyl		+ESI (M+H) 433.1; HPLC 滯留時間 2.14 分鐘 (方法 A)
58	tBu		+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滯留時間 1.79 分鐘 (方法 A)
59	tBu		+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滯留時間 1.83 分鐘 (方法 B)
60	tBu		+ESI (M+H) 432.2; HPLC 滯留時間 2.27 分鐘 (方法 A)
61	tBu		+ESI (M+H) 422.2; HPLC 滯留時間 1.67 分鐘 (方法 B)
62	tBu		+ESI (M+H) 455.2; HPLC 滯留時間 2.39 分鐘 (方法 A)
63	tBu		+ESI (M+H) 418.2; HPLC 滯留時間 1.9 分鐘 (方法 B)
64	tBu		+ESI (M+H) 441.1; HPLC 滯留時間 2.31 分鐘 (方法 A)
65	tBu		+ESI (M+H) 422.3; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 7.78 (d, J = 8.19 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.01 (dd, J = 8.29, 1.27 Hz, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 1 H), 3.70 - 3.82 (m, 1 H), 3.51 - 3.65 (m, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 1 H), 2.93 (s, 2 H), 1.82 - 1.93 (m, 2 H), 1.70 - 1.79 (m, 2 H), 1.58 (s, 9 H).

66	tBu		+ESI (M+H) 437.2; HPLC 滯留時間 2.21 分鐘 (方法 A)
67	tBu		+ESI (M+H) 437.2; HPLC 滯留時間 1.86 分鐘 (方法 A)
68	tBu		+ESI (M+H) 448.2; HPLC 滯留時間 2.08 分鐘 (方法 A)
69	tBu		+ESI (M+H) 447.2; HPLC 滯留時間 1.86 分鐘 (方法 A)
70	tBu		+ESI (M+H) 447.2; HPLC 滯留時間 2.79 分鐘 (方法 A)
71	tBu		+ESI (M+H) 448.2; HPLC 滯留時間 2.55 分鐘 (方法 A)
72	tBu		+ESI (M+H) 433.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 7.88 (m, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 8.97 Hz, 1 H), 6.53 (br. s., 2 H), 3.30 - 3.84 (m, 4 H), 2.74 - 2.83 (m, 2 H), 1.55 - 1.72 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H).
73	tBu		+ESI (M+H) 447.3; HPLC 滯留時間 1.86 分鐘 (方法 A)
74	tBu		+ESI (M+H) 448.3; HPLC 滯留時間 2.15 分鐘 (方法 A)
75	tBu		+ESI (M+H) 436.2; HPLC 滯留時間 1.81 分鐘 (方法 A)

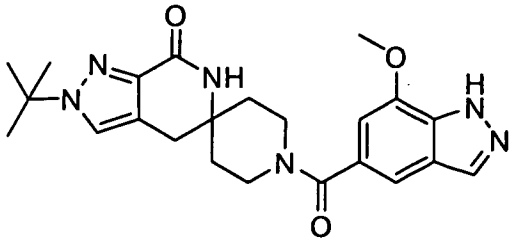
76	tBu		+ESI (M+H) 447.3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.03 - 7.14 (m, 2 H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.31 - 3.86 (m, 4 H), 2.87 (d, J = 4.7 Hz, 3 H), 2.79 (s, 2 H), 1.55 - 1.74 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H).
77	tBu		+ESI (M+H) 422.2; HPLC 滯留時間 1.78 分鐘 (方法 A)
78	tBu		+ESI (M+H) 475.2; HPLC 滯留時間 2.34 分鐘 (方法 A)
79	tBu		+ESI (M+H) 437.0; HPLC 滯留時間 2.27 分鐘 (方法 A)
80	tBu		+ESI (M+H) 475.2; HPLC 滯留時間 2.49 分鐘 (方法 A)
81	tBu		+ESI (M+H) 437.2; HPLC 滯留時間 2.20 分鐘 (方法 A)
82	tBu		+ESI (M+H) 447.4; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 8.23 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 3 H), 7.57 (dd, J = 8.31, 1.47 Hz, 2 H), 6.89 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 3.33 - 3.85 (m, 4 H), 2.95 (d, J = 4.30 Hz, 3 H), 2.82 (s, 2 H), 1.55 - 1.79 (m, 4 H), 1.52 (s, 9 H).
83	tBu		+ESI (M+H) 475.2; HPLC 滯留時間 2.62 分鐘 (方法 A)
84	tBu		+ESI (M+H) 437.2; HPLC 滯留時間 2.27 分鐘 (方法 A)

85	tBu		+ESI (M+H) 440.1; HPLC 滯留時間 2.53 分鐘 (方法 A)
86	tBu		+ESI (M+H) 440.1; HPLC 滯留時間 2.66 分鐘 (方法 A)
87	tBu		+ESI (M+H) 451.1; HPLC 滯留時間 2.2 分鐘 (方法 A)
88	tBu		+ESI (M+H) 441.1; HPLC 滯留時間 1.9 分鐘 (方法 A)
89	tBu		+ESI (M+H) 436.2; HPLC 滯留時間 1.66 分鐘 (方法 B)
90	tBu		+ESI (M+H) 448.3; HPLC 滯留時間 2.35 分鐘 (方法 A)
91	tBu		+ESI (M+H) 447.2; HPLC 滯留時間 1.86 分鐘 (方法 A)
92	tBu		+ESI (M+H) 448.0; HPLC 滯留時間 2.46 分鐘 (方法 A)
93	tBu		+ESI (M+H) 436.1; HPLC 滯留時間 1.90 分鐘 (方法 A)
94	tBu		+ESI (M+H) 433.1; HPLC 滯留時間 1.73 分鐘 (方法 A)

95	tBu		+ESI (M+H) 447.2; HPLC 滯留時間 1.93 分鐘 (方法 A)
96	tBu		+ESI (M+H) 441.1; HPLC 滯留時間 2.21 分鐘 (方法 A)
97	tBu		+ESI (M+H) 402.8; HPLC 滯留時間 1.91 分鐘 (方法 A)
98	tBu		

a = 術語 “iPr” 用於指定異丙基基團
b = 術語 “tBu” 用於指定三級丁基基團

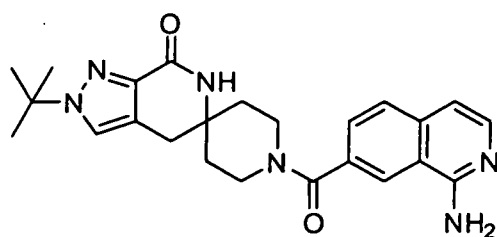
實例 99：2'-三級丁基-1-（7-甲氧基-1H-吡啶-5-羰基）-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮



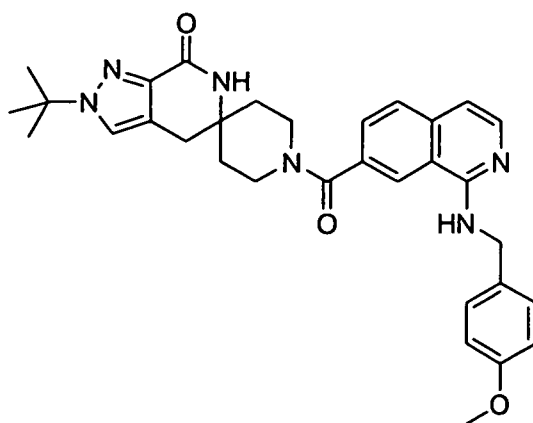
將三乙胺（0.05 毫升，0.37 毫莫耳）加至 2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮鹽酸鹽（中間物 4，25 毫克，0.075 毫莫耳）及 7-甲氧基-1-（四氫-2H-哌喃-2-基）-1H-吡啶-5-甲酸（中間物 18，25 毫克，0.090 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺（0.4 毫升）中的混合物。將混合物攪拌 5 分鐘。然後添加 1-丙烷磷酸環酐（0.09 毫升，0.1 毫莫耳，在乙酸

乙酯中之 50% 溶液) 且將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用水稀釋並用乙酸乙酯萃取 (3x)。將合併之有機層用鹽水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮至黃色膠狀物。將鹽酸 (0.19 毫升，0.75 毫莫耳，在二噁烷之 4M) 加至此粗製材料。將混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮反應。藉由逆向 HPLC 之純化產生標題化合物 (3.4 毫克，10%)。+ESI (M+H) 437.3；HPLC 滯留時間 2.12 分鐘 (方法 A)。

實例 100：1-(1-胺基異喹啉-7-羰基)-2'-三級丁基-4',6'-二氫螺[哌啶-4,5'-吡啶並[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮



步驟 1：2'-三級丁基-1-(1-(4-甲氧基苯甲基胺基)異喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺[哌啶-4,5'-吡啶並[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮



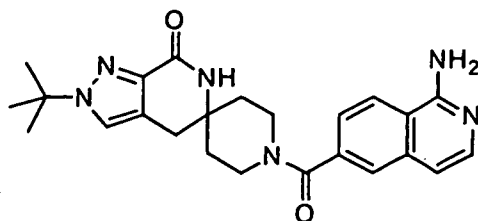
標題化合物係藉由類似於實例 3 中所述之方法，使用

2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H)-酮鹽酸鹽 (中間物 4) 及 1-(4-甲氧基苯甲基胺基) 異喹啉-7-甲酸 (中間物 27) 製備。+ESI (M+H) 553.5。

步驟 2：1-(1-胺基異喹啉-7-羰基)-2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H)-酮

將大茴香醚 (8.3 微升, 0.076 毫莫耳) 加至 2'-三級丁基-1-(1-(4-甲氧基苯甲基胺基) 異喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H)-酮 (28 毫克, 0.051 毫莫耳) 在三氟乙酸 (0.51 毫升) 中的溶液。將反應加熱至 65°C 並攪拌 19 小時。濃縮反應。藉由逆向 HPLC 之純化產生標題化合物 (7.1 毫克, 32%)。+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滯留時間 1.79 分鐘 (方法 A)。

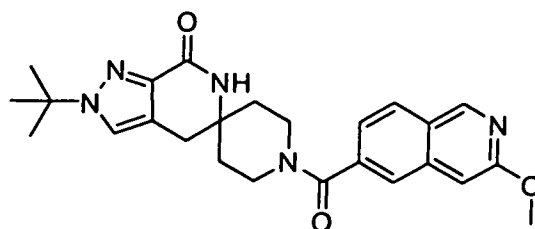
實例 101：1-(1-胺基異喹啉-6-羰基)-2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7' (2'H)-酮



標題化合物係藉由一種類似於實例 100 中所述之方法，在步驟 1 中使用 1-(4-甲氧基苯甲基胺基) 異喹啉-6-甲酸 (中間物 30) 製備。+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滯

留時間 1.82 分鐘（方法 A）。

實例 102：2'-三級丁基-1-（3-甲氧基異喹啉-6-羰基）-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮

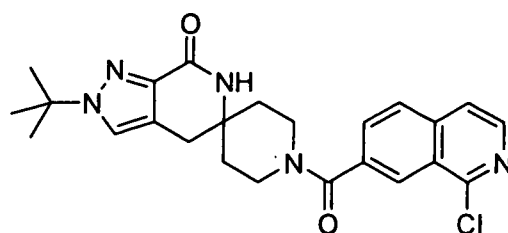


將 2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮鹽酸鹽（中間物 4，244 毫克，0.727 毫莫耳）及乙酸鈉（130 毫克，1.5 毫莫耳）加至 6-溴-3-甲氧基異喹啉（中間物 43，89.9 毫克，0.378 毫莫耳）在 1,4-二噁烷（6 毫升）中的溶液。將氮氣氣泡通過混合物經 15 分鐘。然後添加〔1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵〕-二氯鈹（II）（與二氯甲烷之錯合物）（102 毫克，0.125 毫莫耳），將反應容器加蓋及通入一氧化碳氣體經 5 分鐘。然後將反應加熱至 80℃ 經 18 小時。將反應冷卻至室溫並用乙酸乙酯稀釋。將混合物通過矽藻土過濾及濃縮濾液。藉由逆向 HPLC 之純化產生標題化合物。+ESI（M+H）448.1；HPLC 滯留時間 2.26 分鐘（方法 A）。

實例 103：2'-三級丁基-1-（1-（二甲胺基）異喹啉-7-羰基）-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'

(2'H) - 酮

步驟 1：2'-三級丁基-1-(1-氯異喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(2'H) - 酮



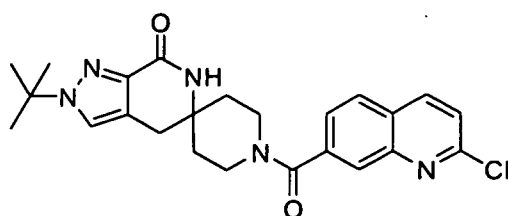
標題化合物係藉由一種類似於實例 2 所述之方法，使用 2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(2'H) - 酮鹽酸鹽（中間物 4）及 1-氯異喹啉-7-甲酸，並省略 4-二甲胺基吡啶製備。+ESI (M+H) 452.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ)：8.37 (s, 1H)，8.32 (d, J=5.7Hz, 1H)，7.89 (d, J=8.4Hz, 1H)，7.75-7.79 (m, 1H)，7.62 (d, J=5.7Hz, 1H)，7.39 (s, 1H)，6.42 (s, 1H)，3.43-3.73 (m, 4H)，2.87 (s, 2H)，1.64-2.01 (m, 4H)，1.61 (s, 9H)。

步驟 2：2'-三級丁基-1-(1-(二甲胺基)異喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(2'H) - 酮

將二甲胺在甲醇中的溶液（1.75 毫升，3.50 毫莫耳，2 M）加至 2'-三級丁基-1-(1-氯異喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(2'H) - 酮（158 毫克，0.350 毫莫耳）。將反應密封且將混合物加熱至 60°C 並攪拌 65 小時。將反應冷卻至室溫和濃縮。藉

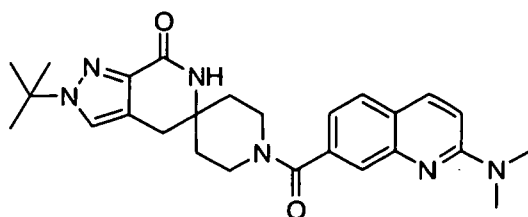
由急驟管柱層析（1-15%甲醇/二氯甲烷）之純化產生呈白色固體之標題化合物（99 毫克，61%）。+APCI（M+H）461.4；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃，δ）：8.16-8.20（m，1H），8.12（d，*J*=5.9Hz，1H），7.75（d，*J*=8.2Hz，1H），7.58-7.64（m，1H），7.37（s，1H），7.14（d，*J*=5.9Hz，1H），6.00（br. s.，1H），3.40-3.71（m，4H），3.10-3.28（m，6H），2.85（s，2H），1.64-1.99（m，4H），1.60（s，9H）。

實例 104：2'-三級丁基-1-（2-氯喹啉-7-羰基）-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮



標題化合物係藉由一種類似於實例 3 中所述之方法，使用 2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮鹽酸鹽（中間物 4）及 2-氯喹啉-7-甲酸（中間物 44）製備。+ESI（M+H）452.3；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃，δ）：8.12（d，*J*=8.2Hz，1H），7.98（br. s.，1H），7.88（dd，*J*=8.4Hz，1H），7.61（dd，*J*=8.4，1.6Hz，1H），7.44（d，*J*=8.6Hz，1H），7.39（s，1H），5.91（br. s.，1H），4.06-4.22（m，1H），3.38-3.64（m，3H），2.85（br. s.，2H），1.67-1.97（m，4H），1.61（s，9H）。

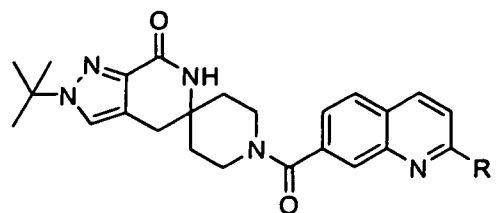
實例 105：2'-三級丁基-1-(2-(二甲胺基)喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'-(2'H)-酮



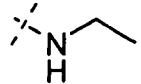
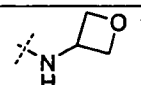
將二甲胺在四氫呋喃中的溶液（2.2 毫升，4.4 毫莫耳，2.0 M）加至 2'-三級丁基-1-(2-氯喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡唑並〔3,4-c〕吡啶〕-7'-(2'H)-酮（100 毫克，0.2 毫莫耳）。將反應容器密封且將混合物加熱至 70℃ 經 15 小時。將反應冷卻至室溫並濃縮。藉由逆向 HPLC 之純化產生標題化合物（25 毫克，25%）。+ESI (M+H) 461.2；HPLC 滯留時間 1.96 分鐘（方法 A）。

下表 3 中所列之化合物類係使用類似於上述用於合成實例 105 之步驟、使用商業上可得、使用此項技術中眾所周知的製備而製得或以類似於上述其他中間物類之路徑的方式製得之適當起始原料製備。下列化合物類初步分離成游離鹼且可轉化成用於測試之醫藥上可接受的鹽。

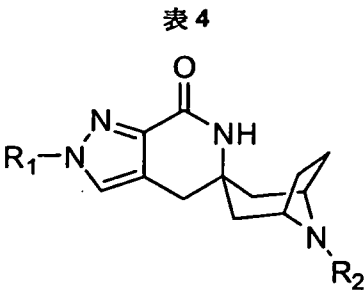
表 3

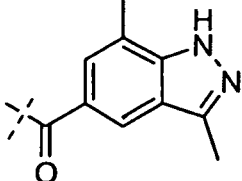


實例	R	分析數據
106		+ESI (M+H) 473.1; HPLC 滯留時間 2.21 分鐘 (方法 B).
107		+ESI (M+H) 475.2; HPLC 滯留時間 1.82 分鐘 (方法 A)
108		+ESI (M+H) 475.4; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 7.82 (d, J = 8.76 Hz, 1 H), 7.56 – 7.66 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.13 – 7.18 (m, 1 H), 6.89 (d, J = 9.15 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.02 – 4.15 (m, 1 H), 3.68 (m, 2 H), 3.41 – 3.62 (m, 3 H), 3.17 – 3.22 (m, 3 H), 2.84 (s, 2 H), 1.66 – 1.93 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H), 1.21 (m, 3 H).
109		+APCI (M+H) 487.6; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 7.80 (d, J = 8.91 Hz, 1 H), 7.58 – 7.61 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 9.76, 1.53 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 8.95 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.98 – 5.04 (m, 1 H), 4.39 – 4.49 (m, 1 H), 4.02 – 4.16 (m, 1 H), 3.40 – 3.64 (m, 3 H), 2.83 (s, 2 H), 2.43 – 2.52 (m, 2 H), 1.72 – 1.96 (m, 8 H), 1.61 (s, 9 H).
110		+APCI (M+H) 475.6; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 7.79 (d, J = 8.81 Hz, 1 H), 7.61 – 7.62 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 8.21 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.17, 1.57 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.81 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.69 – 4.73 (m, 1 H), 4.00 – 4.15 (m, 1 H), 3.41 – 3.63 (m, 5 H), 2.83 (s, 2 H), 1.64 – 1.92 (m, 6 H), 1.61 (s, 9 H), 1.02 (t, J = 7.41 Hz, 3 H).
111		+APCI (M+H) 491.6; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 7.77 (d, J = 8.91 Hz, 1 H), 7.63 – 7.64 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 8.13 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.20, 1.56 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 5.05 – 5.10 (m, 1 H), 4.03 – 4.13 (m, 1 H), 3.70 – 3.73 (m, 2 H), 3.63 (t, 2 H), 3.43 – 3.61 (m, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 2.84 (s, 2 H), 1.66 – 1.93 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H).

112		+APCI (M+H) 461.5; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 7.79 (d, J = 8.82 Hz, 1 H), 7.62 – 7.63 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 8.21 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.19 Hz, 1.57 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 8.81 Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.67 – 4.71 (m, 1 H), 4.00 – 4.15 (m, 1 H), 3.44 – 3.59 (m, 5 H), 2.84 (s, 2 H), 1.64 – 1.94 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H), 1.29 (t, J = 7.22 Hz, 3 H).
113		+ESI (M+H) 489.3; HPLC 滯留時間 1.8 分鐘 (方法 A)

下表 4 中所列之化合物類係使用類似於上述用於合成實例 1-3 的化合物類之步驟、使用商業上可得、使用此項技術中眾所周知的製備而製得或以類似於上述其他中間物類之路徑的方式製得之適當起始原料製備。下列化合物類初步分離成游離鹼且可轉化成用於測試之醫藥上可接受的鹽。



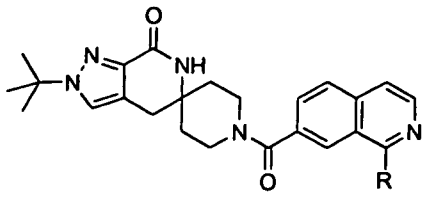
實例	R ₁	R ₂	分析數據
114	tBu ^a		+ESI (M+H) 461.2; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 7.68 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 4.85 (br. s., 1 H), 4.26 (br. s., 1 H), 2.64 - 2.78 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.74 - 2.36 (m, 8 H), 1.59 (s, 9 H).

a = 術語“tBu”用於指定三級丁基基團

下表 5 中所列之化合物類係使用類似於上述合成實例 103 之步驟、使用商業上可得、使用此項技術中眾所周知

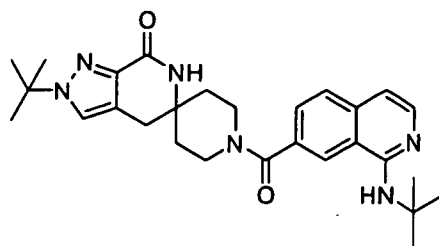
的製備而製得或以類似於上述其他中間物類之路徑的方式製得之適當起始原料製備。下列化合物類初步分離成游離鹼且可轉化成用於測試之醫藥上可接受的鹽。

表 5

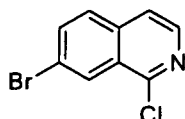


實例	R	分析數據
115		+ESI (M+H) 473.3; HPLC 滯留時間 2.01 分鐘 (方法 A).
116		+ESI (M+H) 475.3; HPLC 滯留時間 2.06 分鐘 (方法 A)
117		+ESI (M+H) 475.3; HPLC 滯留時間 1.99 分鐘 (方法 A)
118		+ESI (M+H) 487.3; HPLC 滯留時間 2.12 分鐘 (方法 A)
119		+ESI (M+H) 475.3; HPLC 滯留時間 2.08 分鐘 (方法 A)
120		+ESI (M+H) 491.3; HPLC 滯留時間 1.99 分鐘 (方法 A)
121		+ESI (M+H) 461.2; HPLC 滯留時間 1.98 分鐘 (方法 A)
122		+ESI (M+H) 489.3; HPLC 滯留時間 1.85 分鐘 (方法 A)

實例 123：2'--(三級丁基)-1-(1-(三級丁胺基)異喹啉-7-羰基)-4',6'-二氫螺〔哌啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'(2'H)-酮



步驟 1：1-氯異喹啉-7-甲酸



將 $n\text{-BuLi}$ (3.96 毫升, 9.9 毫莫耳, 在己烷類中之 2.5M) 加至 7-溴-1-氯異喹啉 (2.000 克, 8.247 毫莫耳) 在 THF (12 毫升) 及二乙基醚 (12 毫升) 中之冷卻至 -78°C 的懸浮液。攪拌五分鐘及然後用針通入一氧化碳同時排氣大約一分鐘。將反應混合物加熱至 0°C 及添加 15 毫升的 1N 氫氧化鈉水溶液。將混合物用二乙基醚稀釋, 攪拌 18 小時。將有機及水層分離並用 1N 氫氧化鈉水溶液及水洗滌有機物。合併水性部分且用 1N 鹽酸水溶液酸化至 pH 4。藉由過濾收集所產生之固體並乾燥以產生標題化合物 (1.252 克, 73%)。+ESI (M+H) 208.1 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.58 (br. s., 1H) 8.86 (m, 1H) 8.43 (d, $J=5.67\text{Hz}$, 1H) 8.33 (dd, $J=8.61, 1.57\text{Hz}$, 1H) 8.19 (d, $J=8.41\text{Hz}$, 1H) 8.01 (dd, 1H)。

步驟 2：2'- (三級丁基) -1- (1- (三級丁胺基) 異喹啉-7-羰基) -4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) -酮

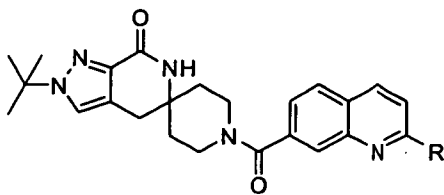
將三級丁胺（0.254 毫升，2.41 毫莫耳）加至 1-氯異喹啉-7-甲酸（100 毫克，0.482 毫莫耳）、RuPhos（6.5 毫克，0.014 毫莫耳）、BrettPhos（11.2 毫克，0.014 毫莫耳）及三級丁醇鈉（70.2 毫克，0.723 毫莫耳）在二噁烷（0.5 毫升）中的懸浮液。密封容器及將混合物加熱至 110°C 並攪拌過夜。將反應冷卻至室溫及添加雙三甲矽基醯胺鋰（0.136 毫升，0.723 毫莫耳）。將反應混合物加熱至 110°C 且留置攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫及通過矽藻土過濾並用甲醇沖洗。在減壓下濃縮濾液及添加 1N 氫氧化鈉水溶液（1 毫升）。分溶在乙酸乙酯及水和 1N 氫氧化鈉水溶液的混合物之間。分離該等層並將水層酸化至 pH 4。將水層萃取於乙酸乙酯中。將萃取物經過硫酸鎂乾燥，過濾和在減壓下濃縮以獲得 1-（三級丁胺基）異喹啉-7-甲酸。

將三乙胺（0.07 毫升，0.50 毫莫耳）加至 1-（三級丁胺基）異喹啉-7-甲酸（24.7 毫克，0.101 毫莫耳）及 2'-三級丁基-4',6'-二氫螺〔吡啶-4,5'-吡啶並〔3,4-c〕吡啶〕-7'（2'H）-酮鹽酸鹽（33.9 毫克，0.101 毫莫耳）在 N,N-二甲基甲醯胺中（1 毫升）的懸浮液。將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。然後添加 1-丙烷磷酸環酐（0.07 毫升，0.12 毫莫耳，在乙酸乙酯中之 50% 溶液）及將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下除去 N,N-二甲基甲醯胺及藉由逆向 HPLC 純化殘餘物以產生 2'-（三級丁基）-1-（1-（三級丁胺基）異喹啉-7-羰基）-4',6'-二氫螺

[哌啶 -4,5'-吡啶並 [3,4-c] 吡啶] -7' (2'H) -酮 (6.1 毫克 , 24%) 。 +ESI (m+H) 489.3 ; HPLC 滯留時間 2.94 分鐘 (方法 B) 。

下表 6 中所列之化合物類係使用類似於上述用於合成實例 1-3 的化合物類之步驟、使用商業上可得、使用此項技術中眾所周知的製備而製得或以類似於上述其他中間物類之路徑的方式製得之適當起始原料製備。下列化合物類初步分離成游離鹼且可轉化成用於測試之醫藥上可接受的鹽。

表 6



實例	R	分析數據
124		+ESI (M+H) 515.3; HPLC 滯留時間 2.08 分鐘 (方法 A)
125		+ESI (M+H) 511.3; HPLC 滯留時間 2.10 分鐘 (方法 A)

藥理數據

生物實驗計劃

本發明化合物類於治療動物 (特別是哺乳動物 (例如 , 人)) 疾病 (諸如本文中所詳述者) 之利用性可以一般技術人士習知的分析 (包括下述試管內和活體內分析) 證明其活性。該等分析也提供藉以本發明化合物之活性可

與其他已知化合物類之活性相比較的方法。

ACC1 和 ACC2 之活性的直接抑制

本發明化合物之 ACC 抑制活性係以根據標準步驟之方法證明。例如使用重組人類 ACC1 (rhACC1) 和重組人類 ACC2 (rhACC2) 之製劑測定式 (1) 化合物之 ACC 活性的直接抑制。可使用於分析中的重組人類 ACC1 和 ACC2 之代表序列分別地以 SEQ 識別碼 1 和 SEQ 識別碼 2 顯示。

[1] rhACC1 的製備。將二升的用包含全長人類 ACC1 cDNA 之重組桿狀病毒感染的 SF9 細胞懸浮在冰冷卻之細胞溶解緩衝液 (25 mM Tris , pH 7.5 ; 150 mM NaCl ; 10% 甘油 ; 5 mM 咪唑 (EMD Bioscience ; Gibbstown , NJ) ; 2 mM TCEP (BioVectra ; Charlottetown , 加拿大) ; Benzonase 核酸酶 (10000U/100 克細胞漿 ; Novagen ; Madison , WI) ; 無 EDTA-蛋白酶抑制劑混合物 (cocktail) (1 錠/50 毫升 ; Roche Diagnostics ; Mannheim , 德國) 中。藉由 3 週期的冷凍 - 解凍將細胞溶解且以 40,000Xg 離心 40 分鐘 (4°C) 。將上清液直接裝入 HisTrap FF 粗製管柱 (GE Healthcare ; Piscataway , NJ) 中並用咪唑梯度多至 0.5M 溶析經 20 管柱體積 (CV) 。收集包含 ACC1 之部分且用 25 mM Tris 、 pH 7.5 、 2mM TCEP 、 10%甘油稀釋 1 : 5 且直接裝入 CaptoQ (GE Healthcare) 管柱且用 NaCl 梯度最

多至 1M 溶析經 20 CV's。藉由用 λ 磷酸酯酶 (100U/10 μ M 目標蛋白質; New England Biolabs; Beverly, MA) 在 4°C 下培養 14 小時, 從經純化之 ACC1 除去磷酸酯基; 添加岡田酸 (okadaic acid) (1 μ M 最終濃度; Roche Diagnostics) 以抑制磷酸酯酶。藉由在 4°C 下透析 6 小時將經純化之 ACC1 交換於 25 mM Tris, pH 7.5, 2mM TCEP、10%甘油、0.5 M NaCl 中。製備等分試樣且冷凍於 -80°C。

[2] rhACC1 抑制之測量。hACC1 係在使用 Transcreener ADP 檢測 FP 分析套組 (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) 之 Costar #3676 (Costar, Cambridge, MA) 384-孔板中使用用於 50 μ M ATP 反應之製造者所推薦的條件分析。分析之最終條件為 50 mM HEPES、pH 7.2、10 mM MgCl₂、7.5 mM 檸檬酸三鉀、2 mM DTT, 0.1 毫克/毫升 BSA、30 μ M 乙醯輔酶 A、50 μ M ATP 和 10 mM KHCO₃。通常, 10 微升反應係在 25°C 下進行 120 分鐘, 並添加 10 微升 Transcreener 停止與檢測緩衝劑且將組合物在室溫下另培養 1 小時。數據在使用 620 激發 Cy5 FP 一般雙鏡、620 激發 Cy5 FP 濾器、688 發射 (S) 和 688 (P) 發射濾器之 Envision 螢光讀計 (PerkinElmer) 上獲得。

[3] rhACC2 的製備。人類 ACC2 抑制係使用經純化重組人類 ACC2 (hrACC2) 測量。簡單地說, 從劍橋生物科技有限公司 (Cambridge Bioscience Limited) 購得

ACC2 之全長 Cytomax 殖株且定序和次選殖到 PCDNA5 FRT TO-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中。藉由四環黴素誘導將 ACC2 表現於在 CHO 細胞中並收獲於 5 升之具有麩醯胺、生物素、潮黴素和殺稻瘟素 (blasticidin) 之 DMEM/F12 與 1 微克/毫升四環黴素中 (Invitrogen, Carlsbad, CA)。然後將包含 ACC2 之培養基施用於 Softlink Soft Release Avidin 管柱 (Promega, Madison, Wisconsin) 並用 5 mM 生物素溶析。溶析 4 毫克之 ACC2，於 0.05 毫克/毫升之濃度 (以 A280 測定)，具 95% 之評估純度 (以 A280 測定)。在 50 mM Tris、200 mM NaCl、4 mM DTT、2mM EDTA 和 5% 甘油中透析經純化之 ACC2。將收集之蛋白質冷凍和儲存於 -80°C，且融解時活性沒有損失。對於 ACC2 活性之測量和 ACC2 抑制之評估，將測試化合物類溶解在 DMSO 中並以具有 1% 之最終 DMSO 濃度的 5x 備料 (stock) 加至 rhACC2 酵素。

[4] 人類 ACC2 抑制之測量。hACC2 係在使用 Transcreener ADP 檢測 FP 分析套組 (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) 之 Costar #3676 (Costar, Cambridge, MA) 384-孔板中使用用於 50 μ M ATP 反應之製造者所推薦的條件分析。分析之最終條件為 50 mM HEPES、pH 7.2、5 mM $MgCl_2$ 、5 mM 檸檬酸三鉀、2mM DTT，0.1 毫克/毫升 BSA、30 μ M 乙醯-輔酶 A、50 μ M ATP 和 8 mM $KHCO_3$ 。通常，10 微升反應係在 25°C 下進

行 50 分鐘，並添加 10 微升 Transcreener 停止與檢測緩衝劑並將組合物在室溫下另培養 1 小時。數據在使用 620 激發 Cy5 FP 一般雙鏡、620 激發 Cy5 FP 濾器、688 發射 (S) 和 688 (P) 發射濾器之 Envision 螢光讀計 (PerkinElmer) 上獲得。

關於上述實例中所例示之式 (I) 化合物類，使用上述重組 hACC1 和重組 hACC2 Transcreener 分析之結果係概述在下表中。

實例	hACC1 IC50 (nM)	n	hACC2 IC50 (nM)	n
1	417	3	312	3
2	24.2	8	19	8
3	3920	3	2280	3
4	43	6	38	6
5	227	4	174	4
6	269	3	305	3
7	62	3	47	3
8	27	3	18	3
9	648	3	560	3
10	403	3	498	3
11	88	3	72	3
12	35	3	37	3
13	2040	3	1550	3
14	131	3	91	3
15	251	3	143	3
16	118	3	90	3
17	72	3	31	3
18	657	3	719	3
19	1480	4	2010	4
20	336	3	299	3
21	619	3	341	3
22	1250	3	843	3
23	621	3	520	3
24	688	3	320	3
25	259	3	137	3
26	121	3	60	3
27	296	3	132	3
28	158	4	56	4
29	33	3	9.2	3
30	98	3	30	3
31	179	3	96	3
32	154	3	56	3
33	523	3	108	3

34	116	3	50	3
35	487	3	91	3
36	67	3	28	3
37	302	3	127	3
38	364	3	107	3
39	329	4	97	4
40	656	4	177	4
41	164	3	67	3
42	68	3	29	3
43	29	4	11	4
44	26	3	10	3
45	6.6	7	2.1	7
46	36	3	5.3	3
47	21	7	2.7	7
48	30	3	9.2	3
49	8.5	3	3.8	3
50	30	3	7.5	3
51	15	3	4.4	3
52	88	3	17	3
53	47	3	13	3
54	21	3	5.1	3
55	14	4	2.6	4
56	7.4	3	1.9	3
57	50	3	13	3
58	149	3	12	3
59	123	3	14	3
60	43	3	14	3
61	94	3	13	3
62	8.4	3	2.1	3
63	160	3	28	3
64	23	4	4.0	4
65	256	3	56	3
66	17	3	2.4	3
67	1340	3	311	3
68	221	3	68	3
69	185	3	28	3
70	5.8	3	2.4	3

71	20	4	5.2	4
72	28	4	5.9	4
73	48	4	5.5	4
74	18	3	3.2	3
75	79	3	11	3
76	5.6	5	1.7	5
77	80	3	8.4	3
78	155	3	34	3
79	216	3	18	3
80	78	3	21	3
81	46	3	5.3	3
82	21	3	6.4	3
83	163	3	19	3
84	194	3	33	3
85	27	3	5.9	3
86	18	3	4.1	3
87	17	3	2.1	3
88	19	4	4.2	4
89	343	3	44	3
90	209	3	31	3
91	240	3	51	3
92	244	3	55	3
93	65	3	8.6	3
94	130	3	23	3
95	105	3	9.2	3
96	62	3	7.1	3
97	219	3	45	3
98				
99	23	1	5.6	1
100	62	3	21	3
101	160	3	26	3
102	78	3	12	3
103	73	4	8.9	4
104	89	3	16	3
105	7.4	3	1.5	3
106	7.5	3	2.6	3
107	6.1	3	2.2	3

108	15	3	2.4	3
109	3.4	3	1.0	3
110	5.6	3	1.1	3
111	27	3	3.3	3
112	8.9	3	1.8	3
113	507	3	44	3
114	4820	3	612	3
115	29	4	2.9	4
116	20	4	4.7	4
117	332	4	54	4
118	17	4	2.7	4
119	24	4	2.5	4
120	47	4	6.1	4
121	17	4	2.7	4
122	494	4	77	4
123	78	1	6.3	1
124	6.5	3	1.72	3
125	9.0	3	1.7	3

“n”用以指定操作次數

序列表 1 提供可使用於 Transcreener 試管內分析之重組人類 ACC1 之序列（SEQ.識別碼 1）。

序列表 2 提供可使用於 Transcreener 試管內分析之重組人類 ACC2 之序列（SEQ.識別碼 2）。

實驗動物的 ACC 抑制之急性活體內評估

本發明化合物類之 ACC 抑制活性係可藉由評估其減少來自治療動物之肝臟和肌肉組織中的丙二醯基-輔酶 A 含量之能力而活體內確定。

實驗動物中的丙二醯基-輔酶 A 生產抑制之測量可使用下列方法測定。

在此方法中，在研究之前將維持於任意採食標準飼料

和水的雄 Sprague-Dawley 大鼠 (225-275 克) 隨機化。在實驗開始之前使動物餵食或禁食 18 小時。二小時進入光週期，將動物口服劑量 5 毫升/公斤之體積，(0.5% 甲基纖維素；媒液) 或適當化合物 (製備於媒液中)。包括餵食媒液對照組以測定基線組織丙二醯基-輔酶 A 含量，而包括禁食動物以測定禁食對丙二醯基-輔酶 A 含量之影響。投予化合物一小時之後，以 CO₂ 使動物窒息且移除組織。明確地說，藉由心臟穿刺收集血液且放進包含 EDTA (BD Biosciences, NJ) 之 BD Microtainer 管中，混合並放在冰上。將血漿用於測定藥物暴露。移出肝臟和四頭肌，立刻凍結夾緊，包裝在箔紙中並儲存在液態氮中。

在液態 N₂ 下將組織粉末化以確定取樣之均勻性。在 FastPrep FP120 (Thermo Scientific, 速度=5.5; 經 45 秒) 中用 5 體積 10% 三羧酸在 Lysing Matrix A (MP Biomedicals, PN 6910) 中從組織 (150-200 毫克) 萃取丙二醯基-輔酶 A。以 15000xg 離心 30 分鐘 (Eppendorf Centrifuge 5402) 之後從細胞碎屑移出包含丙二醯基-輔酶 A 之上清液。將樣品穩定冷凍在 -80°C 直到分析完成。

肝臟和肌肉組織中之丙二醯基輔酶 A 含量的分析可使用下列方法評估。

該方法利用下列材料：丙二醯基-輔酶 A 四鋰鹽和丙二醯基 -¹³C₃- 輔酶 A 三鋰鹽，其購自 Isotec (Miamisburg, OH, USA)、過氯酸鈉 (Sigma, 目錄號 410241)、三氯乙酸 (ACROS, 目錄號 42145)、磷酸

(J.T. Baker , 目錄號 0260-01) 、 甲酸銨 (Fluka , 目錄號 17843) 、 甲醇 (HPLC 等級 , J.T. Baker , 目錄號 9093-33) 和水 (HPLC 等級 , J.T. Baker , 4218-03) 用來製造所需的移動相。Strata-X 線上固相萃接管柱 , 25 微米 , 20 毫米 x 2.0 毫米 I.D (目錄號 00M-S033-B0-CB) 係得自 Phenomenex (Torrance , CA , USA) 。 SunFire C18 逆相管柱 , 3.5 微米 , 100 毫米 x 3.0 毫米 I.D. (目錄號 186002543) 購自 Waters 公司 (Milford , MA , USA) 。

此方法可利用下列設備進行。使用 Agilent 1100 二元泵、Agilent 1100 四元泵和二個 Valco Cheminert 6-通口二位置閥之二維層析。樣品係經由具有保持於 10℃ 之 Peltier 冷卻堆疊和 20 微升取樣回路之 LEAP HTC PAL 自動取樣器引入。用於自動取樣器之針洗液為用於洗滌 1 的 10% 三氯乙酸之水溶液 (w/v) 和用於洗滌 2 的 90 : 10 甲醇 : 水。分析型管柱 (Sunfire) 使用 MicroTech Scientific Micro-LC 管柱烘箱維持在 35℃。溶析液係在具有渦輪離子噴霧之 ABI Sciex API3000 三重四極子質譜儀上分析。

二維層析係使用線上固相萃取和逆相層析之清楚梯度溶析條件平行實施。方法的一般設計為致使第一維被利用於樣品清除和感興趣之分析物的擷取，接著用於來自第一維之溶析簡單結合在第二維上的二個維度。隨後不結合該等維度以允許來自用於定量之第二維的分析物之梯度溶析而同時地按順序製備用於下個樣品之第一維。當二維簡單結合時，在第一維中移動相之流動與在第二維上之分析物

溶析逆向，允許最佳的峰寬、峰形和溶析時間。

HPLC 系統之第一維利用 Phenomenex strata-X 線上固相萃取管柱和移動相由溶劑 A 之 100 mM 過氯酸鈉/0.1% (v/v) 磷酸和溶劑 B 之甲醇組成。

HPLC 系統之第二維利用 Waters SunFire C18 逆相管柱和移動相由溶劑 A 之 100 mM 甲酸銨和溶劑 B 之甲醇組成。梯度的開始條件維持 2 分鐘和此時間期間將分析物轉移到分析管柱。重要的是開始條件於足夠強度以從線上 SPE 管柱溶析分析物而將其保持在分析性的。然後，在洗滌和再平衡步驟之前於 4.5 分鐘內將梯度線性增加至 74.5%A。

質譜法當與 HPLC 相結合時可為一種用於以複雜矩陣 (complex matrices) 定量測定但仍受到干擾和抑制的分析物之高選擇性但敏感的方法。藉由結合二維 HPLC 與質譜儀，這些干擾被顯著減少。此外，藉由利用三重四極子質量光譜儀之多重反應監測 (MRM) 特徵，信號雜訊比被顯著改良。

對於此分析，質譜儀以 2250V 具 TurboIonSpray 電壓的正離子模式操作。將霧化氣體加熱至 450°C。將去簇電位 (DP)、聚焦電位 (FP) 和碰撞能量 (CE) 分別地設定於 60、340 和 42 V。四極子 1 (Q1) 解析度調至單位解析度且四極子 3 (Q3) 設定於低。CAD 氣設定於 8。監測之 MRM 轉變，對於丙二醯基輔酶 A 為：854.1→347.0 m/z (L. Gao 等人 (2007) J. Chromatogr. B 853, 303-

313) ; 和對於丙二醯基- $^{13}\text{C}_3$ -輔酶 A 爲 : 857.1→350.0 m/z 與 200 ms 之駐留時間。接近分析物之預期溶析時間將溶析液轉移到質譜儀, 不然將其轉移至廢料以幫助保護來源和改良使用儀器的耐久性。使用分析家軟體 (Applied Biosystems) 將所產生之層析圖積分。從三氯乙酸之 10% 水溶液製得之標準曲線計算丙二醯基輔酶 A 之組織濃度。

將包含用於定量組織萃取物中之丙二醯基-輔酶 A 之標準曲線的樣品係製備於 10% (w/v) 三氯乙酸 (TCA) 中且範圍從 0.01 至 1 皮莫耳/微升。將丙二醯基- $^{13}\text{C}_3$ -輔酶 A (0.4 皮莫耳/微升之最後濃度) 加至各標準曲線成份且樣品作為內標準物。

製備六個分析內品質對照組; 三個從禁食動物製備之集中萃取物和三個從餵食動物製造之集中萃取物。這些以獨立樣品摻入 0、0.1 或 0.3 皮莫耳/微升 ^{12}C -丙二醯基-輔酶 A 以及丙二醯基- $^{13}\text{C}_3$ -輔酶 A (0.4 皮莫耳/微升) 進行。各分析內品質對照組包含 85% 之組織萃取物水溶液及以內標準物 (0.4 皮莫耳/微升) 和 ^{12}C -丙二醯基-輔酶 A 貢獻之殘留部分。分析內對照組包括在各操作中; 它們由四頭肌 (quadriceps) 之一禁食和一餵食集中樣品及/或肝臟之一禁食和一餵食集中樣品所組成。所有該等對照組摻入丙二醯基- $^{13}\text{C}_3$ -輔酶 A (0.4 皮莫耳/微升)。

在此申請案中所所列舉之所有刊物 (包括但不限制於頒發專利、專利申請案、及期刊文章) 各以其全文引用之方式合併於本文中。

雖然本發明已參考所揭示之實施態樣說明於上，但熟習該項技術者將易於了解：所詳述之具體試驗只用於說明本發明。應了解可在不偏離發明的精神下進行各種修改。因此，本發明只受限於下列申請專利範圍。

序 列 表

<110> 輝瑞股份有限公司(Pfizer Inc.)
<120> N1/N2-內醯胺乙醯輔酶A羧酶抑制劑類
<140>
<141> 2011-10-26
<150> US 61/531,744
<151> 2011-09-07
<150> US 61/408,127
<151> 2010-10-29
<160> 2
<170> PatentIn 版本 3.5
<210> 1
<211> 2356
<212> PRT
<213> 人
<400> 1

Met Ala His His His His His Asp Glu Val Asp Asp Glu Pro Ser
1 5 10 15
Pro Leu Ala Gln Pro Leu Glu Leu Asn Gln His Ser Arg Phe Ile Ile
20 25 30
Gly Ser Val Ser Glu Asp Asn Ser Glu Asp Glu Ile Ser Asn Leu Val
35 40 45
Lys Leu Asp Leu Leu Glu Lys Glu Gly Ser Leu Ser Pro Ala Ser Val
50 55 60
Gly Ser Asp Thr Leu Ser Asp Leu Gly Ile Ser Ser Leu Gln Asp Gly
65 70 75 80
Leu Ala Leu His Ile Arg Ser Ser Met Ser Gly Leu His Leu Val Lys
85 90 95
Gln Gly Arg Asp Arg Lys Lys Ile Asp Ser Gln Arg Asp Phe Thr Val
100 105 110
Ala Ser Pro Ala Glu Phe Val Thr Arg Phe Gly Gly Asn Lys Val Ile
115 120 125
Glu Lys Val Leu Ile Ala Asn Asn Gly Ile Ala Ala Val Lys Cys Met
130 135 140
Arg Ser Ile Arg Arg Trp Ser Tyr Glu Met Phe Arg Asn Glu Arg Ala
145 150 155 160
Ile Arg Phe Val Val Met Val Thr Pro Glu Asp Leu Lys Ala Asn Ala
165 170 175
Glu Tyr Ile Lys Met Ala Asp His Tyr Val Pro Val Pro Gly Gly Pro
180 185 190
Asn Asn Asn Asn Tyr Ala Asn Val Glu Leu Ile Leu Asp Ile Ala Lys
195 200 205

Arg Ile Pro Val Gln Ala Val Trp Ala Gly Trp Gly His Ala Ser Glu
210 215 220

Asn Pro Lys Leu Pro Glu Leu Leu Lys Asn Gly Ile Ala Phe Met
225 230 235 240

Gly Pro Pro Ser Gln Ala Met Trp Ala Leu Gly Asp Lys Ile Ala Ser
245 250 255

Ser Ile Val Ala Gln Thr Ala Gly Ile Pro Thr Leu Pro Trp Ser Gly
260 265 270

Ser Gly Leu Arg Val Asp Trp Gln Glu Asn Asp Phe Ser Lys Arg Ile
275 280 285

Leu Asn Val Pro Gln Glu Leu Tyr Glu Lys Gly Tyr Val Lys Asp Val
290 295 300

Asp Asp Gly Leu Gln Ala Ala Glu Glu Val Gly Tyr Pro Val Met Ile
305 310 315 320

Lys Ala Ser Glu Gly Gly Gly Gly Lys Gly Ile Arg Lys Val Asn Asn
325 330 335

Ala Asp Asp Phe Pro Asn Leu Phe Arg Gln Val Gln Ala Glu Val Pro
340 345 350

Gly Ser Pro Ile Phe Val Met Arg Leu Ala Lys Gln Ser Arg His Leu
355 360 365

Glu Val Gln Ile Leu Ala Asp Gln Tyr Gly Asn Ala Ile Ser Leu Phe
370 375 380

Gly Arg Asp Cys Ser Val Gln Arg Arg His Gln Lys Ile Ile Glu Glu
385 390 395 400

Ala Pro Ala Thr Ile Ala Thr Pro Ala Val Phe Glu His Met Glu Gln
405 410 415

Cys Ala Val Lys Leu Ala Lys Met Val Gly Tyr Val Ser Ala Gly Thr
420 425 430

Val Glu Tyr Leu Tyr Ser Gln Asp Gly Ser Phe Tyr Phe Leu Glu Leu
435 440 445

Asn Pro Arg Leu Gln Val Glu His Pro Cys Thr Glu Met Val Ala Asp
450 455 460

Val Asn Leu Pro Ala Ala Gln Leu Gln Ile Ala Met Gly Ile Pro Leu
465 470 475 480

Tyr Arg Ile Lys Asp Ile Arg Met Met Tyr Gly Val Ser Pro Trp Gly
485 490 495

Asp Ser Pro Ile Asp Phe Glu Asp Ser Ala His Val Pro Cys Pro Arg
500 505 510

Gly His Val Ile Ala Ala Arg Ile Thr Ser Glu Asn Pro Asp Glu Gly
515 520 525

Phe Lys Pro Ser Ser Gly Thr Val Gln Glu Leu Asn Phe Arg Ser Asn
530 535 540

Lys Asn Val Trp Gly Tyr Phe Ser Val Ala Ala Ala Gly Gly Leu His
545 550 555 560

Glu Phe Ala Asp Ser Gln Phe Gly His Cys Phe Ser Trp Gly Glu Asn
565 570 575

Arg Glu Glu Ala Ile Ser Asn Met Val Val Ala Leu Lys Glu Leu Ser
580 585 590

Ile Arg Gly Asp Phe Arg Thr Thr Val Glu Tyr Leu Ile Lys Leu Leu
595 600 605

Glu Thr Glu Ser Phe Gln Met Asn Arg Ile Asp Thr Gly Trp Leu Asp
610 615 620

Arg Leu Ile Ala Glu Lys Val Gln Ala Glu Arg Pro Asp Thr Met Leu
625 630 635 640

Gly Val Val Cys Gly Ala Leu His Val Ala Asp Val Ser Leu Arg Asn
645 650 655

Ser Val Ser Asn Phe Leu His Ser Leu Glu Arg Gly Gln Val Leu Pro
660 665 670

Ala His Thr Leu Leu Asn Thr Val Asp Val Glu Leu Ile Tyr Glu Gly
675 680 685

Val Lys Tyr Val Leu Lys Val Thr Arg Gln Ser Pro Asn Ser Tyr Val
690 695 700

Val Ile Met Asn Gly Ser Cys Val Glu Val Asp Val His Arg Leu Ser
705 710 715 720

Asp Gly Gly Leu Leu Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Tyr Thr Thr Tyr
725 730 735

Met Lys Glu Glu Val Asp Arg Tyr Arg Ile Thr Ile Gly Asn Lys Thr
740 745 750

Cys Val Phe Glu Lys Glu Asn Asp Pro Ser Val Met Arg Ser Pro Ser
755 760 765

Ala Gly Lys Leu Ile Gln Tyr Ile Val Glu Asp Gly Gly His Val Phe
770 775 780

Ala Gly Gln Cys Tyr Ala Glu Ile Glu Val Met Lys Met Val Met Thr
785 790 795 800

Leu Thr Ala Val Glu Ser Gly Cys Ile His Tyr Val Lys Arg Pro Gly
805 810 815

Ala Ala Leu Asp Pro Gly Cys Val Leu Ala Lys Met Gln Leu Asp Asn
820 825 830

Pro Ser Lys Val Gln Gln Ala Glu Leu His Thr Gly Ser Leu Pro Arg
835 840 845

Ile Gln Ser Thr Ala Leu Arg Gly Glu Lys Leu His Arg Val Phe His
850 855 860

Tyr Val Leu Asp Asn Leu Val Asn Val Met Asn Gly Tyr Cys Leu Pro
865 870 875 880

Asp Pro Phe Phe Ser Ser Lys Val Lys Asp Trp Val Glu Arg Leu Met
885 890 895

Lys Thr Leu Arg Asp Pro Ser Leu Pro Leu Leu Glu Leu Gln Asp Ile
900 905 910

Met Thr Ser Val Ser Gly Arg Ile Pro Pro Asn Val Glu Lys Ser Ile
915 920 925

Lys Lys Glu Met Ala Gln Tyr Ala Ser Asn Ile Thr Ser Val Leu Cys
930 935 940

Gln Phe Pro Ser Gln Gln Ile Ala Asn Ile Leu Asp Ser His Ala Ala
945 950 955 960

Thr Leu Asn Arg Lys Ser Glu Arg Glu Val Phe Phe Met Asn Thr Gln
965 970 975

Ser Ile Val Gln Leu Val Gln Arg Tyr Arg Ser Gly Ile Arg Gly His
980 985 990

Met Lys Ala Val Val Met Asp Leu Leu Arg Gln Tyr Leu Arg Val Glu
995 1000 1005

Thr Gln Phe Gln Asn Gly His Tyr Asp Lys Cys Val Phe Ala Leu
1010 1015 1020

Arg Glu Glu Asn Lys Ser Asp Met Asn Thr Val Leu Asn Tyr Ile
1025 1030 1035

Phe Ser His Ala Gln Val Thr Lys Lys Asn Leu Leu Val Thr Met
1040 1045 1050

Leu Ile Asp Gln Leu Cys Gly Arg Asp Pro Thr Leu Thr Asp Glu
1055 1060 1065

Leu Leu Asn Ile Leu Thr Glu Leu Thr Gln Leu Ser Lys Thr Thr
1070 1075 1080

Asn Ala Lys Val Ala Leu Arg Ala Arg Gln Val Leu Ile Ala Ser
1085 1090 1095

His Leu Pro Ser Tyr Glu Leu Arg His Asn Gln Val Glu Ser Ile
1100 1105 1110

Phe Leu Ser Ala Ile Asp Met Tyr Gly His Gln Phe Cys Ile Glu
1115 1120 1125

Asn Leu Gln Lys Leu Ile Leu Ser Glu Thr Ser Ile Phe Asp Val
1130 1135 1140

Leu Pro Asn Phe Phe Tyr His Ser Asn Gln Val Val Arg Met Ala
1145 1150 1155

Ala Leu Glu Val Tyr Val Arg Arg Ala Tyr Ile Ala Tyr Glu Leu
1160 1165 1170

Asn Ser Val Gln His Arg Gln Leu Lys Asp Asn Thr Cys Val Val
1175 1180 1185

Glu Phe Gln Phe Met Leu Pro Thr Ser His Pro Asn Arg Gly Asn
1190 1195 1200

Ile Pro Thr Leu Asn Arg Met Ser Phe Ser Ser Asn Leu Asn His
1205 1210 1215

Tyr Gly Met Thr His Val Ala Ser Val Ser Asp Val Leu Leu Asp
1220 1225 1230

Asn Ser Phe Thr Pro Pro Cys Gln Arg Met Gly Gly Met Val Ser
1235 1240 1245

Phe Arg Thr Phe Glu Asp Phe Val Arg Ile Phe Asp Glu Val Met
1250 1255 1260

Gly Cys Phe Ser Asp Ser Pro Pro Gln Ser Pro Thr Phe Pro Glu
1265 1270 1275

Ala Gly His Thr Ser Leu Tyr Asp Glu Asp Lys Val Pro Arg Asp
1280 1285 1290

Glu Pro Ile His Ile Leu Asn Val Ala Ile Lys Thr Asp Cys Asp
1295 1300 1305

Ile Glu Asp Asp Arg Leu Ala Ala Met Phe Arg Glu Phe Thr Gln
1310 1315 1320

Gln Asn Lys Ala Thr Leu Val Asp His Gly Ile Arg Arg Leu Thr
1325 1330 1335

Phe Leu Val Ala Gln Lys Asp Phe Arg Lys Gln Val Asn Tyr Glu
1340 1345 1350

Val Asp Arg Arg Phe His Arg Glu Phe Pro Lys Phe Phe Thr Phe
1355 1360 1365

Arg Ala Arg Asp Lys Phe Glu Glu Asp Arg Ile Tyr Arg His Leu
1370 1375 1380

Glu Pro Ala Leu Ala Phe Gln Leu Glu Leu Asn Arg Met Arg Asn
1385 1390 1395

Phe Asp Leu Thr Ala Ile Pro Cys Ala Asn His Lys Met His Leu
1400 1405 1410

Tyr Leu Gly Ala Ala Lys Val Glu Val Gly Thr Glu Val Thr Asp
1415 1420 1425

Tyr Arg Phe Phe Val Arg Ala Ile Ile Arg His Ser Asp Leu Val
1430 1435 1440

Thr Lys Glu Ala Ser Phe Glu Tyr Leu Gln Asn Glu Gly Glu Arg
1445 1450 1455

Leu Leu Leu Glu Ala Met Asp Glu Leu Glu Val Ala Phe Asn Asn
1460 1465 1470

Thr Asn Val Arg Thr Asp Cys Asn His Ile Phe Leu Asn Phe Val
1475 1480 1485

Pro Thr Val Ile Met Asp Pro Ser Lys Ile Glu Glu Ser Val Arg
1490 1495 1500

Ser Met Val Met Arg Tyr Gly Ser Arg Leu Trp Lys Leu Arg Val
1505 1510 1515

Leu Gln Ala Glu Leu Lys Ile Asn Ile Arg Leu Thr Pro Thr Gly
1520 1525 1530

Lys Ala Ile Pro Ile Arg Leu Phe Leu Thr Asn Glu Ser Gly Tyr
1535 1540 1545

Tyr Leu Asp Ile Ser Leu Tyr Lys Glu Val Thr Asp Ser Arg Thr
1550 1555 1560

Ala Gln Ile Met Phe Gln Ala Tyr Gly Asp Lys Gln Gly Pro Leu
1565 1570 1575

His Gly Met Leu Ile Asn Thr Pro Tyr Val Thr Lys Asp Leu Leu
1580 1585 1590

Gln Ser Lys Arg Phe Gln Ala Gln Ser Leu Gly Thr Thr Tyr Ile
1595 1600 1605

Tyr Asp Ile Pro Glu Met Phe Arg Gln Ser Leu Ile Lys Leu Trp
1610 1615 1620

Glu Ser Met Ser Thr Gln Ala Phe Leu Pro Ser Pro Pro Leu Pro
1625 1630 1635

Ser Asp Met Leu Thr Tyr Thr Glu Leu Val Leu Asp Asp Gln Gly
1640 1645 1650

Gln Leu Val His Met Asn Arg Leu Pro Gly Gly Asn Glu Ile Gly
1655 1660 1665

Met Val Ala Trp Lys Met Thr Phe Lys Ser Pro Glu Tyr Pro Glu
1670 1675 1680

Gly Arg Asp Ile Ile Val Ile Gly Asn Asp Ile Thr Tyr Arg Ile
1685 1690 1695

Gly Ser Phe Gly Pro Gln Glu Asp Leu Leu Phe Leu Arg Ala Ser
1700 1705 1710

Glu Leu Ala Arg Ala Glu Gly Ile Pro Arg Ile Tyr Val Ser Ala
1715 1720 1725

Asn Ser Gly Ala Arg Ile Gly Leu Ala Glu Glu Ile Arg His Met
1730 1735 1740

Phe His Val Ala Trp Val Asp Pro Glu Asp Pro Tyr Lys Gly Tyr
1745 1750 1755

Arg Tyr Leu Tyr Leu Thr Pro Gln Asp Tyr Lys Arg Val Ser Ala
1760 1765 1770

Leu Asn Ser Val His Cys Glu His Val Glu Asp Glu Gly Glu Ser
1775 1780 1785

Arg Tyr Lys Ile Thr Asp Ile Ile Gly Lys Glu Glu Gly Ile Gly
1790 1795 1800

Pro Glu Asn Leu Arg Gly Ser Gly Met Ile Ala Gly Glu Ser Ser
1805 1810 1815

Leu Ala Tyr Asn Glu Ile Ile Thr Ile Ser Leu Val Thr Cys Arg
1820 1825 1830

Ala Ile Gly Ile Gly Ala Tyr Leu Val Arg Leu Gly Gln Arg Thr
1835 1840 1845

Ile Gln Val Glu Asn Ser His Leu Ile Leu Thr Gly Ala Gly Ala
1850 1855 1860

Leu Asn Lys Val Leu Gly Arg Glu Val Tyr Thr Ser Asn Asn Gln
1865 1870 1875

Leu Gly Gly Ile Gln Ile Met His Asn Asn Gly Val Thr His Cys
1880 1885 1890

Thr Val Cys Asp Asp Phe Glu Gly Val Phe Thr Val Leu His Trp
1895 1900 1905

Leu Ser Tyr Met Pro Lys Ser Val His Ser Ser Val Pro Leu Leu
1910 1915 1920

Asn Ser Lys Asp Pro Ile Asp Arg Ile Ile Glu Phe Val Pro Thr
1925 1930 1935

Lys Thr Pro Tyr Asp Pro Arg Trp Met Leu Ala Gly Arg Pro His
1940 1945 1950

Pro Thr Gln Lys Gly Gln Trp Leu Ser Gly Phe Phe Asp Tyr Gly
1955 1960 1965

Ser Phe 1970	Ser Glu Ile Met Gln 1975	Pro Trp Ala Gln Thr 1980	Val Val Val
Gly Arg 1985	Ala Arg Leu Gly Gly 1990	Ile Pro Val Gly Val 1995	Val Ala Val
Glu Thr 2000	Arg Thr Val Glu Leu 2005	Ser Ile Pro Ala Asp 2010	Pro Ala Asn
Leu Asp 2015	Ser Glu Ala Lys Ile 2020	Ile Gln Gln Ala Gly 2025	Gln Val Trp
Phe Pro 2030	Asp Ser Ala Phe Lys 2035	Thr Tyr Gln Ala Ile 2040	Lys Asp Phe
Asn Arg 2045	Glu Gly Leu Pro Leu 2050	Met Val Phe Ala Asn 2055	Trp Arg Gly
Phe Ser 2060	Gly Gly Met Lys Asp 2065	Met Tyr Asp Gln Val 2070	Leu Lys Phe
Gly Ala 2075	Tyr Ile Val Asp Gly 2080	Leu Arg Glu Cys Cys 2085	Gln Pro Val
Leu Val 2090	Tyr Ile Pro Pro Gln 2095	Ala Glu Leu Arg Gly 2100	Gly Ser Trp
Val Val 2105	Ile Asp Ser Ser Ile 2110	Asn Pro Arg His Met 2115	Glu Met Tyr
Ala Asp 2120	Arg Glu Ser Arg Gly 2125	Ser Val Leu Glu Pro 2130	Glu Gly Thr
Val Glu 2135	Ile Lys Phe Arg Arg 2140	Lys Asp Leu Val Lys 2145	Thr Met Arg
Arg Val 2150	Asp Pro Val Tyr Ile 2155	His Leu Ala Glu Arg 2160	Leu Gly Thr
Pro Glu 2165	Leu Ser Thr Ala Glu 2170	Arg Lys Glu Leu Glu 2175	Asn Lys Leu
Lys Glu 2180	Arg Glu Glu Phe Leu 2185	Ile Pro Ile Tyr His 2190	Gln Val Ala
Val Gln 2195	Phe Ala Asp Leu His 2200	Asp Thr Pro Gly Arg 2205	Met Gln Glu
Lys Gly 2210	Val Ile Ser Asp Ile 2215	Leu Asp Trp Lys Thr 2220	Ser Arg Thr
Phe Phe 2225	Tyr Trp Arg Leu Arg 2230	Arg Leu Leu Leu Glu 2235	Asp Leu Val
Lys Lys 2240	Lys Ile His Asn Ala 2245	Asn Pro Glu Leu Thr 2250	Asp Gly Gln

Ile Gln Ala Met Leu Arg Arg Trp Phe Val Glu Val Glu Gly Thr
2255 2260 2265

Val Lys Ala Tyr Val Trp Asp Asn Asn Lys Asp Leu Ala Glu Trp
2270 2275 2280

Leu Glu Lys Gln Leu Thr Glu Glu Asp Gly Val His Ser Val Ile
2285 2290 2295

Glu Glu Asn Ile Lys Cys Ile Ser Arg Asp Tyr Val Leu Lys Gln
2300 2305 2310

Ile Arg Ser Leu Val Gln Ala Asn Pro Glu Val Ala Met Asp Ser
2315 2320 2325

Ile Ile His Met Thr Gln His Ile Ser Pro Thr Gln Arg Ala Glu
2330 2335 2340

Val Ile Arg Ile Leu Ser Thr Met Asp Ser Pro Ser Thr
2345 2350 2355

<210> 2
<211> 2458
<212> PRT
<213> 人

<400> 2

Met Val Leu Leu Leu Cys Leu Ser Cys Leu Ile Phe Ser Cys Leu Thr
1 5 10 15

Phe Ser Trp Leu Lys Ile Trp Gly Lys Met Thr Asp Ser Lys Pro Ile
20 25 30

Thr Lys Ser Lys Ser Glu Ala Asn Leu Ile Pro Ser Gln Glu Pro Phe
35 40 45

Pro Ala Ser Asp Asn Ser Gly Glu Thr Pro Gln Arg Asn Gly Glu Gly
50 55 60

His Thr Leu Pro Lys Thr Pro Ser Gln Ala Glu Pro Ala Ser His Lys
65 70 75 80

Gly Pro Lys Asp Ala Gly Arg Arg Arg Asn Ser Leu Pro Pro Ser His
85 90 95

Gln Lys Pro Pro Arg Asn Pro Leu Ser Ser Ser Asp Ala Ala Pro Ser
100 105 110

Pro Glu Leu Gln Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly Leu Glu Ala Thr
115 120 125

Asp Thr Asn Gly Leu Ser Ser Ser Ala Arg Pro Gln Gly Gln Gln Ala
130 135 140

Gly Ser Pro Ser Lys Glu Asp Lys Lys Gln Ala Asn Ile Lys Arg Gln
145 150 155 160

Leu Met Thr Asn Phe Ile Leu Gly Ser Phe Asp Asp Tyr Ser Ser Asp
165 170 175

Glu Asp Ser Val Ala Gly Ser Ser Arg Glu Ser Thr Arg Lys Gly Ser
180 185 190

Arg Ala Ser Leu Gly Ala Leu Ser Leu Glu Ala Tyr Leu Thr Thr Gly
195 200 205

Glu Ala Glu Thr Arg Val Pro Thr Met Arg Pro Ser Met Ser Gly Leu
210 215 220

His Leu Val Lys Arg Gly Arg Glu His Lys Lys Leu Asp Leu His Arg
225 230 235 240

Asp Phe Thr Val Ala Ser Pro Ala Glu Phe Val Thr Arg Phe Gly Gly
245 250 255

Asp Arg Val Ile Glu Lys Val Leu Ile Ala Asn Asn Gly Ile Ala Ala
260 265 270

Val Lys Cys Met Arg Ser Ile Arg Arg Trp Ala Tyr Glu Met Phe Arg
275 280 285

Asn Glu Arg Ala Ile Arg Phe Val Val Met Val Thr Pro Glu Asp Leu
290 295 300

Lys Ala Asn Ala Glu Tyr Ile Lys Met Ala Asp His Tyr Val Pro Val
305 310 315 320

Pro Gly Gly Pro Asn Asn Asn Asn Tyr Ala Asn Val Glu Leu Ile Val
325 330 335

Asp Ile Ala Lys Arg Ile Pro Val Gln Ala Val Trp Ala Gly Trp Gly
340 345 350

His Ala Ser Glu Asn Pro Lys Leu Pro Glu Leu Leu Cys Lys Asn Gly
355 360 365

Val Ala Phe Leu Gly Pro Pro Ser Glu Ala Met Trp Ala Leu Gly Asp
370 375 380

Lys Ile Ala Ser Thr Val Val Ala Gln Thr Leu Gln Val Pro Thr Leu
385 390 395 400

Pro Trp Ser Gly Ser Gly Leu Thr Val Glu Trp Thr Glu Asp Asp Leu
405 410 415

Gln Gln Gly Lys Arg Ile Ser Val Pro Glu Asp Val Tyr Asp Lys Gly
420 425 430

Cys Val Lys Asp Val Asp Glu Gly Leu Glu Ala Ala Glu Arg Ile Gly
435 440 445

Phe Pro Leu Met Ile Lys Ala Ser Glu Gly Gly Gly Gly Lys Gly Ile
450 455 460

Arg Lys Ala Glu Ser Ala Glu Asp Phe Pro Ile Leu Phe Arg Gln Val
465 470 475 480

Gln Ser Glu Ile Pro Gly Ser Pro Ile Phe Leu Met Lys Leu Ala Gln
485 490 495

His Ala Arg His Leu Glu Val Gln Ile Leu Ala Asp Gln Tyr Gly Asn
500 505 510

Ala Val Ser Leu Phe Gly Arg Asp Cys Ser Ile Gln Arg Arg His Gln
515 520 525

Lys Ile Val Glu Glu Ala Pro Ala Thr Ile Ala Pro Leu Ala Ile Phe
530 535 540

Glu Phe Met Glu Gln Cys Ala Ile Arg Leu Ala Lys Thr Val Gly Tyr
545 550 555 560

Val Ser Ala Gly Thr Val Glu Tyr Leu Tyr Ser Gln Asp Gly Ser Phe
565 570 575

His Phe Leu Glu Leu Asn Pro Arg Leu Gln Val Glu His Pro Cys Thr
580 585 590

Glu Met Ile Ala Asp Val Asn Leu Pro Ala Ala Gln Leu Gln Ile Ala
595 600 605

Met Gly Val Pro Leu His Arg Leu Lys Asp Ile Arg Leu Leu Tyr Gly
610 615 620

Glu Ser Pro Trp Gly Val Thr Pro Ile Ser Phe Glu Thr Pro Ser Asn
625 630 635 640

Pro Pro Leu Ala Arg Gly His Val Ile Ala Ala Arg Ile Thr Ser Glu
645 650 655

Asn Pro Asp Glu Gly Phe Lys Pro Ser Ser Gly Thr Val Gln Glu Leu
660 665 670

Asn Phe Arg Ser Ser Lys Asn Val Trp Gly Tyr Phe Ser Val Ala Ala
675 680 685

Thr Gly Gly Leu His Glu Phe Ala Asp Ser Gln Phe Gly His Cys Phe
690 695 700

Ser Trp Gly Glu Asn Arg Glu Glu Ala Ile Ser Asn Met Val Val Ala
705 710 715 720

Leu Lys Glu Leu Ser Ile Arg Gly Asp Phe Arg Thr Thr Val Glu Tyr
725 730 735

Leu Ile Asn Leu Leu Glu Thr Glu Ser Phe Gln Asn Asn Asp Ile Asp
740 745 750

Thr Gly Trp Leu Asp Tyr Leu Ile Ala Glu Lys Val Gln Ala Glu Lys
755 760 765

Pro Asp Ile Met Leu Gly Val Val Cys Gly Ala Leu Asn Val Ala Asp
770 775 780

Ala Met Phe Arg Thr Cys Met Thr Asp Phe Leu His Ser Leu Glu Arg
785 790 795 800

Gly Gln Val Leu Pro Ala Asp Ser Leu Leu Asn Leu Val Asp Val Glu
805 810 815

Leu Ile Tyr Gly Gly Val Lys Tyr Ile Leu Lys Val Ala Arg Gln Ser
820 825 830

Leu Thr Met Phe Val Leu Ile Met Asn Gly Cys His Ile Glu Ile Asp
835 840 845

Ala His Arg Leu Asn Asp Gly Gly Leu Leu Leu Ser Tyr Asn Gly Asn
850 855 860

Ser Tyr Thr Thr Tyr Met Lys Glu Glu Val Asp Ser Tyr Arg Ile Thr
865 870 875 880

Ile Gly Asn Lys Thr Cys Val Phe Glu Lys Glu Asn Asp Pro Thr Val
885 890 895

Leu Arg Ser Pro Ser Ala Gly Lys Leu Thr Gln Tyr Thr Val Glu Asp
900 905 910

Gly Gly His Val Glu Ala Gly Ser Ser Tyr Ala Glu Met Glu Val Met
915 920 925

Lys Met Ile Met Thr Leu Asn Val Gln Glu Arg Gly Arg Val Lys Tyr
930 935 940

Ile Lys Arg Pro Gly Ala Val Leu Glu Ala Gly Cys Val Val Ala Arg
945 950 955 960

Leu Glu Leu Asp Asp Pro Ser Lys Val His Pro Ala Glu Pro Phe Thr
965 970 975

Gly Glu Leu Pro Ala Gln Gln Thr Leu Pro Ile Leu Gly Glu Lys Leu
980 985 990

His Gln Val Phe His Ser Val Leu Glu Asn Leu Thr Asn Val Met Ser
995 1000 1005

Gly Phe Cys Leu Pro Glu Pro Val Phe Ser Ile Lys Leu Lys Glu
1010 1015 1020

Trp Val Gln Lys Leu Met Met Thr Leu Arg His Pro Ser Leu Pro
1025 1030 1035

Leu Leu Glu Leu Gln Glu Ile Met Thr Ser Val Ala Gly Arg Ile
1040 1045 1050

Pro Ala Pro Val Glu Lys Ser Val Arg Arg Val Met Ala Gln Tyr
1055 1060 1065

Ala Ser Asn Ile Thr Ser Val Leu Cys Gln Phe Pro Ser Gln Gln
1070 1075 1080

Ile Ala Thr Ile Leu Asp Cys His Ala Ala Thr Leu Gln Arg Lys
1085 1090 1095

Ala Asp Arg Glu Val Phe Phe Ile Asn Thr Gln Ser Ile Val Gln
1100 1105 1110

Leu Val Gln Arg Tyr Arg Ser Gly Ile Arg Gly Tyr Met Lys Thr
1115 1120 1125

Val Val Leu Asp Leu Leu Arg Arg Tyr Leu Arg Val Glu His His
1130 1135 1140

Phe Gln Gln Ala His Tyr Asp Lys Cys Val Ile Asn Leu Arg Glu
1145 1150 1155

Gln Phe Lys Pro Asp Met Ser Gln Val Leu Asp Cys Ile Phe Ser
1160 1165 1170

His Ala Gln Val Ala Lys Lys Asn Gln Leu Val Ile Met Leu Ile
1175 1180 1185

Asp Glu Leu Cys Gly Pro Asp Pro Ser Leu Ser Asp Glu Leu Ile
1190 1195 1200

Ser Ile Leu Asn Glu Leu Thr Gln Leu Ser Lys Ser Glu His Cys
1205 1210 1215

Lys Val Ala Leu Arg Ala Arg Gln Ile Leu Ile Ala Ser His Leu
1220 1225 1230

Pro Ser Tyr Glu Leu Arg His Asn Gln Val Glu Ser Ile Phe Leu
1235 1240 1245

Ser Ala Ile Asp Met Tyr Gly His Gln Phe Cys Pro Glu Asn Leu
1250 1255 1260

Lys Lys Leu Ile Leu Ser Glu Thr Thr Ile Phe Asp Val Leu Pro
1265 1270 1275

Thr Phe Phe Tyr His Ala Asn Lys Val Val Cys Met Ala Ser Leu
1280 1285 1290

Glu Val Tyr Val Arg Arg Gly Tyr Ile Ala Tyr Glu Leu Asn Ser
1295 1300 1305

Leu Gln His Arg Gln Leu Pro Asp Gly Thr Cys Val Val Glu Phe
1310 1315 1320

Gln Phe Met Leu Pro Ser Ser His Pro Asn Arg Met Thr Val Pro
1325 1330 1335

Ile Ser Ile Thr Asn Pro Asp Leu Leu Arg His Ser Thr Glu Leu
1340 1345 1350

Phe Met Asp Ser Gly Phe Ser Pro Leu Cys Gln Arg Met Gly Ala
1355 1360 1365

Met Val Ala Phe Arg Arg Phe Glu Asp Phe Thr Arg Asn Phe Asp
1370 1375 1380

Glu Val Ile Ser Cys Phe Ala Asn Val Pro Lys Asp Thr Pro Leu
1385 1390 1395

Phe Ser Glu Ala Arg Thr Ser Leu Tyr Ser Glu Asp Asp Cys Lys
1400 1405 1410

Ser Leu Arg Glu Glu Pro Ile His Ile Leu Asn Val Ser Ile Gln
1415 1420 1425

Cys Ala Asp His Leu Glu Asp Glu Ala Leu Val Pro Ile Leu Arg
1430 1435 1440

Thr Phe Val Gln Ser Lys Lys Asn Ile Leu Val Asp Tyr Gly Leu
1445 1450 1455

Arg Arg Ile Thr Phe Leu Ile Ala Gln Glu Lys Glu Phe Pro Lys
1460 1465 1470

Phe Phe Thr Phe Arg Ala Arg Asp Glu Phe Ala Glu Asp Arg Ile
1475 1480 1485

Tyr Arg His Leu Glu Pro Ala Leu Ala Phe Gln Leu Glu Leu Asn
1490 1495 1500

Arg Met Arg Asn Phe Asp Leu Thr Ala Val Pro Cys Ala Asn His
1505 1510 1515

Lys Met His Leu Tyr Leu Gly Ala Ala Lys Val Lys Glu Gly Val
1520 1525 1530

Glu Val Thr Asp His Arg Phe Phe Ile Arg Ala Ile Ile Arg His
1535 1540 1545

Ser Asp Leu Ile Thr Lys Glu Ala Ser Phe Glu Tyr Leu Gln Asn
1550 1555 1560

Glu Gly Glu Arg Leu Leu Leu Glu Ala Met Asp Glu Leu Glu Val
1565 1570 1575

Ala Phe Asn Asn Thr Ser Val Arg Thr Asp Cys Asn His Ile Phe
1580 1585 1590

Leu Asn Phe Val Pro Thr Val Ile Met Asp Pro Phe Lys Ile Glu
1595 1600 1605

Glu Ser Val Arg Tyr Met Val Met Arg Tyr Gly Ser Arg Leu Trp
1610 1615 1620

Lys Leu Arg Val Leu Gln Ala Glu Val Lys Ile Asn Ile Arg Gln
1625 1630 1635

Thr Thr Thr Gly Ser Ala Val Pro Ile Arg Leu Phe Ile Thr Asn
1640 1645 1650

Glu Ser Gly Tyr Tyr Leu Asp Ile Ser Leu Tyr Lys Glu Val Thr
1655 1660 1665

Asp Ser Arg Ser Gly Asn Ile Met Phe His Ser Phe Gly Asn Lys
1670 1675 1680

Gln Gly Pro Gln His Gly Met Leu Ile Asn Thr Pro Tyr Val Thr
1685 1690 1695

Lys Asp Leu Leu Gln Ala Lys Arg Phe Gln Ala Gln Thr Leu Gly
1700 1705 1710

Thr Thr Tyr Ile Tyr Asp Phe Pro Glu Met Phe Arg Gln Ala Leu
1715 1720 1725

Phe Lys Leu Trp Gly Ser Pro Asp Lys Tyr Pro Lys Asp Ile Leu
1730 1735 1740

Thr Tyr Thr Glu Leu Val Leu Asp Ser Gln Gly Gln Leu Val Glu
1745 1750 1755

Met Asn Arg Leu Pro Gly Gly Asn Glu Val Gly Met Val Ala Phe
1760 1765 1770

Lys Met Arg Phe Lys Thr Gln Glu Tyr Pro Glu Gly Arg Asp Val
1775 1780 1785

Ile Val Ile Gly Asn Asp Ile Thr Phe Arg Ile Gly Ser Phe Gly
1790 1795 1800

Pro Gly Glu Asp Leu Leu Tyr Leu Arg Ala Ser Glu Met Ala Arg
1805 1810 1815

Ala Glu Gly Ile Pro Lys Ile Tyr Val Ala Ala Asn Ser Gly Ala
1820 1825 1830

Arg Ile Gly Met Ala Glu Glu Ile Lys His Met Phe His Val Ala
1835 1840 1845

Trp Val Asp Pro Glu Asp Pro His Lys Gly Phe Lys Tyr Leu Tyr
1850 1855 1860

Leu Thr Pro Gln Asp Tyr Thr Arg Ile Ser Ser Leu Asn Ser Val
1865 1870 1875

His Cys Lys His Ile Glu Glu Gly Gly Glu Ser Arg Tyr Met Ile
1880 1885 1890

Thr Asp Ile Ile Gly Lys Asp Asp Gly Leu Gly Val Glu Asn Leu
1895 1900 1905

Arg Gly Ser Gly Met Ile Ala Gly Glu Ser Ser Leu Ala Tyr Glu
1910 1915 1920

Glu Ile Val Thr Ile Ser Leu Val Thr Cys Arg Ala Ile Gly Ile
1925 1930 1935

Gly Ala Tyr Leu Val Arg Leu Gly Gln Arg Val Ile Gln Val Glu
1940 1945 1950

Asn Ser His Ile Ile Leu Thr Gly Ala Ser Ala Leu Asn Lys Val
1955 1960 1965

Leu Gly Arg Glu Val Tyr Thr Ser Asn Asn Gln Leu Gly Gly Val
1970 1975 1980

Gln Ile Met His Tyr Asn Gly Val Ser His Ile Thr Val Pro Asp
1985 1990 1995

Asp Phe Glu Gly Val Tyr Thr Ile Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Met
2000 2005 2010

Pro Lys Asp Asn His Ser Pro Val Pro Ile Ile Thr Pro Thr Asp
2015 2020 2025

Pro Ile Asp Arg Glu Ile Glu Phe Leu Pro Ser Arg Ala Pro Tyr
2030 2035 2040

Asp Pro Arg Trp Met Leu Ala Gly Arg Pro His Pro Thr Leu Lys
2045 2050 2055

Gly Thr Trp Gln Ser Gly Phe Phe Asp His Gly Ser Phe Lys Glu
2060 2065 2070

Ile Met Ala Pro Trp Ala Gln Thr Val Val Thr Gly Arg Ala Arg
2075 2080 2085

Leu Gly Gly Ile Pro Val Gly Val Ile Ala Val Glu Thr Arg Thr
2090 2095 2100

Val Glu Val Ala Val Pro Ala Asp Pro Ala Asn Leu Asp Ser Glu
2105 2110 2115

Ala Lys Ile Ile Gln Gln Ala Gly Gln Val Trp Phe Pro Asp Ser
2120 2125 2130

Ala Tyr Lys Thr Ala Gln Ala Ile Lys Asp Phe Asn Arg Glu Lys
2135 2140 2145

Leu Pro Leu Met Ile Phe Ala Asn Trp Arg Gly Phe Ser Gly Gly
2150 2155 2160

Met Lys Asp Met Tyr Asp Gln Val Leu Lys Phe Gly Ala Tyr Ile
2165 2170 2175

Val Asp Gly Leu Arg Gln Tyr Lys Gln Pro Ile Leu Ile Tyr Ile
2180 2185 2190

Pro Pro Tyr Ala Glu Leu Arg Gly Gly Ser Trp Val Val Ile Asp
2195 2200 2205

Ala Thr Ile Asn Pro Leu Cys Ile Glu Met Tyr Ala Asp Lys Glu
2210 2215 2220

Ser Arg Gly Gly Val Leu Glu Pro Glu Gly Thr Val Glu Ile Lys
2225 2230 2235

Phe Arg Lys Lys Asp Leu Ile Lys Ser Met Arg Arg Ile Asp Pro
2240 2245 2250

Ala Tyr Lys Lys Leu Met Glu Gln Leu Gly Glu Pro Asp Leu Ser
2255 2260 2265

Asp Lys Asp Arg Lys Asp Leu Glu Gly Arg Leu Lys Ala Arg Glu
2270 2275 2280

Asp Leu Leu Leu Pro Ile Tyr His Gln Val Ala Val Gln Phe Ala
2285 2290 2295

Asp Phe His Asp Thr Pro Gly Arg Met Leu Glu Lys Gly Val Ile
2300 2305 2310

Ser Asp Ile Leu Glu Trp Lys Thr Ala Arg Thr Phe Leu Tyr Trp
2315 2320 2325

Arg Leu Arg Arg Leu Leu Leu Glu Asp Gln Val Lys Gln Glu Ile
2330 2335 2340

Leu Gln Ala Ser Gly Glu Leu Ser His Val His Ile Gln Ser Met
2345 2350 2355

Leu Arg Arg Trp Phe Val Glu Thr Glu Gly Ala Val Lys Ala Tyr
2360 2365 2370

Leu Trp Asp Asn Asn Gln Val Val Val Gln Trp Leu Glu Gln His
2375 2380 2385

Trp Gln Ala Gly Asp Gly Pro Arg Ser Thr Ile Arg Glu Asn Ile
2390 2395 2400

Thr Tyr Leu Lys His Asp Ser Val Leu Lys Thr Ile Arg Gly Leu
2405 2410 2415

Val Glu Glu Asn Pro Glu Val Ala Val Asp Cys Val Ile Tyr Leu
2420 2425 2430

Ser Gln His Ile Ser Pro Ala Glu Arg Ala Gln Val Val His Leu
2435 2440 2445

Leu Ser Thr Met Asp Ser Pro Ala Ser Thr
2450 2455

申請專利範圍

104年5月18日修正
劃線頁(本)

1. 1- (1-甲氧基異喹啉-7-羰基) -2'-三級丁基-4',6'-二氫螺 [哌啶-4,5'-吡唑並 [3,4-c] 吡啶] -7' (1'H) -酮 ;

或其醫藥上可接受的鹽。

2. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量的如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受的鹽及醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑。