



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：200938198

(43) 公開日：中華民國98(2009)年9月16日

(21) 申請案號：098104360

(22) 申請日：中華民國98(2009)年2月11日

(51) Int. Cl.:

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

(30) 優先權主張：2008/02/12

歐洲專利局

08151295.6

(71) 申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
德國

(72) 發明人：艾克哈德特 瑪夏斯 ECKHARDT, MATTHIAS；漢米爾頓 布萊德佛 S HAMILTON,
BRADFORD S.；欣梅爾斯巴齊 法蘭克 HIMMELSBACH, FRANK；彼德斯 史緹芬
PETERS, STEFAN

(72) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 286 頁

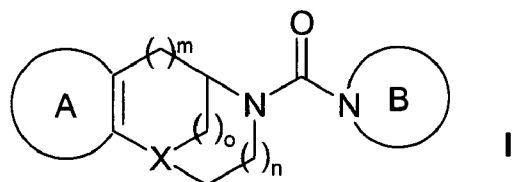
(54) 名稱

苯并嗎啡烷及相關架構化合物之脲衍生物，包含此等化合物之醫藥品及其用途

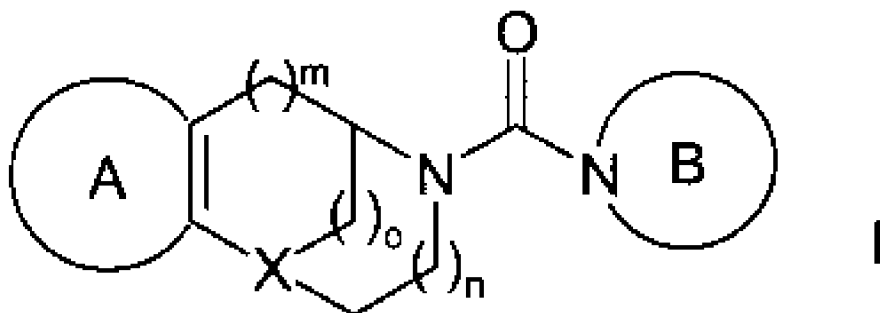
UREA DERIVATIVES OF BENZOMORPHANES AND RELATED SCAFFOLDS, MEDICAMENTS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND THEIR USE

(57) 摘要

本發明係關於式I所定義之化合物



其中基團A、B、X、m、n及o如請求項1中所定義，該等化合物具有有用的藥理學活性。特定言之，該等化合物為11β-羥基類固醇脫氫酶(HSD)1之抑制劑，因此適用於治療及預防可由抑制此酶而影響之疾病，諸如代謝疾病，尤其2型糖尿病、肥胖及血脂異常。





(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：200938198

(43) 公開日：中華民國98(2009)年9月16日

(21) 申請案號：098104360

(22) 申請日：中華民國98(2009)年2月11日

(51) Int. Cl.:

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

(30) 優先權主張：2008/02/12

歐洲專利局

08151295.6

(71) 申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
德國

(72) 發明人：艾克哈德特 瑪夏斯 ECKHARDT, MATTHIAS；漢米爾頓 布莱德佛 S HAMILTON,
BRADFORD S.；欣梅爾斯巴齊 法蘭克 HIMMELSBACH, FRANK；彼德斯 史緹芬
PETERS, STEFAN

(72) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 286 頁

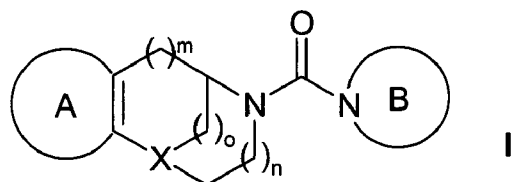
(54) 名稱

苯并嗎啡烷及相關架構化合物之脲衍生物，包含此等化合物之醫藥品及其用途

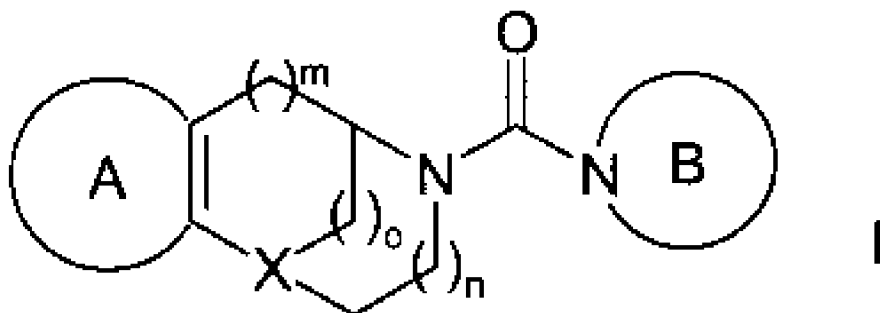
UREA DERIVATIVES OF BENZOMORPHANES AND RELATED SCAFFOLDS, MEDICAMENTS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND THEIR USE

(57) 摘要

本發明係關於式I所定義之化合物



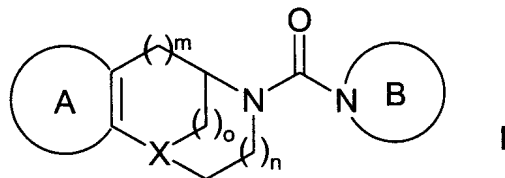
其中基團A、B、X、m、n及o如請求項1中所定義，該等化合物具有有用的藥理學活性。特定言之，該等化合物為11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1之抑制劑，因此適用於治療及預防可由抑制此酶而影響之疾病，諸如代謝疾病，尤其2型糖尿病、肥胖及血脂異常。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於衍生自以下結構上由式 I 定義之化學架構的化合物

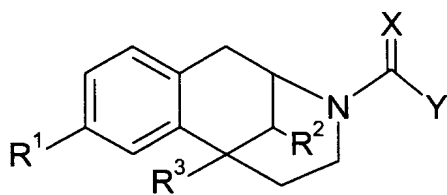


其中基團 A、B、X、m、n 及 o 如下文所定義，包括其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽。本發明進一步係關於包含根據本發明之式 I 化合物的醫藥組合物，以及根據本發明之化合物用於製備治療代謝障礙之醫藥組合物的用途。另外，本發明係關於製備醫藥組合物以及根據本發明之化合物的方法。

【先前技術】

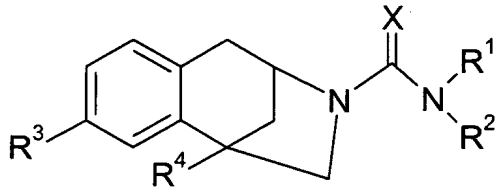
在文獻中，提出對酶 11 β -羥基類固醇脫氫酶 (HSD)1 具有抑制作用之化合物用於治療代謝症候群，尤其 2 型糖尿病、肥胖及血脂異常。

在 US 3,341,538 中，以下通式之苯并嗎啡烷衍生物經描述為具有與可待因 (codeine) 或嗎啡 (morphine) 相同數量級之活性的無毒止痛劑及經描述為無上癮性質

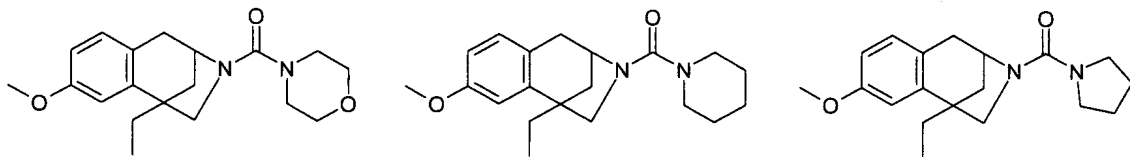


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 及 Y 如其中所定義。

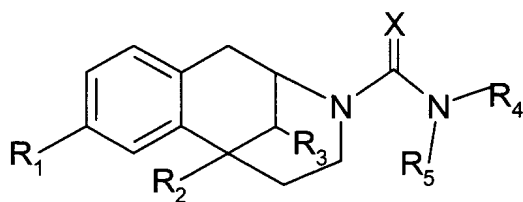
在 US 3,539,637 中，以下通式之 2,3,4,5-四氫-1,4-亞甲基(methano)-1H-3-苯并氮吡的衍生物經描述為用於治療疼痛而幾乎無上癮傾向之無毒止痛劑



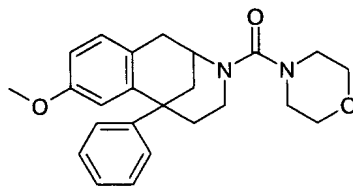
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 X 如其中所定義。 R^1 及 R^2 為氫或(低碳)烷基或 R^1 及 R^2 連同其所連接之氮一起為 N-嗎啉基、N-哌啶基或 N-吡咯啶基。其中尤其提及以下化合物：



在 GB 1,077,711 中，以下通式之苯并嗎啡烷衍生物經描述為無上癮性質且具有止咳作用之止痛劑



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 X 如其中所定義。 R_4 及 R_5 連同相鄰氮原子一起表示具有至多 7 個碳原子或 N-嗎啉基之飽和雜環，其中該氮原子為唯一雜原子。其中尤其提及以下化合物：



發明者並未意識到苯并嗎啡烷之脈衍生物已經描述為11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1之抑制劑。

【發明內容】

本發明之目的

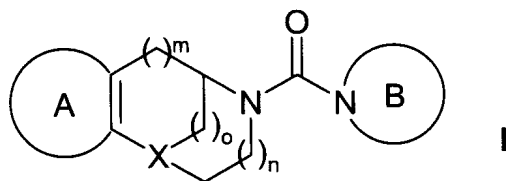
本發明之目的在於尋找新的苯并嗎啡烷或相關化合物，尤其對於酶11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1具有活性之彼等化合物。本發明之另一目的在於發現活體外及/或活體內對酶11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1具有抑制作用且具有合適之藥理學及藥物動力學性質的苯并嗎啡烷或相關化合物以將其用作醫藥品。

本發明之另一目的在於提供適用於預防及/或治療代謝障礙、尤其糖尿病及血脂異常之新醫藥組合物。

熟習此項技術者將直接自以上及以下陳述中瞭解本發明之其他目標。

本發明之目標

在第一態樣中，本發明係關於衍生自以下結構上由式I定義之化學架構的化合物



其中

X表示CH或N，

m、n、o彼此獨立地表示0、1或2，

其中包括橋基 $-(CH_2)_o-$ 之通式I之 C_{5+m+n} -氮雜環烯核心結構視情況經1、2或更多個彼此獨立地選自由 R^{11} 及 R^{12} 組成之群的取代基取代，

A 表示苯環、吡啶環、吡咯環、呋喃環、噻吩環、噻嗪環、嘧啶環或吡嗪環，其中該等環中每一者視情況經一或多個彼此獨立地選自 R^1 之取代基取代，且其中該等環中每一者之2個相鄰C原子視情況經 R^2 及 R^3 取代；或

吡唑環、咪唑環、噁唑環、噻唑環、異噁唑環或異噻唑環，其中該等環中每一者視情況經 R^1 取代；或

視情況經 R^N 取代之1,2,3-三唑環；且

B 表示3至8員單環、7至12員螺環、6至12員雙環或9至15員三環氮雜環烷-1-基，其為飽和或部分或完全不飽和的，

其中1或2個 $-CH_2-$ 基團可經 $-NR^N-$ 置換，

其中1至4個 $-CH_2-$ 基團可彼此獨立地經O、S、羰基或磺醯基置換，

其中1或2個 $-CH=$ 基團可經 $-N=$ 置換，且

其中該氮雜環烷基可經一或多個彼此獨立地選自 L^1 之取代基取代，

其中該氮雜環烷基可經1或2個彼此獨立地選自L²之取代基取代，

其中該氮雜環烷基之2個相鄰C原子可經L³及L⁴取代，且

其中該氮雜環烷基之2個相鄰C原子可經L⁵及L⁶取代；

R^N 彼此獨立地表示氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、(雜)芳基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷基磺醯基、(雜)芳基羰基、(雜)芳基磺醯基，

其中各烷基、烯基及炔基可經氟單取代或多取代，且可經羥基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基亞磺醯基、C₁₋₄烷基磺醯基、胺基、C₁₋₄烷基胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₄烷基羰基胺基、氰基、羧基、C₁₋₄烷氧羰基、胺基羰基、C₁₋₄烷基胺基羰基、二-(C₁₋₄烷基)胺基羰基或(雜)芳基單取代，

R¹ 彼此獨立地表示氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、羥基、C₁₋₄烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基-羥基-C₁₋₂烷基、2,2,2-三氟-1-羥基-1-(三氟甲基)乙基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫吡喃-3-基氧基、四氫吡喃-4-基氧基、四氫呋喃基-C₁₋₃烷氧基、四氫吡喃基-C₁₋₃烷氧基、(雜)芳

基、(雜)芳氧基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基、(雜)芳基-C₁₋₃烷氧基、(雜)芳氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-羰基、(雜)芳基-羰基，

胺基、C₁₋₄烷基胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基、吡咯啉-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、2-側氧基-哌啉-1-基、嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、2-側氧基-哌嗪-1-基、3-側氧基-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₃₋₆環烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷氧羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基磺醯基)-哌嗪-1-基、2-側氧基-4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基、3-側氧基-4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基，

C₁₋₄烷基-羰基胺基、(雜)芳基-羰基胺基、(雜)芳基-C₁₋₄烷基-羰基胺基、C₁₋₄烷氧基-羰基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₄烷基-胺基羰基胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基羰基胺基、吡咯啉-1-基-羰基胺基、哌啉-1-基-羰基胺基、嗎啉-4-基-羰基胺基、哌嗪-1-基-羰基胺基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-羰基胺基、C₁₋₄烷基-磺醯基胺基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₄烷基胺基-磺醯基胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-磺醯基胺基、吡咯啉-1-基-磺醯基胺基、哌啉-1-基-磺醯基胺基、嗎啉-4-基-磺醯基胺基、哌嗪-1-基-磺醯基胺基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-磺醯基胺基、(C₁₋₄烷氧基-羰基胺基)羰基胺基、(雜)芳基磺醯基胺

基、(雜)芳基-C₁₋₄烷基-磺醯基胺基，

N-(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄烷基-羰基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-
(雜)芳基羰基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-(雜)芳基-C₁₋₄烷
基-羰基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄烷氧基-羰基胺
基、N-(胺基羰基)-C₁₋₄烷基胺基、N-(C₁₋₄烷基-胺
基羰基)-C₁₋₄烷基胺基、N-[二-(C₁₋₄烷基)胺基羰
基]-C₁₋₄烷基胺基，

N-(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄烷基-磺醯基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-
(雜)芳基磺醯基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-(雜)芳基-C₁₋₄
烷基-磺醯基胺基，

側氧基-咪唑啉-1-基、2,4-二側氧基-咪唑啉-1-基、
2,5-二側氧基-咪唑啉-1-基、2-側氧基-六氫嘧啶-1-
基，其中上述基團之位置3處的氮原子視情況經甲
基或乙基取代，

(羥基亞胺基)胺基甲基、(C₁₋₃烷氧基亞胺基)胺基
甲基、羧基、C₁₋₄烷氧基-羰基、胺基羰基、C₁₋₄烷
基-胺基羰基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基羰基、吡咯啉-1-
基-羰基、哌啉-1-基-羰基、嗎啉-4-基-羰基、哌
嗪-1-基-羰基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-羰基，
羧基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-羰基-C₁₋₄烷基、氰
基-C₁₋₄烷基，胺基羰基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-胺基羰
基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基羰基-C₁₋₄烷基、
吡咯啉-1-基-羰基-C₁₋₄烷基、哌啉-1-基-羰基-C₁₋₄
烷基、嗎啉-4-基-羰基-C₁₋₄烷基、哌嗪-1-基-羰

基-C₁₋₄烷基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-羰基-C₁₋₄烷基，

羧基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-羰基-C₁₋₄烷氧基、氰基-C₁₋₄烷氧基、胺基羰基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基-胺基羰基-C₁₋₄烷氧基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基羰基-C₁₋₄烷氧基、吡咯啉-1-基-羰基-C₁₋₄烷氧基、哌啉-1-基-羰基-C₁₋₄烷氧基、嗎啉-4-基-羰基-C₁₋₄烷氧基、哌嗪-1-基-羰基-C₁₋₄烷氧基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-羰基-C₁₋₄烷氧基，

羧基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基-C₁₋₄烷基、吡咯啉-1-基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基羰基-胺基-C₁₋₄烷基、N-(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄烷基羰基-胺基-C₁₋₄烷基、2-側氧基-吡咯啉-1-基-C₁₋₄烷基、哌啉-1-基-C₁₋₄烷基、2-側氧基-哌啉-1-基-C₁₋₄烷基、嗎啉-4-基-C₁₋₄烷基、3-側氧基-嗎啉-4-基-C₁₋₄烷基、哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基、2-側氧基-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基、3-側氧基-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基、2-側氧基-4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基、3-側氧基-4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基，

羧基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基亞磺醯基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基磺醯基-C₁₋₄烷氧基、胺基-C₁₋₄烷氧

基、 C_{1-4} 烷基胺基- C_{1-4} 烷氧基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)-胺基- C_{1-4} 烷氧基、吡咯啉-1-基- C_{1-4} 烷氧基、2-側氧基-吡咯啉-1-基- C_{1-4} 烷氧基、哌啉-1-基- C_{1-4} 烷氧基、2-側氧基-哌啉-1-基- C_{1-4} 烷氧基、嗎啉-4-基- C_{1-4} 烷氧基、3-側氧基-嗎啉-4-基- C_{1-4} 烷氧基、哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷氧基、2-側氧基-哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷氧基、3-側氧基-哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷氧基、4- $(C_{1-4}$ 烷基)-哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷氧基、2-側氧基-4- $(C_{1-4}$ 烷基)-哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷氧基、3-側氧基-4- $(C_{1-4}$ 烷基)-哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷氧基，

C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基亞磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯氧基、(雜)芳基磺醯基、(雜)芳基磺醯氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、 C_{3-6} 環烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基亞磺醯基、 C_{3-6} 環烷基磺醯基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基磺醯基，

胺基磺醯基、 C_{1-4} 烷基-胺基磺醯基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)-胺基磺醯基、吡咯啉-1-基-磺醯基、哌啉-1-基-磺醯基、嗎啉-4-基-磺醯基、哌嗪-1-基-磺醯基或4- $(C_{1-4}$ 烷基)-哌嗪-1-基-磺醯基，

其中上述飽和雜環及環烷基環視情況經一或兩個選自氟、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基或羥基之基團取代，

R^2 、 R^3 彼此連接形成亞甲二氧基、伸乙二氧基或 C_{3-5} 伸烷基橋基，其可經甲基單取代或雙取代，且其可經單氟化或多氟化；或

R^2 、 R^3 與其所連接之碳原子組合形成苯環、吡啶環、嘧啶環、吡嗪環、噻嗪環、吡咯環、呋喃環、噻吩環、吡唑環、咪唑環、三唑環、噁唑環、噻唑環、異噁唑環或異噻唑環，其中該等環中每一者可經一或多個、較佳一至三個獨立地選自 R^P 之取代基取代；

R^P 表示鹵素、 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{4-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{3-6} 環烷基、吡啶基、1-(C_{1-3} 烷基)-吡啶基、1-(C_{1-3} 烷基羰基)-吡啶基、吡咯基、1-(C_{1-3} 烷基)-吡咯基、1-(C_{1-3} 烷基羰基)-吡咯基、哌啶基、1-(C_{1-3} 烷基)-哌啶基、1-(C_{1-3} 烷基羰基)哌啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、二氟甲基、三氟甲基、氟基、硝基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二-(C_{1-3} 烷基)胺基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、甲基磺醯基胺基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、胺基羰基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基、二-(C_{1-3} 烷基)-胺基羰基、胺基磺醯基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、羥基、 C_{1-3} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、苯基，或吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基，其中在此等

基團之任一者中1或2個CH視情況經N原子置換，
或

1,2-二氫-2-側氧基-吡啶基、1,4-二氫-4-側氧基-吡
啶基、2,3-二氫-3-側氧基-噁嗪基、1,2,3,6-四
氫-3,6-二側氧基-噁嗪基、1,2-二氫-2-側氧基-嘧啶
基、3,4-二氫-4-側氧基-嘧啶基、1,2,3,4-四氫-2,4-
二側氧基-嘧啶基、1,2-二氫-2-側氧基-吡嗪基，

其中上述芳族或雜芳族基團中之每一者視情況經
一或兩個獨立地選自氟、氯、C₁₋₃烷基、二氟甲
基、三氟甲基、氰基、胺基、乙醯基胺基、甲基
磺醯基胺基、羧基、C₁₋₄烷氧羰基、胺基羰基、
C₁₋₃烷基胺基羰基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、羥
基、C₁₋₃烷氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之基團
取代，

R¹⁰ 彼此獨立地表示鹵素、C₁₋₃烷基、二氟甲基、三氟
甲基、氰基、硝基、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-(C₁₋₃
烷基)胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺基、羧
基、C₁₋₄烷氧羰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基胺基羰
基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、胺基磺醯基、甲基
硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、羥基、C₁₋₃烷
氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或苯基，除鹵素
外其視情況經1或2個彼此獨立地選自氟、甲基、
甲氧基、氰基或羥基之取代基取代，

R¹¹ 彼此獨立地表示氟、C₁₋₄烷基、(雜)芳基、羥基、

C₁₋₄烷氧基、氰基、羧基、C₁₋₄烷氧羰基、胺基羰基、C₁₋₄烷基胺基-羰基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基羰基、羥基-C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷氧基-C₁₋₄烷基，

R¹² 彼此獨立地表示氰或C₁₋₄烷基，且

L¹ 彼此獨立地表示鹵素、C₁₋₄烷基、三氟甲基、羥基、C₁₋₄烷氧基或氰基；

L² 彼此獨立地表示氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫呋喃-4-基氧基、四氫呋喃基-C₁₋₃烷氧基、四氫呋喃基-C₁₋₃烷氧基、(雜)芳基、(雜)芳氧基，

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氧基，其中在各基團中一個CH₂基團可經羰基或磺醯基置換且其中各基團可經單氟化或多氟化，且其中各基團可另外經以下基團取代：

羥基、氟、C₁₋₃烷氧基、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基、吡咯啉-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、2-側氧基-哌啉-1-基、嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、2-側氧基-哌嗪-1-基、3-側氧基-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、2-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、3-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、羧基、C₁₋₃烷氧基-羰基、氰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基-胺基羰基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、吡咯啉-1-

基-羰基、哌啶-1-基-羰基、嗎啉-4-基-羰基、哌嗪-1-基-羰基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-羰基、C₁₋₃烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、C₁₋₃烷基硫基、C₁₋₃烷基亞磺醯基、C₁₋₃烷基磺醯基、C₃₋₆環烷基、(雜)芳基或(雜)芳氧基；

胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-(C₁₋₃烷基)胺基、吡咯啶-1-基、2-側氧基-吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、2-側氧基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、2-側氧基-哌嗪-1-基、3-側氧基-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₃₋₆環烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷氧羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基磺醯基)-哌嗪-1-基、2-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、3-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基，

C₁₋₄烷基-羰基胺基、(雜)芳基-羰基胺基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基-羰基胺基、C₁₋₃烷氧基-羰基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃烷基-胺基羰基胺基、二-(C₁₋₃烷基)胺基羰基胺基、吡咯啶-1-基-羰基胺基、哌啶-1-基-羰基胺基、嗎啉-4-基-羰基胺基、哌嗪-1-基-羰基胺基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-羰基胺基、C₁₋₃烷基-磺醯基胺基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃烷基胺基-磺醯基胺基、二-(C₁₋₃烷基)胺基-磺醯基胺基、吡咯啶-1-基-磺醯基胺基、哌啶-1-基-磺醯基胺基、嗎啉-4-基-磺醯基胺基、哌嗪-1-基-磺醯基

胺基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-磺醯基胺基、(C₁₋₃烷氧基-羰基胺基)羰基胺基、(雜)芳基磺醯基胺基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基-磺醯基胺基，

N-(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基-羰基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基羰基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基-C₁₋₃烷基-羰基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷氧基-羰基胺基、N-(胺基羰基)-C₁₋₃烷基胺基、N-(C₁₋₃烷基-胺基羰基)-C₁₋₃烷基胺基、N-[二-(C₁₋₃烷基)胺基羰基]-C₁₋₃烷基胺基，

N-(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基-磺醯基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基磺醯基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基-C₁₋₃烷基-磺醯基胺基，

羧基、C₁₋₃烷氧基-羰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基-胺基羰基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、吡咯啉-1-基-羰基、哌啉-1-基-羰基、嗎啉-4-基-羰基、哌嗪-1-基-羰基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-羰基、(雜)芳基胺基羰基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基胺基羰基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基胺基羰基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基-C₁₋₃烷基胺基羰基，

C₁₋₃烷基硫基、C₁₋₃烷基亞磺醯基、(雜)芳基磺醯基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基，

胺基磺醯基、C₁₋₃烷基-胺基磺醯基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基磺醯基、吡咯啉-1-基-磺醯基、哌啉-1-基-磺醯基、嗎啉-4-基-磺醯基、哌嗪-1-基-磺醯基、

4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-磺醯基，

其中上述飽和雜環及環烷基環視情況經一或兩個選自氟、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基或羥基之基團取代，且

L³及L⁴彼此連接且

L⁵及L⁶彼此連接，以便彼此獨立地且在各情況下連同其所連接之2個相鄰C原子一起形成芳基或雜芳基，其與環狀基團B稠合，且該芳基或雜芳基視情況經1、2或3個相同或不同R¹⁰取代，

其中芳基意謂苯基或萘基且雜芳基意謂吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基，或吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基(其中在該吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基中1或2個CH基團各自經N置換)或吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基(其中在該吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基中1至3個CH基團各自經N置換)或四唑基，

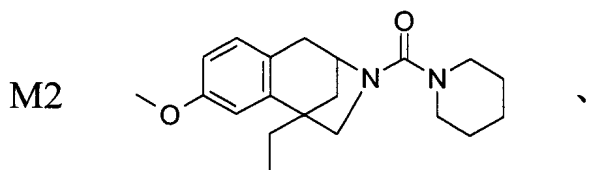
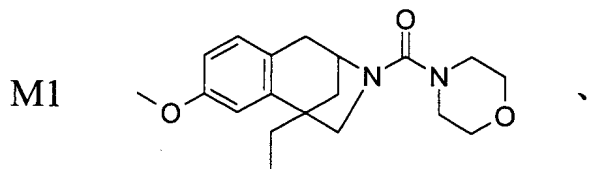
其中上述(雜)芳基為如上文所定義之芳基，或如上文所定義之雜芳基，或選自由以下基團組成之群的環：1,2-二氫-2-側氧基-吡啶基、1,4-二氫-4-側氧基-吡啶基、2,3-二氫-3-側氧基-噻嗪基、1,2,3,6-四氫-3,6-二側氧基-噻嗪基、1,2-二氫-2-側氧基-嘧啶基、3,4-二氫-4-側氧基-嘧啶基、1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-嘧啶基、1,2-二氫-2-側氧基-吡嗪基、1,2,3,4-四氫-2,3-二側氧基-吡嗪基、2,3-二

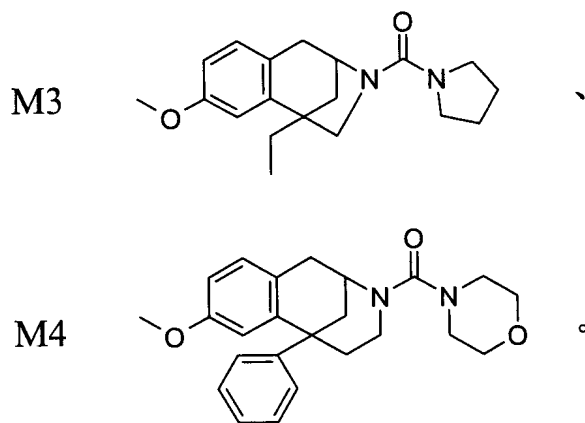
氫-2-側氧基-吡啶基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-2-側氧基-1*H*-苯并咪唑基、2,3-二氫-2-側氧基-苯并噁唑基、1,2-二氫-2-側氧基-喹啉基、1,4-二氫-4-側氧基-喹啉基、1,2-二氫-1-側氧基-異喹啉基、1,4-二氫-4-側氧基-吡啶基、1,2-二氫-2-側氧基-喹唑啉基、1,4-二氫-4-側氧基-喹唑啉基、1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-喹唑啉基、1,2-二氫-2-側氧基喹啶基、1,2,3,4-四氫-3-側氧基-喹啶基、1,2,3,4-四氫-2,3-二側氧基-喹啶基、1,2-二氫-1-側氧基-酞嗪基、1,2,3,4-四氫-1,4-二側氧基-酞嗪基、吡嗪基、香豆素基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己二烯基(dioxinyl)及3,4-二氫-3-側氧基-2*H*-苯并[1,4]噁嗪基，其中該等環中每一者視情況經1、2或3個彼此獨立地選自R¹⁰之取代基取代，

其中上述烷基或伸烷基部分之每一者可為支鏈或非支鏈的，

其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽，

其中不包括以下化合物(M1)至(M4)，





根據本發明之通式I化合物及其生理學上可接受之鹽具有有用的藥理學性質，尤其對酶11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1有抑制作用。

本發明之另一態樣亦係關於根據本發明之通式I化合物與無機酸或有機酸形成的生理學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於包含至少一種根據本發明之通式I化合物或生理學上可接受之鹽、視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑的醫藥組合物。

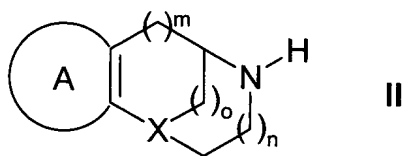
在另一態樣中，本發明係關於根據通式I之化合物(包括化合物(M1)、(M2)、(M3)及(M4))或其生理學上可接受之鹽，其係用於治療或預防可藉由抑制酶11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1而受影響之疾病或病狀，諸如代謝障礙。

在另一態樣中，本發明係關於至少一種根據通式I之化合物(包括化合物(M1)、(M2)、(M3)及(M4))或其生理學上可接受之鹽中之一者的用途，其係用於製備適合於治療或預防可藉由抑制酶11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1而受影響之疾病或病狀(諸如代謝障礙)的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種製備通式I化合物之

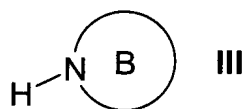
方法，其特徵在於

為了製備如上文及下文所定義之通式I化合物，
使通式II之胺



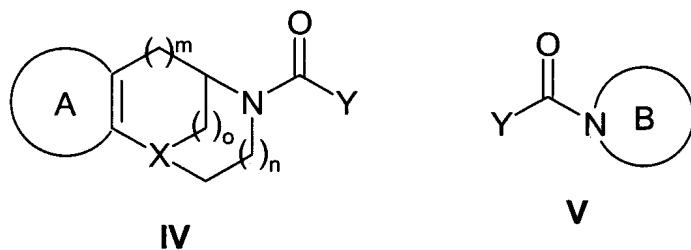
其中

基團 A、X、m、n及o如上文及下文所定義，
或通式III之胺中的一者



其中B如上文及下文所定義，

與碳酸衍生物Y-CO-Y反應，得到通式IV或V之化合物作為
中間物，



其視情況經分離且視情況經純化，

且使該式IV或V之中間物與其他式III或II之胺反應以得到
式I化合物，

其中Y為離去基且尤其表示氟、氯、溴、氰基、C₁₋₄烷氧
基、C₂₋₄烯氧基、C₂₋₄炔氧基、部分或完全氟化之C₂₋₁₀

烷氧基、氧基芳基并三唑、氧基雜芳基并三唑、雜芳-N-基、3-甲基-咪唑-1-基、丁二醯基-N-氧基、二-(C₁₋₄烷基)胺基羰氧基、吡咯基羰氧基、哌啶基羰氧基、嗎啉基羰氧基、芳氧基或雜芳氧基，

其中以上基團之定義中所提及之烷基、烯基及炔基單獨或作為另一基團之部分可經一或多個彼此獨立地選自氟、氯、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基之取代基取代，

其中以上基團之定義中所提及之芳基單獨或作為另一基團之部分表示苯基或萘基，且以上基團之定義中所提及之雜芳基單獨或作為另一基團之部分表示吡啶基、嘧啶基、三嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基，其中芳基與雜芳基兩者視情況經一或多個彼此獨立地選自氟、氯、溴、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、硝基、氰基或二-(C₁₋₃烷基)胺基之取代基取代，

其中Y-CO-Y中之兩個Y可相同或不同，

其中在第一個Y經兩個胺中之一者置換後，第二個待置換之Y亦可轉化為更具反應性之Y，

視情況在諸如胺(例如乙基二異丙胺、三乙胺、咪唑或吡啶)之有機鹼或例如碳酸鉀或氧化鈣之無機鹼，及/或諸如4-二甲基胺基吡啶或1-羥基苯并三唑之添加劑存在下；其中該等反應較佳在0°C與120°C之間進行；其中較佳溶劑係選自四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、乙醚、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、苯、己烷、乙酸乙

酯，且水性及醇性溶液亦可用於以上所列組合中之一些；且必要時上述反應中所用之任何保護基同時或相繼裂解；需要時，將由此獲得之通式I化合物解析為其立體異構體；

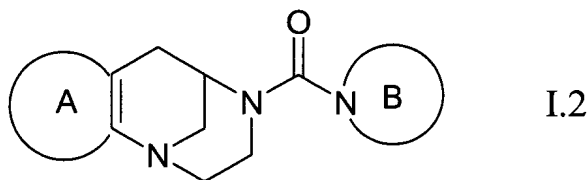
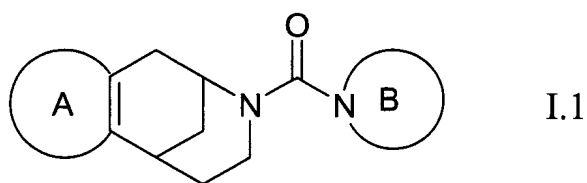
需要時，將由此獲得之通式I化合物轉化為其鹽，尤其對於醫藥用途而言轉化為其生理學上可接受之鹽。

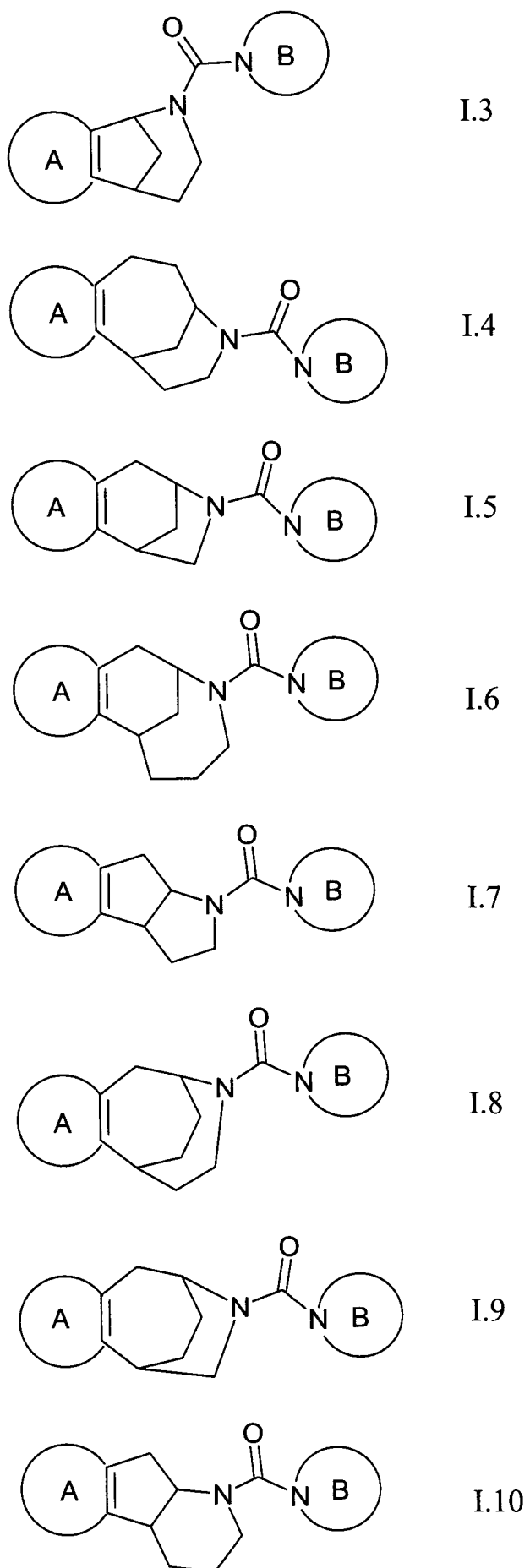
【實施方式】

除非另有說明，否則基團、殘基及取代基，尤其A、B、 R^N 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^P 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 、X、m、n及o如上文及下文中所定義。若殘基、取代基或基團在化合物中出現若干次，則其可具有相同或不同含義。本發明化合物之個別架構、基團及取代基的一些較佳含義將在下文中給出。

指數m、n及o各自彼此獨立地表示0、1或2。較佳地，m、n及o經選擇以便m+n+o之總和為2、3或4。

本發明之較佳實施例係由式I.1至I.10中之每一者描述

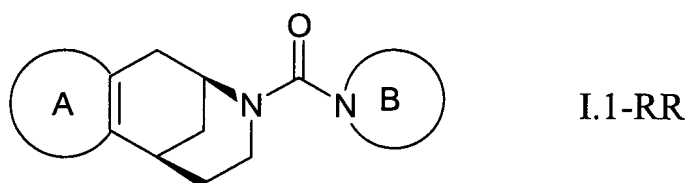




其中包括橋基 $-(\text{CH}_2)_o-$ 之通式 I.1 至 I.10 之 C_{5+m+n} -氮雜環烯核心結構視情況經 1、2 或 2 個以上彼此獨立地選自由 R^{11} 及 R^{12} 組成之群的取代基取代，且

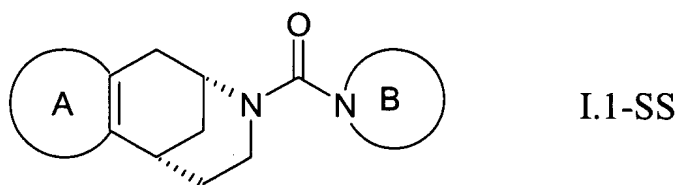
其中環 A 及 B 如上文及下文中所定義，其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽，其中不包括如上文所定義之化合物 (M1)、(M2)、(M3) 及 (M4)。

根據通式 I.1 之較佳實施例，本發明之化合物係由式 I.1-RR 描述



其中具有所述立體化學構型之 2,6-亞甲基-氮吡 (azocin) 核心結構視情況經 1、2 或 2 個以上彼此獨立地選自由 R^{11} 及 R^{12} 組成之群的取代基取代，且其中環 A、B 及 R^{11} 、 R^{12} 如上文及下文中所定義，其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽。

根據通式 I.1a 之另一較佳實施例，本發明之化合物係由式 I.1-SS 描述



其中具有所述立體化學構型之 2,6-亞甲基-氮吡核心結構視情況經 1、2 或 2 個以上彼此獨立地選自由 R^{11} 及 R^{12} 組成之群

的取代基取代，且其中環A、B及 R^{11} 、 R^{12} 如上文及下文中所定義，其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽。

甚至更佳之化合物係由式I.1至I.10及I.1-RR及I.1-SS描述，其中包括橋基 $-(CH_2)_0-$ 之 C_{5+m+n} 氮雜環烯核心結構視情況經 R^{11} 單取代且視情況經1、2或3個彼此獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

含氮環B較佳表示吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、氮雜環庚烷-1-基、氮雜環辛烷-1-基，

吡啶-1-基，其中一個 $-CH_2-$ 基團經O、S、 NR^N 、羰基或磺醯基置換，或

吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、氮雜環庚烷-1-基、氮雜環辛烷-1-基，其可為部分或完全不飽和的且其中一或兩個 $-CH_2-$ 基團彼此獨立地經O、S、羰基或磺醯基置換且其中一個 $-CH_2-$ 基團可經 $-NR^N-$ 置換，

氮雜-雙環庚-N-基、氮雜-雙環辛-N-基、氮雜-雙環壬-N-基、氮雜-雙環癸-N-基、雙環十一烷-N-基、雙環十二烷-N-基，其中每一者可為部分不飽和的，且在其每一者中一或兩個 $-CH_2-$ 基團可彼此獨立地經O、S、 $-NR^N-$ 、羰基或磺醯基置換且在其每一者中一個 $-CH=$ 基團可經 $-N=$ 置換，

氮雜-三環壬-N-基、氮雜-三環癸-N-基、氮雜-三環十一烷-N-基、氮雜-三環十二烷-N-基、氮雜-三環十三烷-N-基、氮雜-三環十四烷-N-基，在其每一者中一或兩個 $-CH_2-$

基團可彼此獨立地經 O、S、NR^N、羰基或磺醯基置換且在其每一者中一個 -CH= 基團可經 -N= 置換，

其中以上環 B 中之每一者可經一或多個彼此獨立地選自 L¹ 之取代基取代，

其中以上環 B 中之每一者可經 1 或 2 個彼此獨立地選自 L² 之取代基取代，

其中以上環 B 中之每一者的 2 個相鄰 C 原子可經 L³ 及 L⁴ 取代，且

其中以上環 B 中之每一者的 2 個相鄰 C 原子可經 L⁵ 及 L⁶ 取代。

更佳地，環 B 表示吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、氮雜環庚烷-1-基、氮雜環辛烷-1-基，其可為部分或完全不飽和的，且其中一或兩個 -CH₂- 基團可彼此獨立地經 O、S、羰基或磺醯基置換且其中一個 -CH₂- 基團可經 -NR^N- 置換，

八氫-環戊吡咯-N-基、八氫-吡啶-N-基、八氫-異吡啶-N-基、八氫吡啉-N-基、十氫-喹啉-N-基、十氫-異喹啉-N-基、十氫-環戊氮吡喃-N-基，其中每一者可為部分不飽和的，且在其每一者中一或兩個 CH₂ 基團可彼此獨立地經 O、S、-NR^N-、羰基或磺醯基置換且在其每一者中一個 -CH= 基團可經 -N= 置換，

氮雜-雙環[3.2.1]辛-N-基、氮雜-雙環[3.3.1]壬-N-基、氮雜-雙環[4.2.1]壬-N-基、氮雜-雙環[3.2.2]壬-N-基、氮雜-雙環[5.2.1]癸-N-基、氮雜-雙環[4.2.2]癸-N-基、氮雜-雙環[3.3.2]癸-N-基，其每一者可為部分不飽和的，且在其每一

者中一或兩個 $-\text{CH}_2-$ 基團可彼此獨立地經 O、S、 $-\text{NR}^{\text{N}}$ 、羰基或磺醯基置換且在其每一者中一個 $-\text{CH}=\text{}$ 基團可經 $-\text{N}=\text{}$ 置換，

2-氮雜-金剛烷-2-基，其中一個 $-\text{CH}_2-$ 基團可經 O、S、 $-\text{NR}^{\text{N}}$ 、羰基或磺醯基置換且在其每一者中一個 $-\text{CH}=\text{}$ 基團可經 $-\text{N}=\text{}$ 置換，

其中以上環 B 中之每一者可經一或多個彼此獨立地選自 L^1 之取代基取代，

其中以上環 B 中之每一者可經 1 或 2 個彼此獨立地選自 L^2 之取代基取代，

其中以上環 B 中之每一者的 2 個相鄰 C 原子可經 L^3 及 L^4 取代，且

其中以上環 B 中之每一者的 2 個相鄰 C 原子可經 L^5 及 L^6 取代。

更佳地，環 B 表示吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、氮雜環庚烷-1-基、氮雜環辛烷-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、2-側氧基-咪唑啉-1-基、2-側氧基-哌啉-1-基、哌嗪-1-基、嗎啉-4-基、2-側氧基-哌嗪-1-基、3-側氧基-哌嗪-1-基、2-側氧基-嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、2,3-二氫-吲哚-1-基、5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、1,2,3,4-四氫-異喹啉-2-基、2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基、8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基、3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基、3-側氧基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基、9-氮雜-雙環[3.3.1]壬-9-基、2-氮雜-雙環[3.3.1]壬-2-基、3-氮雜-雙環[3.3.1]壬-3-

基、9-氮雜-雙環[4.2.1]壬-9-基、3-氮雜-雙環[3.2.2]壬-3-基、10-氮雜-雙環[5.2.1]癸-10-基、3-氮雜-雙環[4.2.2]癸-3-基、3-氮雜-雙環[3.3.2]癸-3-基、2-氮雜-金剛烷-2-基、1-側氧基-2,7-二氮雜-螺[4.5]癸-7-基、7-側氧基-2,8-二氮雜-螺[5.5]十一烷-2-基，尤其為吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、氮雜環庚烷-1-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、2,3-二氮-吡啶-1-基、5,6-二氮-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、1,2,3,4-四氮-異喹啉-2-基、2,3-二氮-苯并[1,4]噁嗪-4-基、8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基、9-氮雜-雙環[3.3.1]壬-9-基、1-側氧基-2,7-二氮雜-螺[4.5]癸-7-基、7-側氧基-2,8-二氮雜-螺[5.5]十一烷-2-基、2-側氧基-咪唑啉-1-基，

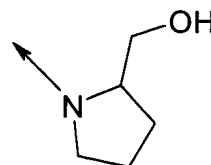
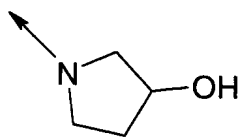
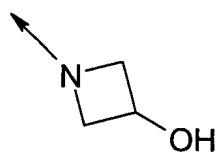
其中以上環B中之每一者可經一或多個彼此獨立地選自L¹之取代基取代，

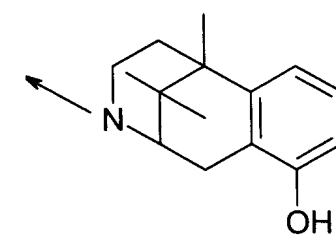
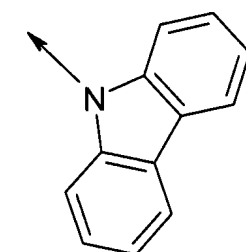
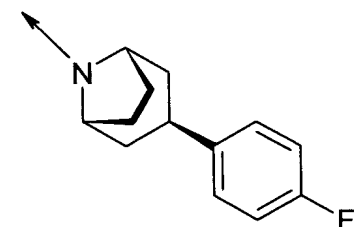
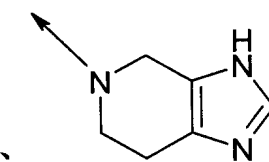
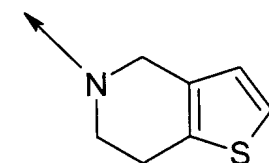
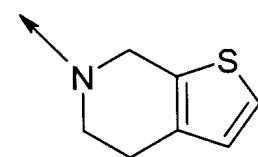
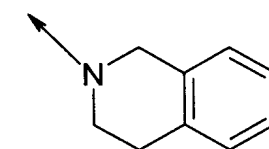
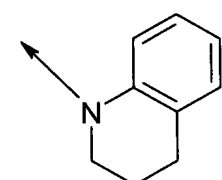
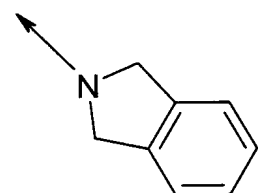
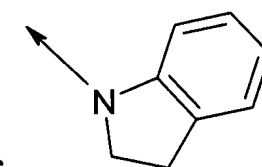
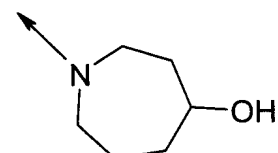
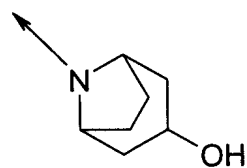
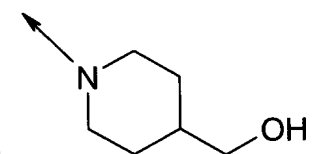
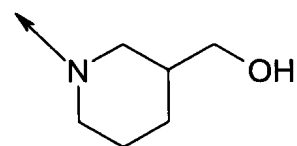
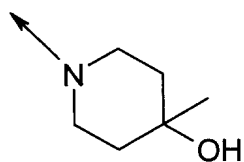
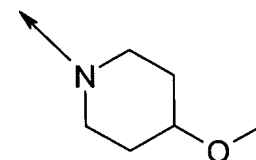
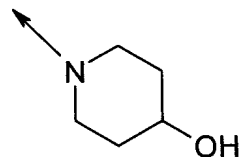
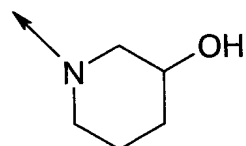
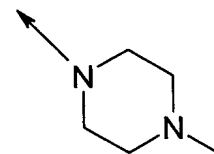
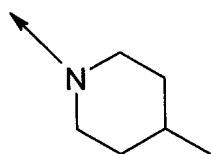
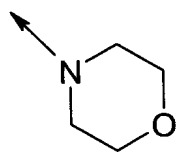
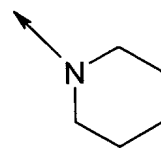
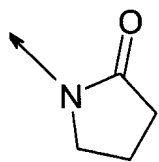
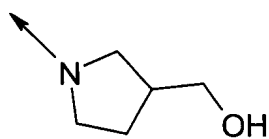
其中以上環B中之每一者可經1或2個彼此獨立地選自L²之取代基取代，

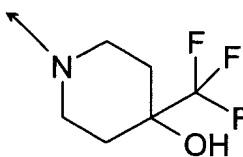
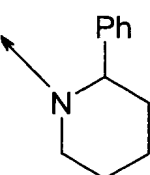
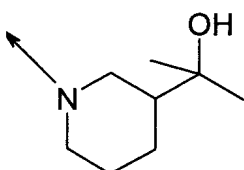
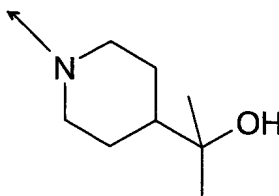
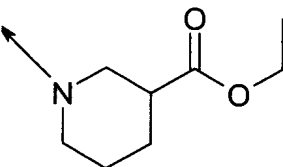
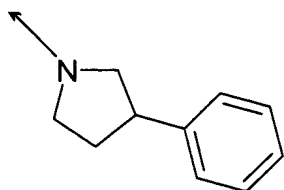
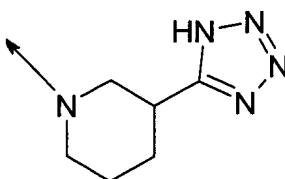
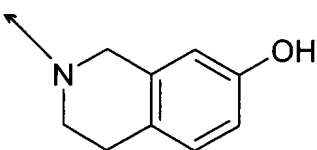
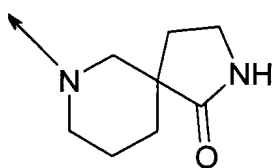
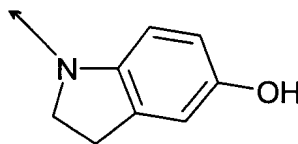
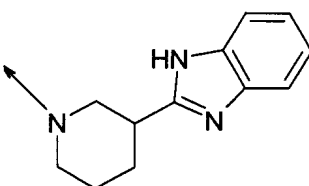
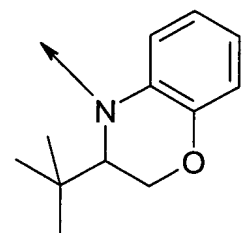
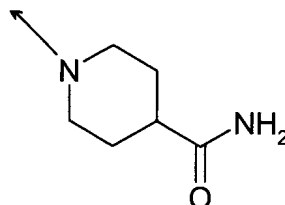
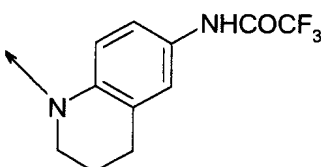
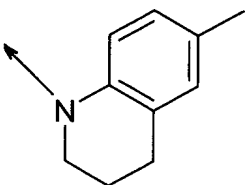
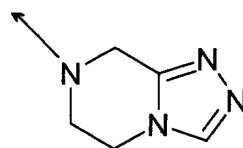
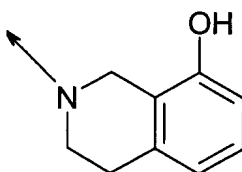
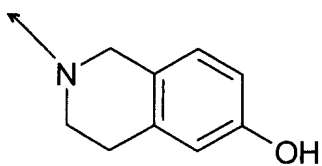
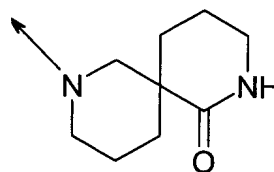
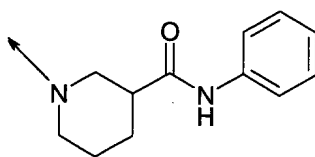
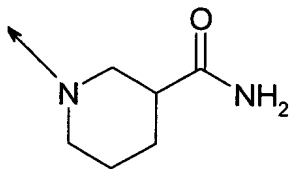
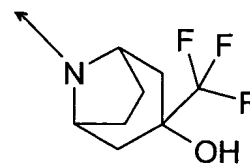
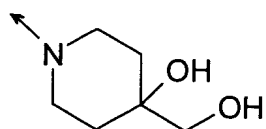
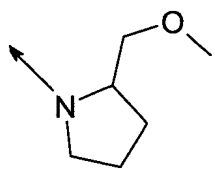
其中以上環B中之每一者的2個相鄰C原子可經L³及L⁴取代，且

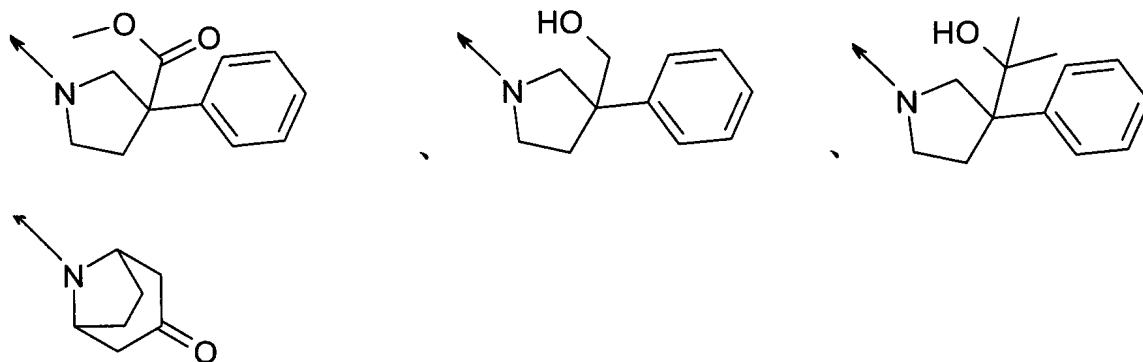
其中以上環B中之每一者的2個相鄰C原子可經L⁵及L⁶取代。

環B之較佳含義的實例如下所示：









其中此等基團可另外經 L^1 單取代且另外經 L^2 單取代。

較佳地，環A表示苯環、吡啶環、吡咯環、咪喃環、噻吩環、噻嗪環、嘧啶環或吡嗪環，其中該等環中每一者視情況經一或多個彼此獨立地選自 R^1 之取代基取代，且其中該等環中每一者的2個相鄰C原子視情況經 R^2 及 R^3 取代；或吡唑環、噁唑環、噻唑環或咪唑環，其每一者視情況經 R^1 取代。

更佳地，環A表示苯環或吡啶環，最佳為苯環，其中該等環中每一者視情況經一或多個彼此獨立地選自 R^1 之取代基取代，且其中該等環中每一者的2個相鄰C原子視情況經 R^2 及 R^3 取代。

較佳地， R^N 表示氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、苯基、 C_{1-4} 烷基羰基，

C_{1-4} 烷基磺醯基、苯基羰基、苯基磺醯基，其中各烷基可經氟單取代或多取代且可經羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基羰基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基羰基或苯基單取代且其中各苯基可經 R^{10} 單取代。更佳地， R^N 表示氫、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基磺醯基，其中各烷基可經氟單

取代或多取代且可經羥基、C₁₋₄烷基或苯基單取代且其中各苯基可經R¹⁰單取代。最佳地，R^N表示氫、甲基、乙基、異丙基、苯基、乙醯基、甲基磺醯基。

較佳地，一或多個可為相同或不同之取代基L¹表示氟、氯、C₁₋₄烷基、三氟甲基、羥基、C₁₋₄烷氧基、氰基，更佳為氟、甲基、乙基、三氟甲基、羥基、甲氧基、乙氧基、氰基，尤其為氟、甲基、三氟甲基、羥基及甲氧基。

較佳地，一或多個可為相同或不同之取代基L²表示氟、氯、溴、氰基、羥基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基、(雜)芳基、(雜)芳氧基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基、(雜)芳基-C₁₋₃烷氧基、(雜)芳氧基-C₁₋₃烷基，

胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-(C₁₋₃烷基)胺基、吡咯啉-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、2-側氧基-哌啉-1-基、嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、2-側氧基-哌嗪-1-基、3-側氧基-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₃₋₆環烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷氧基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基磺醯基)-哌嗪-1-基、2-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、3-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基，

C₁₋₃烷基-羰基胺基、(雜)芳基-羰基胺基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基-羰基胺基、C₁₋₃烷氧基-羰基胺基、胺基羰基胺基、C₁₋₃

烷基-胺基羰基胺基、二-(C₁₋₃烷基)胺基羰基胺基、吡咯
 啉-1-基-羰基胺基、哌啉-1-基-羰基胺基、嗎啉-4-基-羰基
 胺基、哌嗪-1-基-羰基胺基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-羰基
 胺基、C₁₋₃烷基-磺醯基胺基、胺基磺醯基胺基、C₁₋₃烷基
 胺基-磺醯基胺基、二-(C₁₋₃烷基)胺基-磺醯基胺基、吡咯
 啉-1-基-磺醯基胺基、哌啉-1-基-磺醯基胺基、嗎啉-4-基-
 磺醯基胺基、哌嗪-1-基-磺醯基胺基、4-(C₁₋₃烷基)-哌
 嗪-1-基-磺醯基胺基、(C₁₋₃烷基氧基-羰基胺基)羰基胺基、
 (雜)芳基磺醯基胺基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基-磺醯基胺基，
 N-(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基-羰基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基羰
 基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基-C₁₋₃烷基-羰基胺基、N-
 (C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基氧基-羰基胺基、N-(胺基羰基)-C₁₋₃烷基
 胺基、N-(C₁₋₃烷基-胺基羰基)-C₁₋₃烷基胺基、N-[二-(C₁₋₃
 烷基)胺基羰基]-C₁₋₃烷基胺基，
 N-(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基-磺醯基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基
 磺醯基胺基，N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基-C₁₋₃烷基-磺醯基胺
 基，
 羰基、C₁₋₃烷基氧基-羰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基-胺基羰基、
 二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、吡咯啉-1-基-羰基、哌啉-1-基-
 羰基、嗎啉-4-基-羰基、哌嗪-1-基-羰基、4-(C₁₋₃烷基)-哌
 嗪-1-基-羰基、(雜)芳基胺基羰基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基
 胺基羰基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基胺基羰基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)
 芳基-C₁₋₃烷基胺基羰基，
 C₁₋₃烷基-羰基、(雜)芳基-羰基，

羧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-羧基-C₁₋₃烷基、氰基-C₁₋₃烷基、胺基羧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-胺基羧基-C₁₋₃烷基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羧基-C₁₋₃烷基、吡咯啉-1-基-羧基-C₁₋₃烷基、哌啉-1-基-羧基-C₁₋₃烷基、嗎啉-4-基-羧基-C₁₋₃烷基、哌嗪-1-基-羧基-C₁₋₃烷基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-羧基-C₁₋₃烷基，

羧基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基-羧基-C₁₋₃烷氧基、氰基-C₁₋₃烷氧基、胺基羧基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基-胺基羧基-C₁₋₃烷氧基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羧基-C₁₋₃烷氧基、吡咯啉-1-基-羧基-C₁₋₃烷氧基、哌啉-1-基-羧基-C₁₋₃烷氧基、嗎啉-4-基-羧基-C₁₋₃烷氧基、哌嗪-1-基-羧基-C₁₋₃烷氧基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-羧基-C₁₋₃烷氧基，

羥基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、胺基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基-C₁₋₃烷基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基-C₁₋₃烷基、吡咯啉-1-基-C₁₋₃烷基、2-側氧基-吡咯啉-1-基-C₁₋₃烷基、哌啉-1-基-C₁₋₃烷基、2-側氧基-哌啉-1-基-C₁₋₃烷基、嗎啉-4-基-C₁₋₃烷基、3-側氧基-嗎啉-4-基-C₁₋₃烷基、哌嗪-1-基-C₁₋₃烷基、2-側氧基-哌嗪-1-基-C₁₋₃烷基、3-側氧基-哌嗪-1-基-C₁₋₃烷基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₃烷基、2-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₃烷基、3-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₃烷基，

C₁₋₃烷基羧基胺基-C₁₋₃烷基、芳基羧基胺基-C₁₋₃烷基，

羥基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基硫基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基亞磺醯基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基磺

氯、溴、氟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、苯基、苯氧基、四唑基、苯并咪唑基，

胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)胺基、 C_{1-3} 烷基-羰基胺基、苯基-羰基胺基、 C_{1-3} 烷基-磺醯基胺基、N- $(C_{1-3}$ 烷基)- C_{1-3} 烷基-羰基胺基、N- $(C_{1-3}$ 烷基)-苯基羰基胺基、N- $(C_{1-3}$ 烷基)- C_{1-3} 烷基-磺醯基胺基，

羧基、 C_{1-3} 烷氧基-羰基、胺基羰基、 C_{1-3} 烷基-胺基羰基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)-胺基羰基、苯基胺基羰基、N- $(C_{1-3}$ 烷基)-苯基胺基羰基，

羧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基-羰基- C_{1-3} 烷基、氟基- C_{1-3} 烷基、胺基羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-胺基羰基- C_{1-3} 烷基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)-胺基羰基- C_{1-3} 烷基，

羧基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基-羰基- C_{1-3} 烷氧基、氟基- C_{1-3} 烷氧基、胺基羰基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基-胺基羰基- C_{1-3} 烷氧基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)-胺基羰基- C_{1-3} 烷氧基，

羧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基- C_{1-3} 烷基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基，

C_{1-3} 烷基羰基胺基- C_{1-3} 烷基，

羧基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基、胺基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基胺基- C_{1-3} 烷氧基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷氧基，

C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷基亞磺醯基、 C_{1-3} 烷基磺醯基，

并、噻唑并、異噻唑并組成之群，其每一者視情況經一至三個相同或不同 R^{10} 取代。

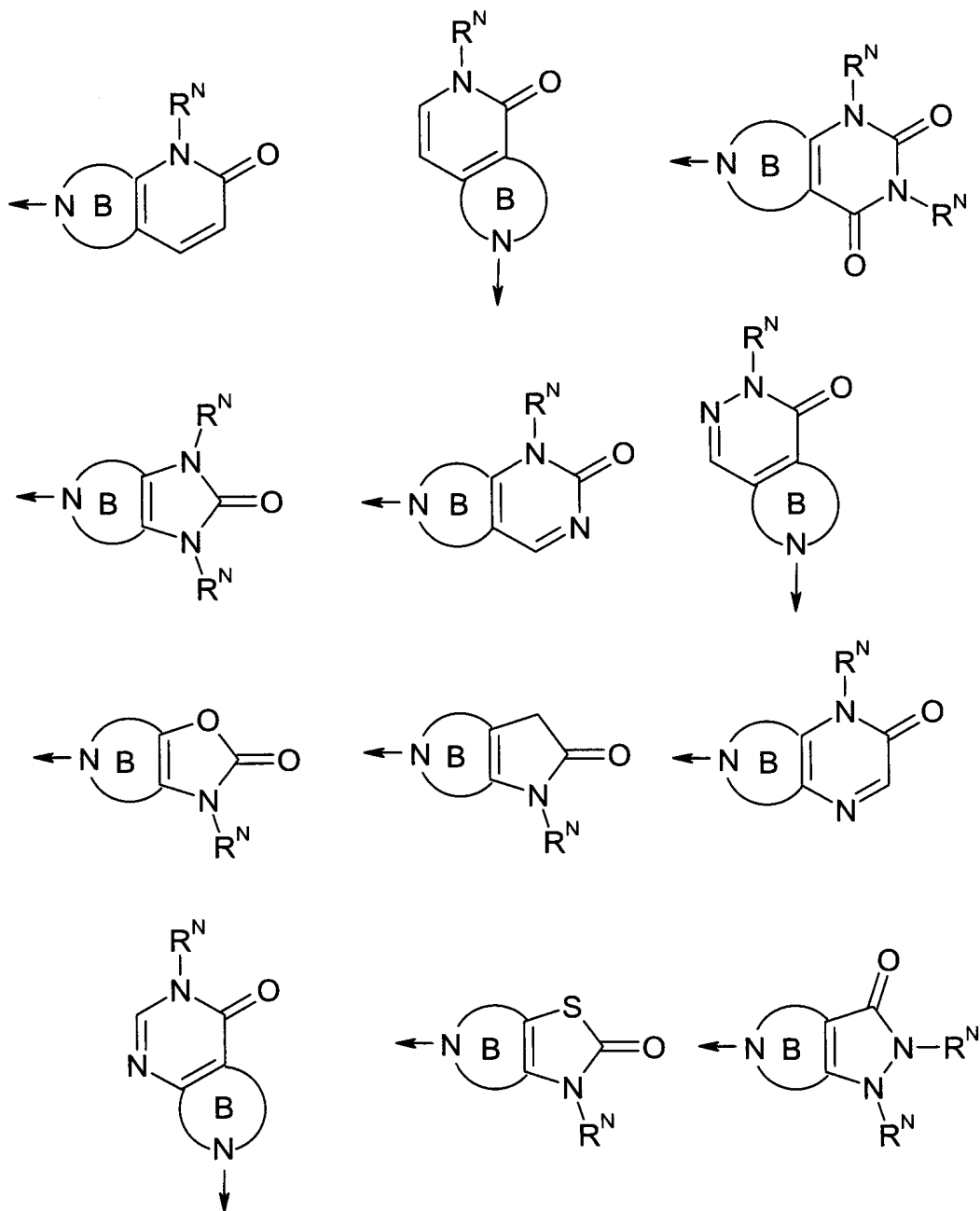
甚至更佳地，彼此連接之 L^3 及 L^4 與其所連接之原子形成與環狀基團B稠合之芳基或雜芳基，其中該稠合芳基或雜芳基係選自由苯并、吡啶并、嘧啶并、吡嗪并、噻嗪并、吡咯并、呋喃并、噻吩并、咪唑并、吡唑并、噁唑并、異噁唑并、噻唑并及異噻唑并組成之群，其每一者視情況經1、2或3個不同 R^{10} 取代。

最佳地，彼此連接之 L^3 及 L^4 與其所連接之原子形成與環狀基團B稠合之芳基或雜芳基，其中該稠合芳基或雜芳基係選自由苯并、吡啶并、嘧啶并、吡咯并、呋喃并、噻吩并、咪唑并及噁唑并組成之群，其每一者視情況經1、2或3個相同或不同 R^{10} 取代，尤其為苯并、噻吩并及咪唑并，其每一者視情況經1、2或3個相同或不同 R^{10} 取代。

較佳地，彼此連接之 L^5 及 L^6 與其所連接之原子形成與環狀基團B稠合之芳基或雜芳基，其中該稠合芳基或雜芳基係選自由苯并、吡啶并、嘧啶并、吡嗪并、噻嗪并、吡咯并、呋喃并、噻吩并、咪唑并、吡唑并、噁唑并、異噁唑并、噻唑并及異噻唑并組成之群，其每一者視情況經1、2或3個相同或不同 R^{10} 取代，更佳地選自由苯并、吡啶并、嘧啶并、吡嗪并及噻嗪并組成之群，其每一者視情況經1至3個相同或不同 R^{10} 取代，最佳為苯并，其視情況經1、2或3個相同或不同 R^{10} 取代。

關於 L^3 及 L^4 與 L^5 及 L^6 之定義，在形成與環狀基團B稠合

之含N雜芳基且該含N雜芳基於相鄰於氮之碳原子處經羥基取代的情況下，可形成互變異構醯胺亞結構且其為本發明之部分。其中兩個相鄰C原子經L³及L⁴取代、其中形成互變異構醯胺之環B之亞結構的實例描述於下表中：



較佳地，取代基R¹表示氫、氯、氟基、C₁₋₄烷基、羥基、C₁₋₄烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、三氟甲基-羥

基- C_{1-2} 烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫呋喃-4-基氧基、四氫呋喃基- C_{1-3} 烷氧基、四氫呋喃基- C_{1-3} 烷氧基、(雜)芳基、(雜)芳氧基、(雜)芳基- C_{1-3} 烷基、(雜)芳基- C_{1-3} 烷氧基、(雜)芳氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-羰基、(雜)芳基-羰基，

胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二-(C_{1-3} 烷基)胺基、吡咯啉-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、2-側氧基-哌啉-1-基、嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、3-側氧基-哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} 烷基羰基)-哌嗪-1-基，

C_{1-3} 烷基-羰基胺基、(雜)芳基-羰基胺基、 C_{1-3} 烷氧基-羰基胺基、 C_{1-3} 烷基-胺基羰基胺基、二-(C_{1-3} 烷基)胺基羰基胺基、吡咯啉-1-基-羰基胺基、哌啉-1-基-羰基胺基、嗎啉-4-基-羰基胺基、 C_{1-3} 烷基-磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基-磺醯基胺基、二-(C_{1-3} 烷基)胺基-磺醯基胺基、吡咯啉-1-基-磺醯基胺基、哌啉-1-基-磺醯基胺基、嗎啉-4-基-磺醯基胺基、(雜)芳基磺醯基胺基，

N-(C_{1-3} 烷基)- C_{1-3} 烷基-羰基胺基、N-(C_{1-3} 烷基)-(雜)芳基羰基胺基、N-(C_{1-3} 烷基)- C_{1-3} 烷氧基-羰基胺基、N-(C_{1-3} 烷基-胺基羰基)- C_{1-3} 烷基胺基、N-[二-(C_{1-3} 烷基)胺基羰基]- C_{1-3} 烷基胺基，

N-(C_{1-3} 烷基)- C_{1-3} 烷基-磺醯基胺基、N-(C_{1-3} 烷基)-(雜)芳基磺醯基胺基，

(羥基亞胺基)胺基甲基、(C₁₋₃烷氧基亞胺基)胺基甲基、羧基、C₁₋₃烷氧基-羰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基-胺基羰基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、吡咯啉-1-基-羰基、哌啉-1-基-羰基、嗎啉-4-基-羰基，

羧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-羰基-C₁₋₃烷基、氰基-C₁₋₃烷基、胺基羰基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-胺基羰基-C₁₋₃烷基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基-C₁₋₃烷基、吡咯啉-1-基-羰基-C₁₋₃烷基、哌啉-1-基-羰基-C₁₋₃烷基、嗎啉-4-基-羰基-C₁₋₃烷基，

羧基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基-羰基-C₁₋₃烷氧基、氰基-C₁₋₃烷氧基、胺基羰基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基-胺基羰基-C₁₋₃烷氧基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基-C₁₋₃烷氧基、吡咯啉-1-基-羰基-C₁₋₃烷氧基、哌啉-1-基-羰基-C₁₋₃烷氧基、嗎啉-4-基-羰基-C₁₋₃烷氧基，

羥基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、胺基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基-C₁₋₃烷基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基-C₁₋₃烷基、吡咯啉-1-基-C₁₋₃烷基、2-側氧基-吡咯啉-1-基-C₁₋₃烷基、C₁₋₄烷基羰基-胺基-C₁₋₃烷基、N-(C₁₋₃烷基)-C₁₋₄烷基羰基-胺基-C₁₋₃烷基、2-側氧基-哌啉-1-基-C₁₋₃烷基、3-側氧基-嗎啉-4-基-C₁₋₃烷基，

羥基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基亞磺醯基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基磺醯基-C₁₋₃烷氧基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基-C₁₋₃烷氧基、2-側氧基-吡咯啉-1-基-C₁₋₃烷氧基、2-側氧基-哌啉-1-基-C₁₋₃烷氧基、嗎啉-4-基-C₁₋₃烷氧基、

3-側氧基-嗎啉-4-基-C₁₋₃烷氧基，

胺基磺醯基、C₁₋₃烷基-胺基磺醯基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基磺醯基、吡咯啉-1-基-磺醯基、哌啉-1-基-磺醯基、嗎啉-4-基-磺醯基，

其中上述(雜)芳基如上文及下文所述而定義。

更佳地，R¹表示氟、氯、氰基、C₁₋₄烷基、羥基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、三氟甲基-羥基-C₁₋₂烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₃₋₆環烷氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫哌喃-3-基氧基、四氫哌喃-4-基氧基、四氫呋喃基-C₁₋₃烷氧基、四氫哌喃基-C₁₋₃烷氧基、(雜)芳基、(雜)芳氧基、(雜)芳基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基-羰基，或

胺基、C₁₋₃烷基胺基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、2-側氧基-哌啉-1-基、嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、C₁₋₃烷基-羰基胺基、(雜)芳基-羰基胺基、C₁₋₃烷基-磺醯基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基-羰基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基羰基胺基，

N-(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基-磺醯基胺基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基磺醯基胺基，

羰基、C₁₋₃烷氧基-羰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基-胺基羰基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、吡咯啉-1-基-羰基、哌啉-1-基-羰基、嗎啉-4-基-羰基，

羰基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-羰基-C₁₋₃烷基、氰基-C₁₋₃烷基、胺基羰基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-胺基羰基-C₁₋₃烷基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基-C₁₋₃烷基、吡咯啉-1-基-羰基-C₁₋₃

烷基、吡啶-1-基-羰基-C₁₋₃烷基、嗎啉-4-基-羰基-C₁₋₃烷基，

氰基-C₁₋₃烷氧基、胺基羰基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基-胺基羰基-C₁₋₃烷氧基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基-C₁₋₃烷氧基、吡咯啉-1-基-羰基-C₁₋₃烷氧基、吡啶-1-基-羰基-C₁₋₃烷氧基、嗎啉-4-基-羰基-C₁₋₃烷氧基，

羥基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₄烷基羰基-胺基-C₁₋₃烷基、N-(C₁₋₃烷基)-C₁₋₄烷基羰基-胺基-C₁₋₃烷基、2-側氧基-吡咯啉-1-基-C₁₋₃烷基、2-側氧基-吡啶-1-基-C₁₋₃烷基、3-側氧基-嗎啉-4-基-C₁₋₃烷基，

羥基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷氧基、

胺基磺醯基、C₁₋₃烷基-胺基磺醯基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基磺醯基，

其中上述(雜)芳基係選自由以下各基組成之群：苯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、1,2-二氫-1-甲基-2-側氧基-吡啶基、2,3-二氫-2-甲基-3-側氧基-噻嗪基及三嗪基，其中各基團視情況經相同或不同R¹⁰單取代或雙取代。

甚至更佳地，R¹表示氟、氯、C₁₋₃烷基、羥基、C₁₋₃烷氧基、胺基、C₁₋₃烷基-羰基胺基、C₁₋₃烷基-磺醯基胺基、氰基、羰基、C₁₋₃烷氧基-羰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基-胺基羰基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、羥基-C₁₋₃烷基、三氟甲基-羥基-C₁₋₂烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-羰基-

胺基-C₁₋₃烷基、氰基-C₁₋₃烷氧基、羥基-C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷氧基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₁₋₃烷基羰基、胺基磺醯基、C₁₋₃烷基-胺基磺醯基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基磺醯基、氰基-C₁₋₃烷氧基、苯基-C₁₋₃烷氧基、苯氧基、苯基、吡啶基、1,2-二氫-1-甲基-2-側氧基-吡啶基、嘧啶基、噁嗪基、2,3-二氫-2-甲基-3-側氧基-噁嗪基、4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基或噁二唑基，其中所提及之各(雜)芳基視情況經相同或不同R¹⁰單取代或雙取代。

最佳地，R¹表示氟、氯、甲基、羥基、甲氧基、胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺基、氰基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙醯基、1-羥基乙基、1-羥基-1-甲基-乙基、2,2,2-三氟-1-羥基-1-甲基-乙基、甲基磺醯基、胺基磺醯基、甲基胺基磺醯基、二甲基胺基磺醯基、氰基甲氧基、苄氧基、苯氧基、苯基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、1,2-二氫-1-甲基-2-側氧基-吡啶-5-基、1,2-二氫-1-甲基-2-側氧基-吡啶-4-基、嘧啶-4-基、2-甲基-嘧啶-4-基、2-甲基-嘧啶-5-基、6-甲基-噁嗪-3-基、2,3-二氫-2-甲基-3-側氧基-噁嗪-6-基、4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基、噁二唑基或甲基噁二唑基。

若R²及R³彼此連接形成橋基，則其較佳選自由亞甲二氧基、二氟亞甲二氧基、伸乙二氧基及C₃₋₅伸烷基組成之群，甚至更佳地由亞甲二氧基、伸乙二氧基、伸丙基及伸丁基組成之群，最佳為亞甲二氧基或伸乙二氧基。

另外， R^2 及 R^3 可與其所連接之碳原子組合形成較佳選自由苯環、吡嗪環、吡啶環、咪啶環、 N -(C_{1-3} 烷基)-吡啶環、 N -(C_{1-3} 烷基)-咪啶環、噁啶環、噻啶環、異噁啶環及異噻啶環組成之群的基團，其中5員環中之每一者視情況經 R^P 單取代且6員環中之每一者視情況經一或兩個彼此獨立地選自 R^P 或 N -(C_{1-3} 烷基)-三唑并或三唑并之取代基取代。

若 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子組合形成如上文所述之基團，則該基團甚至更佳地選自由苯環、吡嗪環、吡啶環、咪啶環、 N -(C_{1-3} 烷基)-吡啶環、 N -(C_{1-3} 烷基)-咪啶環、噁啶環、噻啶環、異噁啶環及異噻啶環組成之群，其中5員環中之每一者視情況經 R^P 單取代且6員環中之每一者視情況經一或兩個彼此獨立地選自 R^P 或 N -(C_{1-3} 烷基)-三唑并或三唑并之取代基取代。

若 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子組合形成如上文所述之基團，則該基團最佳地選自由苯環、吡嗪環、咪啶環、 N -(C_{1-3} 烷基)-咪啶環、噁啶環或噻啶環組成之群，其中該苯環及吡嗪環視情況經一或兩個彼此獨立地選自 R^P 之取代基取代且該咪啶環、 N -(C_{1-3} 烷基)-咪啶環、噁啶環及噻啶環視情況另外經 R^P 單取代。

最佳地， R^2 及 R^3 共同表示亞甲二氧基或連同其所連接之碳原子形成視情況另外經甲基、第三丁基、環丙基、四氫呋喃-2-基、1-乙醯基-哌啶-4-基、吡啶-3-基、1,2-二氫-1-甲基-2-側氧基-吡啶-5-基、噻嗪-4-基、吡嗪基或5-甲基-

吡嗪-2-基取代之噁唑并、咪唑并或N-甲基-咪唑并基團、視情況經甲基取代之三唑并基團或視情況經甲基或二甲基取代之苯環或吡嗪環。

R^P 較佳為氟、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、1-甲基-吡咯啉基、1-乙醯基-吡咯啉基、哌啉基、1-甲基-哌啉基、1-乙醯基-哌啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、三氟甲基、氰基、胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺基、羧基、 C_{1-3} 烷氧羰基、胺基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、胺基磺醯基、羥基、 C_{1-3} 烷氧基或

苯基、吡啉基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啉基、1,2-二氫-2-側氧基-吡啉基，其視情況經一或兩個獨立地選自氟、氯、 C_{1-3} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺基、羧基、 C_{1-3} 烷氧羰基、胺基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基-羰基、羥基、甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之基團取代。

更佳地， R^P 為氟、甲基、乙基、第三丁基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、1-甲基-吡咯啉基、1-乙醯基-吡咯啉基、哌啉基、1-甲基-哌啉基、1-乙醯基-哌啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、三氟甲基、氰基、胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺基、羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、胺基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、胺基磺醯基、羥基、甲氧基或

苯基、吡啉基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啉基、1,2-二氫-2-側氧基-吡啉基，其視情況經一或兩個獨立地選自氟、甲

基、三氟甲基、氟基、胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺基、羧基、胺基羧基、甲基胺基羧基、二甲基胺基羧基、羥基及甲氧基之基團取代。

最佳地， R^P 為氟、甲基、環丙基、1-乙醯基-哌啶基、四氫呋喃基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺基、羧基、羥基、甲氧基或

吡啶基、噁嗪基、吡嗪基、1,2-二氫-2-側氧基-吡啶基，其視情況經一或兩個甲基取代；詳言之，L為甲基、第三丁基、環丙基、四氫呋喃-2-基、1-乙醯基-哌啶-4-基、吡啶-3-基、噁嗪-3-基、吡嗪基、5-甲基吡嗪-2-基、1,2-二氫-2-側氧基-吡啶-5-基。

較佳地，一或多個取代基 R^{10} 彼此獨立地表示氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、氟基、硝基、胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羧基、胺基羧基、 C_{1-3} 烷基胺基羧基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)-胺基羧基、胺基磺醯基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、苯基、羥基、 C_{1-3} 烷氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

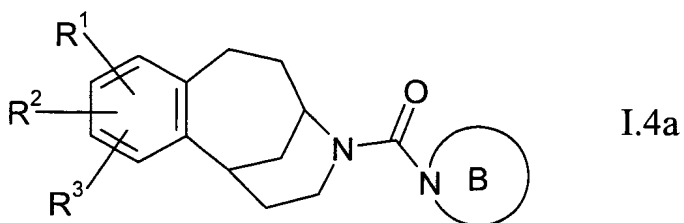
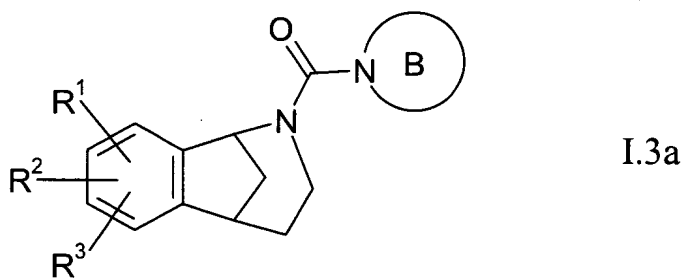
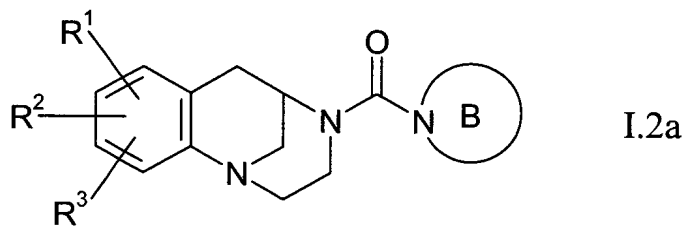
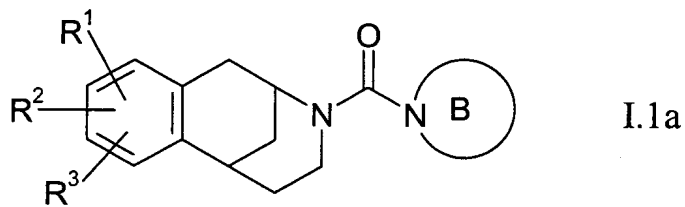
更佳地， R^{10} 表示氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟基、羥基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。最佳地， R^{10} 表示氟或甲基。

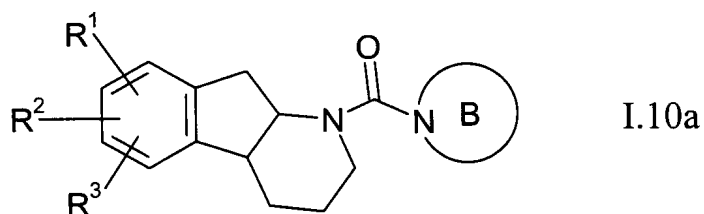
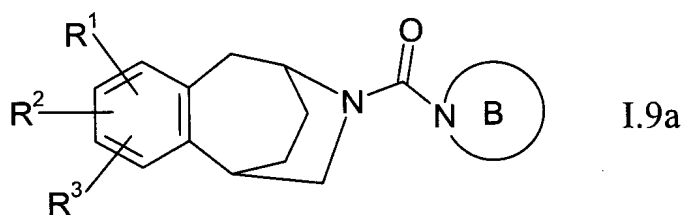
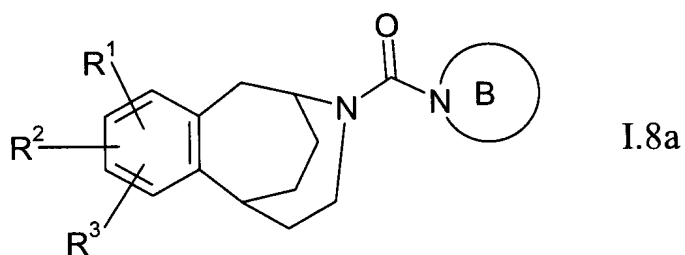
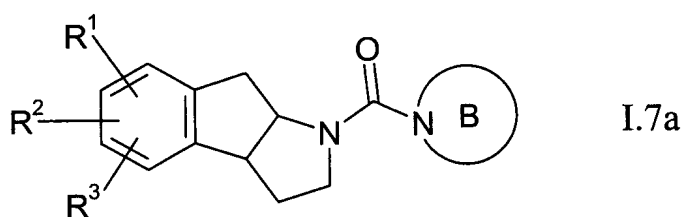
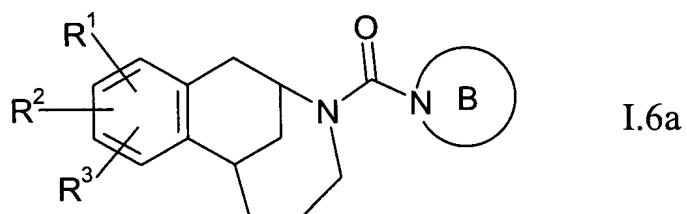
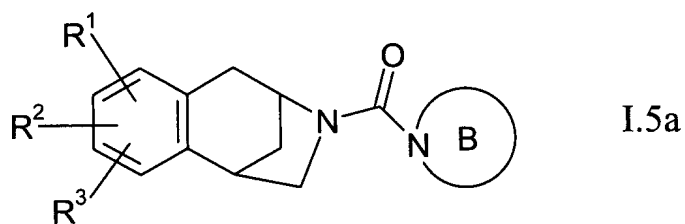
較佳地，一或多個取代基 R^{11} 彼此獨立地表示氟、 C_{1-3} 烷基、苯基、羥基、 C_{1-3} 烷氧基、氟基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羧基、胺基羧基、 C_{1-4} 烷基胺基-羧基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)-胺基羧

基、羥基-C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷氧基-C₁₋₄烷基。更佳地，R¹¹表示氟、C₁₋₃烷基、羥基或C₁₋₃烷氧基。最佳地，R¹¹表示甲基、乙基、丙基、羥基或甲氧基，尤其為甲基或羥基。

較佳地，一或多個取代基R¹²彼此獨立地表示氟或C₁₋₃烷基，更佳為甲基或乙基。

本發明之尤其較佳實施例係由式I.1a至I.10a中之每一者描述

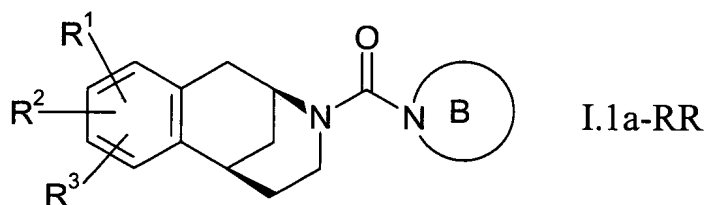




其中包括橋基 $-(\text{CH}_2)_o-$ 之通式 I.1a 至 I.10a 之 C_{5+m+n} -氮雜環烯
 核心結構視情況經 1、2 或 2 個以上彼此獨立地選自由 R^{11} 及
 R^{12} 組成之群的取代基取代，且

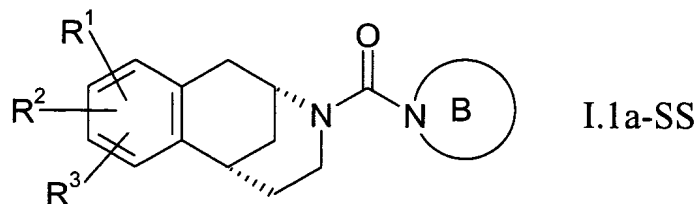
其中環B及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 如上文及下文所定義，其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽，其中不包括如上文所定義之化合物(M1)、(M2)、(M3)及(M4)。

根據通式I.1a之一較佳實施例，本發明之化合物係由式I.1a-RR描述



其中具有所述立體化學構型之2,6-亞甲基-氮吡核心結構視情況經1、2或2個以上彼此獨立地選自由 R^{11} 及 R^{12} 組成之群的取代基取代，且其中環B及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 如上文及下文所定義，其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽。

根據通式I.1a之另一較佳實施例，本發明之化合物係由式I.1a-SS描述

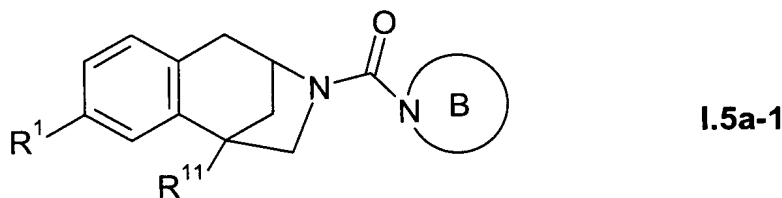


其中具有所述立體化學構型之2,6-亞甲基-氮吡核心結構視情況經1、2或2個以上彼此獨立地選自由 R^{11} 及 R^{12} 組成之群的取代基取代，且其中環B及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 如上

文及下文所定義，其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽。

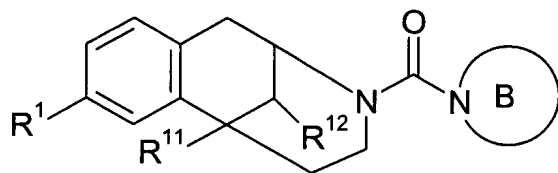
甚至更佳化合物係由式 I.1a 至 I.10a 及 I.1a-RR 及 I.1a-SS 描述，其中包括橋基 $-(CH_2)_o-$ 之 C_{5+m+n} -氮雜環烯核心結構視情況經 R^{11} 單取代且視情況經 1、2 或 3 個彼此獨立地選自 R^{12} 之取代基取代，其中環 B 及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 如上文及下文所定義，其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽。

根據另一實施例，本發明係關於如上文所定義之式 I 化合物，尤其式 I.1 至 I.10 之化合物，最佳式 I.1a 至 I.10a 之化合物，尤其式 I.5 及 I.5a 之化合物，其中不包括式 I.5a-1 之化合物



其中 R^1 為氫、羥基或 C_{1-4} 烷氧基且 R^{11} 為 C_{1-4} 烷基或苯基且環 B 為嗎啉-4-基、哌啶-1-基或吡咯啶-1-基且所有剩餘取代基為氫。

根據另一實施例，本發明係關於如上文所定義之式 I 化合物，尤其式 I.1 至 I.10 之化合物，最佳式 I.1a 至 I.10a 之化合物，尤其式 I.1 及 I.1a 之化合物，其中不包括式 I.1a-1 之化合物



1.1a-1

其中 R^1 為氫、羥基或 C_{1-4} 烷氧基且 R^{11} 為氫、 C_{1-4} 烷基、2-甲氧基-乙基或苯基，其中該苯基視情況經鹵素、羥基或 C_{1-3} 烷氧基取代且 R^{12} 為氫或 C_{1-4} 烷基且環B為3至8員單環氮雜環烷-1-基或嗎啉-4-基且所有剩餘取代基為氫，及其鹽。

● 現將更精確地定義上文及下文中用於描述根據本發明之化合物的一些術語。

如本文中所未使用，術語"經取代"意謂指定原子上之任一或多個氫經自指定基團之選擇置換，其限制條件為不超過該指定原子之正常價，且該取代產生穩定化合物。

● 如本文中所未使用，術語"部分不飽和"意謂在指定基團或部分中存在1、2或2個以上(較佳1或2個)雙鍵。較佳地，如本文中所未使用，術語"部分不飽和"並不涵蓋完全不飽和基團或部分。

如本文中所未使用，術語"完全不飽和"意謂在指定基團或部分中存在共軛雙鍵以便形成芳族或雜芳族系統。

術語鹵素表示選自由F、Cl、Br及I組成之群的原子。

術語 C_{1-n} 烷基(其中n可具有1至18之值)表示具有1至n個C原子之飽和、支鏈或非支鏈烴基。該等基團之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、正己

基、異己基等。

術語 C_{2-n} 烯基 (其中 n 具有 3 至 6 之值) 表示具有 2 至 n 個 C 原子及 $C=C$ 雙鍵之支鏈或非支鏈烴基。該等基團之實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基等。

術語 C_{2-n} 炔基 (其中 n 具有 3 至 6 之值) 表示具有 2 至 n 個 C 原子及 $C\equiv C$ 參鍵之支鏈或非支鏈烴基。該等基團之實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。除非另有說明，否則炔基經由位置 1 處之 C 原子連接於分子之其餘部分。因此，諸如 1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基等之術語等同於術語 1-丙炔-1-基、2-丙炔-1-基、1-丁炔-1-基等。此亦類似地適用於 C_{2-n} 烯基。

術語 C_{1-n} 烷氧基表示 C_{1-n} 烷基-O 基團，其中 C_{1-n} 烷基如上文所定義。該等基團之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、異己氧基等。

術語 C_{1-n} 烷基羰基表示 C_{1-n} 烷基-C(=O) 基團，其中 C_{1-n} 烷基如上文所定義。該等基團之實例包括甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基、第二丁基羰基、第三丁基羰基、正戊基羰基、異戊基

羰基、新戊基羰基、第三戊基羰基、正己基羰基、異己基羰基等。

術語 C_{3-n} 環烷基表示具有 3 至 n 個 C 原子之飽和單碳環、雙碳環、三碳環或螺碳環基團。該等基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環十二烷基、雙環 [3.2.1] 辛基、螺 [4.5] 癸基、降蒎基、降萜基、降薈基、金剛烷基等。較佳地，術語 C_{3-7} 環烷基表示飽和單環基團。

術語 C_{5-n} 環烯基表示如上文所定義且另外具有至少一個 C=C 雙鍵之 C_{5-n} 環烷基。

術語 C_{3-n} 環烷基羰基表示 C_{3-n} 環烷基 -C(=O) 基團，其中 C_{3-n} 環烷基如上文所定義。

術語三-(C_{1-4} 烷基)矽烷基包含具有相同或兩個或三個不同烷基之矽烷基。

術語二-(C_{1-3} 烷基)胺基包含具有相同或兩個不同烷基之胺基。

若基團或殘基視情況經取代，則此適用於任何形式之基團或殘基。舉例而言，若烷基視情況經單氟化或多氟化，則此亦包含為較大基團之部分的烷基，例如烷氧基、烷基羰基、烷氧基烷基等，或若(雜)芳基視情況經某一取代基或一組取代基單取代或多取代，則此亦包括為較大基團之部分的(雜)芳基，例如(雜)芳基- C_{1-n} 烷基、(雜)芳氧基、(雜)芳氧基- C_{1-n} 烷基、(雜)芳基- C_{1-n} 烷氧基等。因此，在 R^1 或 L^2 具有例如含義(雜)芳氧基之情況下，其中(雜)芳基

視情況經單氟化或多氟化且(雜)芳基尤其表示苯基，亦包含含義單、二、三、四及五氟苯氧基。上述情況亦同樣適用於其中基團或殘基之一部分經置換之基團或殘基，例如 CH_2 基團視情況經O、S、NR、CO或 SO_2 置換。舉例而言，尤其具有含義羥基- C_{1-3} 烷基之殘基，其中 CH_2 基團視情況經CO置換，此亦包含羧基、羧基甲基、羥基甲基羰基、羧基乙基、羥基-甲基羰基甲基及羥基乙基羰基。

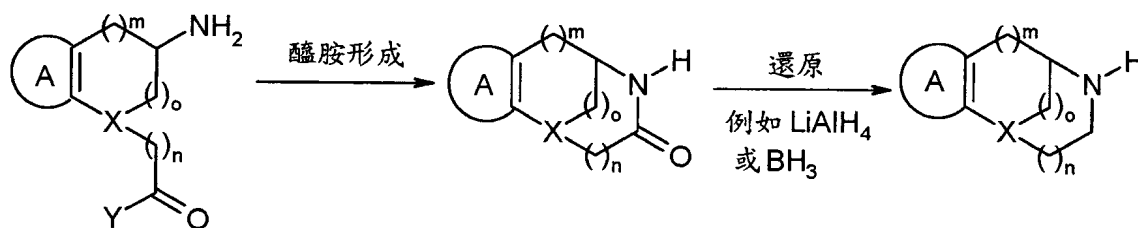
根據本發明之化合物可使用原則上已知之合成方法來獲得。較佳地，該等化合物係藉由根據本發明之以下方法來獲得，該等方法在下文中更詳細地描述。

得到本發明之化合物的一般策略描述於流程1中；A、X、m、n及o具有如上文及下文所定義之含義。組裝雙環構架之關鍵反應為胺基官能基與羧基之分子內反應，從而導致形成醯胺鍵。羧酸官能基與胺基之融合可在有或無添加劑下於高溫下(較佳介於 20°C 與 200°C 之間)進行。移除在反應期間形成之水的添加劑(諸如分子篩或原酸酯)或諸如鹼(例如雙(三甲基矽烷)胺基或酞酸)之其他添加劑可促進反應。然而，反應更佳以羧基官能基之更具反應性實體(諸如醯基鹵化物、酯、硫酸酯、酸酐、混合酸酐或烯酮)進行，該實體可在單獨先前反應步驟中或當場產生。較佳醯基鹵化物或類鹵化物為醯基氯化物、醯基氟化物及醯基氰化物。較佳酯及硫酸酯係衍生自例如甲醇/甲基硫酸醇、乙醇/乙基硫酸醇、2,2,2-三氟乙醇、苯酚/硫酸酐、經取代之苯酚/硫酸酐(諸如4-硝基苯酚或五氟苯酚)、羥基雜芳基(諸如羥基苯

并三唑、羥基吡啶并三唑或羥基三嗪)或N-羥基丁二醯亞胺。較佳混合酸酐係衍生自烷基羧酸，例如特戊酸；碳酸酯，例如碳酸甲酯及碳酸乙酯；胺基甲酸酯，例如N,N-二甲基胺基甲酸酯；磷酸，例如二甲基磷酸或 $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$ ；或脲，例如二環己基脲、二甲基脲或四甲基脲。另外，亦可使用衍生自諸如咪唑、三唑、四唑或吡啶(諸如4-二甲基胺基吡啶)之氮雜芳族的N醯基化衍生物。用於活化羧酸官能基之更常用試劑中的一些為N,N'-羰基二咪唑、二環己基碳化二亞胺、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)二哌啶并碳鎗或四氟硼酸(苯并三唑-1-基氧基)二哌啶并碳鎗、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)二吡咯啶并碳鎗或四氟硼酸(苯并三唑-1-基氧基)二吡咯啶并碳鎗、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺甲碘化物、 POCl_3 、 SOCl_2 、 $(\text{COCl})_2$ 、 COCl_2 、芳基醯酸、 TiCl_4 、 $(\text{MeO})_2\text{POCl}$ 、三聚氯化氮、1-羥基苯并三唑、1-羥基-7-氮雜苯并三唑、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鎂或四氟硼酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鎂、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶并鎂或四氟硼酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶并鎂、六氟磷酸(7-氮雜-苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶并鎂或四氟硼酸(7-氮雜-苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶并鎂、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂或四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂、六氟磷酸O-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂或四氟硼酸O-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四

甲基錄。此試劑彙編僅表示活化羧酸官能基之少數可能性。大量其他試劑為已知的且亦可用於本文。反應性羧酸衍生物亦可充當對於此轉化亦具充分反應性之其他醯化劑的中間物。活化步驟及繼而醯胺形成步驟最好常在其他添加劑存在下進行，該等添加劑係諸如鹼，例如乙基二異丙胺、三乙胺、鹼金屬碳酸鹽、吡啶、4-二甲基胺基吡啶、咪唑、二甲基鋁胺、胺鋰、鹼金屬氰化物或鹼金屬雙(三甲基矽烷)胺。該等反應較佳在有機溶劑中進行，但亦可在水性溶劑中進行。在有機溶劑中通常使用二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲亞砷、四氫呋喃、己烷、乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯、苯、乙酸乙酯、喹啉、吡啶或其混合物。反應可於 -80°C 至 220°C 下、較佳介於 -10°C 與 120°C 之間進行。隨後，還原內醯胺基團以產生第二胺。此轉化反應為經充分確定之反應，其可例如使用 LiAlH_4 、氫，在催化劑、 NaBH_4 存在下，在例如碘、 LiBH_4 、硼烷、鈉於丙醇之溶液、 Cl_3SiH 、矽烷(例如 Et_3SiH)存在下，在諸如銻之過渡金屬、9-BBN、 $\text{LiBH}_3\text{NMe}_2$ 或 Et_3SiH 與 LiEt_3BH 之組合存在下進行。可於 -78°C 至 200°C 下、較佳介於 -10°C 與 120°C 之間下利用諸如四氫呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、己烷、苯、甲苯、二氯甲烷、醇類、水或其混合物之溶劑；但在與一些還原劑組合之情況下，僅可使用此等溶劑中之少數。此策略完全適合於合成架構化合物I.1至I.10。

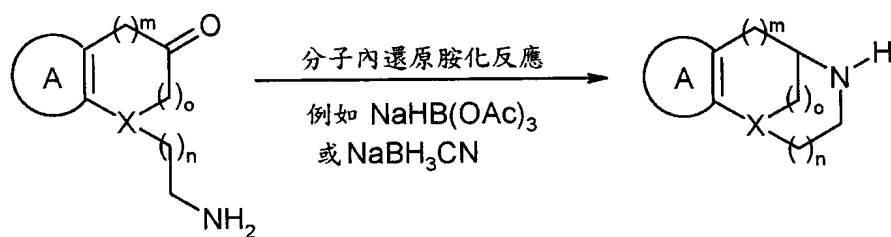
流程 1. 構造雙環骨架之策略 1



Y = 參見正文

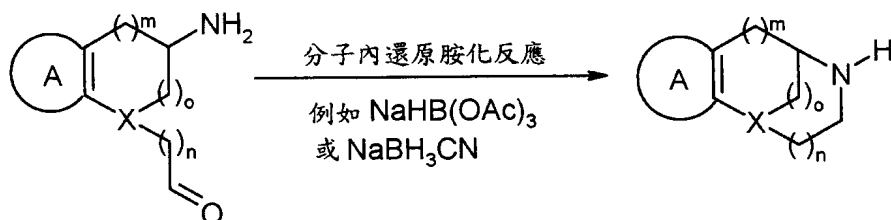
另一獲得本發明之化合物的常見合成途徑係概括於流程 2 中；A、X、m、n 及 o 具有如上文及下文所定義之含義。經由第一胺與酮官能基之分子內還原胺化反應來形成雙環構架。還原胺化反應在有機化學中具有較大優越性且可例如使用氫，在過渡金屬催化劑（諸如衍生自 Ni、Rh、Pd 或 Pt 之催化劑）、硼氫化物試劑（例如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉）、鋅與鹽酸之組合、PhSiH₃ 與 Bu₂SnCl₂、B₁₀H₁₄ 或甲酸或其鹽存在下進行。較佳將此等試劑中之一些與諸如酸（例如乙酸或無機酸）之添加劑組合使用。反應較佳在以下有機溶劑或水性混合物中進行：例如二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲亞砷、四氫呋喃、己烷、乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯、苯、醇類、水或其混合物。反應可於 -80°C 至 200°C 下、較佳介於 -10°C 與 100°C 之間進行。

流程 2. 構造雙環骨架之策略 2



其中 A、X、m、n 及 o 具有如上文及下文所定義之含義的流程 3 中所示之策略為基於流程 2 中已描述之還原胺化反應的另一有效方法。彼處所述之反應條件可類似地用於此處。

流程 3. 構造雙環骨架之策略 3

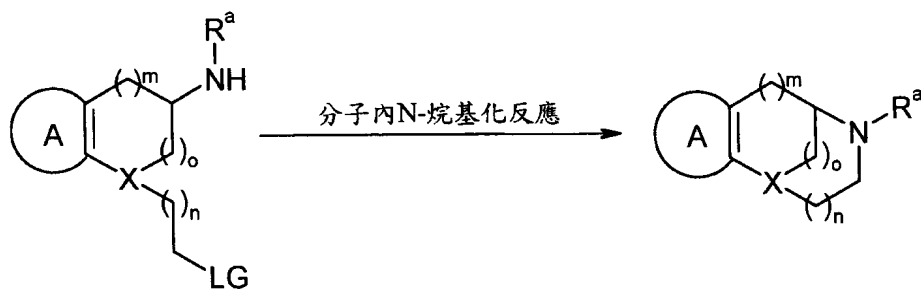


其中 A、X、m、n 及 o 具有如上文及下文所定義之含義的流程 4 展示組裝雙環構架之另一方法。此方法為氨基團與側鏈之適當親電子體之分子內烷基化。該氨基團可為胺基，亦即 R^a 表示例如氫、甲基、烯丙基、苄基或二甲氧基苄基；或醯胺基團，亦即 R^a 表示例如甲氧基羰基、苄氧基羰基、烯丙氧基羰基、第三丁氧基羰基、三氟甲基羰基、乙醯基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、甲苄基磺醯基、苄基磺醯基、甲氧基苄基磺醯基、硝基苄基磺醯基、2,2,2-三氯乙基磺醯基或 2-三甲基矽烷基乙基磺醯基。在諸如三乙胺、乙基二異丙胺、二氮雜雙環十一碳烯、鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬第三丁醇鹽、鹼金屬二異丙基醯胺、丁基鋰或氫化鈉

之鹼存在下，使氮官能基與側鏈中之親電子 C_{sp^3} 中心反應，亦即流程4中之LG表示例如氯、溴、碘、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基或三氟甲基磺醯氧基。在例如N-甲基吡咯啉酮、二甲亞砷、四氫呋喃、己烷、乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、苯、第三丁醇、異丙醇或其混合物中，在介於 -70°C 與 100°C 之間、較佳介於 -30°C 與 60°C 之間的溫度下，較佳將較強鹼與醯胺組合使用。在二氯甲烷、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲亞砷、四氫呋喃、己烷、乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、苯、甲醇、乙醇、第三丁醇、異丙醇、水或其混合物中，在介於 0°C 與 140°C 之間、較佳介於 20°C 與 120°C 之間的溫度下，較佳將所列之較弱鹼與胺組合使用。對於醯胺而言，亦可使用最初由Mitsunobu所報導之條件。因此，使用例如三苯膦或三丁膦之膦與例如偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二異丙酯或偶氮二甲酸二哌啶之偶氮二羧酸酯的組合當場自羥基($\text{LG}=\text{OH}$)產生側鏈離去基LG。合適之溶劑可選自二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二氯甲烷、四氫呋喃、己烷、乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、苯及其混合物。反應較佳在介於 0°C 與 100°C 之間的溫度下進行。

相反途徑(亦即LG表示 NHR^a 且 NHR^a 表示LG)亦可適用。反應條件等同於初始途徑。

流程4.構造雙環骨架之策略4

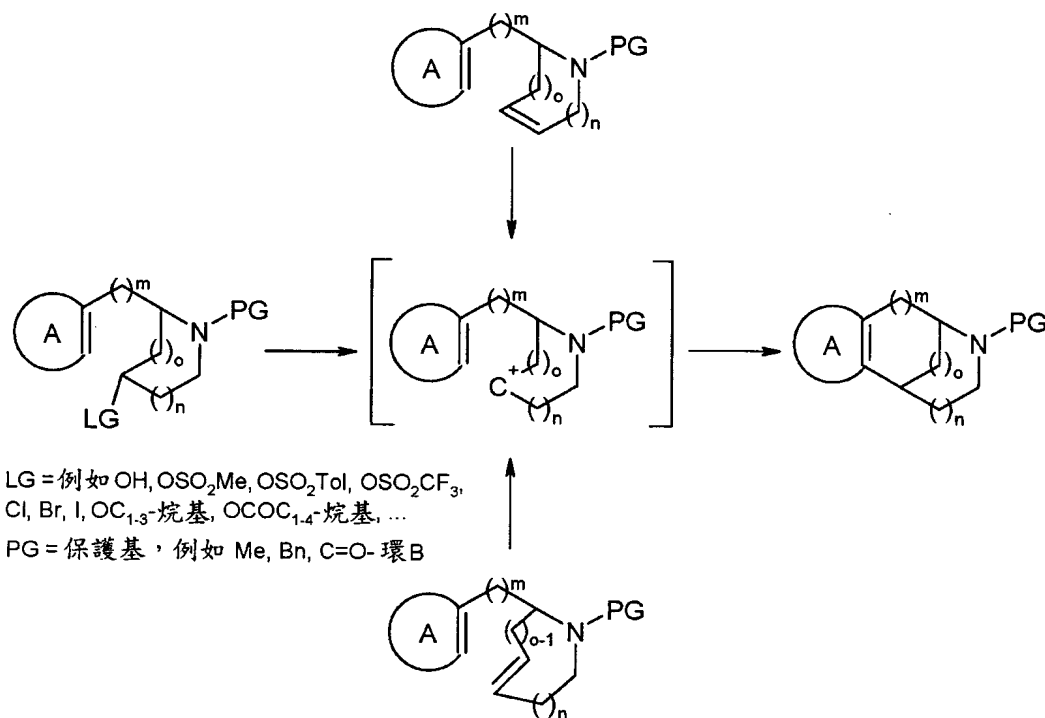


另一通常適用方法係基於親電子芳族取代反應(流程5)；A、X、m、n及o具有如上文及下文所定義之含義。由此分子之芳族部分與氮雜環之活化碳原子反應形成雙環構架。反應性中間物在氮雜環中帶有可藉由將酸添加至烯鍵中或藉由活化適當安置之離去基而產生的(部分)帶正電碳原子。大量布朗斯特酸(Bronstedt acid)及路易斯酸(Lewis acid)已對此亦可用於本文之經典反應進行描述。期望以下列舉使其得到更廣泛的使用：氫溴酸、氫碘酸、鹽酸、硫酸、磷酸、 P_4O_{10} 、三氟乙酸、甲烷磺酸、甲苯磺酸、三氟甲烷磺酸、 $Sc(OSO_2CF_3)_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $FeCl_3$ 、 $AlBr_3$ 、 $AlCl_3$ 、 $SbCl_5$ 、 BCl_3 、 BF_3 、 $ZnCl_2$ 、蒙脫石、 $POCl_3$ 及 PCl_5 。視待取代之離去基的傾度及芳族化合物之電子性質而定，必須使用程度不同之有效酸催化劑。除所提及之酸催化劑外，例如 $AgOSO_2CF_3$ 之銀鹽可適用於使用鹵離子作為離去基之反應中。較佳溶劑為烴類，諸如己烷或環己烷；氯化烴，諸如二氯甲烷或二氯乙烷；全氟化烴；硝基苯；氯化苯；雜芳族，諸如喹啉、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、乙醚、離子液體或其混合物。反應可在介於 $-10^\circ C$ 與 $220^\circ C$ 之間、較佳介於 $20^\circ C$ 與 $180^\circ C$ 之間進行。

反應亦可於微波輻射下進行。

此合成策略尤其適合於帶有富電子芳族之架構化合物 I.1 及 I.3 至 I.10。

流程 5. 構造雙環骨架之策略 5



除所提供之策略外，可設想大量建構本發明之雙環系統的其他方法且其亦報導於文獻中(參見，例如 *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 630-634; *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 1-36; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 537-553; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4033-4044; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1956-1966; *Heterocycles* **1996**, *43*, 15-22; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3755-3764; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2046-2055; 及其中所引用之參考文獻)。因此，前述策略決不意欲限制得到本發明之化合物的可能合成路徑，而僅認為以實例之方式展示少數途徑。

所提供之合成途徑可依賴於保護基之使用。適合於各別官能基之保護基及其移除已在上文描述且可類似地利用(亦參見：*Protecting Groups*, Philip J. Kocienski, 第3版, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004及其中所引用之參考文獻)。

若在根據本發明之製造過程中，獲得含有胺基、烷基胺基或亞胺基之通式I化合物，則此可藉由醃化或磺醃化反應而轉化為通式I之相應醃基或磺醃基化合物。

若獲得含有羥基之通式I化合物，則此可藉由醃化或磺醃化反應而轉化為通式I之相應醃基或磺醃基化合物。

若獲得含有羥基之通式I化合物，則此可藉由烷基化反應而轉化為通式I之相應醚。

若獲得含有胺基、烷基胺基或亞胺基之通式I化合物，則此可藉由烷基化或還原烷基化反應而轉化為通式I之相應烷基化合物。

若獲得含有硝基之通式I化合物，則此可藉由還原反應而轉化為相應胺基化合物。

若獲得含有亞胺基之通式I化合物，則此可藉由亞硝化反應及隨後還原反應而轉化為相應N-胺基-亞胺基化合物。

若獲得含有C₁₋₃烷氧羰基之通式I化合物，則此可藉由裂解酯而轉化為相應羧基化合物。

若獲得含有羧基之通式I化合物，則此可藉由酯化反應而轉化為通式I之相應酯。

若獲得含有羧基或酯之通式I化合物，則此可藉由與胺反應而轉化為通式I之相應醯胺。

若獲得含有芳族亞結構之通式I化合物，則此可藉由親電子取代反應而與氯、溴或碘原子或硝基、磺酸、氯磺醯基或醯基衍生為通式I之相應化合物。

若獲得含有芳族胺基之通式I化合物，則此可藉由重氮化作用且隨後分別用氰化物、氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、氫氧化物、烷基或硫化氫或疊氮化物置換重氮基團而轉化為通式I之相應氰基、氟、氯、溴、碘、羥基、巰基或疊氮基化合物。

若獲得含有芳族胺基之通式I化合物，則此可藉由重氮化作用且隨後由合適過渡金屬物質介導用適當芳基親核體置換重氮基團而轉化為通式I之相應芳基衍生芳族化合物。

若獲得含有芳族氯、溴、碘、三氟甲基磺醯氧基、甲磺醯氧基或甲苯磺醯氧基之通式I化合物，則此可藉由使用過渡金屬物質介導方法由芳基、烯基、炔基或烷基置換各別基團而轉化為通式I之相應芳基、烯基、炔基或烷基衍生物。

若獲得含有芳族氯、溴、碘、三氟甲基磺醯氧基、甲磺醯氧基或甲苯磺醯氧基之通式I化合物，則此可置換氫以產生通式I之相應芳族化合物。

若獲得含有兩個相鄰雜原子(為胺基及羥基、胺基或巰基)之通式I化合物，則此等雜原子可經由羧基碳原子連接

以形成可為芳族環之部分的環狀脘、亞胺基酯或亞胺基硫酯亞結構。

若獲得含有氰基之通式I化合物，則此可藉由還原反應而轉化為通式I之胺基烷基衍生物。

若獲得含有氰基之通式I化合物，則此可藉由用脒處理而轉化為N-羥基甲脒基。

若獲得含有N-羥基甲脒基之通式I化合物，則此可藉由用羧基或相關基團處理而轉化為通式I之噁二唑衍生物。

若獲得含有胺基羰基之通式I化合物，則此可藉由脫水而轉化為通式I之相應氰基化合物。

若獲得含有酮或醛基團之通式I化合物，則此可藉由還原反應而轉化為通式I之相應羥基化合物。

隨後酯化反應視情況於諸如二氯甲烷、二甲基甲醯胺、苯、甲苯、氯苯、四氫呋喃、苯/四氫呋喃或1,4-二噁烷之溶劑或溶劑混合物中或尤其有利地於相應醇中，視情況在諸如鹽酸之酸存在下或在脫水劑存在下進行。視情況在4-二甲基胺基-吡啶及/或1-羥基-苯并三唑存在下，氯甲酸異丁酯、亞硫醯氯、三甲基氯矽烷、硫酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、三氯化磷、五氧化二磷、N,N'-二環己基碳化二亞胺、N,N'-二環己基碳化二亞胺/N-羥基丁二醯亞胺、N,N'-羰基二咪唑、三苯磷/四氯化碳或其組合為通常用於完成此轉化之試劑。反應在介於0°C與150°C之間、較佳介於0°C與80°C之間進行。

隨後酯形成亦可藉由使含有羧基之化合物與相應烷基鹵化物反應來進行。

隨後醯化反應或磺醯化反應視情況於諸如二氯甲烷、二甲基甲醯胺、苯、甲苯、氯苯、四氫呋喃、苯/四氫呋喃或1,4-二噁烷之溶劑或溶劑混合物中，用相應醯基或磺醯基衍生物，視情況在第三有機鹼存在下或在無機鹼存在下或在脫水劑存在下進行。通常使用之試劑為例如氯甲酸異丁酯、亞硫醯氯、三甲基氯矽烷、硫酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、三氯化磷、五氧化二磷、N,N'-二環己基碳化二亞胺、N,N'-二環己基碳化二亞胺/N-羥基丁二醯亞胺、N,N'-羧基二咪唑、三苯磷/四氯化碳或其組合，其可在介於0°C與150°C之間、較佳介於0°C與80°C之間的溫度下在4-二甲基胺基-吡啶及/或1-羥基-苯并三唑存在下使用。

隨後烷基化反應視情況於諸如二氯甲烷、二甲基甲醯胺、苯、甲苯、氯苯、四氫呋喃、苯/四氫呋喃或1,4-二噁烷之溶劑或溶劑混合物中，用諸如相應鹵化物或磺酸酯(例如碘化甲烷、溴化乙烷、二甲基硫酸酯或苄基氯)之烷基化劑，視情況在第三有機鹼存在下或在無機鹼存在下，在介於0°C與150°C之間、較佳介於0°C與100°C之間的溫度下進行。

隨後的還原烷基化反應係用諸如甲醛、乙醛、丙醛、丙酮或丁醛之相應羧基化合物在諸如硼氫化鈉、硼氫化鋰、三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉之複合金屬氫化物存在下，適宜地於6-7之pH值下且於周圍溫度下進行，或使

用氫在例如鈀/炭之過渡金屬催化劑存在下於1巴至5巴之氫壓下進行。甲基化反應亦可在作為還原劑之甲酸存在下於例如介於60°C與120°C之間的高溫下進行。

隨後硝基之還原係(例如)用氫及諸如鈀/碳、二氧化鈀或阮尼鎳(Raney nickel)之催化劑或使用諸如鐵或鋅之其他還原劑在諸如乙酸之酸存在下進行。

隨後亞胺基之亞硝化、接著還原以獲得N-胺基-亞胺基化合物的反應係(例如)用諸如亞硝酸異戊酯之亞硝酸烷基酯進行以形成N-亞硝基-亞胺基化合物，接著在諸如乙酸之酸存在下使用(例如)鋅還原為N-胺基-亞胺基化合物。

隨後裂解C₁₋₃烷氧羰基以獲得羧基的反應係(例如)藉由用諸如鹽酸或硫酸之酸或諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀之鹼金屬氫氧化物水解來進行。

隨後醯胺形成係藉由視情況於諸如二氯甲烷、二甲基甲醯胺、苯、甲苯、氯苯、四氫呋喃、苯/四氫呋喃或1,4-二噁烷之溶劑或溶劑混合物中，視情況在第三有機鹼存在下或在無機鹼存在下使相應反應性羧酸衍生物與相應胺反應，或在脫水劑存在下與相應羧酸反應來進行，其中所使用之胺亦可充當溶劑。視情況在4-二甲基胺基-吡啶存在下，在介於0°C與150°C之間、較佳介於0°C與80°C之間的溫度下，可應用氯甲酸異丁酯、亞硫醯氯、三甲基氯矽烷、三氯化磷、五氧化二磷、N,N'-二環己基碳化二亞胺、N,N'-二環己基碳化二亞胺/N-羥基丁二醯亞胺、1-羥基-苯并三唑、N,N'-羰基二咪唑或三苯膦/四氯化碳或其組

合以達成偶合。

隨後將氯、溴或碘原子引入芳族亞結構上的反應可藉由使芳族化合物與鹵素原子之適當親電子體反應來進行。合適之氯及溴親電子體可為(例如)N-鹵基丁二醯亞胺、HOCl、HOBr、*tert*BuOCl、*tert*BuOBr、氯、溴、二溴異三聚氰酸、二氯溴酸吡啶鎗、三溴化吡啶鎗或硫醯氯，其可單獨使用或與例如鹽酸、氫溴酸、四氟硼酸、三氟甲磺酸、硫酸或乙酸之酸或例如鹵化鐵(III)、水合三氟化硼、醚合三氟化硼或鹵化鋁之路易斯酸組合使用。其他適用組合可為LiBr及硝酸高銻銨、KCl或KBr與Oxone[®]或KBr及過硼酸鈉。合適之碘親電子體可自碘與諸如硝酸、三氧化硫、二氧化錳、HIO₃、過氧化氫、過碘酸鈉、過二硫酸鹽及Oxone[®]之氧化劑之組合產生。其他合適之碘親電子體可為(例如)氯化碘、二氯碘酸鹽及N-碘丁二醯亞胺。此等碘親電子體可在無添加劑之情況下或在諸如乙酸、三氟乙酸或硫酸之酸或諸如水合三氟化硼或銅鹽之路易斯酸存在下使用。若欲引入硝基，則適當硝基親電子體可自(例如)硝酸、硝酸乙醯酯、硝酸高銻銨、硝酸鈉、N₂O₅、硝酸烷基酯及四氟硼酸硝產生。此等試劑中之一些可在無添加劑之情況下使用，但其中若干者較佳與例如硫酸或三氟甲磺酸之酸、乙酸酐、三氟乙酸酐、例如三氟甲磺酸鎂或乙酸鐵之路易斯酸、P₂O₅或鹼組合使用。SO₃H基團可藉由使芳族化合物與例如濃硫酸、SO₃、ClSO₃H或ClSO₂NMe₂與三氟甲磺酸鈉之組合反應而引入。使芳族化合物與ClSO₃H反應

產生相應氯磺醯化衍生物，其可水解為磺酸。醯化芳族部分係使用可自各別醯基鹵化物(例如氯化物)或醯基酸酐產生之醯基親電子體及路易斯酸(諸如鹵化鋁、鹵化二乙基鋁、鹵化銻、鹵化鐵(III)、鹵化錫(IV)、三氟化硼、鹵化鈦(IV))或布朗斯特酸(例如硫酸或三氟甲磺酸)進行。甲醯基最佳使用所謂維路斯梅爾(Vilsmeier)或維路斯梅爾-哈克(Vilsmeier-Haack)條件來引入：二烷基甲醯胺與碳醯氯、亞硫醯氯、 POCl_3 或乙二醯氯組合。所述親電子取代之較佳溶劑可視所用親電子體而不同；下文提及一些較常用者：二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯、二氯苯、乙醚、氟化烴、己烷、喹啉或乙腈。較佳應用在 0°C 至 180°C 範圍內之溫度。

隨後芳族胺基之置換係藉由使用亞硝酸或亞硝鎘來源或等效物(諸如亞硝酸鹽)與例如亞硝酸鈉及鹽酸之酸、四氟硼酸亞硝鎘或亞硝酸烷基酯(例如亞硝酸第三丁酯或亞硝酸異戊酯)之組合使胺基重氮化來起始。該重氮化反應視情況於二氯甲烷、二氯乙烷、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、苯、甲苯、氯苯、四氫呋喃、水、乙酸乙酯、醇、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷或其混合物中，在介於 -10°C 與 100°C 之間的溫度下進行(胺基之重氮化反應詳述於例如 *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 251中)。隨後分別使用氰化亞銅、氯化亞銅或溴化亞銅將重氮基團置換為氰基、氯或溴的反應係稱為桑德邁爾反應(Sandmeyer reaction)(參見，例如 *March's Advanced Organic Chemistry*,

Michael B. Smith及Jerry March, John Wiley & Sons Inc, 第6版, New Jersey, 2007及其中所引用之參考文獻); 該反應視情況在介於 -10°C 與 120°C 之間下於上述溶劑之一者或混合物中進行。將重氮基團置換為氟原子的反應可用四氟硼酸鹽或四氟硼酸且加熱至 20°C 至 160°C 來達成; 該反應係稱為希曼反應(Schiemann reaction)。碘可藉由較佳使用水或水性溶劑混合物, 在介於 0°C 與 120°C 之間的溫度下, 用例如碘化鈉之碘化物鹽處理重氮化合物來引入。使用水或水性溶劑混合物, 在介於 0°C 與 180°C 之間的溫度下將重氮基團置換為羥基。該反應通常在無其他添加劑之情況下進行, 但添加氧化亞銅或強酸可為有利的。巰基或烷基巰基可在介於 0°C 與 120°C 之間的溫度下經由其相應二硫化物鹽或二烷基二硫化物來引入; 視所用硫物質而定, 惰性溶劑或水性溶劑系統可為較佳(參見, 例如 *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1857及其中所引用之參考文獻)。

隨後由芳基置換芳族胺基的反應可經由如上文所述可獲得之相應重氮化合物來進行。與芳基親核體、較佳芳基酰胺、酰胺鹽、三氟硼酸鹽、鹵化鋅或錫烷之反應係在衍生自鈹、鎳、銻、銅或鐵(較佳為鈹)之過渡金屬物質存在下進行。活性催化劑可為過渡金屬與諸如膦、亞磷酸酯、咪唑碳烯、咪唑啉碳烯、二亞苺基丙酮、烯丙基或脛之配位體的錯合物; 元素形式之過渡金屬, 諸如鈹/碳或奈米粒子; 或鹽, 諸如氯化物、溴化物、乙酸鹽或三氟乙酸鹽。在此等反應中, 重氮化合物較佳以其四氟硼酸鹽形式, 視

情況於二氯甲烷、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、苯、甲苯、四氫呋喃、水、乙酸乙酯、醇、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷或其混合物中，在介於10°C與180°C之間、較佳介於20°C與140°C之間的溫度下使用。

隨後將芳族氯、溴、碘原子或芳族三氟甲基磺醯氧基、甲磺醯氧基或甲苯磺醯氧基置換為芳基、烯基、炔基或烷基的反應較佳藉由衍生自鈹、鎳、銻、銅或鐵之過渡金屬物質來介導。活性催化劑可為過渡金屬與諸如膦(例如三第三丁基膦、三環己基膦、經取代之聯苯二環己基膦、經取代之聯苯二第三丁基膦、三苯膦、三甲苯基膦、三呋喃基膦、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)、亞磷酸酯、咪唑碳烯、咪唑啉碳烯、二亞苄基丙酮、烯丙基或腈之配位體的錯合物；元素形式之過渡金屬，諸如鈹/碳或，鐵或鈹之奈米粒子；或鹽，諸如氟化物、氯化物、溴化物、乙酸鹽、三氟甲磺酸鹽或三氟乙酸鹽。該置換較佳用待引入之芳基、烯基或烷基的三氟硼酸鹽、醯酸或醯酸鹽(鈴木反應(Suzuki reaction)或鈴木型反應(Suzuki-type reaction))、鹵化鋅(根岸反應(Negishi reaction)或根岸型反應(Negishi-type reaction))、錫烷(斯迪勒反應(Stille reaction))、矽烷(檜山反應(Hiyama reaction)或檜山型反應(Hiyama-type reaction))、鹵化鎂(熊田反應(Kumada reaction)或熊田型反應(Kumada-type reaction))來進行。末端炔烴較佳以其自身或以乙炔化鋅衍生物形式使用。視親電子及親核反應搭配物而定，諸如鹵化物鹽(例如氯化鋰、氯化鉀、氯化四丁

基銨)、氫氧化物來源(諸如氫氧化鉀)或碳酸鉀、銀鹽(諸如氧化銀或三氟甲磺酸銀)、銅鹽(諸如氯化銅或噻吩羧酸銅)之添加劑可為有利的或甚至必需的。碘化亞銅為在與末端炔烴基團之偶合(邵納蓋西拉反應(Sonogashira reaction))中的較佳添加劑。偶合反應視情況於二氯甲烷、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、苯、甲苯、四氫呋喃、水、乙酸乙酯、醇、乙醚、二甲亞碲、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷或其混合物中進行，但視親核體而定，其中一些較不合適或根本不合適。較佳溫度在 -10°C 至 180°C 之範圍內。

隨後將芳族氯、溴或碘原子或芳族三氟甲基磺醯氧基、甲磺醯氧基或甲苯磺醯氧基置換為氫原子的反應較佳藉由衍生自鈹、鎳、鉑或銠之過渡金屬物質來介導。活性催化劑可為過渡金屬與配位體的錯合物、如上文所述之過渡金屬的元素形式或鹽。阮尼鎳或鈹/碳為較佳催化劑物質。合適之氫來源可為氫氣(較佳1巴至5巴之壓力)、矽烷(例如三烷氧基矽烷)、硼烷、氫化物(例如鹼金屬硼氫化物)、甲酸或甲酸鹽(例如甲酸銨)。反應較佳於二氯甲烷、二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、苯、甲苯、四氫呋喃、水、乙酸乙酯、醇、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷或其混合物中，於 -10°C 至 180°C 下、更佳於 20°C 至 140°C 下使用。

隨後兩個相鄰雜原子之環化反應視情況用諸如脛、羧醯氧或羧醯氧、羧酸、烯酮、羧酸酯或羧酸硫酯之羧基等效

物進行。整個轉化反應係由兩個反應步驟組成：使羧基等效物連接於兩個雜原子之一者，隨後用另一雜原子環化。第一步驟為用胺基官能基之醯胺形成，其可如上文所述進行。繼而之反應步驟(用第二雜原子進行的環化)可藉由在例如乙酸、三氟乙酸、硫酸或鹽酸之酸或例如氫氧化鈉、乙氧化鈉或第三丁氧化鈉之鹼存在下加熱來完成。使用諸如酸酐(例如乙酸酐)、原酸酯(例如三甲基原甲酸酯)、亞硫醯氯、碳醯氯、雙碳醯氯、三碳醯氯、磷醯氯、五氯化磷、二烷基碳化二亞胺、膦(例如三苯膦或三烷基膦)與偶氮二羧酸二烷基酯、溴、碘或1,2-二鹵乙烷(例如1,2-二溴四氯乙烷)之組合的脫水劑可為有利的。反應較佳於諸如二氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、四氫呋喃、乙醚或其組合之惰性溶劑或混合物中進行，但在酸或鹼存在下之環化反應亦可於水或醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或第三丁醇)或此等溶劑之組合中進行。反應係於介於0°C與200°C之間、介於20°C與140°C之間的溫度下進行。

隨後還原氰基以獲得胺基甲基的反應視情況用氫氣在過渡金屬物質存在下或用氫化物進行。合適之過渡金屬可衍生自鈮、鎳、鉑、銻或鈦，諸如鈮/木炭、氫氧化鈮、氧化鉑或阮尼鎳，其可於諸如乙酸乙酯、醇類(例如甲醇或乙醇)、二氯甲烷、四氫呋喃、乙醚、苯、甲苯、二甲基甲醯胺或N-甲基吡咯啉酮之溶劑中，在介於1巴與10巴之間、較佳介於1巴與5巴之間的氫壓下，且在介於0°C與180°C之間、較佳介於20°C與120°C之間的溫度下使用。諸

如酸(例如鹽酸、甲烷磺酸、硫酸或乙酸)之添加劑可有利於氫化。適當氫化物來源可選自例如硼氫化物，例如硼氫化鈉、三第二丁基硼氫化鉀、硼烷或三乙基硼氫化鋰；或鋁氫化物，例如氫化鋰鋁或氫化二異丁基鋁。此等試劑中之一些(如硼氫化鈉)最佳與氯化鎳或氯化鈷組合使用。此等試劑可於例如四氫呋喃、乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯或甲苯中使用；一些亦與醇性溶液相容。較佳反應溫度在 -80°C 至 160°C 、更佳在 -40°C 至 80°C 之範圍內。

隨後由氰基形成N-羥基甲脒基的反應可藉由用脘處理氰基化合物來進行。該反應較佳於水性或醇性溶劑中，於 0°C 與 140°C 之間的溫度下進行。

隨後由N-羥基甲脒基形成噁二唑的反應視情況用諸如腈、羧醯氯或羧醯氣、羧酸、烯酮、羧酸酯或羧酸硫酯之羧基等效物進行。該轉化反應與由上述兩個相鄰雜原子起始形成環的反應有關且可類似地進行。

隨後由胺基羰基形成氰基的反應視情況藉由使用諸如酸酐(例如乙酸酐)、三氟乙酸酐或三氟甲磺酸酐、碳醯氯、亞硫醯氯、乙二醯氯、 POCl_3 、 PCl_5 、 P_4O_{10} 、三苯基亞磷酸酯或三苯膦或三烷基膦與四氯甲烷、1,2-二溴四氯乙烷或溴之組合的脫水劑來進行。反應較佳於二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、己烷、乙醚、1,4-二噁烷、苯、甲苯、乙腈、其混合物中，或無溶劑，在介於 0°C 與 140°C 之間的溫度下進行。諸如胺(例如吡啶或三乙胺)或(二甲基甲醯胺)之添

加劑可為有益的。

隨後還原酮或醛基團以獲得二級醇或一級醇的反應可用諸如硼氫化鈉、硼氫化鋰、三乙基硼氫化鋰、氫化二異丁基鋁或氫化鋰鋁之複合金屬氫化物進行。還原反應可於例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、己烷、乙醚、1,4-二噁烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、苯、甲苯、醇類(例如甲醇)、水或其混合物中進行，但並非所有還原劑均與所有此等溶劑相容。較佳溫度介於-80°C與140°C之間，此係視試劑之還原能力而定。或者，在過渡金屬催化劑存在下氫氣可用於還原。

在上文所述之反應中，任何存在之反應性基團(諸如羥基、羧基、胺基、烷基胺基或亞胺基)可在反應期間藉由反應後再裂解之習知保護基保護。

舉例而言，羥基之保護基可為三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷基、乙醯基、特戊醯基、苄醯基、甲基、第三丁基、烯丙基、三苯甲基、苄基、4-甲氧基苄基、四氫吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基甲基或2-三甲基矽烷基乙氧基甲基，

羧基之保護基可為三甲基矽烷基、甲基、乙基、第三丁基、烯丙基、苄基或四氫吡喃基，

酮或醛之保護基可分別為縮酮或縮醛，例如衍生自甲醇、乙二醇或丙-1,3-二醇，

胺基、烷基胺基或亞胺基之保護基可為甲基、甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、乙氧羰基、第三丁氧基羰基、苄氧

基羰基、苄基、甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基且胺基之保護基另外可為鄰苯二甲醯基，且

末端炔烴之保護基可為三甲基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基或2-羥基-異丙基。

任何醯基保護基可例如以水解方式於水性溶劑中，例如於水、異丙醇/水、乙酸/水、四氫呋喃/水或1,4-二噁烷/水中，在諸如三氟乙酸、鹽酸或硫酸之酸存在下或在諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀之鹼金屬鹼存在下裂解；或以非質子方式，例如在碘三甲基矽烷存在下，在介於0°C與120°C之間、較佳介於10°C與100°C之間的溫度下裂解。三氟乙醯基較佳藉由視情況於諸如乙酸之溶劑中在介於50°C與120°C之間的溫度下用諸如鹽酸之酸處理，或藉由視情況於諸如四氫呋喃或甲醇之另一溶劑中在介於0°C與80°C之間的溫度下用氫氧化鈉溶液處理來裂解。

任何所用之縮醛或縮酮保護基可例如以水解方式於水性溶劑中，例如於水、異丙醇/水、乙酸/水、四氫呋喃/水或1,4-二噁烷/水中，在諸如三氟乙酸、鹽酸或硫酸之酸存在下，例如在碘三甲基矽烷存在下，在介於0°C與120°C之間、較佳介於10°C與100°C之間的溫度下裂解。

例如，於水、水性溶劑混合物或醇(諸如甲醇或乙醇)中在諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉、碳酸鉀或甲氧化鈉之鹼存在下裂解三甲基矽烷基。

諸如鹽酸、三氟乙酸或乙酸之酸亦可為合適的。該裂解通常於例如介於-60°C與60°C之間的相對較低溫度下進

行。除三甲基矽烷基外之矽烷基優先在例如三氟乙酸、鹽酸或硫酸之酸存在下在介於0°C與100°C之間的溫度下裂解。尤其適合於矽烷基之裂解方法係基於在例如乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、苯、二氯乙烷或二氯甲烷之有機溶劑中，在介於-20°C與100°C之間的溫度下使用例如氟化四丁基銨、氟化氫或氟化鉀之氟化物鹽。

苄基、甲氧基苄基或苄氧基羰基有利地以氫解方式裂解，例如用氫氣在諸如鈮/碳、氫氧化鈮或氧化鈮之催化劑存在下，於諸如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰乙酸之溶劑中，視情況在諸如鹽酸之酸存在下，在介於0°C與100°C之間、較佳介於20°C與60°C之間的溫度下，且於1巴至7巴、較佳3巴至5巴之氫壓下裂解。在諸如苯甲醚、硫代苯甲醚或五甲基苯之淨化劑存在下，碘化三甲基矽烷基、三氟化硼或三氟化硼亦可用於苄基醚衍生物。諸如甲氧基苄基之富電子苄基亦可以氧化方式用例如2,3-二氯-5,6-二氯基-1,4-苯醌(DDQ)或硝酸高銻銨(CAN)，較佳於醇性或水性溶劑中，在介於10°C與120°C之間的溫度下裂解。2,4-二甲氧基苄基較佳於三氟乙酸中在諸如苯甲醚之淨化劑存在下裂解。

第三丁基或第三丁氧基羰基較佳藉由用諸如三氟乙酸、硫酸或鹽酸之酸處理或藉由用碘三甲基矽烷，視情況使用諸如二氯甲烷、1,4-二噁烷、甲醇、異丙醇、水或乙醚之溶劑處理來裂解。

第三胺處之甲基可藉由用氯甲酸1-氯乙酯處理來裂解。氫溴酸及三溴化硼尤其適合於裂解甲醚。

如之前所提及，通式I化合物可解析為其對映異構體及/或非對映異構體。因此，舉例而言，順式/反式混合物可解析為其順式及反式異構體，且外消旋化合物可分離為其對映異構體。

順式/反式混合物可例如藉由層析法解析為其順式及反式異構體。以外消旋體存在之通式I化合物可藉由本身已知之方法(參看 Allinger N. L.及 Eliel E. L. 在 "Topics in Stereochemistry", 第6卷, Wiley Interscience, 1971中)分離為其光學對映體且通式I化合物之非對映異構混合物可藉由利用其不同物理化學性質使用本身已知之方法(例如層析法及/分步結晶)解析為其非對映異構體；若此後所獲得之化合物為外消旋體，則其可如上文所述解析為對映異構體。

外消旋體較佳藉由於對掌性相上之管柱層析法或藉由自光學活性溶劑結晶或藉由與形成鹽或衍生物之光學活性物質(諸如酯或醯胺)與外消旋化合物之反應來解析。對於鹼性化合物而言可與對映純酸形成鹽，且對於酸性化合物而言可與對映純鹼形成鹽。用諸如酸、其活化衍生物或醇類之對映純助劑化合物形成非對映異構衍生物。由此獲得之鹽或衍生物之非對映異構混合物的分離可藉由利用其不同物理化學性質(例如溶解度差異)來達成；游離對映體可藉由合適試劑之作用自純非對映異構鹽或衍生物釋放。常用

於該目的之光學活性酸為例如D及L形式之酒石酸、二苄醯基酒石酸、二-鄰甲苯基酒石酸、蘋果酸、扁桃酸、樟腦磺酸、麩胺酸、天冬胺酸或奎尼酸。適用作助劑之光學活性醇可為(例如)(+)-薄荷腦或(-)-薄荷腦且醯胺中之光學活性醯基可為(例如)(+)-甲氧基羰基或(-)-甲氧基羰基。

如上文所述，式I化合物可轉化為與無機酸或有機酸形成的鹽，尤其對於醫藥用途而言轉化為生理學上可接受之鹽，其限制條件為化合物I帶有鹼性基團。可用於此目的之酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲烷磺酸、磷酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸。

若式I化合物含有酸性基團(例如羧基)，則其可轉化為其與無機鹼或有機鹼形成的鹽，尤其對於醫藥用途而言轉化為其生理學上可接受之鹽。適合於此目的之鹼包括(例如)氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、異丙氧化鈣、氫氧化鎂、乙氧化鎂、氫氧化銨、環己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基-D-葡糖胺、L-離胺酸、L-精胺酸及哌嗪。

根據本發明之化合物亦可有利地使用以下實例中所述之方法來獲得，出於此目的，該等方法亦可與熟習技術者已知來自文獻之方法組合。

如已提及，根據本發明之通式I化合物及其生理學上可接受之鹽具有有用的藥理學性質，尤其對酶11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1具有抑制作用。

可如下來研究新穎化合物之生物學性質：

用HTRF(勻相時差式螢光，Homogeneous Time-Resolved Fluorescence)技術(cisbio international, France)測定測試化合物對 11β -HSD1之活體外抑制，偵測藉由人類肝微粒體自皮質固醇產生之皮質醇。簡言之，將化合物於 37°C 下在含有NADPH($200\ \mu\text{M}$)及可的松(cortisone)($80\ \text{nM}$)之Tris緩衝液($20\ \text{mM}$ Tris、 $5\ \text{mM}$ EDTA, pH 6.0)中培養1小時。接著用涉及以下兩種HTRF結合物之競爭性免疫檢定偵測反應中所產生之皮質醇：與XL665連接之皮質醇及經銷穴狀化合物標記之抗-皮質醇抗體。用於偵測反應之培養時期通常為2小時。藉由對孔之時差式螢光進行讀數(Ex $320/75\ \text{nm}$ ；Em $615/8.5\ \text{nm}$ 及 $665/7.5\ \text{nm}$)來測定皮質醇之量。接著計算兩個發射信號之比率($\text{Em}665*10000/\text{Em}615$)。各檢定包含用媒劑對照物替代化合物作為未抑制之皮質醇產生之對照物進行培養(100% CTL；'高值')及用甘珀酸作為完全抑制之酶及皮質醇背景之對照物進行培養(0% CTL；'低值')。各檢定亦包含皮質醇之校正曲線以將螢光資料轉化為皮質醇濃度。相對於甘珀酸信號測定各化合物之抑制百分數且產生 IC_{50} 曲線。

根據本發明之通式I化合物例如具有低於 $10000\ \text{nM}$ 、尤其低於 $1000\ \text{nM}$ 、最佳低於 $200\ \text{nM}$ 之 IC_{50} 值。一些實例化合物於 $1\ \mu\text{M}$ 濃度下之CTL%值提供於下表2中，其中100%指示不抑制且零或低於零之值指示完全抑制。CTL%之量測係如上文所述。

表 2. 藉由實驗部分中所述之化合物介導之 11 β -HSD 1 的抑制

實例	CTL% 於 1 μ M 下	實例	CTL% 於 1 μ M 下	實例	CTL% 於 1 μ M 下
1	-46	26	-41	51	94
2	18	27	-41	52	27
3	84	28	36	53	7
7	-32	29	30	54	-25
8	-27	30	-54	55	-31
9	-14	31	-6	58	-37
10	53	32	82	59	70
11	18	33	23	60	-19
12	-39	35	-30	61	7
13	-53	36	-31	62	13
14	-46	37	-7	63	47
15	14	39	23	64	-33
16	-41	40	-17	65	2
17	-43	41	-56	66	-16
18	-8	42	32	67	71
19	-47	43	-45	68	87
20	-39	44	-4	69	6
21	-28	46	-10	70	-15
22	-4	47	94	71	-18
23	-9	48	-18	72	-11
24	70	49	23	73	-6
25	-43	50	-20	74	-17
75	26	76	-10	77	30
78	61	79	13	80	70

鑒於其抑制酶11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1之能力，根據本發明之通式I化合物及其相應醫藥學上可接受之鹽理論上適合於治療及/或預防性治療可藉由抑制11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1活性而受影響之所有彼等病狀或疾病。因此，根據本發明之化合物尤其適合於預防或治療疾病，尤其代謝障礙，或病狀，諸如1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病併發症(諸如視網膜病、腎病或神經病、糖尿病足、潰瘍、大血管病變、創傷癒合緩慢或不良)、代謝性酸中毒或酮症、反應性低血糖、高胰島素症、葡萄糖代謝障礙、抗胰島素症、代謝症候群、不同來源之血脂異常、動脈粥樣硬化及相關疾病、肥胖、高血壓、慢性心力衰竭、水腫及高尿酸血。此等物質亦適合於預防 β -細胞變性，諸如胰腺 β 細胞之細胞凋亡或壞死。物質亦適合於改善或恢復胰腺細胞之功能，且亦提高胰腺 β 細胞之數目及尺寸。根據本發明之化合物亦可用作利尿劑或抗高血壓劑且適合於預防及治療急性腎衰竭。

另外，已顯示11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1之抑制降低患有眼高血壓之個體之眼內壓，因此化合物可用於治療青光眼。

鑒於11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1調節與糖皮質激素受體相互作用之皮質醇含量的作用，及過量糖皮質激素在骨質流失方面之已知作用，化合物可具有治療或預防骨質疏鬆症之有益作用。

已顯示應力及/或糖皮質激素影響認知功能，且過量皮

質醇與腦神經元損失或功能障礙相關。用 11β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1抑制劑進行治療可導致認知障礙之改善或預防。該等化合物亦可適用於治療焦慮症或抑鬱症。

免疫系統與HPA(下丘腦-垂體-腎上腺)軸之間的動態相互作用為已知的，且糖皮質激素有助於細胞介導反應與體液反應之間的平衡。在諸如結核病、麻風及牛皮癬之某些疾病病況下免疫反應通常偏向體液反應。基於細胞之反應將更適當。 11β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1抑制劑將支持與免疫作用相關之臨時免疫反應以確保將獲得基於細胞之反應，且因此可適用於免疫調節。

詳言之，根據本發明之化合物，包括其生理學上可接受之鹽適合於預防或治療糖尿病，尤其1型糖尿病、2型糖尿病及糖尿病併發症。

達成用於治療或預防之相應活性所需的劑量通常視待投與之化合物、患者、疾病或病狀之性質及嚴重性及投藥方法與頻率而定且由患者醫師來判斷。便利地，劑量可為1 mg至100 mg、較佳1 mg至30 mg(藉由靜脈內途徑)，及1 mg至1000 mg、較佳1 mg至100 mg(藉由口服途徑)，在各情況下每天投與1至4次。出於此目的，根據本發明所製備之式I化合物可視情況與其他活性物質、一或多種惰性習知載劑及/或稀釋劑一起調配，例如與玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六醇硬脂醇、羧甲基纖維素或脂質

(諸如硬脂)或其合適之混合物一起調配，以產生習知蓋倫製劑(galenic preparation)，諸如平坦或包衣錠劑、膠囊、散劑、懸浮液或栓劑。

根據本發明之化合物亦可與其他活性物質聯合使用，尤其對於治療及/或預防上述疾病及病狀而言。適合於該等組合之其他活性物質包括(例如)強化根據本發明之 11β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1拮抗劑對於所提及之適應症中之一者的治療作用及/或使根據本發明之 11β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1拮抗劑之劑量減少的彼等活性物質。適合於該組合之治療劑包括(例如)抗糖尿病劑，諸如二甲雙胍、磺醯脲(例如格列本脲(glibenclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列美脲(glimepiride))、那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑烷二酮(例如羅格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone))、SGLT 2抑制劑(例如達格列淨(dapagliflozin)、舍格列淨(sergliflozin))、PPAR- γ -促效劑(例如 GI 262570)及拮抗劑、PPAR- γ/α 調節劑((例如 KRP297)、 α -葡糖苷酶抑制劑(例如阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖(voglibose))、DPPIV抑制劑(例如西他列汀(Sitagliptin)、維格列汀(Vildagliptin)、薩格列汀(Saxagliptin)、阿格列汀(Alogliptin)、利拉利汀(Linagliptin))、 α 2-拮抗劑、胰島素及胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物(例如艾生丁-4(exendin-4)或支鏈澱粉。該列表亦包括蛋白質酪胺酸磷酸酶1之抑制劑；影響肝中失調葡萄糖產生之物質，諸如葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-二磷酸酶、糖原磷

酸化酶之抑制劑、升糖素受體拮抗劑及磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶、肝糖合成酶激酶或丙酮酸脫氫激酶之抑制劑及葡糖激酶活化劑；降脂劑，諸如HMG-CoA-還原酶抑制劑(例如辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin))、纖維酸酯(例如苯紮貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate))、菸鹼酸及其衍生物、PPAR- α 促效劑、PPAR- δ 促效劑、ACAT抑制劑(例如阿伐麥布(avasimibe))或膽固醇吸收抑制劑(諸如依澤替米貝(ezetimibe))、膽汁酸結合物質(諸如消膽胺(cholestyramine))、回腸膽汁酸運輸之抑制劑、升高HDL之化合物(諸如CETP抑制劑或ABC1調節劑)或治療肥胖之活性物質，諸如西布曲明(sibutramine)或四氫抑脂素(tetrahydrolipostatin)、SDRI、阿索開(axokine)、瘦素(leptin)、瘦素模擬劑、大麻鹼1受體拮抗劑、MCH-1受體拮抗劑、MC4受體促效劑、NPY5或NPY2拮抗劑或 β 3-促效劑(諸如SB-418790或AD-9677)及5HT_{2c}受體促效劑。

此外，與用於影響高血壓、慢性心力衰竭或動脈粥樣硬化之藥物的組合為合適的，該等藥物係諸如A-II拮抗劑或ACE抑制劑、ECE抑制劑、利尿劑、 β -阻斷劑、Ca-拮抗劑、中樞作用之抗高血壓劑、 α -2-腎上腺素受體拮抗劑、中性內肽酶之抑制劑、血小板凝集抑制劑及其他藥物或其組合。血管緊張素II受體拮抗劑之實例為坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、洛沙坦鉀(potassium losartan)、甲磺酸依普羅沙坦(eprosartan mesylate)、巔沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、EXP-3174、L-

158809、EXP-3312、奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil)、他索沙坦 (tasosartan)、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等。血管緊張素II受體拮抗劑較佳用於治療或預防高血壓及糖尿病併發症，其常常與諸如氫氯噻嗪之利尿劑組合。

與尿酸合成抑制劑或排尿酸藥之組合適合於治療或預防痛風。

與 GABA-受體拮抗劑、Na-通道阻斷劑、妥泰 (topiramate)、蛋白質-激酶C抑制劑、晚期糖基化終產物抑制劑或醛糖還原酶抑制劑之組合可用於治療或預防糖尿病併發症。

用於上述組合搭配物之劑量有用地為通常推薦最低劑量之1/5至通常推薦劑量之1/1。

因此，在另一態樣中，本發明係關於根據本發明之化合物或該化合物之生理學上可接受之鹽與作為組合搭配物之至少一種上述活性物質的組合的用途，其用於製備適合於治療或預防可藉由抑制酶11 β -羥基類固醇脫氫酶 (HSD)1而受影響之疾病或病狀的醫藥組合物。此等疾病較佳為代謝疾病，尤其為上文所列疾病或病狀中之一者，更尤其為糖尿病或糖尿病併發症。

根據本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽與另一活性物質的組合之使用可同時或在隔開時間下進行，但尤其在短間隔時間內進行。若其同時投與，則向患者同時給予兩種活性物質；而若其隔開時間使用，則在小於或等於12

小時、但尤其小於或等於6小時之時期內向患者給予兩種活性物質。

因此，在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含根據本發明之化合物或該化合物之生理學上可接受之鹽及作為組合搭配物之至少一種上述活性物質，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

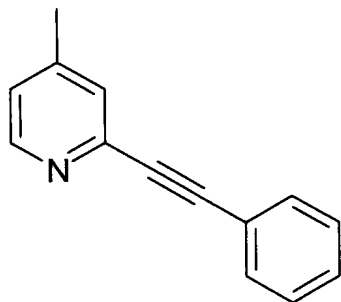
因此，舉例而言，根據本發明之醫藥組合物包含根據本發明之式I化合物或該化合物之生理學上可接受之鹽與至少一種血管緊張素II受體拮抗劑之組合，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

根據本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽及待與其組合之另一活性物質可同時存在於一種調配物(例如錠劑或膠囊)中，或單獨存在於兩種相同或不同調配物中，例如呈所謂組份套組。

以下實例意欲說明本發明而不限制其。術語"周圍溫度"及"室溫"可互換使用且表示約20°C之溫度。

起始化合物之製備：

實例I



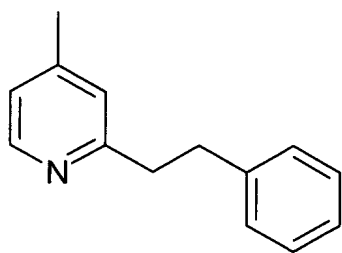
4-甲基-2-苯基乙炔基-吡啶

將苯基乙炔(15.4 mL)添加至2-溴-4-甲基-吡啶(20.0 g)、CuI(2.2 g)及Pd(PPh₃)₂Cl₂(4.1 g)於三乙胺(600 mL)中之混合物中，保持於氫氣氣氛下。將該混合物於周圍溫度下攪拌隔夜。接著添加水且用乙醚萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯9:1→4:1)純化殘餘物以產生油狀產物。

產量：18.6 g(理論值之83%)

質譜(ESI⁺)：m/z=194 [M+H]⁺

實例 II



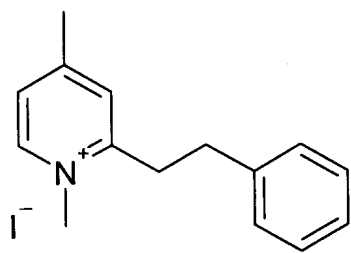
4-甲基-2-苯乙基-吡啶

於氫氣氣氛(50 psi)下於周圍溫度下將4-甲基-2-苯基乙炔基-吡啶(18.2 g)與10%鈀/碳(2.0 g)於甲醇(300 mL)中之混合物攪拌直至完全還原參鍵(20 h)。過濾該混合物且於減壓下移除溶劑。

產量：17.6 g(理論值之95%)

質譜(ESI⁺)：m/z=198 [M+H]⁺

實例 III



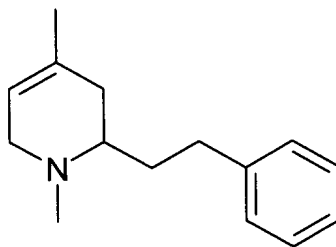
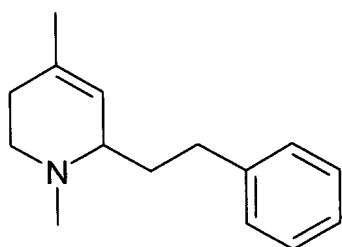
1,4-二甲基-2-苯乙基-吡啶鎊碘化物

將碘甲烷(8.3 mL)添加至4-甲基-2-苯乙基-吡啶(17.5 g)於乙腈(70 mL)中之溶液中。所得溶液於室溫攪拌隔夜，隨後添加另一份碘甲烷(2.8 mL)，溶液再於約35°C攪拌14 h。冷卻至室溫後，沈澱物藉由過濾分離，用乙腈洗，且於50°C乾燥。

產量：20.9 g(理論值之69%)

質譜(ESI⁺)：m/z=212 [1,4-二甲基-2-苯乙基-吡啶鎊]⁺

實例IV



1,4-二甲基-6-苯乙基-1,2,3,6-四氫-吡啶及1,4-二甲基-2-苯乙基-1,2,3,6-四氫-吡啶

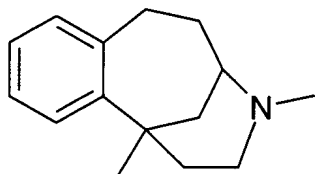
將硼氫化鈉(2.9 g)整份添加至1,4-二甲基-2-苯乙基-吡啶鎊碘化物(20.9 g)與氫氧化鈉(23.9 g)於水(60 mL)及甲醇(75 mL)中之混合物中。混合物於60°C攪拌1 h，接著冷卻至室溫。用乙醚萃取反應混合物，乾燥(MgSO₄)有機萃取物。移除溶劑後，藉由矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇30:1-

>9:1) 純化殘餘物以產生兩種標題化合物(約3:1)之混合物。

產量：16.4 g(理論值之61%)

質譜(ESI⁺)：m/z=216 [M+H]⁺

實例 V



1,11-二甲基-11-氮雜-三環[8.3.1.0^{2,7}]十四碳-2,4,6-三烯

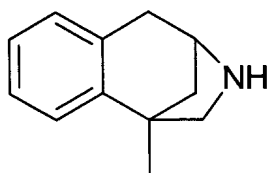
溶解於多磷酸(5 mL)中之1,4-二甲基-6-苯乙基-1,2,3,6-四氫-吡啶與1,4-二甲基-2-苯乙基-1,2,3,6-四氫-吡啶之混合物(約3:1, 1.0 g)於150°C攪拌2天。冷卻至約80°C後,添加水(30 mL),混合物再劇烈攪拌5 min。接著混合物於冰浴中冷卻,添加更多水,使用40% NaOH水溶液鹼化混合物。用乙酸乙酯萃取所得混合物,合併之有機萃取物用鹽水洗且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑以得到標題化合物。

產量：0.76 g(理論值之76%)

質譜(ESI⁺)：m/z=216 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例V獲得：

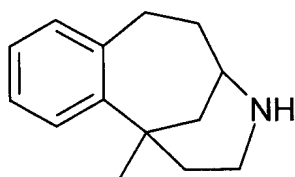
(1) 1-甲基-10-氮雜-三環[7.2.1.0^{2,7}]十二碳-2,4,6-三烯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=174$ [M+H]⁺

2-苄基-4-甲基-2,5-二氫-吡咯-1-甲酸第三丁酯用作起始物質。

實例 VI



1-甲基-11-氮雜-三環[8.3.1.0^{2,7}]十四碳-2,4,6-三烯

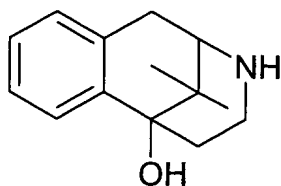
將氯甲酸 1-氯乙酯 (3.8 mL) 逐滴添加至於冰浴中冷卻之 1,11-二甲基-11-氮雜-三環[8.3.1.0^{2,7}]十四碳-2,4,6-三烯 (0.75 g) 與 NaHCO₃ (2.9 g) 於 1,2-二氯乙烷 (3.5 mL) 中之混合物中。將反應混合物於冷卻浴中溫至室溫且攪拌隔夜。接著添加二氯甲烷 (20 mL) 且藉由過濾移除沈澱物。於減壓下濃縮濾液且將殘餘物溶解於甲醇 (20 mL) 中。將所得溶液於回流溫度下攪拌 2 h。冷卻至周圍溫度後，濃縮溶液且藉由 HPLC (水/MeCN/NH₃) 純化殘餘物以產生標題化合物。

產量 : 0.11 g (理論值之 16%)

以下化合物可類似於實例 VI 來獲得 :

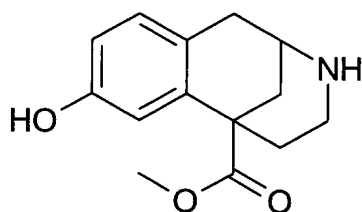
(1) 11,11-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮

吡-6-醇



起始物質 3,11,11-三甲基-2,3,4,5-四氫-1H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-6-醇可類似於 EP 28717(1981)自 2-苄基-1,3,3-三甲基-哌啶酮獲得。

(2) 8-羥基-2,3,4,5-四氫-1H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-6-甲酸甲酯

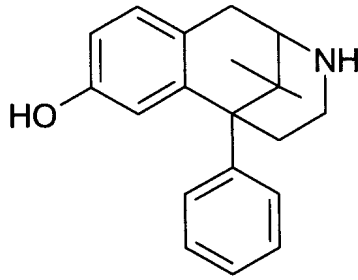


起始物質 8-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-6-甲酸甲酯可類似於 *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 357-361 及 US 3687957(1972)自 8-甲氧基-3-甲基-1-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-6-甲腈獲得。芳族環上之甲氧基可藉由使用於二氯甲烷中之三溴化硼或於乙酸中之氫溴酸來裂解(參見, 例如 *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4135-4142; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 165-174)。

該起始物質亦可藉由使化合物實例 XXII(1)與於二氯甲烷中之三溴化硼反應而獲得。

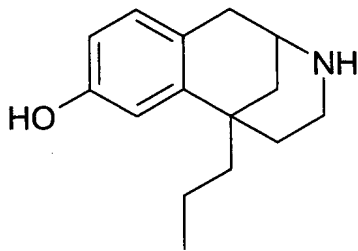
(3) 11,11-二甲基-6-苄基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并

[d] 氮 哞 -8-醇



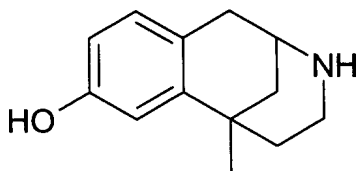
起始物質 3,11,11-三 甲 基 -6- 苯 基 -1,2,3,4,5,6-六 氫 -2,6-亞 甲 基 - 苯 并 [d] 氮 哞 -8-醇 可 如 DE 2027077(1970) 中 所 述 而 獲 得。

(4) 6-丙 基 -1,2,3,4,5,6-六 氫 -2,6-亞 甲 基 - 苯 并 [d] 氮 哞 -8-醇



起始物質 3- 甲 基 -6- 丙 基 -1,2,3,4,5,6-六 氫 -2,6-亞 甲 基 - 苯 并 [d] 氮 哞 -8-醇 可 如 *J. Med. Chem.* 1963, 6, 322-5 中 所 述 而 獲 得。

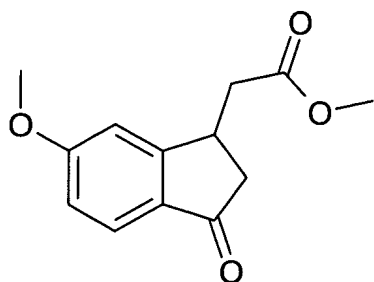
(5) 6-甲 基 -1,2,3,4,5,6-六 氫 -2,6-亞 甲 基 - 苯 并 [d] 氮 哞 -8-醇



起始物質 3,6-二 甲 基 -1,2,3,4,5,6-六 氫 -2,6-亞 甲 基 - 苯 并 [d] 氮 哞 -8-醇 可 如 *J. Org. Chem.* 1960, 25, 1386-8 中 所 述 而

獲得。

實例 VII



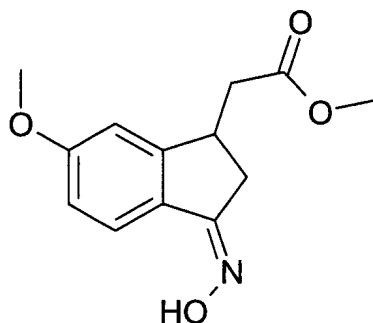
(6-甲氧基-3-側氧基-二氫茛-1-基)-乙酸甲酯

將濃硫酸 (3.0 mL) 添加至溶解於甲醇 (100 mL) 中之 5-甲氧基-1-茛酮-3-乙酸 (13.0 g) 中。將溶液於回流溫度下攪拌 4 h 且接著冷卻至室溫。於減壓下移除約三分之二的甲醇且將水 (100 mL) 及乙酸乙酯 (200 mL) 添加至剩餘部分中。分離有機相且將其用水、1 M NaOH 溶液及鹽水洗滌。乾燥 (MgSO₄) 有機相且蒸發溶劑以產生黃色油狀之產物。

產量：13.2 g (理論值之 95%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=235 [M+H]⁺

實例 VIII



(3-羥基亞胺基-6-甲氧基-二氫茛-1-基)-乙酸甲酯

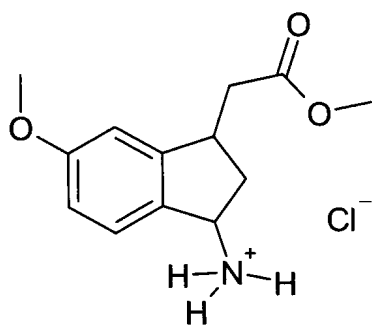
將溶解於水 (40 mL) 及甲醇 (50 mL) 中之 (6-甲氧基-3-側氧

基-二氫茛-1-基)-乙酸甲酯(12.0 g)、鹽酸胍(4.6 g)及乙酸鈉(5.5 g)於回流溫度下攪拌3 h。冷卻至室溫後，添加水(100 mL)且用乙酸乙酯萃取溶液。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑以產生棕色油狀之產物。

產量：12.5 g(理論值之98%)

質譜(ESI⁺)：m/z=250 [M+H]⁺

實例 IX



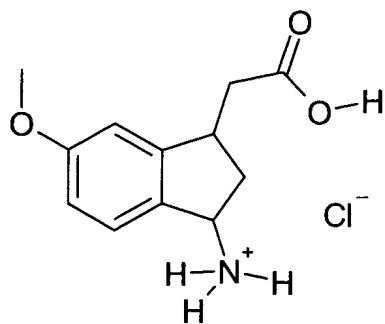
氯化5-甲氧基-3-甲氧羰基甲基-二氫茛-1-基-銨

於氫氣氣氛下，在室溫下將10%鈀/碳(3.0 g)、(3-羥基亞胺基-6-甲氧基-二氫茛-1-基)-乙酸甲酯(12.5 g)及濃鹽酸(4.7 mL)於甲醇(150 mL)中之混合物攪拌隔夜。過濾混合物且於減壓下濃縮濾液。使用甲苯將殘餘物共沸乾燥且用二異丙醚濕磨以在於50°C下乾燥後產生呈白色固體之產物。

產量：13.0 g(理論值之100%)

質譜(ESI⁺)：m/z=236 [M+H]⁺((3-胺基-6-甲氧基-二氫茛-1-基)-乙酸甲酯之[M+H]⁺)

實例 X



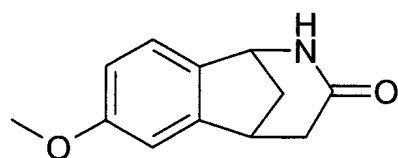
氯化3-羧基甲基-5-甲氧基-二氫節-1-基-銨

將溶解於 2 M 鹽酸 (120 mL) 中之氯化 5-甲氧基-3-甲氧羧基甲基-二氫節-1-基-銨 (12.5 g) 於回流溫度下攪拌 3 h。接著移除溶劑且使用甲苯將殘餘物共沸乾燥並進一步藉由用二異丙醚洗滌來純化。於 50°C 下乾燥產物。

產量：11.8 g (理論值之 100%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=222 [M+H]⁺ ((3-胺基-6-甲氧基-二氫節-1-基)-乙酸之 [M+H]⁺)

實例 XI



4-甲氧基-9-氮雜-三環 [6.3.1.0*2,7*] 十二碳 -2,4,6-三烯-10-酮

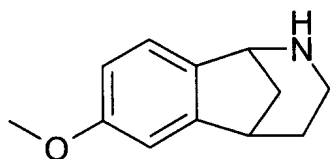
將溶解於吡啶 (500 mL) 中之氯化 3-羧基甲基-5-甲氧基-二氫節-1-基-銨 (13.2 g) 及甲基-對甲苯磺酸 1-環己基-3-(2-嗎啉并乙基) 碳化二亞胺 (21.7 g) 於室溫下攪拌 7 天。接著於減壓下移除吡啶且將殘餘物溶解於水 (200 mL) 及二氯甲烷 (200 mL) 中。分離有機相且用二氯甲烷萃取水相兩次。用

1 M 鹽酸、1 M NaOH 溶液及水洗滌合併之有機相。乾燥 (MgSO₄) 後，於減壓下蒸發溶劑以得到呈米色固體之產物。

產量：3.0 g (理論值之 29%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=204 [M+H]⁺

實例 XII



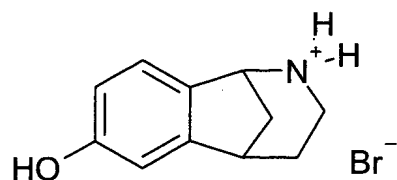
4-甲氧基-9-氮雜-三環[6.3.1.0*2,7*]十二碳-2,4,6-三烯

將 1 M 硼烷四氫吡喃複合物 (70 mL) 逐滴添加至於冰浴中冷卻之 4-甲氧基-9-氮雜-三環[6.3.1.0*2,7*]十二碳-2,4,6-三烯-10-酮 (3.0 g) 於 THF (20 mL) 中之溶液中。將所得溶液於回流溫度下攪拌 5 h 且接著於室溫下攪拌隔夜。將溶液冷卻至約 -10°C 且小心地添加半濃鹽酸 (50 mL)。將混合物於室溫下攪拌 1 h 且於回流溫度下再攪拌一小時。移除溶劑且將 2 M NaOH 溶液 (50 mL) 添加至殘餘物中。用二氯甲烷萃取所得混合物且乾燥 (MgSO₄) 合併之有機萃取物。移除溶劑後，將殘餘物溶解於乙醇 (20 mL) 中且用草酸 (3 mL) 處理所得溶液以獲得標題化合物之草酸鹽。

產量：0.8 g (理論值之 19%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=190 [M+H]⁺

實例 XIII



溴化4-羥基-9-氮鎗-三環[6.3.1.0^{2,7}]十二碳-2,4,6-三烯

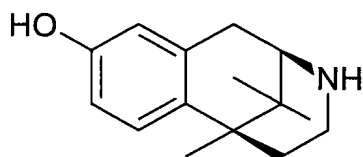
將4-甲氧基-9-氮雜-三環[6.3.1.0^{2,7}]十二碳-2,4,6-三烯(0.50 g草酸鹽)於氫溴酸(48%水溶液, 10 mL)中之溶液於回流溫度下攪拌3 h。接著於減壓下濃縮溶液且使用甲苯及乙醇將殘餘物共沸乾燥。將殘餘物用丙酮洗滌且乾燥以得到固體產物。

產量: 0.23 g(理論值之49%)

質譜(ESI⁺): m/z=176 [M+H]⁺(游離胺)

以下化合物可類似於實例XIII來獲得:

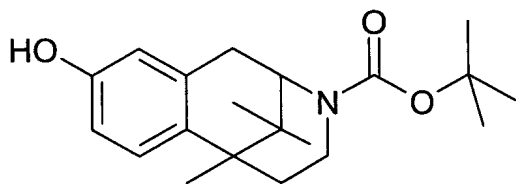
(1)(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-醇



質譜(ESI⁺): m/z=232 [M+H]⁺

由(2*R*,6*S*)-9-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡[酒石酸鹽, 關於製備參見WO 9959976]製備該化合物且將其分離為溴化氫鹽。

實例XIV



9-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

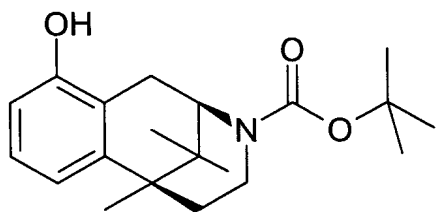
將二碳酸二-第三丁酯 (8.7 g) 添加至 6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-醇 (12.0 g) 及三乙胺 (8 ml) 於 1,4-二噁烷 (100 mL) 及水 (100 mL) 中之溶液中。將溶液於室溫下攪拌隔夜。接著添加乙酸乙酯且分離有機相。用乙酸乙酯萃取水相且合併有機萃取物與有機相。用 1 M 鹽酸、水及鹽水洗滌有機相，且接著乾燥 (MgSO₄)。於減壓下移除溶劑後，使殘餘物自二異丙醚結晶以得到標題化合物。

產量：6.5 g (理論值之 51%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=332 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例 XIV 來獲得：

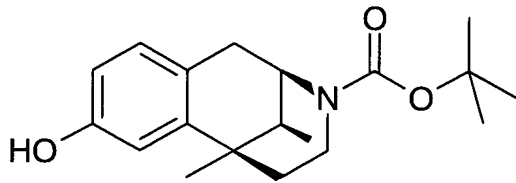
(1) (2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



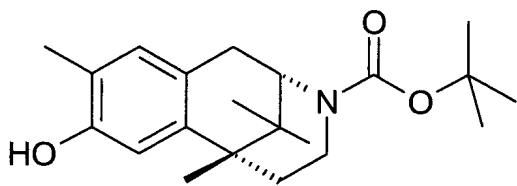
質譜 (ESI⁺)：m/z=332 [M+H]⁺

(2) (2*R*,6*R*,11*S*)-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞

甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

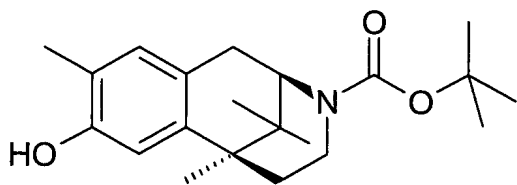


(3)(2*S*,6*R*)-8-羥基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



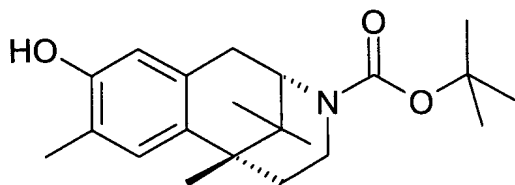
可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物來獲得該化合物。

(4)(2*R*,6*S*)-8-羥基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



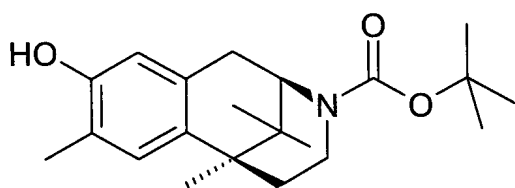
可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物來獲得該化合物。

(5)(2*S*,6*R*)-9-羥基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



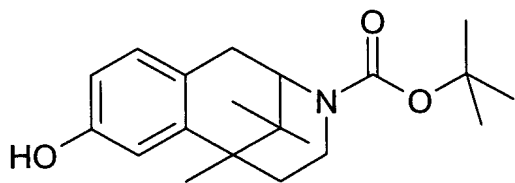
可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物來獲得該化合物。

(6)(2*R*,6*S*)-9-羥基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

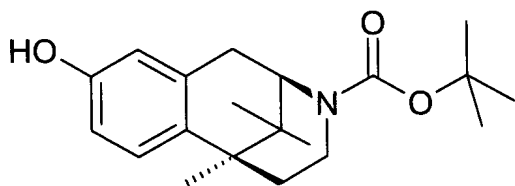


可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物來獲得該化合物。

(7)8-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



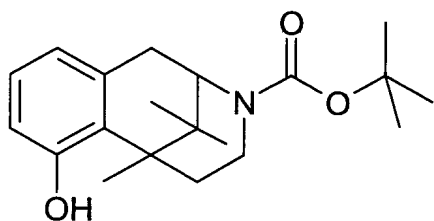
(8)(2*R*,6*S*)-9-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=332$ [M+H]⁺

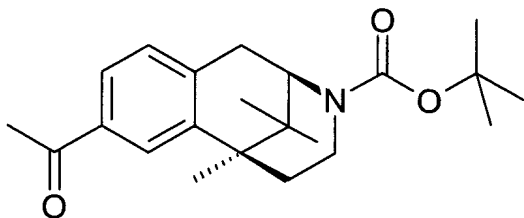
可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物或藉由使用對映異構純的起始物質來獲得該化合物，該起始物質又可如實例 XIII(1) 中所述或藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物而獲得。外消旋起始物質之合成係描述於 EP 521422(1993) 中。

(9) 7-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



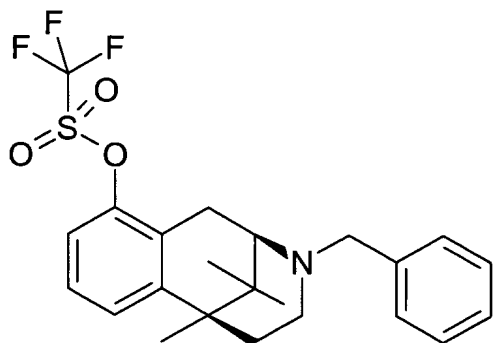
質譜 (ESI⁺) : m/z=332 [M+H]⁺

(10) (2R,6S)-8-乙酰基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



質譜 (ESI⁺) : m/z=358 [M+H]⁺

實例 XV



(2*R*,6*S*)-三氟-甲烷磺酸3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-基酯

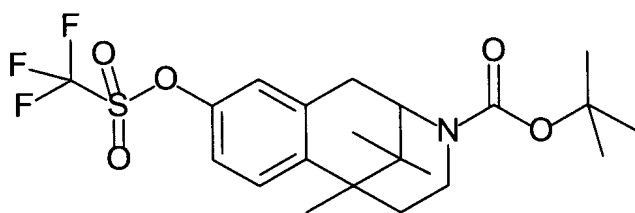
將三氟甲烷磺酸酐(9.7 mL)添加至於氫氣氣氛下冷卻至 -10°C 之 (2*R*,6*S*)-3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-醇(13.7 g)、三乙胺(43 mL)及4-二甲基氨基吡啶(50 mg)於二氯甲烷(135 mL)中之溶液中。將溶液於約 -5°C 下攪拌30 min且接著於室溫下攪拌隔夜。將溶液添加至冰冷水中且接著添加氨水溶液。用二氯甲烷萃取所得混合物且接著用水洗滌合併之有機萃取物並乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑以產生粗產物，其無需進一步純化即可使用。

產量：18.0 g(理論值之93%)

質譜(ESI⁺)：m/z=454 [M+H]⁺

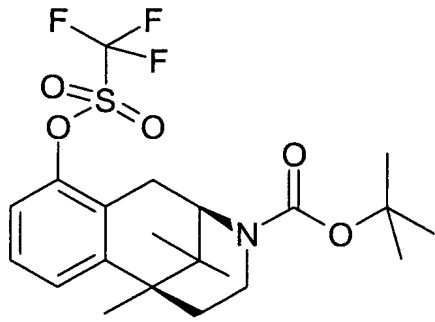
以下化合物可類似於實例XV來獲得：

- (1) 6,11,11-三甲基-9-三氟甲烷磺醯氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



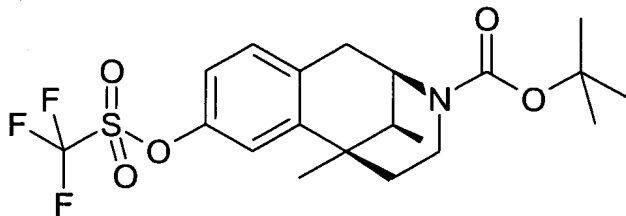
質譜(ESI⁺)：m/z=464 [M+H]⁺

- (2) (2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-10-三氟甲烷磺醯氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



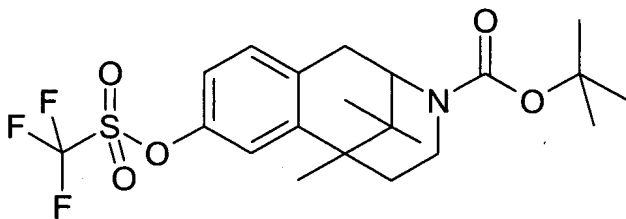
質譜 (ESI⁺) : $m/z=481$ [M+NH₄]⁺

(3)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-三氟甲烷磺醯氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

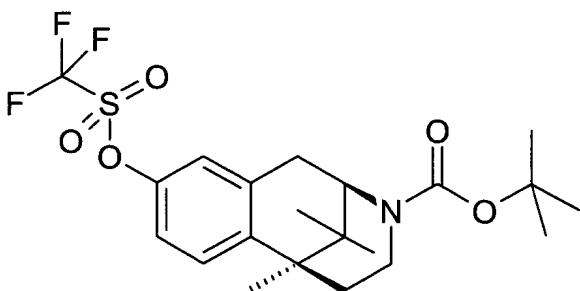


質譜 (ESI⁺) : $m/z=450$ [M+H]⁺

(4) 6,11,11-三甲基-8-三氟甲烷磺醯氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

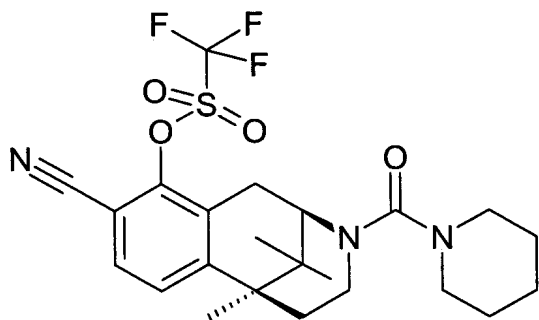


(5)(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-9-三氟甲烷磺醯氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=464$ [M+H]⁺

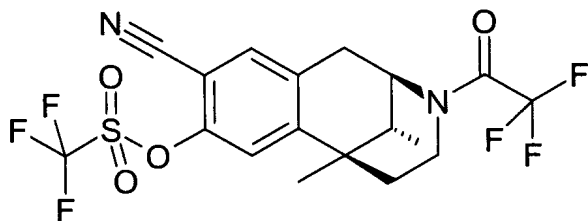
(6)(2*R*,6*S*)-三氟-甲烷磺酸 9-氰基-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-基酯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=500$ [M+H]⁺

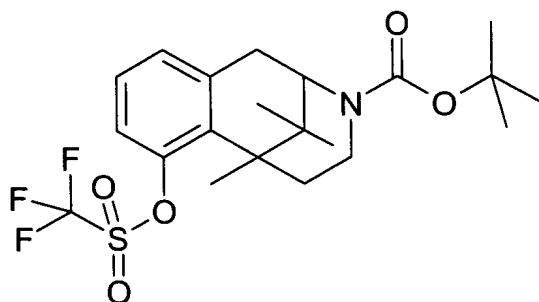
由實例 35 最終化合物製備該化合物。

(7)(2*R*,6*R*,11*R*)-三氟-甲烷磺酸 9-氰基-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基酯



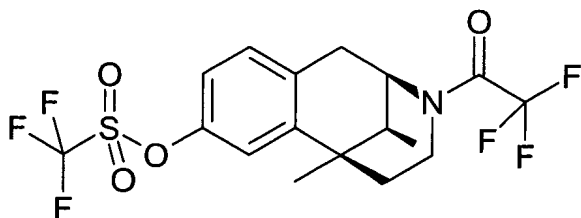
質譜 (ESI⁺) : $m/z=488$ [M+NH₄]⁺

(8) 6,11,11-三甲基-7-三氟甲烷磺醯氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



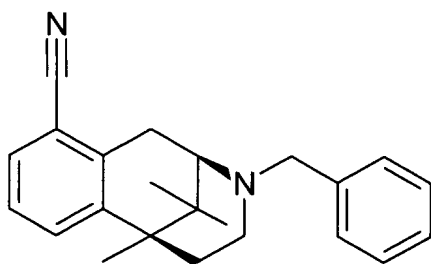
質譜 (ESI⁺) : $m/z=464$ [M+H]⁺

(9) 三氟-甲烷磺酸 (2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基酯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=446$ [M+H]⁺

實例 XVI



(2*R*,6*S*)-3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-甲腈

將肆(三苯膦)鈀(0)(2.79 g)添加至(2*R*,6*S*)-三氟-甲烷磺酸 3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-基酯(7.30 g)與氰化鋅(2.85 g)於二甲基甲醯胺(35 mL)中之混合物中，保持於氫氣氣氛中。將所得混合物於100°C下攪拌6 h。冷卻至室溫後，添加水(300 mL)、濃氨溶液(10 mL)及乙酸乙酯(150 mL)且藉由過濾分離形成之沈澱物。分離濾液之有機層且用乙酸乙酯萃取水層兩次。將合併之有機相用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。於減壓

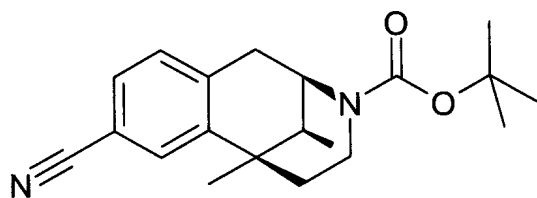
下移除溶劑且藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯 19:1)純化殘餘物以得到產物。

產量：4.43 g(理論值之 62%)

質譜(ESI⁺)：m/z=331 [M+H]⁺

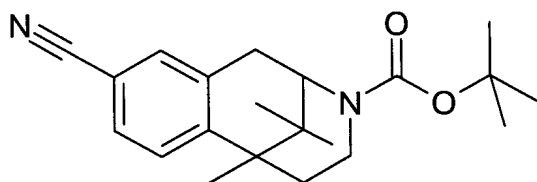
以下化合物可類似於實例 XVI 來獲得：

(1)(2*R*,6*R*,11*S*)-8-氰基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



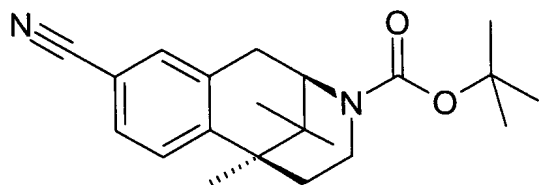
質譜(ESI⁺)：m/z=327 [M+NH₄]⁺

(2) 9-氰基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



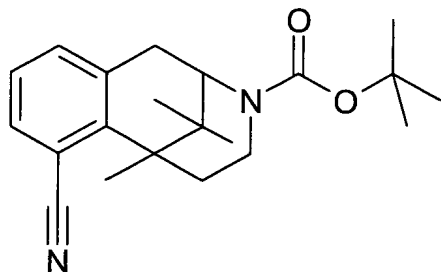
質譜(ESI⁺)：m/z=341 [M+H]⁺

(3)(2*R*,6*S*)-9-氰基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



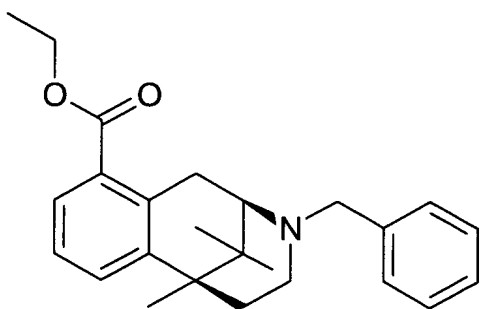
質譜 (ESI⁺) : $m/z=341$ [M+H]⁺

(4) 7-氰基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=341$ [M+H]⁺

實例 XVII



(2*R*,6*S*)-3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-10-甲酸乙酯

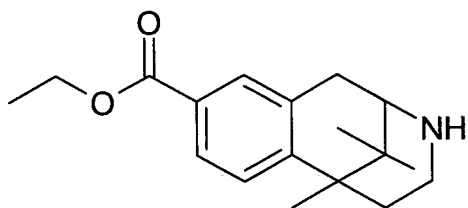
將 (2*R*,6*S*)-3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-10-甲腈 (1.14 g) 於 80% 硫酸 (4 mL) 中之溶液於 150°C 下攪拌 1 h。冷卻至室溫後，添加乙醇 (30 mL) 且將溶液於 100°C 下攪拌 2 天。接著將冷卻溶液添加至水 (100 mL) 中且使用 40% NaOH 水溶液鹼化混合物。用乙酸乙酯萃取所得混合物兩次且乾燥 (MgSO₄) 合併之萃取出。於減壓下移除溶劑以產生粗產物。

產量：1.14 g(理論值之87%)

質譜(ESI⁺)：m/z=378 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例XVII來獲得：

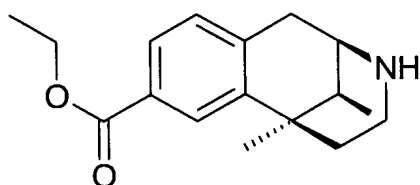
(1) 6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮
 啞-9-甲酸乙酯



質譜(ESI⁺)：m/z=288 [M+H]⁺

應用上述程序，由6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞
 甲基-苯并[d]氮啞-9-甲腈製備該化合物。

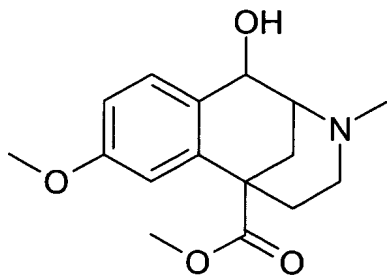
(2)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-
 苯并[d]氮啞-8-甲酸乙酯



質譜(ESI⁺)：m/z=274 [M+H]⁺

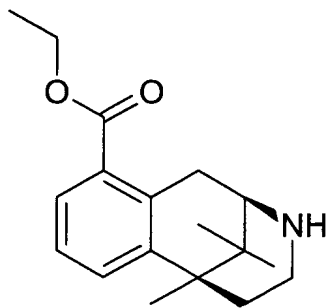
應用上述程序，由(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-
 六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮啞-8-甲腈製備該化合物。

(3) 1-羥基-8-甲氧基-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1*H*-2,6-亞甲基-
 苯并[d]氮啞-6-甲酸甲酯



可使用甲醇替代乙醇，由如上文所述之1-羥基-8-甲氧基-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-6-甲腈[關於合成參見US 3687957(1972)]製備該化合物。

實例 XVIII



(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-甲酸乙酯

將 Pd(OH)₂ (0.20 g) 添加至 (2*R*,6*S*)-3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-甲酸乙酯 (1.13 g) 於乙醇 (20 mL) 中之溶液中。將所得混合物於氫氣氣氛 (50 psi) 下於室溫下攪拌隔夜。接著藉由過濾分離催化劑且於減壓下濃縮濾液以得到產物。

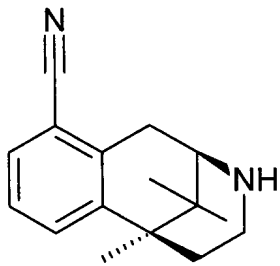
產量：0.61 g (理論值之 71%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 288 [M+H]⁺

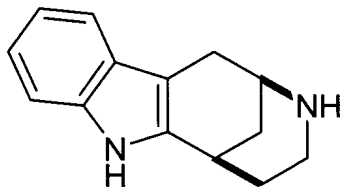
以下化合物可類似於實例 XVIII 來獲得：

(1) (2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯

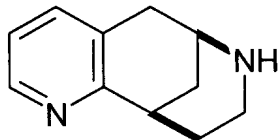
并[d]氮吡-10-甲腈



(2) 2,3,4,5,6,7-六氫-2,6-亞甲基-1H-氮吡[5,4-b]吲哚(所示非對映異構體之外消旋混合物)



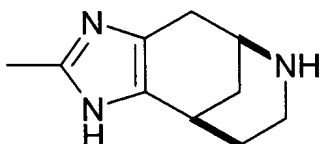
(3) 5,6,7,8,9,10-六氫-6,10-亞甲基-吡啶并[3,2-d]氮吡(所示非對映異構體之外消旋混合物)



質譜 (ESI⁺) : m/z=175 [M+H]⁺

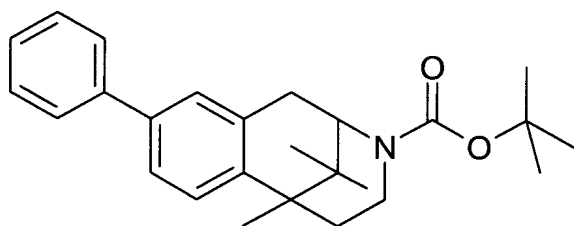
脫苄基化反應係如上文所述在1當量1 M鹽酸存在下進行。

(4) 4-甲基-3,5,9-三氮雜-三環[6.3.1.0*2,6*]十二碳-2(6),4-二烯(所示非對映異構體之外消旋混合物)



質譜 (ESI⁺) : $m/z=178$ [M+H]⁺

實例 XIX



6,11,11-三甲基-9-苯基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯

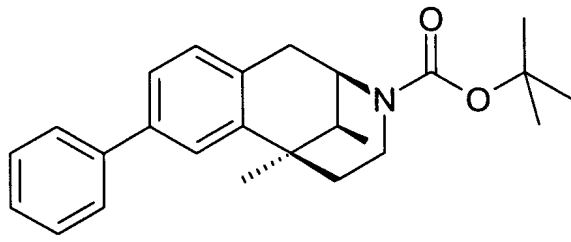
於氫氣氣氛下將 2 M Na₂CO₃ 水溶液 (5 mL) 添加至 6,11,11-三甲基-9-三氟甲烷磺醯氧基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯 (1.00 g) 與苯基酮酸 (0.34 g) 於二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之混合物中。用氫氣沖洗所得混合物且接著添加二氯化 1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-鈹 (II) 二氯甲烷錯合物 (0.18 g)。將混合物加熱至 100°C 且於此溫度下攪拌 4 h。冷卻至室溫後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥 (MgSO₄) 合併之有機萃取物且於減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析法 (環己烷/乙酸乙酯 9:1->1:1) 純化殘餘物以產生無色油狀產物。

產量 : 0.35 g (理論值之 41%)

質譜 (ESI⁺) : $m/z=392$ [M+H]⁺

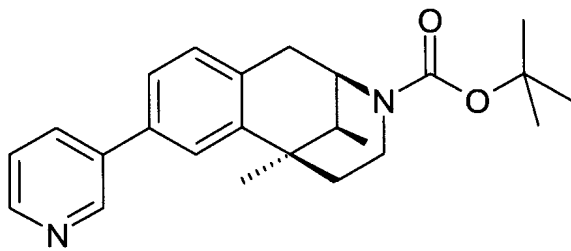
以下化合物可類似於實例 XIX 來獲得 :

(1) (2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-苯基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



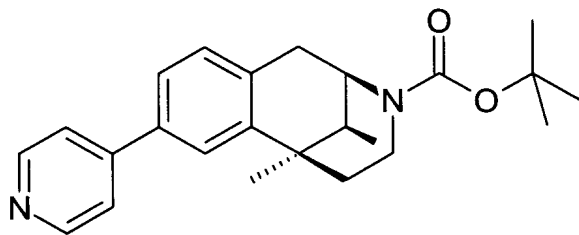
質譜 (ESI⁺) : $m/z=378$ [M+H]⁺

(2)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-吡啶-3-基-1,2,5,6-四氫-4*H*-
2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



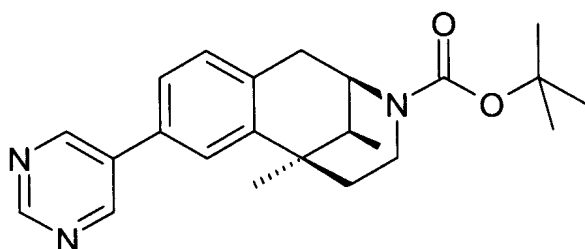
質譜 (ESI⁺) : $m/z=379$ [M+H]⁺

(3)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-吡啶-4-基-1,2,5,6-四氫-4*H*-
2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



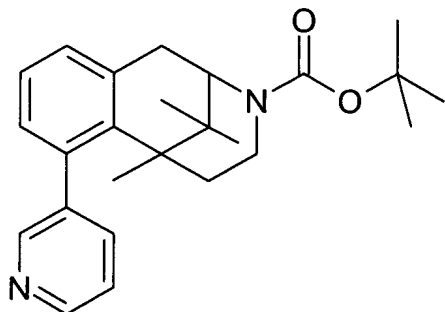
質譜 (ESI⁺) : $m/z=379$ [M+H]⁺

(4)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-嘓啶-5-基-1,2,5,6-四氫-4*H*-
2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



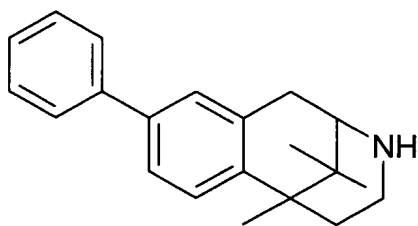
質譜 (ESI⁺) : $m/z=380$ [M+H]⁺

(5) 6,11,11-三甲基-7-吡啶-3-基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=393$ [M+H]⁺

實例 XX



6,11,11-三甲基-9-苯基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

將三氟乙酸 (0.5 mL) 添加至 6,11,11-三甲基-9-苯基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯 (0.30 g) 於二氯甲烷 (2.5 mL) 中之溶液中。將溶液於周圍溫度下攪拌 1 h 且接著於減壓下濃縮。標題化合物之粗三氟乙酸鹽不經進一步純化即可使用。

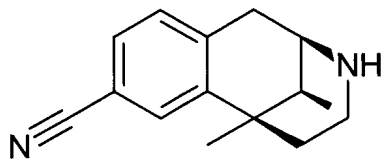
產量 : 0.31 g (理論值之 100%)

轉化反應亦可類似地使用於 1,4-二噁烷或異丙醇中之 HCl 替代於二氯甲烷中之三氟乙酸來進行。

以下化合物可類似於實例XX來獲得：

(或者，在應用上述程序後產物之純度不足的情況下，藉由逆相HPLC(MeCN/水)純化化合物以獲得純化合物。)

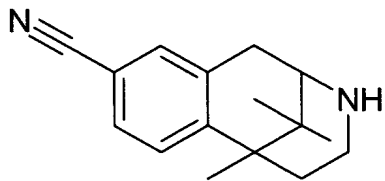
(1)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-甲腈



質譜(ESI⁺)：m/z=227 [M+H]⁺

該化合物係以其三氟乙酸鹽形式獲得。

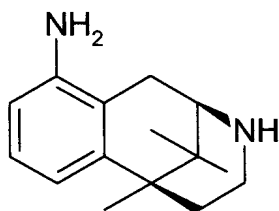
(2) 6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-甲腈



質譜(ESI⁺)：m/z=241 [M+H]⁺

該化合物係以其三氟乙酸鹽形式獲得。

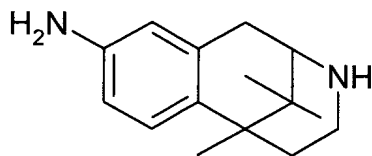
(3)(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-10-基胺



質譜 (ESI⁺) : $m/z=231$ [M+NH₄]⁺

該化合物係以其雙三氟乙酸鹽形式獲得。

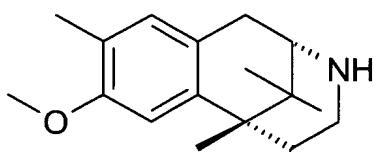
(4) 6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-基胺



質譜 (ESI⁺) : $m/z=231$ [M+H]⁺

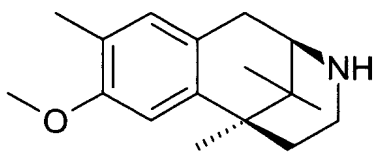
該化合物係以其雙三氟乙酸鹽形式獲得。

(5) (2*S*,6*R*)-8-甲氧基-6,9,11,11-四甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶



該化合物可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物或藉由使用對映異構純的 (2*S*,6*R*)-8-甲氧基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯來獲得。

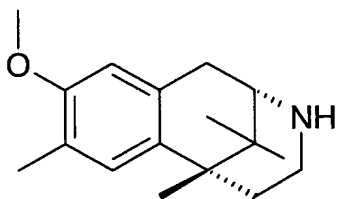
(6) (2*R*,6*S*)-8-甲氧基-6,9,11,11-四甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶



該化合物可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物或藉

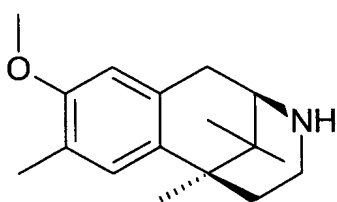
由使用對映異構純的 (2*R*,6*S*)-8-甲氧基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯來獲得。

(7)(2*S*,6*R*)-9-甲氧基-6,8,11,11-四甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



該化合物可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物或藉由使用對映異構純的 (2*S*,6*R*)-9-甲氧基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯來獲得。

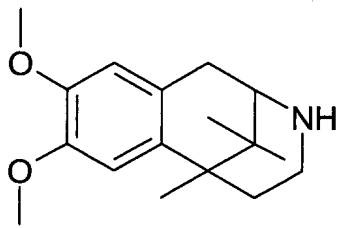
(8)(2*R*,6*S*)-9-甲氧基-6,8,11,11-四甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



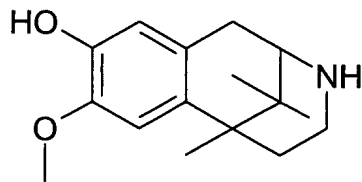
該化合物可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物或藉由使用對映異構純的 (2*R*,6*S*)-9-甲氧基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯來獲得。

(9) 8,9-二甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲

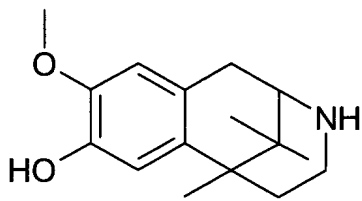
基-苯并[d]氮吡



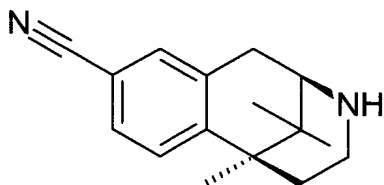
(10) 8-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-醇



(11) 9-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-醇



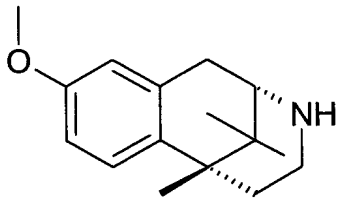
(12) (2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-甲腈



質譜 (ESI⁺) : $m/z=241$ [M+H]⁺

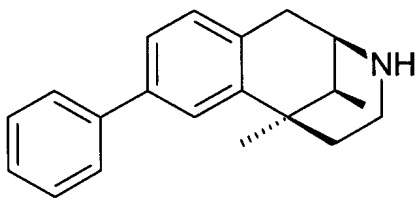
該化合物係以其三氟乙酸鹽形式獲得。

(13)(2*S*,6*R*)-9-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



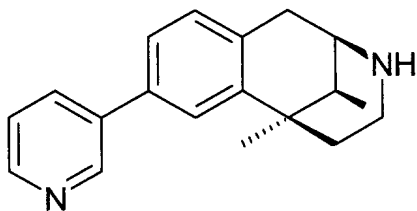
該化合物可藉由逆相HPLC自外消旋混合物獲得。

(14)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-苯基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



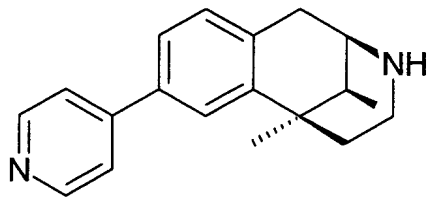
質譜 (ESI⁺) : $m/z=278$ [M+H]⁺

(15)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-吡啶-3-基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



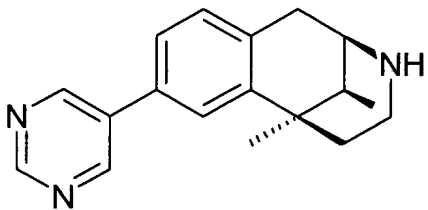
質譜 (ESI⁺) : $m/z=279$ [M+H]⁺

(16)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-吡啶-4-基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



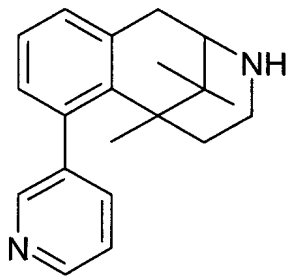
質譜 (ESI⁺) : $m/z=279$ [M+H]⁺

(17)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-吡啶-5-基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



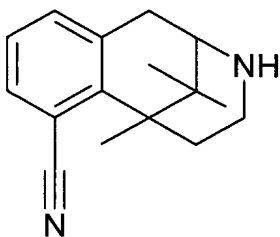
質譜 (ESI⁺) : $m/z=280$ [M+H]⁺

(18)6,11,11-三甲基-7-吡啶-3-基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



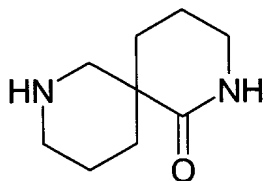
質譜 (ESI⁺) : $m/z=293$ [M+H]⁺

(19) 6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-7-甲腈



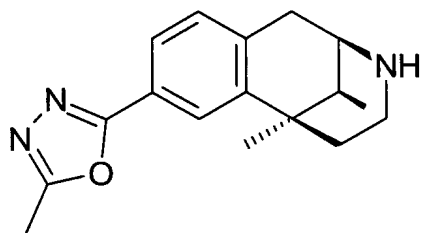
質譜 (ESI⁺) : m/z=241 [M+H]⁺

(20) 2,8-二氮雜-螺[5.5]十一烷-1-酮



該化合物係使用於1,4-二噁烷中之HCl自7-側氧基-2,8-二氮雜-螺[5.5]十一烷-2-甲酸第三丁酯以HCl鹽形式獲得。

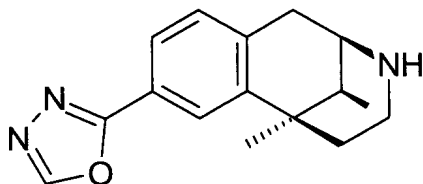
(21)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



質譜 (ESI⁺) : m/z=284 [M+H]⁺

該化合物係以其三氟乙酸鹽形式分離。

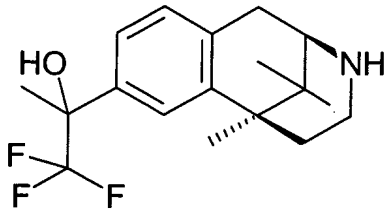
(22)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-[1,3,4]噁二唑-2-基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



質譜 (ESI⁺) : m/z=270 [M+H]⁺

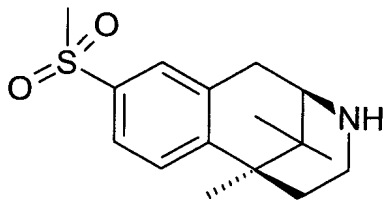
(23) 1,1,1-三氟-2-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六

氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基]-丙-2-醇



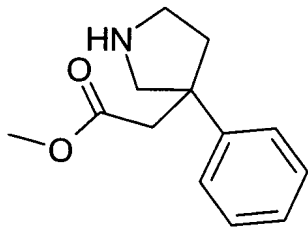
質譜 (ESI⁺) : m/z=328 [M+H]⁺

(24)(2*R*,6*S*)-9-甲烷磺醯基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六
氫-2,6-乙橋-苯并[d]氮吡



質譜 (ESI⁺) : m/z=294 [M+H]⁺

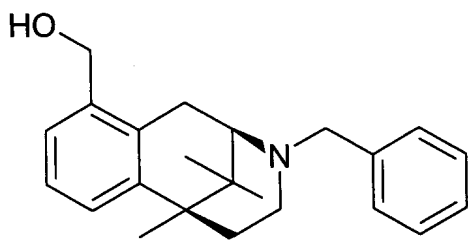
(25)(3-苯基-吡咯啉-3-基)-乙酸甲酯



質譜 (ESI⁺) : m/z=220 [M+H]⁺

該化合物係利用上述程序自 3-甲氧羰基甲基-3-苯基-吡
咯啉-1-甲酸第三丁酯獲得。

實例 XXI



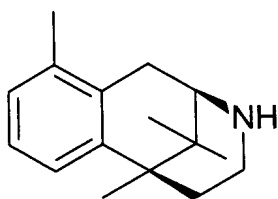
[(2*R*,6*S*)-3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-基]-甲醇

將(2*R*,6*S*)-3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-甲酸乙酯(0.96 g)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液逐滴添加至於四氫呋喃(1.5 mL)中之LiAlH₄(1.6 mL, 2.4 mol/L於THF中)中。將反應混合物於周圍溫度下攪拌90 min。接著小心地添加水(4 mL)且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑以得到產物。

產量：0.62 g(理論值之72%)

質譜(ESI⁺)：m/z=336 [M+H]⁺

實例XXII



(2*R*,6*S*)-6,10,11,11-四甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

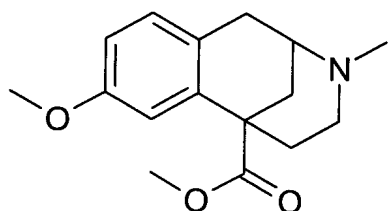
將10%鈀/碳(0.10 g)添加至[(2*R*,6*S*)-3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-基]-甲醇(0.60 g)於甲醇(10 mL)中之溶液中。將混合物於氫氣氣氛

(50 psi)下於室溫下攪拌隔夜。接著添加另一份10%鈀/碳(0.2 g)及4 M鹽酸(1 mL)且將混合物進一步於氫氣氣氛下攪拌4 h。藉由過濾分離催化劑後，於減壓下濃縮濾液以產生標題化合物之鹽酸鹽。

產量：0.50 g(理論值之100%)

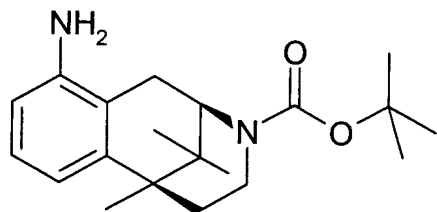
以下化合物可類似於實例XXII來獲得：

- (1) 8-甲氧基-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-6-甲酸甲酯



該化合物可利用上述程序自1-羥基-8-甲氧基-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-6-甲酸甲酯獲得。或者，還原可類似於*J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5233-5239來進行。

實例XXIII



- (2*R*,6*S*)-10-胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

用氫氣沖洗裝有攪拌棒、(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-10-三

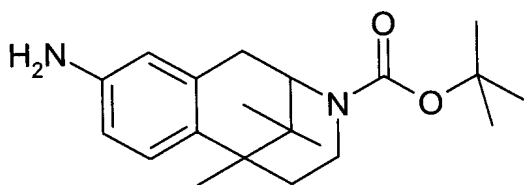
氟甲烷磺醯氧基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮
 吡-3-甲酸第三丁酯 (4.0 g)、二苯亞甲胺 (3.2 mL)、
 Cs_2CO_3 (5.6 g) 及甲苯 (80 mL) 之燒瓶歷時 10 min。接著添加
 2,2'-雙-二苯基磷烷基-[1,1']聯萘基 (0.35 g) 及參(二亞苄基
 丙酮)二鈹 (0.18 g) 且將所得混合物於回流溫度下攪拌隔
 夜。冷卻至室溫後，用水洗滌反應混合物且將其濃縮。將
 殘餘物溶解於四氫呋喃中且添加 2 M 鹽酸。將混合物於周
 圍溫度下攪拌 4 h。藉由過濾分離沈澱物且於減壓下濃縮
 濾液。藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯 1:7) 純化殘餘物
 以產生棕色油狀產物。

產量：0.83 g (理論值之 29%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=331 [M+H]⁺

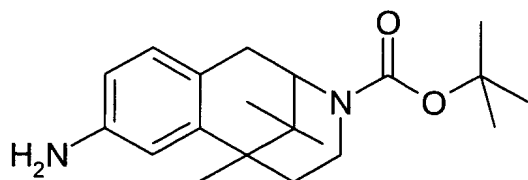
以下化合物可類似於實例 XXIII 來獲得：

(1) 9-胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯
 并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



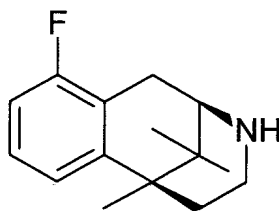
質譜 (ESI⁺)：m/z=331 [M+H]⁺

(2) 8-胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯
 并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=331$ [M+H]⁺

實例 XXIV



(2*R*,6*S*)-10-氟-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

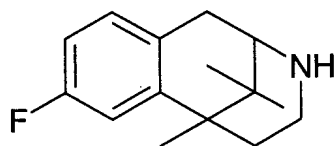
將四氟硼酸亞硝鎘(0.25 g)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液添加至(2*R*,6*S*)-10-胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯(0.10 g)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中。將溶液加熱至50°C且於此溫度下攪拌隔夜。冷卻至周圍溫度後，將反應溶液用甲醇稀釋且接著於減壓下濃縮。藉由逆相HPLC(MeCN/H₂O/F₃CCO₂H)純化殘餘物以得到標題產物。

產量：25 mg(理論值之36%)

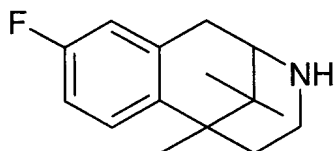
質譜(ESI⁺) : $m/z=234$ [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例XXIV來獲得：

- (1) 8-氟-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

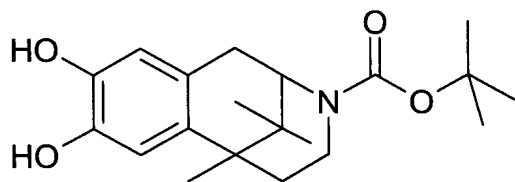


(2) 9-氟-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



在反應後第三丁氧基羰基並未完全裂解之情況下，用於二氯甲烷中之三氟乙酸處理粗產物。

實例 XXV



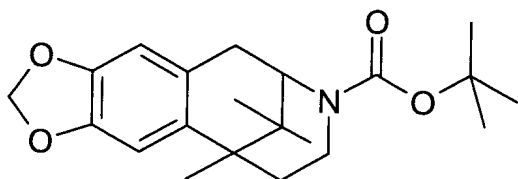
8,9-二羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

將二碳酸二-第三丁酯 (0.34 g) 添加至 6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8,9-二醇 (0.44 g) 及三乙胺 (0.43 mL) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中。將溶液於室溫下攪拌 2 h。接著將溶液用水洗滌兩次且用鹽水洗滌一次。乾燥 (MgSO₄) 後，於減壓下移除溶劑以得到產物。

產量：0.43 g (理論值之 80%)

質譜 (ESI⁻)：m/z=346 [M-H]⁻

實例 XXVI



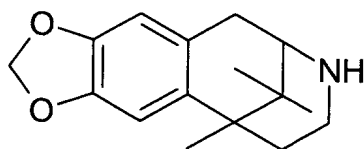
8,9-亞甲二氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

將 8,9-二羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯 (0.21 g)、 K_2CO_3 (0.19 g) 及二碘甲烷 (54 μ L) 於二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之混合物加熱至 $100^\circ C$ 且於此溫度下攪拌 2 h。接著添加另一份二碘甲烷 (54 μ L) 及 K_2CO_3 (0.18 g) 且將混合物於 $100^\circ C$ 下進一步攪拌 5 h。冷卻至室溫後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥 ($MgSO_4$)。移除溶劑後，藉由矽膠層析法 (環己烷/乙酸乙酯 1:1) 純化殘餘物。

產量：0.20 g (理論值之 93%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=360 [M+H]⁺

實例 XXVII



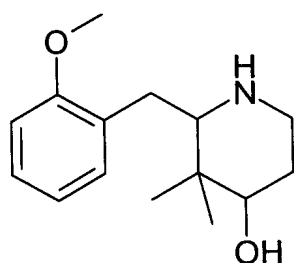
8,9-亞甲二氧基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

將鹽酸異丙醇(5 mol/L, 0.55 mL)添加至溶解於二氯甲烷(2 mL)中之8,9-亞甲二氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯(0.19 g)中。將所得溶液於室溫下攪拌2 h。接著於減壓下濃縮溶液以產生呈其鹽酸鹽形式之標題產物。

產量：0.15 g(理論值之97%)

質譜(ESI⁺)：m/z=260 [M+H]⁺

實例 XXVIII



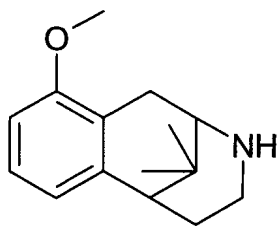
2-(2-甲氧基-苄基)-3,3-二甲基-哌啶-4-醇

將硼氫化鈉(0.31 g)添加至溶解於甲醇(20 mL)中之2-(2-甲氧基-苄基)-3,3-二甲基-哌啶-4-酮(2.00 g, 根據*J. Med. Chem.* 2002, 45, 3755-3765由外消旋起始物質製備)中。將溶液於室溫下攪拌3 h且接著添加1 M氫氧化鈉溶液(40 mL)。攪拌10 min後,用二氯甲烷萃取混合物。將合併之有機萃取物用水洗滌且乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑以產生標題產物。

產量：2.00 g(理論值之99%)

質譜(ESI⁺)：m/z=250 [M+H]⁺

實例 XXIX



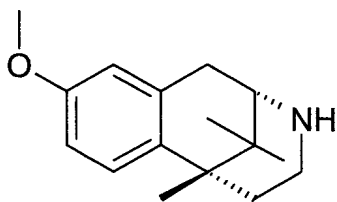
10-甲氧基-11,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

將 2-(2-甲氧基-苜基)-3,3-二甲基-哌啶-4-醇(0.80 g)於多磷酸(10 mL)中之溶液於 120°C 下攪拌隔夜。使溶液冷卻至約 80°C 後，添加水(300 mL)且將混合物再劇烈攪拌 10 min。接著將混合物於冰浴中冷卻，添加更多水，且使用 10 M NaOH 水溶液鹼化混合物。用乙酸乙酯萃取所得混合物且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑以得到標題產物，其無需進一步純化即可使用。

產量：0.36 g(理論值之 49%)

以下化合物可類似於實例 XXIX 來獲得：

(1)(2*S*,6*R*)-9-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

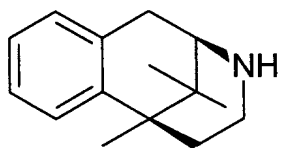


藉由使用對掌相 HPLC 將外消旋產物混合物解析為其對映異構體。

該化合物亦可類似於 *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2922-2930

中所述之程序而獲得。

實例 XXX



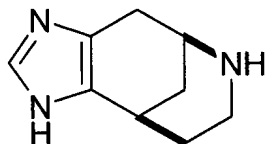
(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

將 10% Pd/C(0.20 g) 添加至 (2*R*,6*S*)-三氟-甲烷磺酸 3-苄基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-基酯(0.50 g) 於乙醇(10 mL) 中之溶液中。將所得混合物於氫氣氣氛(50 psi) 下於室溫下震盪隔夜。接著藉由過濾分離催化劑且將 Pd(OH)₂(0.2 g) 添加至濾液中(在 Pd/C 存在下處理後苄基並未完全移除)。將混合物於氫氣氣氛(50 psi) 下於室溫下再震盪 16 h。分離催化劑且於減壓下濃縮濾液以產生粗產物，其無需進一步純化即可使用。

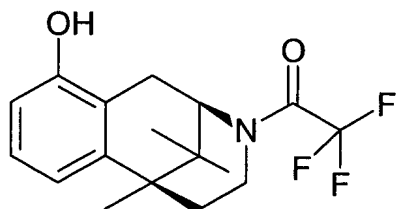
產量：0.23 g(理論值之 98%)

以下化合物可類似於實例 XXX 來獲得：

(1) 3,5,9-三氮雜-三環[6.3.1.0*2,6*]十二碳-2(6),4-二烯(所示非對映異構體之外消旋混合物)



實例 XXXI



2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮

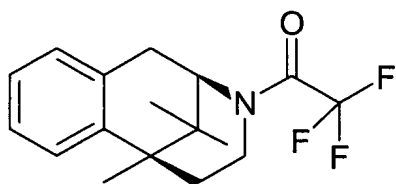
將三氟乙酸酐(5.0 mL)添加至於冰浴中冷卻之(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-醇(5.0 g)之氫溴酸鹽及三乙胺(5.5 mL)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。將所得溶液於周圍溫度下攪拌隔夜。接著添加水，將所得混合物再攪拌15 min，且分離有機相。將有機相用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且蒸發溶劑。藉由矽膠層析法(乙酸乙酯/環己烷1:4)純化殘餘物以得到呈泡沫狀固體之產物。

產量：3.34 g(理論值之64%)

質譜(ESI^+)： $m/z=328$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

以下化合物可類似於實例XXXI來獲得：

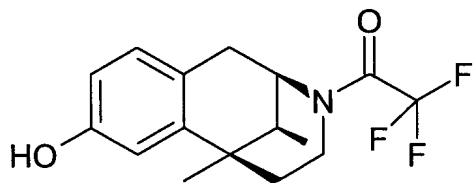
(1) 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮



質譜(ESI^+)： $m/z=312$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

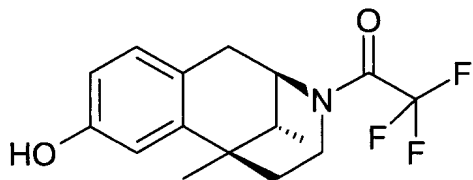
(2) 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-

四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮



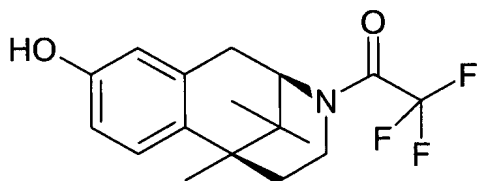
質譜 (ESI⁺) : m/z=314 [M+H]⁺

(3) 2,2,2-三氟-1-[(2R,6R,11R)-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮

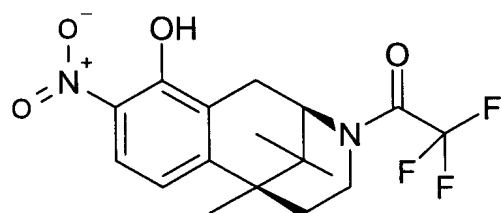


質譜 (ESI⁺) : m/z=314 [M+H]⁺

(4) 2,2,2-三氟-1-[(2R,6S)-9-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮



實例 XXXII



2,2,2-三氟-1-[(2R,6S)-10-羥基-6,11,11-三甲基-9-硝基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮

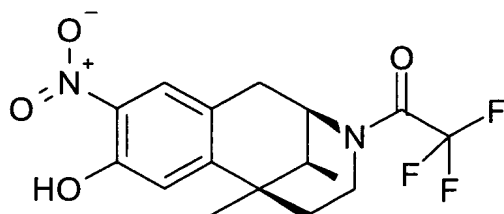
將硝酸(0.4 mL)緩慢添加至於冰浴中冷卻之2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮(2.9 g)於乙酸(5 mL)中之溶液中。移除該冰浴且將溶液於周圍溫度下攪拌隔夜。將該溶液傾入冰冷水中且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之萃取物用鹽水洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。於減壓下移除溶劑後，藉由矽膠層析法(乙酸乙酯/環己烷1:9->1:3)純化殘餘物。

產量：1.3 g(理論值之39%)

質譜(ESI⁻)：m/z=371 [M-H]⁻

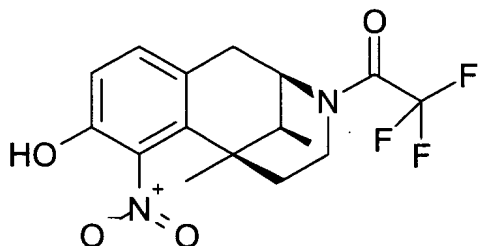
以下化合物可類似於實例XXXII來獲得：

- (1) 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-8-羥基-6,11-二甲基-9-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮



質譜(ESI⁺)：m/z=359 [M+H]⁺

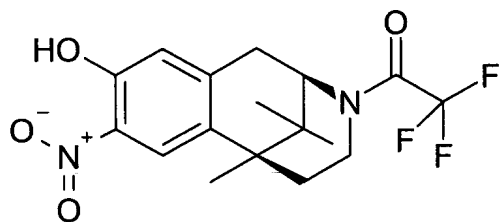
- (2) 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-8-羥基-6,11-二甲基-7-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮



質譜 (ESI⁺) : $m/z=359$ [M+H]⁺

該化合物係以與化合物實例 XXXII(1) 之混合物形式獲得，其藉由如上文所述之層析法分離。

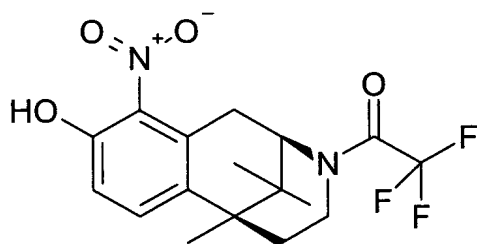
(3) 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-9-羥基-6,11,11-三甲基-8-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮



質譜 (ESI⁺) : $m/z=373$ [M+H]⁺

該化合物係以與化合物實例 XXXII(4) 之混合物形式獲得，其藉由如上文所述之層析法分離。

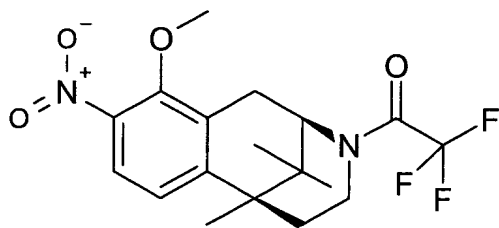
(4) 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-9-羥基-6,11,11-三甲基-10-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮



質譜 (ESI⁺) : $m/z=373$ [M+H]⁺

該化合物係以與化合物實例 XXXII(3) 之混合物形式獲得，其藉由如上文所述之層析法分離。

實例 XXXIII



2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-10-甲氧基-6,11,11-三甲基-9-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮

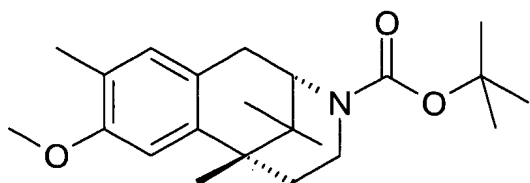
將碘代甲烷(80 μ L)添加至2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-9-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮(0.40 g)及碳酸鉀(0.17 g)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中。將混合物於室溫下攪拌隔夜，隨後添加另一份碘代甲烷(80 μ L)及碳酸鉀(0.16 g)。將混合物於室溫下再攪拌6 h。接著添加水及乙酸乙酯，分離有機相，且用乙酸乙酯萃取水相。將合併之有機相用鹽水洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。蒸發溶劑以產生粗產物，其無需進一步純化即可使用。

產量：0.41 g(理論值之100%)

質譜(ESI⁺)：m/z=387 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例XXXIII來獲得：

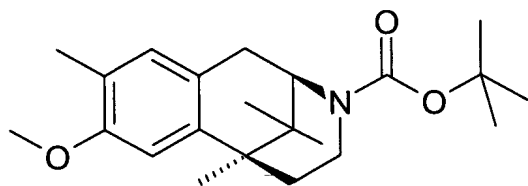
(1)(2*S*,6*R*)-8-甲氧基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



該化合物可藉由經對掌相HPLC解析外消旋混合物或藉

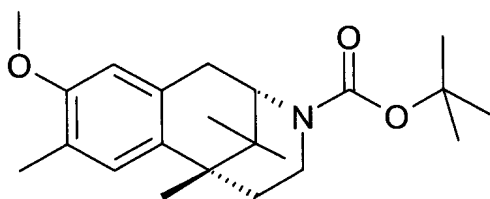
由使用對映異構純的(2*S*,6*R*)-8-羥基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯來獲得。

(2)(2*R*,6*S*)-8-甲氧基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



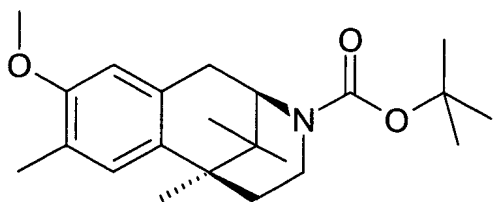
該化合物可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物或藉由使用對映異構純的(2*R*,6*S*)-8-羥基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯來獲得。

(3)(2*S*,6*R*)-9-甲氧基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



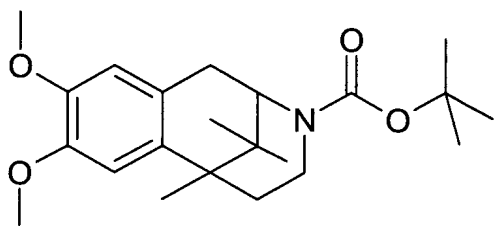
該化合物可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物或藉由使用對映異構純的(2*S*,6*R*)-9-羥基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯來獲得。

(4)(2*R*,6*S*)-9-甲氧基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



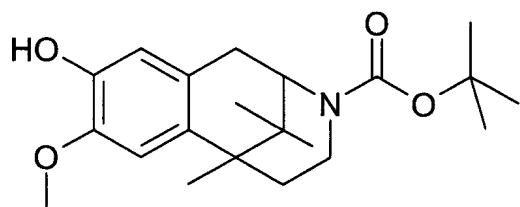
該化合物可藉由經對掌相 HPLC 解析外消旋混合物或藉由使用對映異構純的 (2*R*,6*S*)-9-羥基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯來獲得。

(5) 8,9-二甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



利用如上文程序中所述之兩倍量的碘代甲烷及碳酸鉀來由 8,9-二羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯製備化合物。

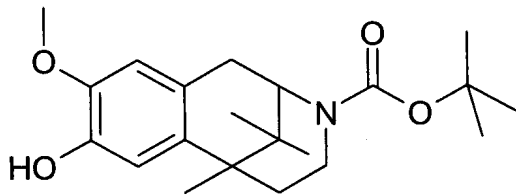
(6) 9-羥基-8-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯



該化合物係自 8,9-二羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯以與 8-羥基-9-

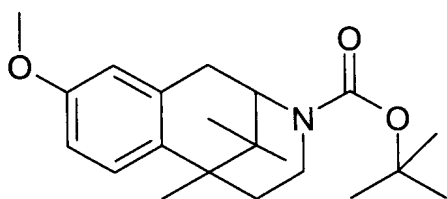
甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯及8,9-二甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯之混合物形式獲得，其可藉由逆相HPLC(MeCN/H₂O)來分離。

(7) 8-羥基-9-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

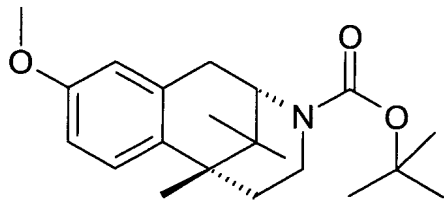


該化合物係自8,9-二羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯以與9-羥基-8-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯及8,9-二甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯之混合物形式獲得，其可藉由逆相HPLC(MeCN/H₂O)來分離。

(8) 9-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

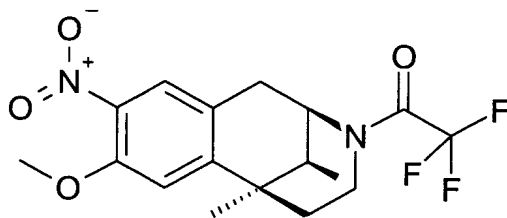


(9) (2*S*,6*R*)-9-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



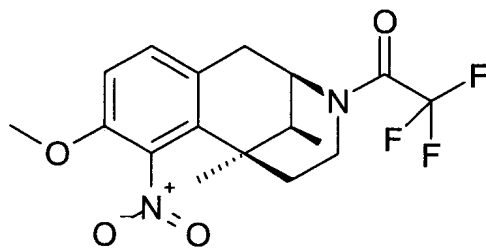
該化合物可藉由對掌相HPLC自外消旋混合物獲得。

(10) 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-8-甲氧基-6,11-二甲基-9-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮



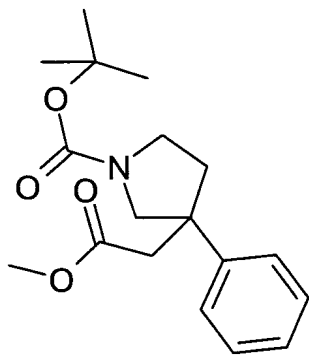
質譜 (ESI⁺) : $m/z=373$ [M+H]⁺

(11) 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-8-甲氧基-6,11-二甲基-7-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮



質譜 (ESI⁺) : $m/z=373$ [M+H]⁺

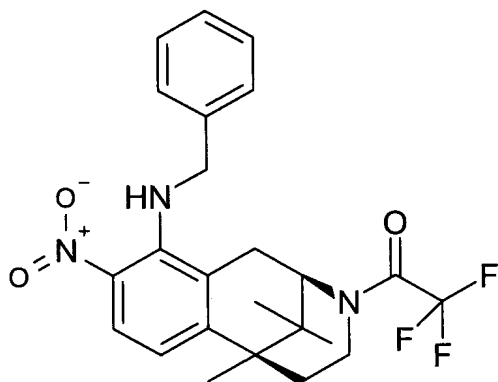
(12) 3-甲氧羰基甲基-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=320$ [M+H]⁺

該化合物係利用上述程序自 3-羧基甲基-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯獲得。

實例 XXXIV



1-[(2*R*,6*S*)-10-苄基胺基-6,11,11-三甲基-9-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

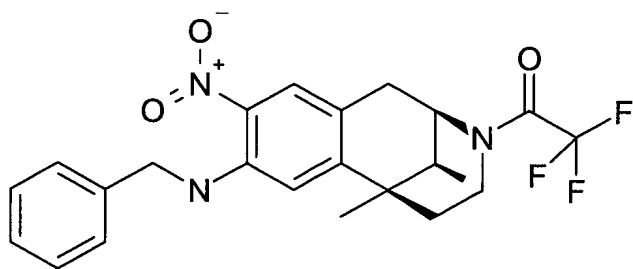
將 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-10-甲氧基-6,11,11-三甲基-9-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮 (0.41 g) 與 苄胺 (0.7 mL) 組合且將所得混合物於 70°C 下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，藉由逆相 HPLC (MeCN/H₂O/F₃CCO₂H) 純化混合物以產生油狀產物。

產量 : 0.19 g (理論值之 38%)

質譜 (ESI⁺) : $m/z=462$ [M+H]⁺

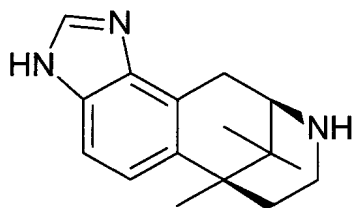
以下化合物可類似於實例XXXIV來獲得：

- (1) 1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-8-苄基胺基-6,11-二甲基-9-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮



將反應混合物於170°C下攪拌5 h。

實例XXXV



- (5*R*,9*S*)-4,5,6,7,8,9-六氟-9,12,12-三甲基-5,9-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*j*][3]苯并氮吡

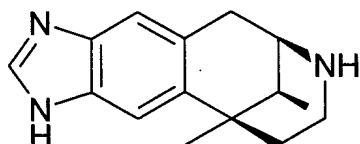
將阮尼鎳(0.1 g)、[(2*R*,6*S*)-1-10-苄基胺基-6,11,11-三甲基-9-硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮(0.19 g)及甲酸(10 mL)之混合物於氫氣氣氛下於50°C下攪拌隔夜。接著藉由過濾分離催化劑且濃縮濾液。將剩餘物溶解於甲醇(10 mL)中且於50°C下用4 M NaOH溶液(2 mL)處理隔夜。冷卻至室溫後，用2 M鹽酸中和溶液且移除溶劑。藉由逆相HPLC(MeCN/H₂O)純化殘餘

物。

產量：35 mg(理論值之33%)

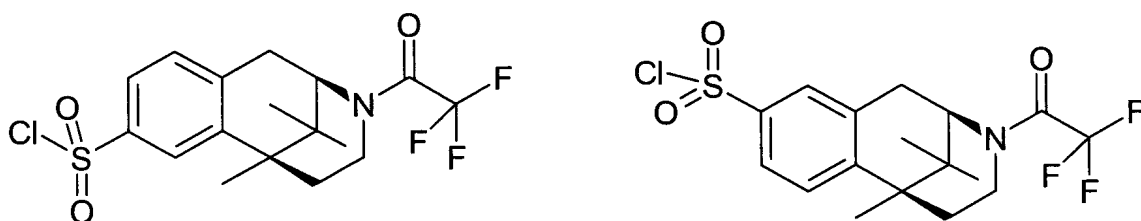
以下化合物可類似於實例XXXV來獲得：

(1)(6*R*,10*R*,12*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12-二甲基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



質譜(ESI⁺)：m/z=242 [M+H]⁺

實例XXXVI



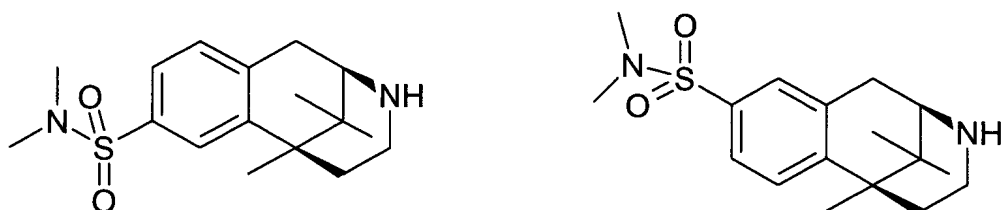
(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-磺醯氯及(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-磺醯氯

於室溫下將氯磺酸(1.15 mL)緩慢添加至2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮(0.90 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。接著將溶液於周圍溫度下攪拌隔夜。將該溶液傾入冰冷水中且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑以產生

呈混合物形式之粗標題化合物，其無需進一步純化即可使用。

產量：1.18 g

實例 XXXVII



(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-磺酸二甲基醯胺及(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-磺酸二甲基醯胺

將二甲胺(3.3 mL, 2 M於THF中)添加至溶解於乙醇(5 mL)中且於冰浴中冷卻之(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-磺醯氯與(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-磺醯氯之混合物(0.90 g, 來自實例XXXVII之粗產物)中。移除冷卻浴且將溶液於室溫下攪拌2 h。接著添加4 M NaOH溶液(2.2 mL)以裂解掉三氟乙醯基。於室溫下攪拌1 h後，用水稀釋溶液且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之萃取出物用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。移除溶劑且藉由逆相HPLC(MeCN/H₂O/NH₃)純化殘餘物以產生經分離之兩種標題化合物。

(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并
[d]氮吡-8-磺酸二甲基醯胺：產量：500 mg(理論值之71%)

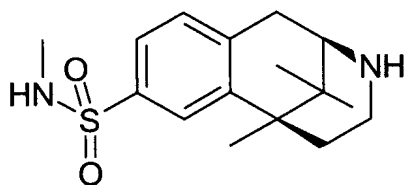
質譜(ESI⁺)：m/z=323 [M+H]⁺

(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并
[d]氮吡-9-磺酸二甲基醯胺：產量：50 mg(理論值之7%)

質譜(ESI⁺)：m/z=323 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例XXXVII來獲得：

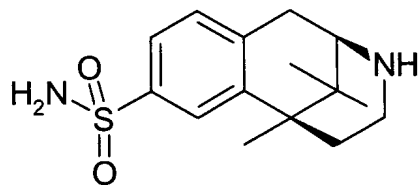
(1)(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯
并[d]氮吡-8-磺酸甲基醯胺



質譜(ESI⁺)：m/z=309 [M+H]⁺

甲胺係用作偶合搭配物。

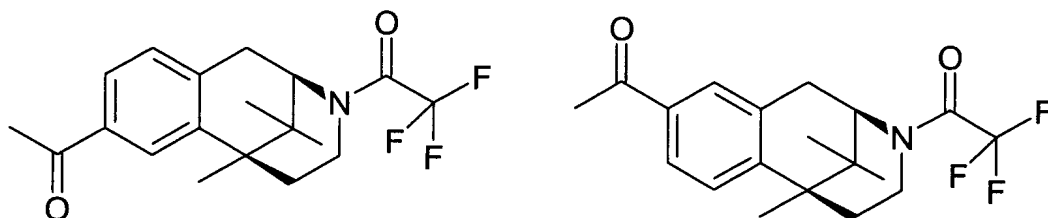
(2)(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯
并[d]氮吡-8-磺酸醯胺



質譜(ESI⁺)：m/z=295 [M+H]⁺

氨係用作偶合搭配物。

實例XXXVIII



1-[(2*R*,6*S*)-8-乙醯基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮及1-[(2*R*,6*S*)-9-乙醯基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

將乙醯氯(0.25 mL)添加至於冰浴中冷卻之 AlCl_3 (1.3 g)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之懸浮液中。將混合物攪拌5 min後，逐滴添加溶解於二氯甲烷(5 mL)中之2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮(1.0 g)。將混合物於周圍溫度下攪拌隔夜且接著傾入冰冷的半濃鹽酸(20 mL)中。用 CH_2Cl_2 萃取所得混合物且用水、 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌合併之有機萃取物並乾燥(MgSO_4)。移除溶劑且藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯3:1→1:1)純化殘餘物以產生呈約3:1混合物形式之兩種區位異構標題化合物。

產量：0.83 g(理論值之73%)

質譜(ESI^+)： $m/z=354$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 XXXIX



1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基]-乙酮及1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-基]-乙酮

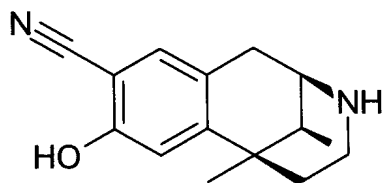
將4 M NaOH溶液(2.5 mL)添加至於甲醇(10 mL)中之1-[(2*R*,6*S*)-8-乙醯基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮與1-[(2*R*,6*S*)-9-乙醯基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮之約3:1混合物(0.83 g, 來自實例XXXVIII)中。將所得溶液於室溫下攪拌隔夜。接著用1 M鹽酸中和溶液且濃縮。藉由逆相HPLC(MeCN/水/NH₃)純化殘餘物以產生經分離之兩種標題化合物。

產量：0.35 g 1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基]-乙酮及0.07 g 1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-基]-乙酮(合併為理論值之71%)

質譜(ESI⁺)：m/z=258 [M+H]⁺

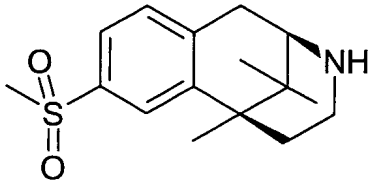
以下化合物可類似於實例XXXIX來獲得：

(1)(2*R*,6*R*,11*S*)-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-甲腈



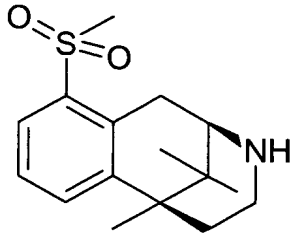
質譜(ESI⁺)：m/z=243 [M+H]⁺

(2)(2*R*,6*S*)-8- 甲烷磺醯基 -6,11,11- 三 甲 基 -1,2,3,4,5,6- 六
 氫 -2,6-亞 甲 基 -苯 并 [d] 氮 吡



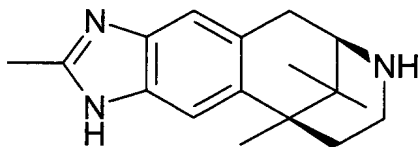
質 譜 (ESI⁺) : m/z=294 [M+H]⁺

(3)(2*R*,6*S*)-10- 甲烷磺醯基 -6,11,11- 三 甲 基 -1,2,3,4,5,6- 六
 氫 -2,6-亞 甲 基 -苯 并 [d] 氮 吡

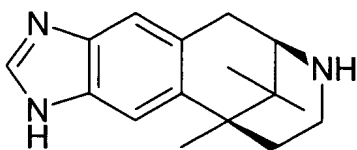


質 譜 (ESI⁺) : m/z=294 [M+H]⁺

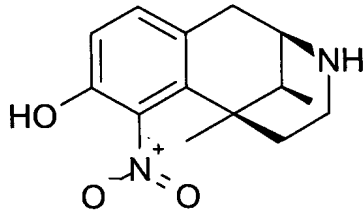
(4)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六 氫 -2,10,12,12-四 甲 基 -6,10-亞 甲
 基 -1*H*-咪 唑 并 [5,4-*i*][3] 苯 并 氮 吡



(5)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六 氫 -10,12,12-三 甲 基 -6,10-亞 甲
 基 -1*H*-咪 唑 并 [5,4-*i*][3] 苯 并 氮 吡

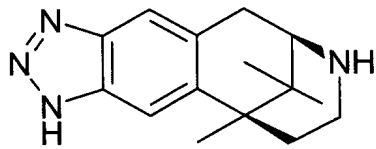


(6)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-7-硝基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-醇



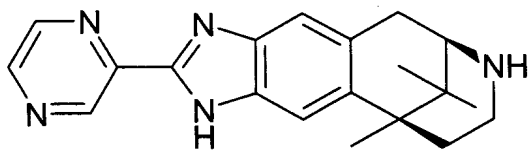
質譜 (ESI⁺) : $m/z=227$ [M+H]⁺

(7)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1*H*-三唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



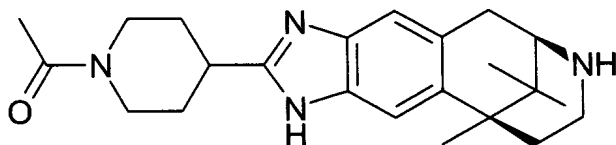
質譜 (ESI⁺) : $m/z=257$ [M+H]⁺

(8)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-吡嗪-2-基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡

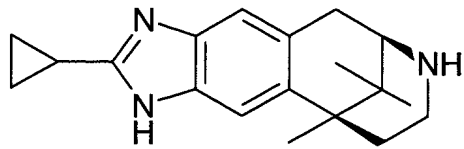


質譜 (ESI⁺) : $m/z=334$ [M+H]⁺

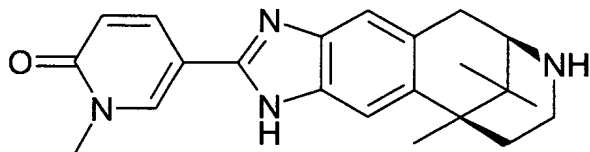
(9)(6*R*,10*S*)-2-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



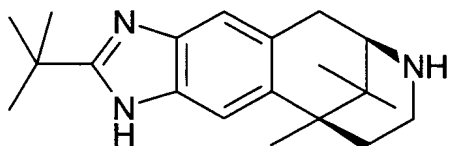
(10)(6*R*,10*S*)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



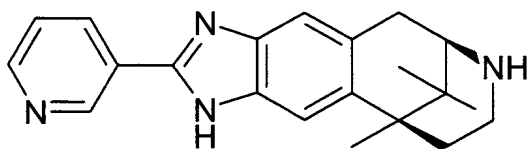
(11)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



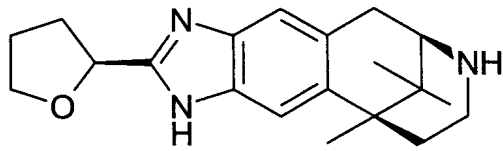
(12)(6*R*,10*S*)-2-第三丁基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



(13)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-吡啶-3-基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡

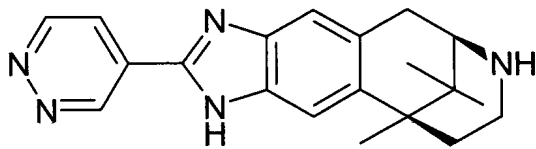


(14)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(*S*)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡

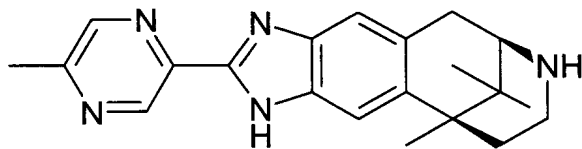


質譜 (ESI⁺) : $m/z=326$ [M+H]⁺

(15)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-噁嗪-4-基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡

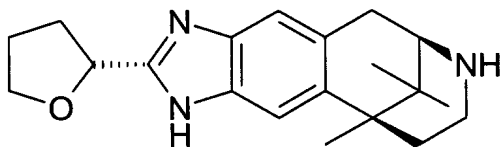


(16)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



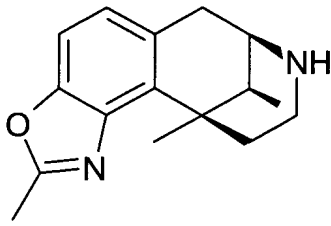
質譜 (ESI⁺) : $m/z=348$ [M+H]⁺

(17)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(*R*)-四氫吡喃-2-基]-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



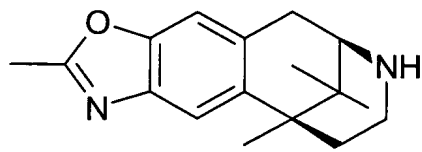
質譜 (ESI⁺) : $m/z=326$ [M+H]⁺

(18)(7*R*,11*R*,12*S*)-6,7,8,9,10,11-六氫-2,11,12-三甲基-7,11-亞甲基-噁嗪并[4,5-*h*][3]苯并氮吡

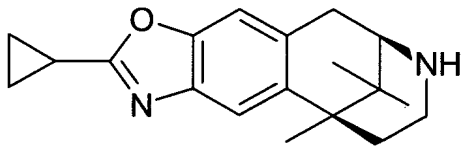


質譜 (ESI⁺) : $m/z=257$ [M+H]⁺

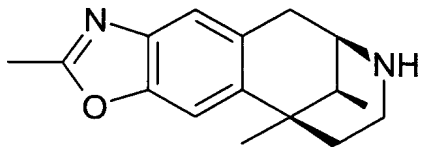
(19)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡



(20)(6*R*,10*S*)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡

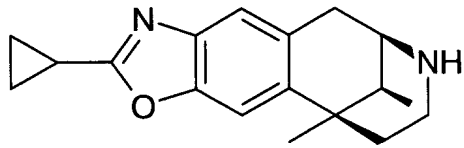


(21)(6*R*,10*R*,12*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,10,12-三甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡

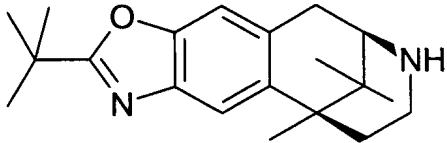


質譜 (ESI⁺) : $m/z=257$ [M+H]⁺

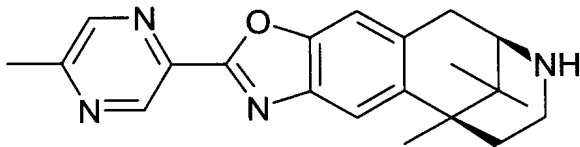
(22)(6*R*,10*R*,12*S*)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12-二甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



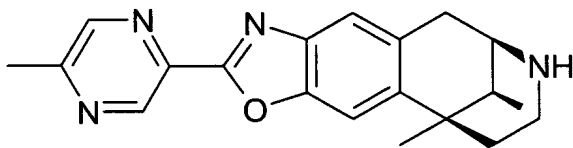
(23)(6*R*,10*S*)-2-第三丁基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡



(24)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡

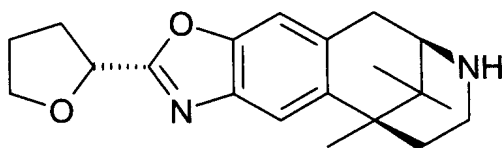


(25)(6*R*,10*R*,12*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12-二甲基-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-6,10-亞甲基-噁唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡

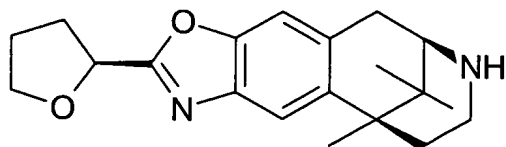


質譜 (ESI⁺) : $m/z=335$ [M+H]⁺

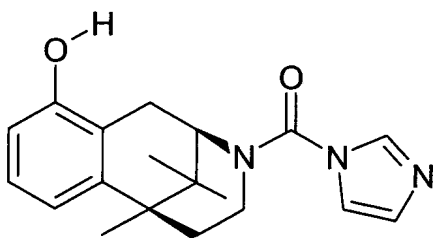
(26)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(*R*)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡



(27)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(*S*)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡



實例 XL



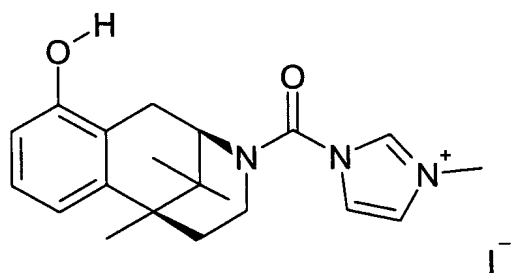
[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[*d*]氮吡-3-基]-咪唑-1-基-甲酮

將 *N,N'*-羰基二咪唑 (6.8 g) 添加至溶解於四氫呋喃 (100 mL) 中之 (2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[*d*]氮吡-10-醇 (9.66 g) 中。將所得溶液於回流溫度下攪拌 3 h。接著添加碳酸鉀 (4.0 g) 且將混合物於回流溫度下再攪拌 4 h。冷卻至周圍溫度後，添加 NaHCO₃ 水溶液且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥 (MgSO₄) 合併之萃取物且蒸發溶劑。藉由矽膠層析法 (二氯甲烷/MeOH 1:0-→18:1) 純化殘餘物。

產量：3.40 g (理論值之 25%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=323 [M+H]⁺

實例 XLI



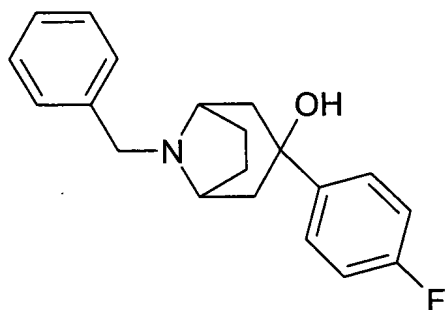
碘化 3-[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮唑-3-羰基]-1-甲基-3*H*-咪唑-1-鎗

將碘甲烷(0.8 mL)添加至[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮唑-3-基]-咪唑-1-基-甲酮(3.4 g)於乙腈(30 mL)中之溶液中。攪拌隔夜後，添加另一份碘甲烷(1 mL)。將溶液於室溫下再攪拌16 h且接著於減壓下濃縮以產生粗標題化合物，其無需進一步純化即可使用。

產量：4.9 g(理論值之100%)

質譜(ESI⁺)：m/z=340 [M]⁺ [=3-(10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮唑-3-羰基)-1-甲基-3*H*-咪唑-1-鎗]

實例 XLII



8-苄基-3-(4-氟-苯基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇

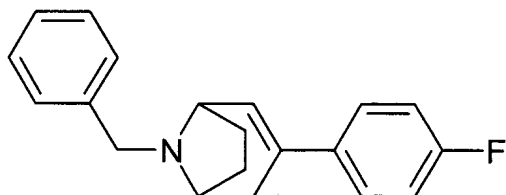
將溶解於乙醚(100 mL)中之1-溴-4-氟-苯(22.7 g)添加至

冷卻至 -35°C 之正丁基鋰 (1.7 mol/L 於戊烷中， 86.8 mL) 於乙醚 (200 mL) 中之溶液中。將組合溶液於 -35°C 至 -40°C 下攪拌 1 h ，隨後快速添加溶解於乙醚 (150 mL) 中之 8-苄基-8-氮雜-雙環 [3.2.1] 辛-3-酮 (22.5 g)。在 1 h 內使溶液溫至 -10°C 且接著藉由添加 NH_4Cl 水溶液使其驟冷。用乙酸乙酯萃取所得混合物，用鹽水洗滌合併之萃取物且添加 4 M 鹽酸。使有機相與水相分離且添加後形成油性沈澱物。用 4 M NaOH 溶液鹼化油相及水相且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥 (Na_2SO_4) 有機相及萃取物且蒸發溶劑以產生標題化合物。

產量： 21.0 g (理論值之 75%)

質譜 (ESI^+)： $m/z=312$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 XLIII



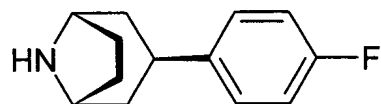
8-苄基-3-(4-氟-苯基)-8-氮雜-雙環 [3.2.1] 辛-2-烯

將 8-苄基-3-(4-氟-苯基)-8-氮雜-雙環 [3.2.1] 辛-3-醇 (21.0 g) 於濃鹽酸水溶液 (80 mL) 中之溶液於回流溫度下攪拌 1 h 。冷卻至周圍溫度後，藉由添加 4 M NaOH 水溶液鹼化溶液。用乙酸乙酯萃取所得混合物且乾燥 (Na_2SO_4) 合併之萃取物。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於乙醚中。添加甲烷磺酸 (4.3 mL) 且於減壓下移除溶劑以產生標題化合物之甲烷磺

酸鹽。

產量：19.1 g(理論值之73%)

實例 XLIV



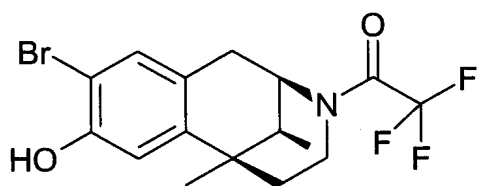
內-3-(4-氟-苯基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷

將8-苄基-3-(4-氟-苯基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-2-烯之甲烷磺酸鹽(19.1 g)與5%鈀/碳(2 g)於甲醇(170 mL)中之混合物於氫氣氣氛下(5巴)於55°C下震盪隔夜。接著藉由過濾分離催化劑且濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用飽和K₂CO₃水溶液洗滌。再次濃縮有機相且藉由矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇99:1->9:1)純化殘餘物。

產量：3.5 g(理論值之35%)

質譜(ESI⁺)：m/z=206 [M+H]⁺

實例 XLV



1-[(2R,6R,11S)-9-溴-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

將2,2,2-三氟-1-[(2R,6R,11S)-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮(3.0 g)及三溴吡啶鎊(3.3 g)於乙酸(2 mL)中之溶液於80°C下攪拌2 h。冷

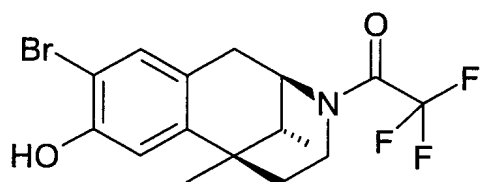
卻至室溫後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用水、 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌合併之有機萃取物。乾燥(Na_2SO_4)後，移除溶劑且藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯4:1- \rightarrow 1:1)純化殘餘物。

產量：2.5 g(理論值之67%)

質譜(ESI^+)： $m/z=392/394$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

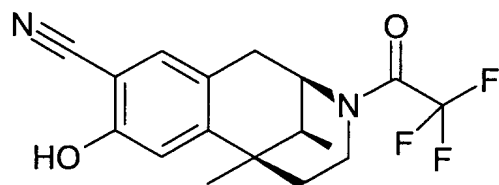
以下化合物可類似於實例XLV來獲得：

(1) 1-[(2*R*,6*R*,11*R*)-9-溴-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮



質譜(ESI^+)： $m/z=392/394$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 XLVI



(2*R*,6*R*,11*S*)-8-羥基-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-甲腈

將 1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-9-溴-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮(0.50 g)與氰化銅(0.23 g)於*N*-甲基-吡咯啉酮(2 mL)中之混合物於微波爐中於180°C下攪拌1 h。冷卻至室溫後，添加水且

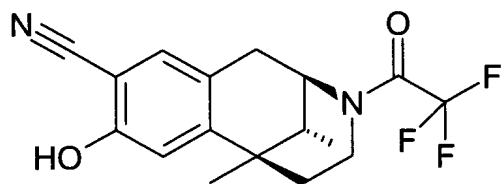
用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。移除溶劑後，藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯 2:1- \rightarrow 1:2)純化殘餘物。

產量：0.20 g(理論值之46%)

質譜(ESI^+)： $m/z=339$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

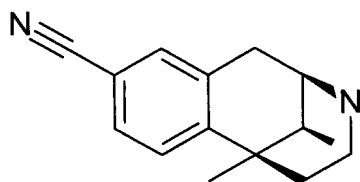
以下化合物可類似於實例 XLVI 來獲得：

(1)(2*R*,6*R*,11*R*)-8-羥基-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-甲腈



質譜(ESI^+)： $m/z=339$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 XLVII



(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-甲腈

將 KF(76 mg) 於水 (1 mL) 中之溶液、隨後聚甲基氫矽氧烷 (1.0 g) 添加至 (2*R*,6*R*,11*S*)-三氟-甲烷磺酸 9-氰基-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基酯 (0.30 g) 與 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mg) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之混合物中。將所得混合物於室溫下攪拌隔夜，

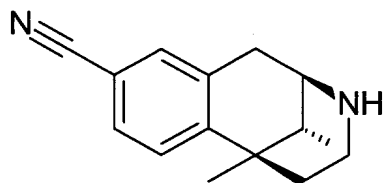
隨後添加 1 M NaOH(20 mL)。劇烈攪拌 1 h 後，分離有機相且用乙酸乙酯萃取水相。將合併之有機相用水及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。移除溶劑且將殘餘物溶解於 4 M NaOH(1 mL)及甲醇(3 mL)中且於室溫下攪拌隔夜。接著將溶液用 1 M 鹽酸中和，過濾，濃縮且藉由逆相 HPLC(MeCN/水)純化殘餘物。

產量：0.07 g(理論值之 48%)

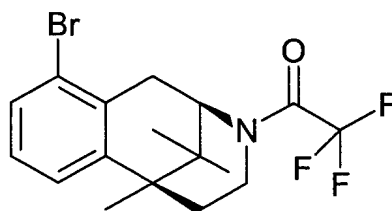
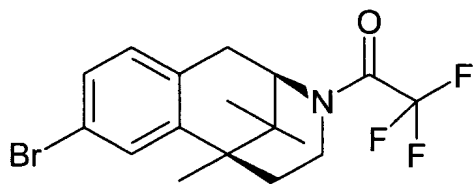
質譜(ESI⁺)：m/z=227 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例 XLVII 來獲得：

(1)(2*R*,6*R*,11*R*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-甲腈



實例 XLVIII



1-[(2*R*,6*S*)-8-溴-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮及 1-[(2*R*,6*S*)-10-溴-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

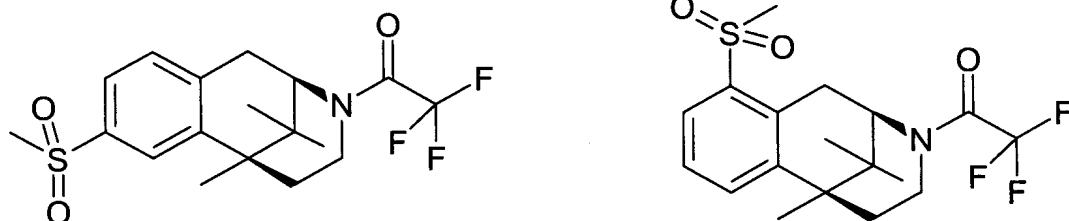
將 AlCl₃(147 mg) 添加至 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三

甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮 (275 mg)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液中。將所得混合物於周圍溫度下攪拌10 min，隨後添加溴(52 μ L)。將混合物加熱至50 $^{\circ}$ C。於50 $^{\circ}$ C下攪拌1 h後，將混合物冷卻至周圍溫度且用二氯甲烷(30 mL)及水(10 mL)稀釋。將所得混合物劇烈攪拌5 min且接著添加4 M鹽酸(10 mL)。將有機相分離且用4 M鹽酸及水洗滌並乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑以產生呈與其他區位異構溴化離析劑之混合物形式的兩種標題化合物。

產量：328 mg(理論值之95%)

質譜(ESI⁺)：m/z=390/392 (Br) [M+H]⁺

實例 II



2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-8-甲烷磺醯基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮及
2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-10-甲烷磺醯基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮

將 MeSO₂Na(0.79 g) 添加至 CuI(1.5 g) 與 1-[(2*R*,6*S*)-8-溴-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮 / 1-[(2*R*,6*S*)-10-溴-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三

氟-乙酮(300 mg, 來自實例XLVIII之粗產物)於二甲亞砜(6 mL)中之混合物中。將所得混合物加熱至120°C且於此溫度下攪拌隔夜。冷卻至周圍溫度後, 將混合物傾入濃氨水(20 mL)與水(80 mL)之溶液中。用乙酸乙酯萃取所得混合物且用2 M氨溶液及鹽水洗滌合併之有機萃取物。乾燥(MgSO₄)後, 於減壓下移除溶劑且藉由逆相HPLC(MeCN/水)純化殘餘物以得到經分離之兩種標題化合物。

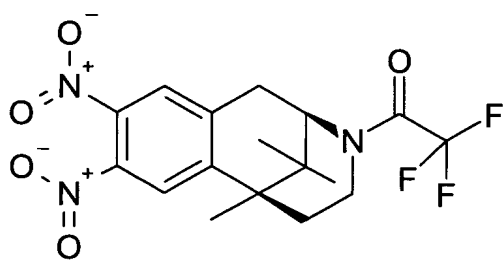
2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-8-甲烷磺醯基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮:
產量: 150 mg(理論值之50%)

質譜(ESI⁺): m/z=390 [M+H]⁺

2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-10-甲烷磺醯基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮:
產量: 100 mg(理論值之33%)

質譜(ESI⁺): m/z=390 [M+H]⁺

實例 L



2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-8,9-二硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-乙酮

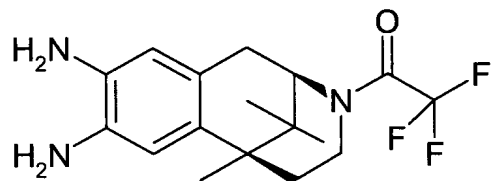
將硝酸(0.16 mL)添加至於冰浴(約0°C)中冷卻之三氟乙

酸 (0.65 mL) 於二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液中。攪拌 10 min 後，添加於二氯甲烷 (5 mL) 中之 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮 (0.50 g)。將所得溶液於冷卻浴中攪拌 2 h 且接著於周圍溫度下攪拌隔夜。將溶液傾入冰冷水中且用二氯甲烷萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用 NaHCO₃ 水溶液洗滌且乾燥 (MgSO₄)。於減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法 (環己烷/乙酸乙酯 1:0-→9:1) 純化殘餘物。

產量：330 mg (理論值之 51%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=402 [M+H]⁺

實例 LI



1-[(2*R*,6*S*)-8,9-二胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

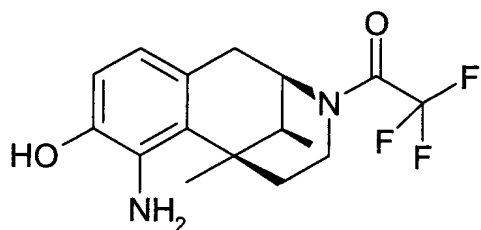
將 10% 鈀/碳 (300 mg) 與 2,2,2-三氟-1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-8,9-二硝基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-乙酮 (330 mg) 於甲醇 (5 mL) 中之混合物於氫氣氣氛下於室溫下震盪 2 h。接著藉由過濾分離催化劑且於減壓下移除溶劑以產生粗標題化合物，其無需進一步純化即可使用。

產量：260 mg (理論值之 93%)

質譜 (ESI⁺) : m/z=342 [M+H]⁺

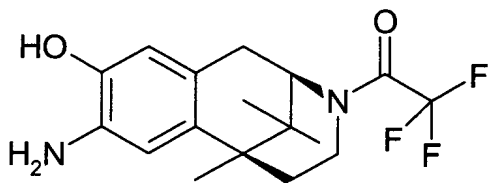
以下化合物可類似於實例 LI 來獲得 :

- (1) 1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-7-胺基-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮



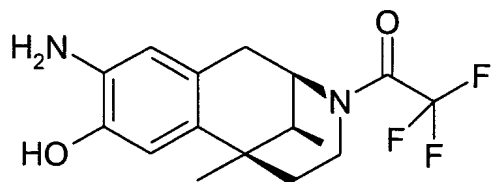
質譜 (ESI⁺) : m/z=329 [M+H]⁺

- (2) 1-[(2*R*,6*S*)-8-胺基-9-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮



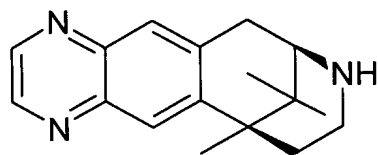
質譜 (ESI⁺) : m/z=343 [M+H]⁺

- (3) 1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-9-胺基-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮



質譜 (ESI⁺) : m/z=329 [M+H]⁺

實例 LII



(7R,11S)-6,7,8,9,10,11-六氫-11,13,13-三甲基-7,11-亞甲基-吡嗪并[2,3-i][3]苯并氮吡

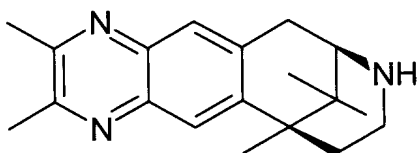
將乙二醛(40%於水中，95 μL)添加至溶解於乙醇(3mL)中且於冰浴中冷卻之1-[(2R,6S)-8,9-二胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮(260 mg)中。移除冷卻浴且將溶液於周圍溫度下攪拌隔夜。接著濃縮溶液且將殘餘物溶解於甲醇(1 mL)中且用4 M NaOH水溶液(0.38 mL)處理。於周圍溫度下攪拌隔夜後，添加鹽水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，且於減壓下移除溶劑以產生粗標題化合物，其無需進一步純化即可使用。

產量：204 mg

質譜(ESI^+)： $m/z=268$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

以下化合物可類似於實例LII來獲得：

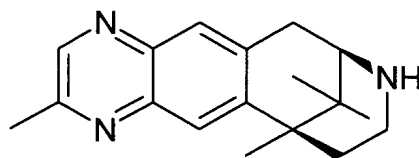
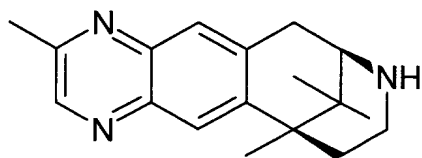
(1)(7R,11S)-6,7,8,9,10,11-六氫-2,3,11,13,13-五甲基-7,11-亞甲基-吡嗪并[2,3-i][3]苯并氮吡



質譜(ESI^+)： $m/z=296$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

該化合物係根據上述程序藉由使用二乙醯基來獲得。

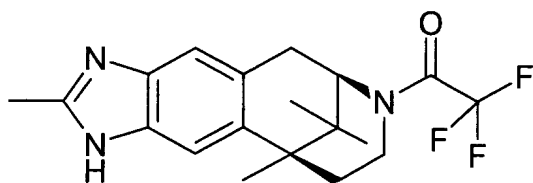
(2)(7*R*,11*S*)-6,7,8,9,10,11-六氫-3,11,13,13-四甲基-7,11-亞甲基-吡嗪并[2,3-*i*][3]苯并氮吡及(7*R*,11*S*)-6,7,8,9,10,11-六氫-2,11,13,13-四甲基-7,11-亞甲基-吡嗪并[2,3-*i*][3]苯并氮吡



質譜(ESI⁺)：m/z=296 [M+H]⁺

該化合物係藉由使用甲基乙二醛以相互混合物形式獲得。

實例 LIII



2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡-7-基]-乙酮

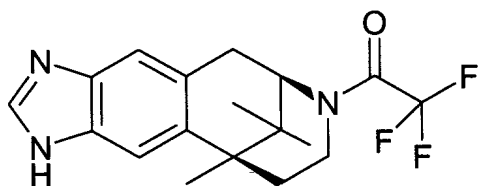
將溶解於冰乙酸中之1-[(2*R*,6*S*)-8,9-二胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[*d*]-氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮(600 mg)於130°C下攪拌3 h。冷卻至周圍溫度後，於減壓下濃縮溶液且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將有機溶液用K₂CO₃水溶液及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑以產生呈泡沫狀固體之粗標題化合物。

產量：642 mg

質譜 (ESI⁺) : $m/z=366$ [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例LIII來獲得：

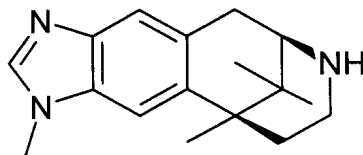
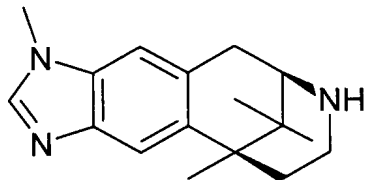
(1) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡啶-7-基]-乙酮



質譜 (ESI⁺) : $m/z=352$ [M+H]⁺

反應係用甲酸替代乙酸來進行。

實例LIV



(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-3,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-咪唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡啶及(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-1,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡啶

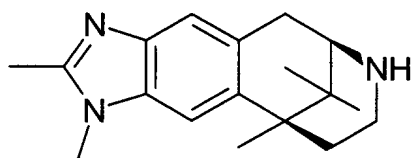
將碘代甲烷 (69 μ L) 添加至 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡啶-7-基]-乙酮 (300 mg) 與 K_2CO_3 (118 mg) 於二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之混合物中。將所得混合物於室溫下攪拌隔夜。接著添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。將合

併之萃取物用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。移除溶劑且將殘餘物溶解於甲醇(3 mL)中且用4 M NaOH水溶液(0.5 mL)處理。將溶液於室溫下攪拌隔夜且接著用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑以產生呈混合物形式之粗標題化合物。

產量：90 mg(理論值之39%)

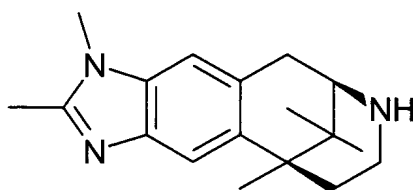
以下化合物可類似於實例LIV來獲得：

(1)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-1,2,10,12,12-五甲基-6,10-亞甲基-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡



質譜(ESI⁺)：m/z=284 [M+H]⁺

(2)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,3,10,12,12-五甲基-6,10-亞甲基-咪唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡



質譜(ESI⁺)：m/z=284 [M+H]⁺

兩種異構化合物(1)及(2)係自同一起始化合物獲得且藉由逆相HPLC分離。

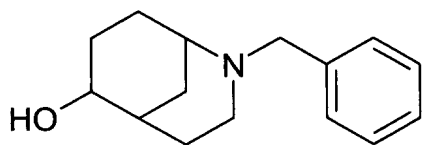
(3)(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-1,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-三唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡與(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六

氮-3,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-三唑并[4,5-i][3]苯并氮
啉之混合物



該等化合物係在進行上述反應後自化合物實例 LXIII 獲得。

實例 LV



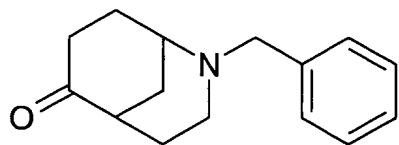
2-苄基-2-氮雜-雙環[3.3.1]壬-6-醇

將氫化二異丁基鋁(1.5 mol/L於甲苯中，21 mL)添加至冷卻至 -70°C 之乙酸 2-苄基-3-側氧基-2-氮雜-雙環[3.3.1]壬-6-基酯(1.50 g，關於合成參見 *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1999, 1157-1162)於甲苯(30 mL)中之溶液中。移除冷卻浴且將溶液於周圍溫度下攪拌隔夜。接著添加另一份氫化二異丁基鋁(1.5 mol/L於甲苯中，20 mL)且將溶液於室溫下再攪拌 4 h。接著將該溶液傾入冰冷水中且用乙酸乙酯萃取所得混合物。使用 4 M 鹽酸酸化水相且用乙酸乙酯再萃取一次。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機萃取物且移除溶劑。藉由矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇 1:0- \rightarrow 2:1)純化殘餘物。

產量：440 mg(理論值之36%)

質譜(ESI⁺)：m/z=232 [M+H]⁺

實例 LVI



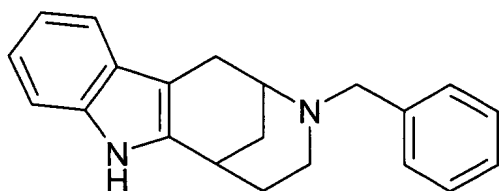
2-苄基-2-氮雜-雙環[3.3.1]壬-6-酮

將戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷(1.30 g)添加至於冰浴中冷卻之2-苄基-2-氮雜-雙環[3.3.1]-壬-6-醇(0.60 g)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中。移除冷卻浴且將溶液於周圍溫度下攪拌1 h。接著將溶液用二氯甲烷稀釋且用Na₂S₂O₃水溶液與NaHCO₃水溶液之混合物洗滌。乾燥(Na₂SO₄)溶液且移除溶劑。藉由矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇1:0->2:1)純化殘餘物。

產量：250 mg(理論值之42%)

質譜(ESI⁺)：m/z=230 [M+H]⁺

實例 LVII



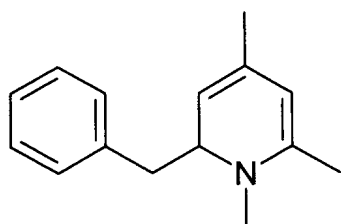
3-苄基-2,3,4,5,6,7-六氫-2,6-亞甲基-1H-氮吡并[5,4-b]吲哚

將2-苄基-2-氮雜-雙環[3.3.1]壬-6-酮於乙酸(0.24 g)中之溶液添加至於回流溫度下加熱之PhNHNH₂*HCl(173 mg)於

乙酸(4 mL)中之溶液中。於此溫度下攪拌2 h後，使溶液冷卻至室溫且添加 K_2CO_3 水溶液。用乙酸乙酯萃取所得混合物，乾燥(Na_2SO_4)合併之有機萃取物，且移除溶劑。藉由逆相HPLC(MeCN/水)純化殘餘物。

產量：160 mg(理論值之49%)

實例LVIII



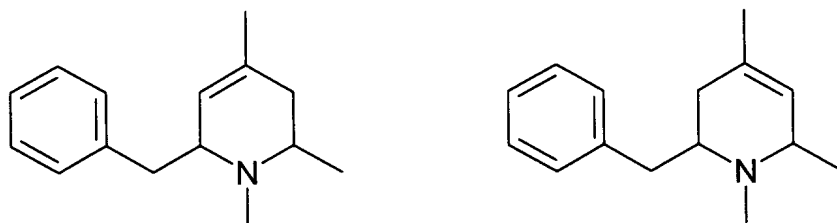
2-苄基-1,4,6-三甲基-1,2-二氫-吡啶

將 $PhCH_2MgCl$ (1 M於 Et_2O 中，180 mL)逐滴添加至於冰浴中冷卻之碘化1,2,4-三甲基-吡啶鎊(24.3 g)於 Et_2O (90 mL)中之溶液中。於該冰浴中攪拌2 h後，將溶液傾入72% $HClO_4$ 水溶液(40 mL)與碎冰(約900 mL)之混合物中。將所得混合物攪拌1 h且藉由過濾分離所形成之沈澱物。將該沈澱物用甲醇洗滌且乾燥以得到標題化合物之 $HClO_4$ 鹽。

產量：22.6 g(理論值之74%)

質譜(ESI^+)： $m/z=214 [M+H]^+$

實例LIX



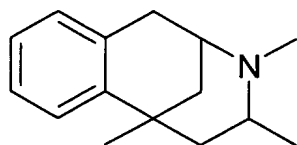
6-苄基-1,2,4-三甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶及2-苄基-1,4,6-三甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶

將 NaBH_4 (3.8 g) 逐份添加至 2-苄基-1,4,6-三甲基-1,2-二氫-吡啶 (22.6 g) 於 MeOH (65 mL) 及 NaOH (1 M 於水中, 200 mL) 中之溶液中。將所得混合物於室溫下攪拌 20 min 且接著於 60°C 下攪拌 30 min。冷卻至周圍溫度後, 將混合物用水 (150 mL) 稀釋且用 Et_2O (3×150 mL) 萃取。乾燥 (Na_2SO_4) 合併之有機萃取物且移除溶劑以產生兩種標題化合物之混合物, 其無需進一步純化即可用於下一反應步驟。

產量: 11.7 g (理論值之 76%)

質譜 (ESI^+): $m/z=216$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

實例 LX



3,4,6-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

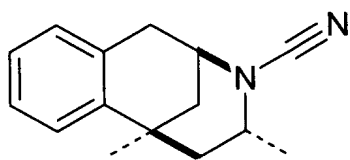
將 6-苄基-1,2,4-三甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶與 2-苄基-1,4,6-三甲基-1,2,3,6-四氫吡啶之混合物 (來自實例 LIX, 11.7 g) 與 48% HBr 水溶液 (30 mL) 及 33% HBr 乙酸溶液 (20 mL) 組合。將混合物加熱至回流溫度且於此溫度下攪拌 4 天。冷卻至周圍溫度後, 小心地添加氨水 (32%, 45 mL) 且用 Et_2O (3×50 mL) 萃取所得混合物。用 2 M 鹽酸 (3×50 mL) 萃取合併之有機萃取物, 使用 32% 氨水 (20 mL) 鹼化合併之水性萃取物, 且用 Et_2O (3×50 mL) 萃取鹼性水相。乾

燥 (MgSO₄) 合併之有機萃取物，移除溶劑，且藉由矽膠層析法 (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5 → 75:25:2.5) 純化殘餘物。將此後獲得之標題化合物溶解於中 *i*PrOH 中且用於 *i*PrOH 中之 HCl 處理以使標題化合物之 HCl 鹽自 *i*PrOH 溶液沈澱。

產量：1.7 g (理論值之 15%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=216 [M+H]⁺

實例 LXI



4,6-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲腈 (一種非對映異構體，藉由 NMR 實驗證實上文所繪結構中給出之取代基之相對構型)

將溶解於 CH₂Cl₂ (40 mL) 中之 3,4,6-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡 (來自實例 LX，1.7 g) 添加至於冰浴中冷卻之 BrCN (1.17 g) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之溶液中。移除冷卻浴且將混合物於周圍溫度下攪拌 1 h 且於 45°C 下攪拌 2 h。冷卻至周圍溫度後，用水、2 M 鹽酸及 10% K₂CO₃ 水溶液洗滌溶液。乾燥 (MgSO₄) 溶液，移除溶劑，且用少量丙酮濕磨殘餘物以產生標題化合物。

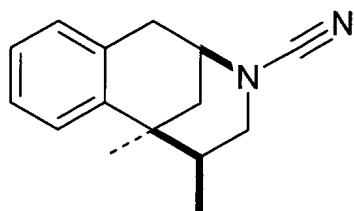
產量：0.98 g (理論值之 54%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=227 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例 LXI 來獲得：

(1) 5,6-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-

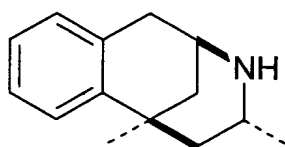
甲腈(所示非對映異構體之外消旋混合物)



質譜(ESI⁺) : $m/z=227$ [M+H]⁺

起始化合物 3,5,6-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡可如 *J. Med. Chem.* 1971, 14, 565-68 中所述獲得。

實例 LXII



3,4,6-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡(所示非對映異構體之外消旋混合物)

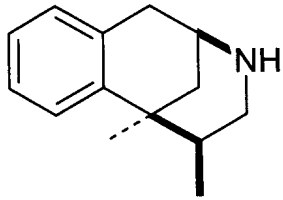
將 4,6-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲腈(一種非對映異構體, 925 mg)、水(30 mL)及 4 M 鹽酸(30 mL)之混合物於回流溫度下攪拌 9 h。冷卻至周圍溫度後, 使用濃氨水溶液鹼化溶液且用 EtOAc(2×50 mL)萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑得到標題化合物。

產量 : 439 mg(理論值之 53%)

質譜(ESI⁺) : $m/z=202$ [M+H]⁺

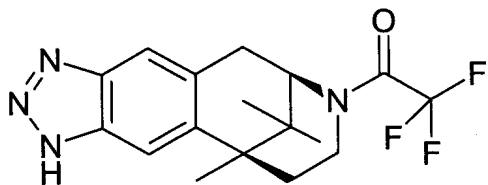
以下化合物可類似於實例 LXII 來獲得 :

(1) 5,6-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡(所示非對映異構體之外消旋混合物)



質譜(ESI⁺): $m/z=202$ [M+H]⁺

實例 LXIII



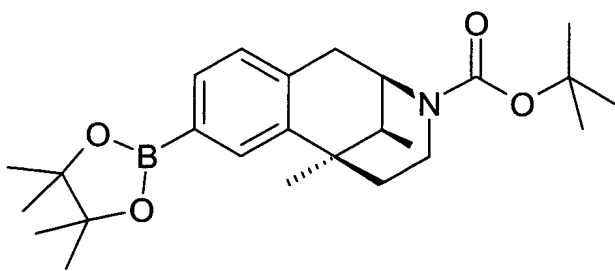
2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1*H*-三唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡-7-基]-乙酮

將 NaNO₂(330 mg)於水(2 mL)中之溶液緩慢添加至裝有攪拌棒、1-[(2*R*,6*S*)-8,9-二胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮(650 mg)及乙酸(15 mL)且於冰浴中冷卻之燒瓶中。將所得混合物於冷卻浴中攪拌 2 h 且於周圍溫度下攪拌 1 h。接著將溶液傾入冰冷水中且藉由過濾分離形成之沈澱物並乾燥以得到標題化合物，其無需進一步純化即可使用。

產量：610 mg(理論值之 91%)

質譜(ESI⁺): $m/z=353$ [M+H]⁺

實例 LXIV



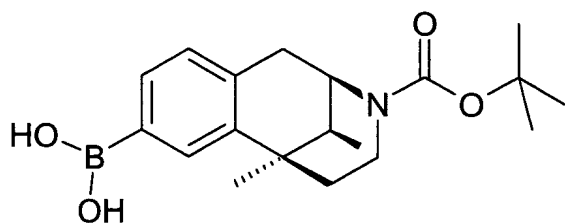
(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧環戊硼烷(borolan)-2-基)-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氫吡啶-3-甲酸第三丁酯

用氫氣沖洗裝有攪拌棒、(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-三氫甲烷磺醯基-氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氫吡啶-3-甲酸第三丁酯(9.90 g)、雙(頻哪醇根基)二硼(6.15 g)、1,1'-雙(二苯磷基)二茂鐵(0.73 g)及1,4-二噁烷(50 mL)之燒瓶歷時15 min。接著添加二氯化1,1'-雙(二苯磷基)-二茂鐵-鈹二氫甲烷錯合物(1.08 g)且將混合物加熱至80°C。於80°C下攪拌2天且冷卻至周圍溫度後，將混合物用*t*BuOMe(150 mL)稀釋且用水(3×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌。乾燥(MgSO₄)有機相且於減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯9:1->2:3)純化殘餘物以產生無色油狀之標題化合物。

產量：6.90 g(理論值之73%)

質譜(ESI⁺)：m/z=428 [M+H]⁺

實例 LXV



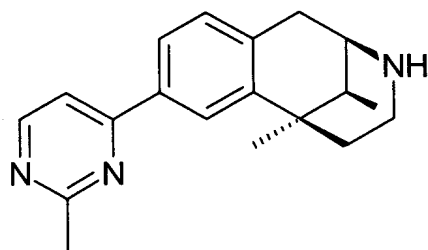
(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-硼-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

將 (2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧環戊硼烷-2-基)-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯 (2.50 g) 及 NaIO₄ (5.00 g) 1 M NH₄OAc 水溶液 (34 mL) 及 丙酮 (60 mL) 中之溶液於室溫下攪拌隔夜。接著濃縮溶液，將水添加至殘餘物中，且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌且乾燥 (Na₂SO₄)。於減壓下移除溶劑以產生呈無色泡沫狀固體之標題化合物。

產量：1.83 g (理論值之 91%)

質譜 (ESI⁻)：m/z=390 [M+HCOO]⁻

實例 LXVI



(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-(2-甲基-咪啞-4-基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基苯并[d]氮吡

於氫氣氣氛下將 Pd(OAc)₂ (3.3 mg) 添加至 (2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-硼-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯 (0.30 g)、4-氯-2-甲基-咪啞 (93 mg)、K₃PO₄ (0.31 g) 及 2-二環己基-膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯

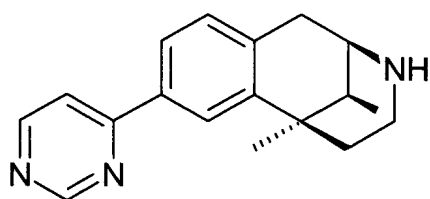
(11.5 mg)於正丁醇(2 mL)中之混合物中。將所得混合物加熱至100°C且於此溫度下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加乙酸乙酯，過濾所得混合物，且於減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂(3 mL)中且用F₃CCO₂H(0.5 mL)處理歷時1 h。接著濃縮溶液且藉由逆相HPLC(MeCN/H₂O/NH₃)純化殘餘物以得到標題化合物。

產量：0.10 g(理論值之48%)

質譜(ESI⁺)：m/z=294 [M+H]⁺

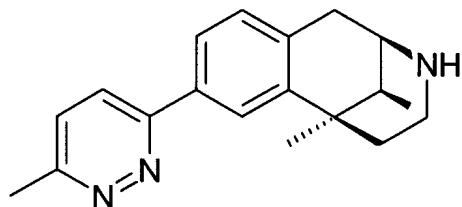
以下化合物可類似於實例LXVI來獲得：

(1)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-嘓啶-4-基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



質譜(ESI⁺)：m/z=280 [M+H]⁺

實例LXVII



(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-(6-甲基-噁嗪-3-基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡

將2 M Na₂CO₃水溶液(1.13 mL)添加至(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-

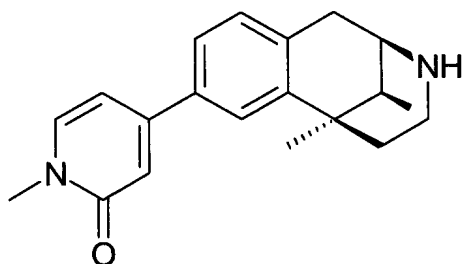
二甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧環戊硼烷(borolan)-2-基)-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯(483 mg)與3-氯-6-甲基-噁嗪(218 mg)於二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中。用氫氣沖洗所得混合物，接著添加二氯化1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-鈹二氯甲烷錯合物(73 mg)。將混合物加熱至100°C且於此溫度下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。合併之有機萃取物用水及鹽水洗，且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑，殘餘物溶解於CH₂Cl₂(3 mL)中並用F₃CCO₂H(0.5 mL)處理1 h。接著濃縮溶液，且藉由逆相HPLC(MeCN/H₂O/NH₃)純化殘餘物以得到標題化合物。

產量：225 mg(理論值之68%)

質譜(ESI⁺)：m/z=294 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例LXVII獲得：

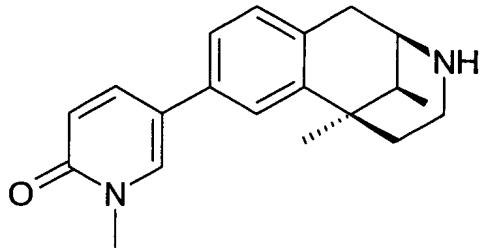
(1)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-4-基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



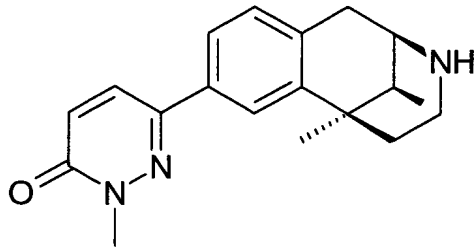
質譜(ESI⁺)：m/z=309 [M+H]⁺

三氟-甲烷磺酸1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-4-基酯或4-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-酮用作偶合搭配物。

(2) 5-[(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-酮

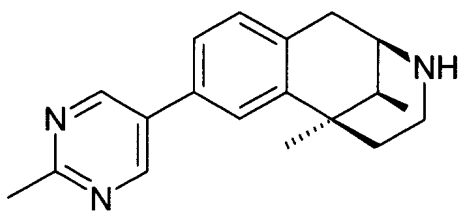


(3) 6-[(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基]-2-甲基-2*H*-噁嗪-3-酮



6-氯-2-甲基-2*H*-噁嗪-3-酮用作偶合搭配物。

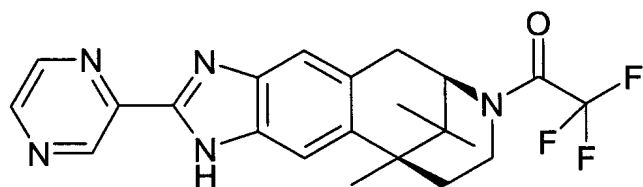
(4)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-(2-甲基-嘓啶-5-基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡



質譜 (ESI⁺) : $m/z=294$ [M+H]⁺

5-溴-2-甲基-嘓啶用作偶合搭配物。

實例 LXVIII



2,2,2-三氟-1-[(6R,10S)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-吡嗪-2-基-6,10-亞甲基-1H-咪唑并[5,4-i][3]苯并氮吡-7-基]-乙酮

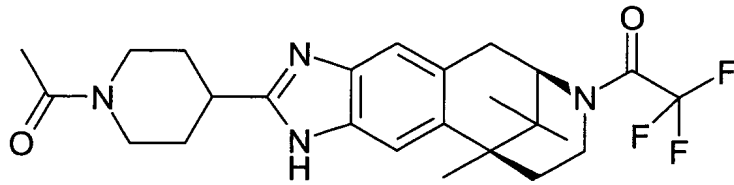
將吡嗪-2-甲酸(152 mg)、四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎳(397 mg)及三乙胺(0.5 mL)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液於室溫下攪拌30 min，隨後添加1-[(2R,6S)-8,9-二胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮(300 mg)。將溶液於室溫下攪拌隔夜。接著將溶液用EtOAc稀釋且用水及2 M K₂CO₃水溶液洗滌並乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸(5 mL)中。將所得溶液於80°C下加熱隔夜。接著於減壓下移除溶劑且使殘餘物與甲苯一起蒸發兩次以產生粗標題化合物，其無需進一步純化即可使用。

產量：380 mg(定量)

質譜(ESI⁺)：m/z=430 [M+H]⁺

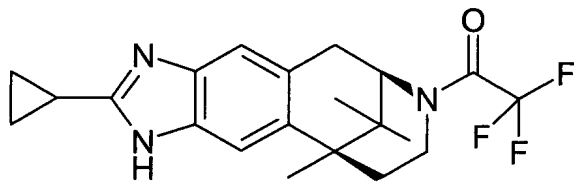
以下化合物可類似於實例LXVIII來獲得：

(1) 1-[(6R,10S)-2-(1-乙醯基-哌啶-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1H-咪唑并[5,4-i][3]苯并氮吡-7-基]-2,2,2-三氟-乙酮

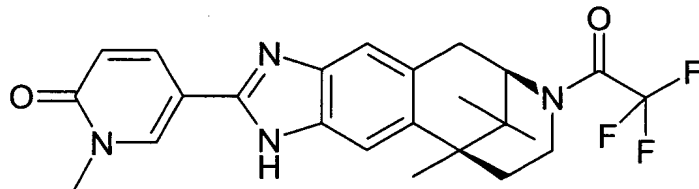


質譜 (ESI⁺) : $m/z=477$ [M+H]⁺

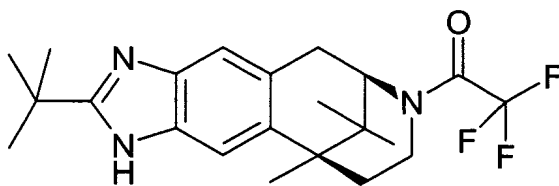
(2) 1-[(6R,10S)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1H-咪唑并[5,4-i][3]苯并氮吡-7-基]-2,2,2-三氟-乙酮



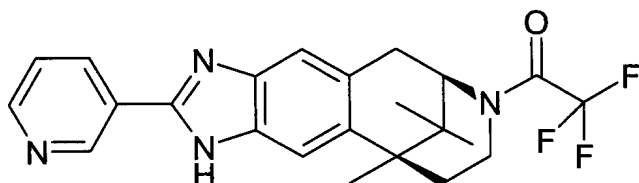
(3) 2,2,2-三氟-1-[(6R,10S)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-6,10-亞甲基-1H-咪唑并[5,4-i][3]苯并氮吡-7-基]-乙酮



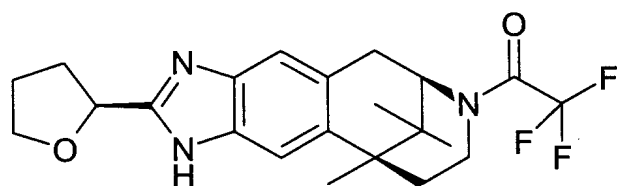
(4) 1-[(6R,10S)-2-第三丁基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1H-咪唑并[5,4-i][3]苯并氮吡-7-基]-2,2,2-三氟-乙酮



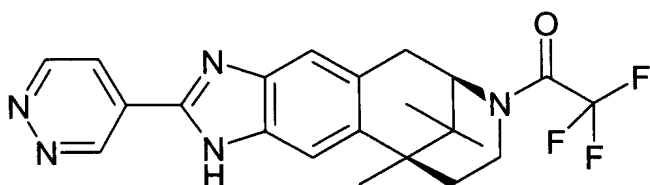
(5) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-吡啶-3-基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡-7-基]-乙酮



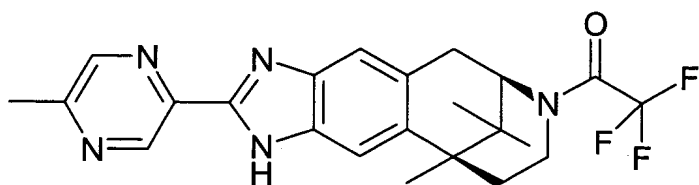
(6) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(*S*)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡-7-基]-乙酮



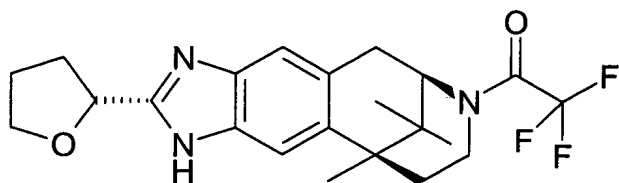
(7) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-噁嗪-4-基-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡-7-基]-乙酮



(8) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡-7-基]-乙酮

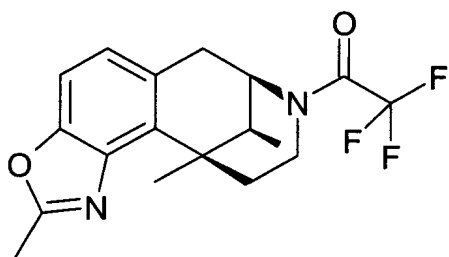


(9) 2,2,2-三氟-1-{(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(*R*)-四氫咪喃-2-基]-6,10-亞甲基-1*H*-咪唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡-7-基}-乙酮



質譜 (ESI⁺) : $m/z=422$ [M+H]⁺

實例 LXIX



2,2,2-三氟-1-[(7*R*,11*R*,12*S*)-6,7,8,9,10,11-六氫-2,11,12-三甲基-7,11-亞甲基-1*H*-噁唑并[4,5-*h*][3]苯并氮吡-8-基]-乙酮

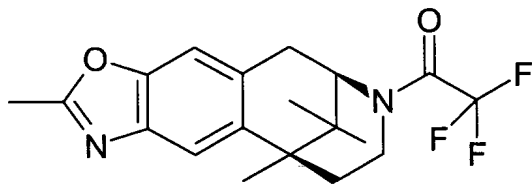
將溶解於原乙酸三甲酯 (1 mL) 中之 1-[(2*R*,6*R*,11*S*)-7-胺基-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮 (200 mg) 於 100°C 下加熱 3 h。冷卻至周圍溫度後，濃縮混合物且將殘餘物用少量甲醇濕磨並乾燥以產生標題化合物。

產量：100 mg(理論值之47%)

質譜(ESI⁺)：m/z=353 [M+H]⁺

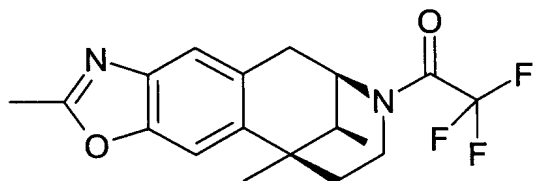
以下化合物可類似於實例LXIX來獲得：

- (1) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡啶-7-基]-乙酮



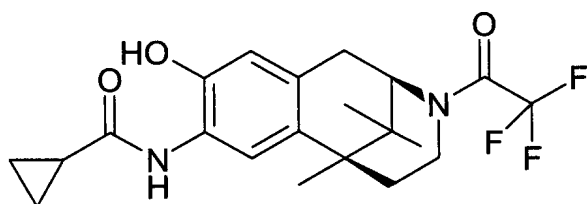
質譜(ESI⁺)：m/z=367 [M+H]⁺

- (2) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*R*,12*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,10,12-三甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡啶-7-基]-乙酮



質譜(ESI⁺)：m/z=353 [M+H]⁺

實例LXX



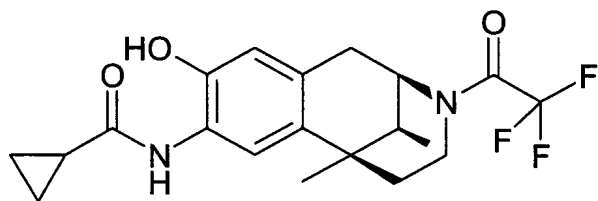
環丙烷甲酸[(2*R*,6*S*)-9-羥基-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙酯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-基]-醯胺

將環丙基羰基氯(0.13 mL)添加至1-[(2*R*,6*S*)-8-胺基-9-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮(0.50 g)及三乙胺(0.25 mL)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中。將溶液於室溫下攪拌隔夜後，添加濃氨水溶液(1 mL)及甲醇(2 mL)且將所得混合物再攪拌2 h。接著濃縮溶液且將水添加至殘餘物中。用乙酸乙酯萃取所得混合物且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。於減壓下移除溶劑以產生粗標題化合物，其無需進一步純化即可使用。

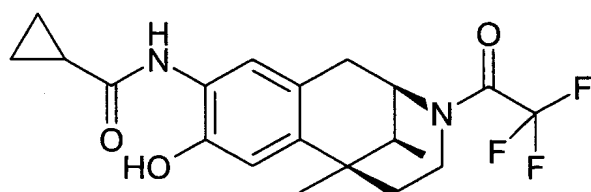
產量：0.62 g(定量)

以下化合物可類似於實例LXX來獲得：

(1)環丙烷甲酸[(2*R*,6*R*,11*S*)-9-羥基-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-基]-醯胺

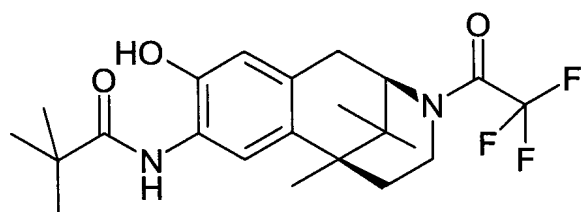


(2)環丙烷甲酸[(2*R*,6*R*,11*S*)-8-羥基-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-基]-醯胺

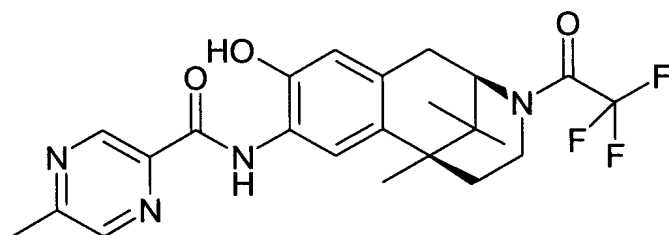


質譜 (ESI⁺) : $m/z=397$ [M+H]⁺

(3) N-[(2*R*,6*S*)-9-羥基-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-基]-2,2-二甲基-丙醯胺



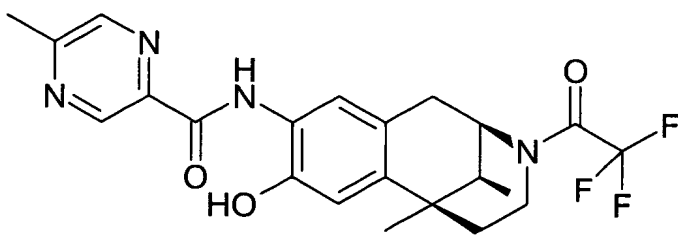
(4) 5-甲基-吡嗪-2-甲酸[(2*R*,6*S*)-9-羥基-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-基]-醯胺



質譜 (ESI⁺) : $m/z=463$ [M+H]⁺

或者，該化合物可如實例 LXXXII 中所述使用於二甲基甲醯胺中之四氟硼酸 2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錵及乙基二異丙胺自 5-甲基-吡嗪-2-甲酸獲得。

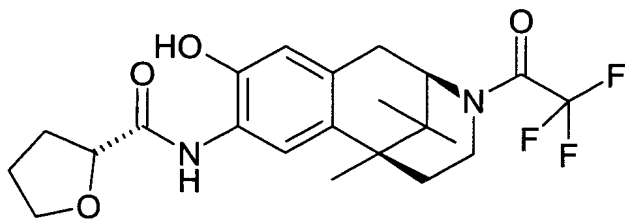
(5) 5-甲基-吡嗪-2-甲酸[(2*R*,6*R*,11*S*)-8-羥基-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-基]-醯胺



質譜(ESI⁺)：m/z=449 [M+H]⁺

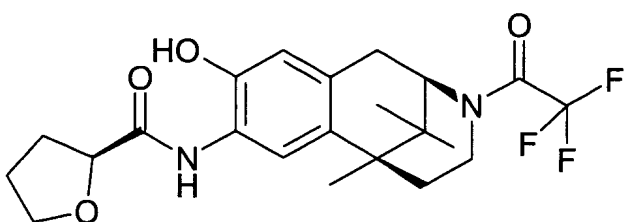
或者，該化合物係如實例LXXXII中所述使用於二甲基甲醯胺中之四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄及乙基二異丙胺自5-甲基-吡嗪-2-甲酸獲得。

(6)(R)-四氫-呔喃-2-甲酸[(2*R*,6*S*)-9-羥基-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基]-醯胺



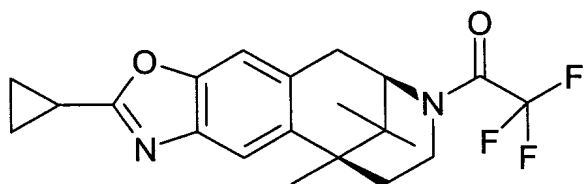
較佳地，該化合物係如實例LXXXII中所述使用於二甲基甲醯胺中之四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄及乙基二異丙胺自(R)-四氫-呔喃-2-甲酸獲得。

(7)(S)-四氫-呔喃-2-甲酸[(2*R*,6*S*)-9-羥基-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基]-醯胺



較佳地，該化合物係如實例LXXXII中所述使用於二甲基甲醯胺中之四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄及乙基二異丙胺自(S)-四氫-咪喃-2-甲酸獲得。

實例LXXI



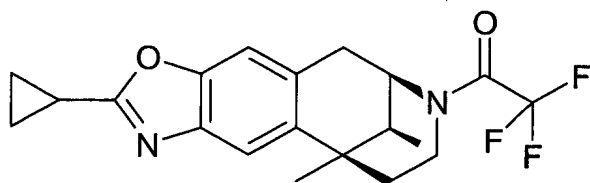
1-[(6R,10S)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-i][3]苯并氮吡啶-7-基]-2,2,2-三氟-乙酮

將環丙烷甲酸[(2R,6S)-9-羥基-6,11,11-三甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-基]-醯胺(0.62 g)及對甲苯磺酸吡啶鎊(76 mg)於二甲苯(6 mL)中之溶液於回流溫度下攪拌5 h。冷卻至室溫後，濃縮溶液，將乙酸乙酯添加至殘餘物中，且用水及鹽水洗滌所得混合物。乾燥(MgSO₄)有機溶液且蒸發溶劑以得到標題化合物。

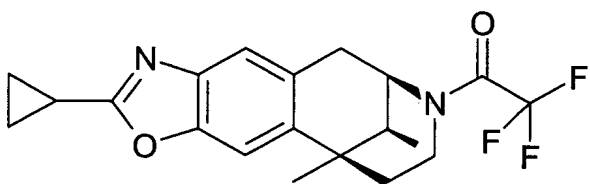
產量：0.52 g(理論值之89%)

以下化合物可類似於實例LXXI來獲得：

- (1) 1-[(6R,10R,12S)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12-二甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-i][3]苯并氮吡啶-7-基]-2,2,2-三氟-乙酮

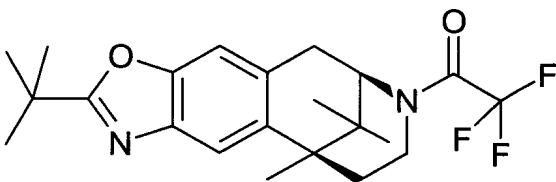


(2) 1-[(6*R*,10*R*,12*S*)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12-二甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[5,4-*i*][3]苯并氮吡啶-7-基]-2,2,2-三氟-乙酮

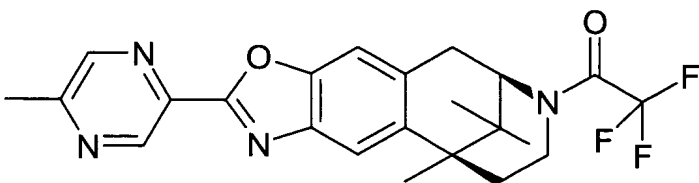


質譜 (ESI⁺) : $m/z=379$ [M+H]⁺

(3) 1-[(6*R*,10*S*)-2-第三丁基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡啶-7-基]-2,2,2-三氟-乙酮

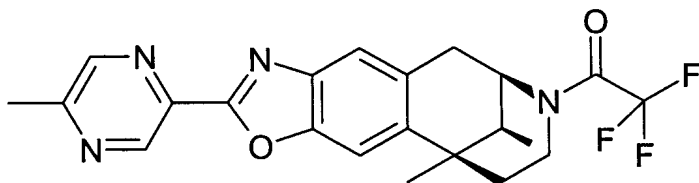


(4) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-*i*][3]苯并氮吡啶-7-基]-乙酮

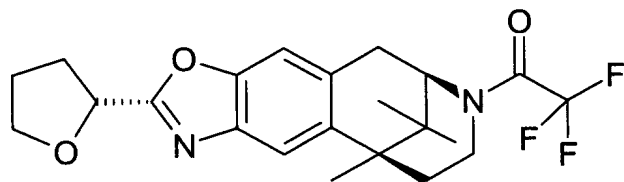


(5) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*R*,12*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12-二

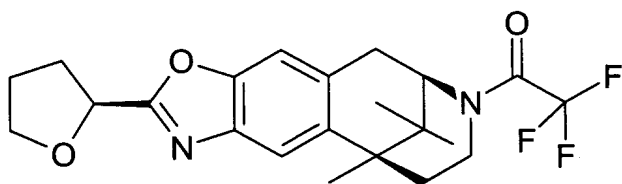
甲基-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-6,10-亞甲基-噁唑并[5,4-i][3]
 苯并氮吡-7-基]-乙酮



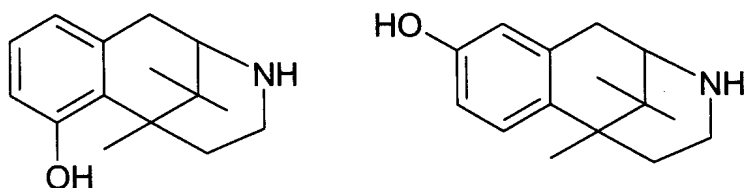
(6) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三
 甲基-2-[(*R*)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-i][3]
 苯并氮吡-7-基]-乙酮



(7) 2,2,2-三氟-1-[(6*R*,10*S*)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三
 甲基-2-[(*S*)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-i][3]
 苯并氮吡-7-基]-乙酮



實例 LXXII



6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮

啉-7-醇及6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并
[d]氮啉-9-醇

將2-(3-甲氧基-苄基)-3,3-二甲基-4-亞甲基-哌啶-1-甲醛 (關於製備參見J. Med. Chem. 1997, 40, 2928-2939; 47.5 g) 與48% HBr水溶液(300 mL)組合。將混合物加熱至回流溫度且於此溫度下攪拌24 h。冷卻至周圍溫度後，將沈澱物藉由過濾分離，用水洗滌，且用丙酮濕磨。接著將沈澱物溶解於1 N NaOH水溶液與CH₂Cl₂之混合物中。將CH₂Cl₂相分離，乾燥(Na₂SO₄)，且濃縮。使殘餘物自EtOAc再結晶以得到6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮啉-7-醇。將反應混合物之濾液與水及丙酮相(來自洗滌及濕磨沈澱物)合併且使用濃氨水溶液鹼化其。用CH₂Cl₂萃取所得混合物，乾燥(MgSO₄)合併之有機萃取物，且蒸發溶劑。藉由矽膠層析法(EtOAc/MeOH/NH₄OH 90:10:1->70:30:3)純化殘餘物以得到6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮啉-9-醇。

6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮啉-7-醇：

產量：5.2 g(理論值之13%)

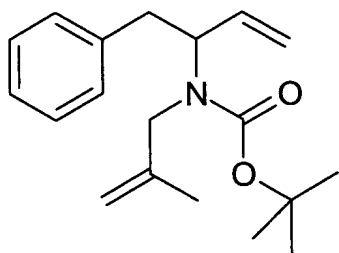
質譜(ESI⁺)：m/z=232 [M+H]⁺

6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮啉-9-醇：

產量：9.3 g(理論值之23%)

質譜(ESI⁺)：m/z=232 [M+H]⁺

實例 LXXIII



(1-苄基-烯丙基)-(2-甲基-烯丙基)-胺基甲酸第三丁酯

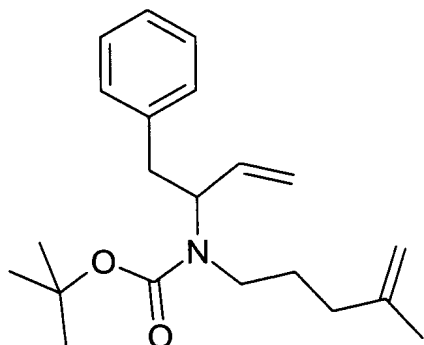
將 NaH(60% 於礦物油中，0.15 g) 添加至 (1-苄基-烯丙基)-胺基甲酸第三丁酯 (關於製備參見例如 *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *1*, 139-144; 0.86 g) 於 N-甲基吡咯啉酮 (5 mL) 中之溶液中。將所得混合物於室溫下攪拌 30 min，隨後添加 3-溴-2-甲基-丙烯 (0.38 mL)。攪拌 5 h 後，添加鹽水且用 EtOAc 萃取所得混合物。乾燥 (Na₂SO₄) 合併之有機萃取物，蒸發溶劑，且藉由矽膠層析法 (環己烷/EtOAc 1:0→1:1) 純化殘餘物。

產量：0.79 g (理論值之 75%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=302 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例 LXXIII 來獲得：

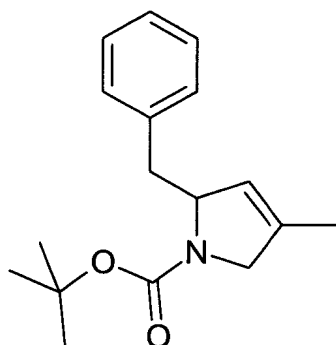
(1)(1-苄基-烯丙基)-(4-甲基-戊-4-烯基)-胺基甲酸第三丁酯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=330$ [M+H]⁺

在於二氯甲烷中之NEt₃存在下由4-甲基-戊-4-烯-1-醇及甲磺醯氯製備之甲烷磺酸4-甲基-戊-4-烯基酯係用作親電子體。

實例 LXXIV



2-苄基-4-甲基-2,5-二氫-吡咯-1-甲酸第三丁酯

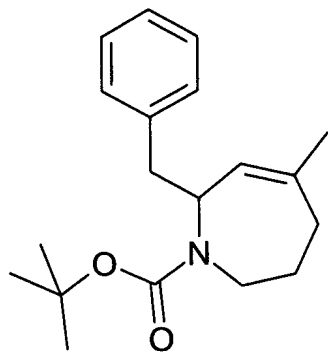
於氫氣氣氛下，於室溫下將 [(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基)-二氯-(苄基亞甲基)-(三環己基膦)-鈦 (28 mg) 添加至 (1-苄基-烯丙基)-(2-甲基-烯丙基)-胺基甲酸第三丁酯 (0.79 g) 於甲苯 (50 mL) 中之溶液中。將所得混合物加熱至 60°C 且於此溫度下攪拌 3 h。冷卻至室溫後，移除溶劑且藉由矽膠層析法 (環己烷/乙酸乙酯 1:0 → 1:1) 純化殘餘物。

產量 : 0.40 g (理論值之 56%)

質譜 (ESI⁺) : $m/z=274$ [M+H]⁺

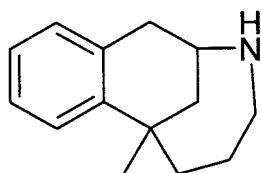
以下化合物可類似於實例 LXXIV 來獲得：

(1) 7-苄基-5-甲基-2,3,4,7-四氫-氮吡-1-甲酸第三丁酯



質譜 (ESI⁺) : m/z=302 [M+H]⁺

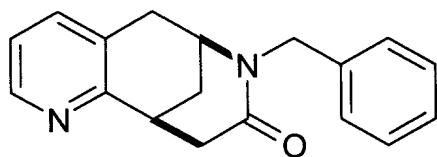
實例 LXXV



1-甲基-10-氮雜-三環[7.4.1.0*2,7*]十四碳-2,4,6-三烯

將三氟甲磺酸 (2.5 mL) 添加至於冰浴中冷卻之 7-苄基-5-甲基-2,3,4,7-四氫-氮吡-1-甲酸第三丁酯 (0.30 g) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之溶液中。移除該冰浴且將溶液於室溫下攪拌 5 h。接著添加冰冷水及 K₂CO₃ 水溶液且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥 (Na₂SO₄) 合併之萃取物，蒸發溶劑，且藉由矽膠層析法 (二氯甲烷/甲醇 99:1-→9:1) 純化殘餘物。產量：0.10 g (理論值之 50%)

實例 LXXVI

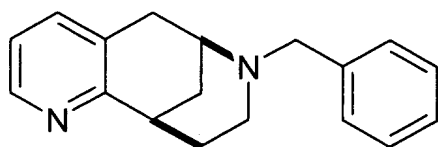


7-苄基-6,7,9,10-四氫-5H-6,10-亞甲基-吡啶并[3,2-d]氮

吡-8-酮(所示非對映異構體之外消旋混合物)

將裝有攪拌棒、2-苄基-2-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3,6-二酮(關於製備參見 *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1157-1162 ; 0.80 g)、 $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (30 mg)、丙炔胺(0.45 mL)及乙醇(5 mL)之燒瓶於 100°C 下用微波輻射加熱10 min。冷卻至室溫後，過濾混合物且濃縮濾液。藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯/甲醇6:4:1)純化殘餘物。

產量：0.52 g(理論值之56%)

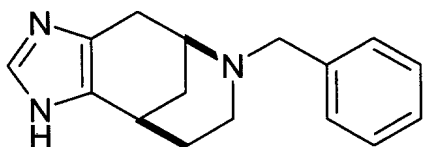
實例 LXXVII**7-苄基-5,6,7,8,9,10-六氫-6,10-亞甲基-吡啶并[3,2-d]氮吡(所示非對映異構體之外消旋混合物)**

將 LiAlH_4 (1 M於THF中，4.5 mL)逐滴添加至於冰浴中冷卻之7-苄基-6,7,9,10-四氫-5H-6,10-亞甲基-吡啶并[3,2-d]氮吡-8-酮(0.55 g)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中。移除冷卻浴且將混合物於室溫下攪拌2 h。添加冰冷水及4 M鹽酸(4 mL)且將混合物再攪拌15 min。接著使用4 M NaOH水溶液鹼化混合物且用乙酸乙酯萃取混合物。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機萃取物，蒸發溶劑，且藉由矽膠層析法(環己烷/EtOAc/甲醇4:1:0→1:1:1)純化殘餘物。

產量：0.16 g(理論值之32%)

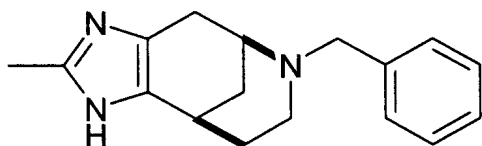
以下化合物可類似於實例 LXXVII來獲得：

(1) 9-苄基-3,5,9-三氮雜-三環[6.3.1.0*2,6*]十二碳-2(6),4-二烯(所示非對映異構體之外消旋混合物)



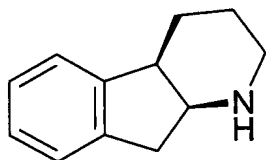
質譜(ESI⁺) : m/z=254 [M+H]⁺

(2) 9-苄基-4-甲基-3,5,9-三氮雜-三環[6.3.1.0*2,6*]十二碳-2(6),4-二烯(所示非對映異構體之外消旋混合物)



質譜(ESI⁺) : m/z=268 [M+H]⁺

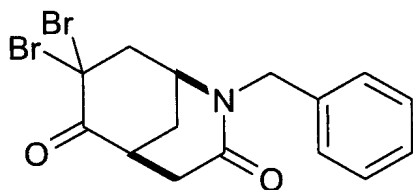
(3) 2,3,4,4a,9,9a-六氫-1H-茛并[2,1-b]吡啶(所示非對映異構體之外消旋混合物)



質譜(ESI⁺) : m/z=174 [M+H]⁺

在於周圍溫度下與LiAlH₄一起攪拌2 h後，將反應混合物於回流溫度下攪拌1 h。

實例LXXVIII



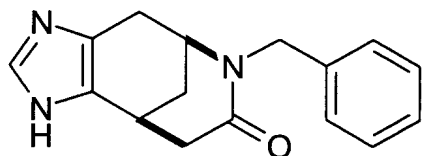
2-苄基-7,7-二溴-2-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3,6-二酮(所示非對映異構體之外消旋混合物)

將溴(1.2 mL)於乙酸(5 mL)中之溶液添加至2-苄基-2-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3,6-二酮(關於製備參見*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1157-1162; 3.05 g)於乙酸(40 mL)中之溶液中。將所得溶液於室溫下攪拌2 h。接著將該溶液傾入冰冷水中且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機萃取物且蒸發溶劑以得到呈固體之標題化合物。

產量：4.69 g(理論值之88%)

質譜(ESI^+)： $m/z=400/402/404$ (2 Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 LXXIX



9-苄基-3,5,9-三氮雜-三環[6.3.1.0*2,6*]十二碳-2(6),4-二烯-10-酮(所示非對映異構體之外消旋混合物)

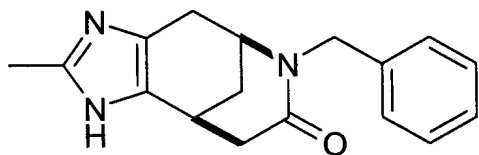
將2-苄基-7,7-二溴-2-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3,6-二酮(一種非對映異構體, 2.50 g)、三聚甲醛(0.19 g)及約7 M氨甲醇溶液(25 mL)之混合物於室溫下攪拌隔夜。接著濃縮溶液且藉由矽膠層析法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1- \rightarrow 9:1)純化殘餘物。

產量：0.85 g(約85%純, 理論值之44%)

質譜(ESI^+)： $m/z=268$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

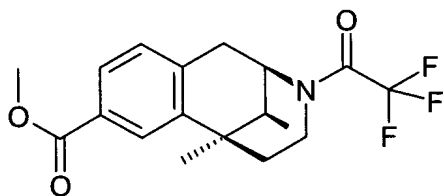
以下化合物可類似於實例LXXIX來獲得：

- (1) 9-苄基-4-甲基-3,5,9-三氮雜-三環[6.3.1.0*2,6*]十二碳-2(6),4-二烯-10-酮(所示非對映異構體之外消旋混合物)



使用乙醛替代三聚甲醛。

實例LXXX



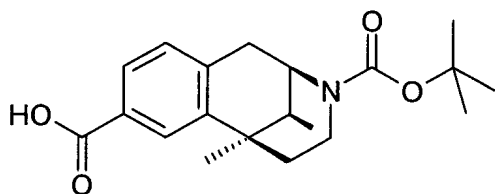
- (2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氟-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-甲酸甲酯

於氬氣氣氛下依次將2,2,6,6-四甲基哌啶(5.4 mL)、1,3-雙(二苯磷基)丙烷(1.30 g)及Pd(OAc)₂(0.78 g)添加至裝有三氟甲烷-磺酸(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氟-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基酯(7.0 g)、二甲基甲醯胺(30 mL)及甲醇(30 mL)之燒瓶中。將反應燒瓶置於CO壓力(7巴)下且於70°C下震盪17 h。冷卻至周圍溫度後，添加水且用Et₂O萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑以產生油狀標題化合物，使其在靜置時結晶。

產量：5.2 g(理論值之93%)

質譜 (ESI⁺) : $m/z=356$ [M+H]⁺

實例 LXXXI



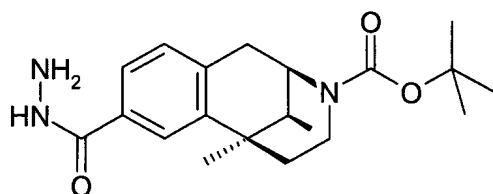
(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3,8-二甲酸3-第三丁酯

將 4 M NaOH 水溶液 (18.5 mL) 添加至 (2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-甲酸甲酯 (5.2 g) 於甲醇 (40 mL) 中之溶液中。將溶液於室溫下攪拌隔夜。用 MeCOOH 溶液中中和後，添加 NEt₃ (10 mL) 及 THF (20 mL) 且於冰浴中冷卻溶液。接著添加二碳酸二-第三丁酯 (4.0 g)，移除冷卻浴，且將溶液於周圍溫度下攪拌隔夜。添加 1 M HCl 水溶液 (30 mL) 且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥 (MgSO₄)。蒸發溶劑以產生標題化合物。

產量 : 5.3 g (定量)

質譜 (ESI⁺) : $m/z=346$ [M+H]⁺

實例 LXXXII



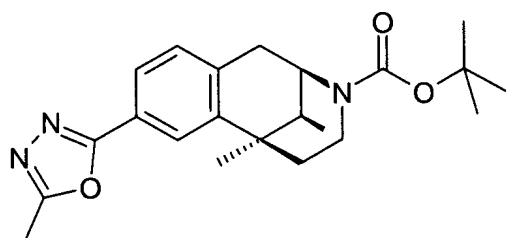
(2*R*,6*R*,11*S*)-8-胍基羧基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-

亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

依次將 NEt_3 (1.7 mL) 及四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎳 (3.9 g) 添加至 (2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3,8-二甲酸第三丁酯 (4.2 g) 於二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中。將所得溶液於周圍溫度下攪拌 30 min，隨後添加水合肼 (3 mL)。將溶液於室溫下進一步攪拌 1 h 且接著添加水 (30 mL)。用乙酸乙酯萃取所得混合物且用 1 M NaOH 水溶液、水及鹽水洗滌合併之有機萃取物。乾燥 (MgSO_4) 後，蒸發溶劑且藉由矽膠層析法 (環己烷/EtOAc 1:4→0:1) 純化殘餘物以產生標題化合物。

產量：2.8 g (理論值之 64%)

質譜 (ESI⁻)：m/z=358 [M-H]⁻

實例 LXXXIII

(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

將於 $(\text{EtO})_3\text{CMe}$ (2 mL) 中之 (2*R*,6*R*,11*S*)-8-肼基羰基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯 (0.50 g) 在微波爐中於 120°C 下加熱 30 min。冷卻至

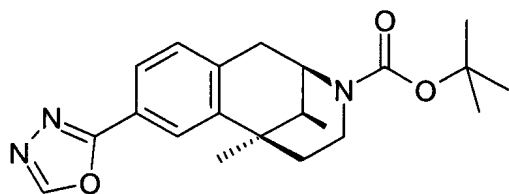
室溫後，於減壓下濃縮混合物且藉由逆相 HPLC (MeCN/H₂O/NH₄OH) 純化殘餘物以產生標題化合物。

產量：93 mg(理論值之17%)

質譜(ESI⁺)：m/z=384 [M+H]⁺

以下化合物可類似於實例 LXXXIII 來獲得：

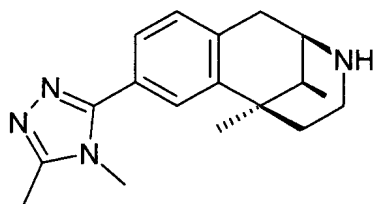
(1)(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-8-[1,3,4]噁二唑-2-基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯



質譜(ESI⁺)：m/z=370 [M+H]⁺

反應係於145°C下用(EtO)₃CH進行。

實例 LXXXIV



(2*R*,6*R*,11*S*)-8-(4,5-二甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶

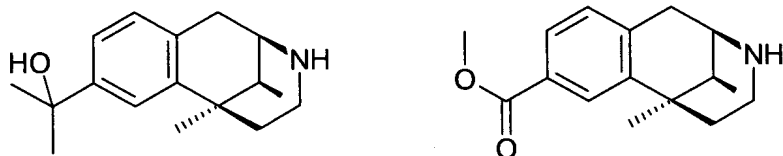
將乙二醯氯(0.12 mL)添加至於冰浴中冷卻之*N*-甲基乙醯胺(102 mg)及2,6-二甲基吡啶(0.33 mL)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中。攪拌溶液15 min後，添加(2*R*,6*R*,11*S*)-8-胍基羰基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮

啞-3-甲酸第三丁酯(0.50 g)且移除冷卻浴。將所得溶液於周圍溫度下攪拌1 h且接著用NaHCO₃水溶液中中和。用二氯甲烷萃取所得混合物，乾燥(MgSO₄)合併之有機萃取物，且蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸(3 mL)中且於120°C下攪拌2.5 h。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮混合物且將殘餘物溶解於三氟乙酸(1 mL)及二氯甲烷(5 mL)中以裂解掉第三丁氧基羰基。將溶液於室溫下攪拌隔夜且接著濃縮。將殘餘物溶解於少量甲醇/乙腈中，用氨水中中和，且藉由逆相HPLC(MeCN/H₂O/NH₄OH)純化以產生標題化合物。

產量：50 mg(理論值之12%)

質譜(ESI⁺)：m/z=297 [M+H]⁺

實例 LXXXV



2-[(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮啞-8-基]-丙-2-醇及(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮啞-8-甲酸甲酯

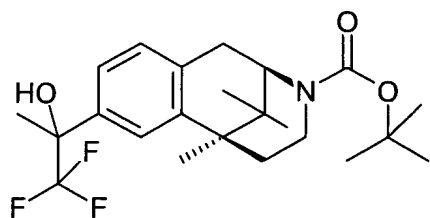
將MeMgBr(1.4 mol/L於四氫呋喃/甲苯中，2.0 mL)添加至於冰浴中冷卻之(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮啞-8-甲酸甲酯(0.20 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。將溶液在冷卻下攪拌2 h，隨後小心地添加NH₄Cl水溶液。用乙酸乙酯萃取所得混合物且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥

(MgSO₄)。蒸發溶劑以得到標題化合物之混合物(約4:1, 2-[(2*R*,6*R*,11*S*)-6,11-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基]-丙-2-醇較多)。

產量：0.15 g

質譜(ESI⁺)：m/z=260 [M+H]⁺，用分析HPLC-MS測定之兩種化合物

實例 LXXXVI

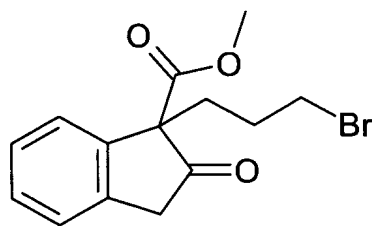


(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-8-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-甲基-乙基)-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

將Me₃SiCF₃(2 M於四氫吡喃中，0.42 mL)逐滴添加至冷卻至約-5°C之(2*R*,6*S*)-8-乙醯基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯(0.30 g)及CsF(13 mg)於四氫吡喃(3 mL)中之混合物中。將混合物於-5°C下攪拌1.5 h。接著添加1 M HCl水溶液(70 mL)且將混合物攪拌1 h。將混合物使用K₂CO₃水溶液鹼化且接著用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑以產生粗標題化合物，其不經進一步純化即可使用以裂解保護基。

產量：0.36 g(粗物質)

實例 LXXXVII



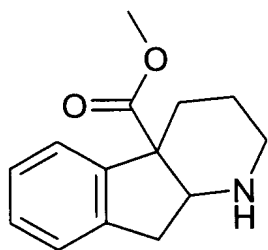
1-(3-溴-丙基)-2-側氧基-二氫茛-1-甲酸甲酯

於室溫下將 2-側氧基-二氫茛-1-甲酸甲酯 (3.8 g) 及 NaOH (1 M 於水中, 20 mL) 於乙醇 (30 mL) 中之溶液逐滴添加至 1,3-二溴-丙烷 (10 mL) 於乙醇 (20 mL) 中之溶液中。使溶液溫至 40°C 且於此溫度下攪拌 2 天。接著於減壓下濃縮溶液且將乙酸乙酯添加至殘餘物中。將所得混合物用水及鹽水洗滌且乾燥 (MgSO₄)。移除溶劑後, 藉由矽膠層析法 (環己烷/EtOAc 20:1-→9:1) 純化殘餘物以產生油狀標題化合物。

產量: 2.1 g (理論值之 33%)

質譜 (ESI⁺): m/z = 311/313 (Br) [M+H]⁺

實例 LXXXVIII



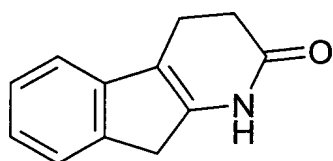
1,2,3,4,9,9a-六氫-茛并 [2,1-b] 吡啶-4a-甲酸甲酯

於室溫下將 NaN₃ (0.44 g) 添加至 1-(3-溴-丙基)-2-側氧基-

二氫節-1-甲酸甲酯(2.06 g)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中。將溶液於室溫下攪拌4 h且接著添加^tBuOMe及乙酸乙酯。將所得混合物用水及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。蒸發大部分有機溶劑且將四氫呋喃(10 mL)、乙酸(0.5 mL)及最後10% Pd/C(150 mg)添加至殘餘物中。將所得混合物於氫氣氣氛(1巴)下於室溫下震盪14 h。接著過濾混合物，濃縮濾液，且將殘餘物溶解於^tBuOMe中。將有機相用Na₂CO₃水溶液及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。接著蒸發溶劑且將殘餘物溶解於甲醇(10 mL)中。向溶液中添加乙酸(0.5 mL)及10% Pd/C(50 mg)且將所得混合物於氫氣氣氛(1巴)下於室溫下震盪6 h。接著過濾混合物且於減壓下濃縮濾液以產生粗標題化合物，其無需進一步純化即可使用。

產量：0.44 g(粗物質)

實例LXXXIX



1,3,4,9-四氫-節并[2,1-b]吡啶-2-酮

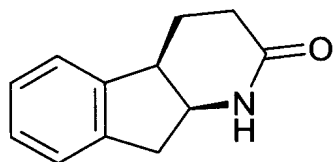
將丙烯醯胺(6.15 g)與1-(1H-節-2-基)-吡咯啶(關於製備參見例如*J. Org. Chem.* 1961, 26, 3761-9; 5.34 g)之混合物於氫氣氣氛下於100°C下攪拌30 min。接著將混合物加熱至130°C且於此溫度下再攪拌15 min。冷卻至周圍溫度後，添加水(50 mL)及乙酸(5滴)且將所得混合物於室溫下攪拌30 min。接著添加乙酸乙酯(300 mL)且將溶液由此後

形成之沈澱物分離。分離溶液之有機部分且用鹽水洗滌並乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑且藉由矽膠層析法(環己烷/EtOAc 1:1->0:1)純化殘餘物以產生呈固體之標題化合物，將其用乙酸乙酯濕磨且乾燥。

產量：1.12 g(理論值之21%)

質譜(ESI⁺)：m/z=186 [M+H]⁺

實例 XC

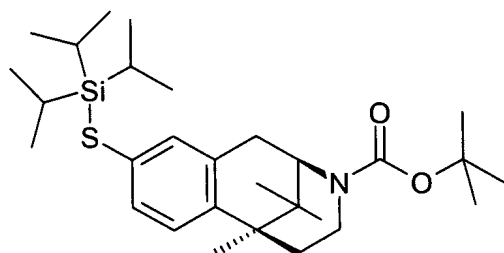


1,3,4,4a,9,9a-六氫-茛并[2,1-b]吡啶-2-酮(所示非對映異構體之外消旋混合物)

將10%鈮/碳(0.15 g)添加至1,3,4,9-四氫-茛并[2,1-b]吡啶-2-酮(1.10 g)及乙酸(0.75 mL)於甲醇(20 ml)中之溶液中。將所得混合物於氫氣氣氛(1巴)下於室溫下震盪6 h。接著過濾混合物且濃縮濾液。將殘餘物用^tBuOMe濕磨且乾燥以得到呈無色固體之標題化合物。產量：0.97 g(理論值之87%)

質譜(ESI⁺)：m/z=188 [M+H]⁺

實例 XCI



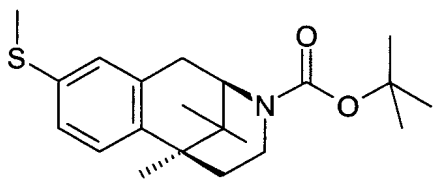
(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-9-三異丙基矽烷基硫基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯

用氬氣噴射裝有攪拌棒、(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-9-三異丙基矽烷基硫基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯 (1.00 g)、Cs₂CO₃(0.92 g)及甲苯 (20 mL)之燒瓶歷時 10 min。接著添加三異丙基矽烷基硫醇 (0.61 mL)及二氯化1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-鈹二氯甲烷錯合物 (135 mg)且將混合物加熱至回流溫度。將混合物於此溫度下攪拌 4 h且接著冷卻至周圍溫度。添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥(MgSO₄)合併之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯 20:1->4:1)純化殘餘物以產生標題化合物。

產量：0.77 g(理論值之70%)

質譜(ESI⁺)：m/z=504 [M+H]⁺

實例 XCII



(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-9-甲基硫基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯

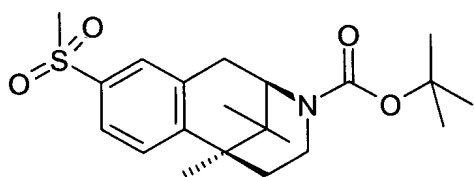
將 MeI(0.38 mL)及 CsF(0.11 g)添加至 (2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-9-三異丙基矽烷基-硫基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-甲酸第三丁酯 (0.30 g)於二甲基甲醯胺(2

ml)中之溶液中。將所得混合物於室溫下攪拌隔夜。接著濃縮混合物，添加水，且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之萃取出物用水及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑以得到黃色油狀之標題化合物。

產量：0.21 g(理論值之97%)

質譜(ESI⁺)：m/z=362 [M+H]⁺

實例XCIII



(2*R*,6*S*)-9-甲磺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯

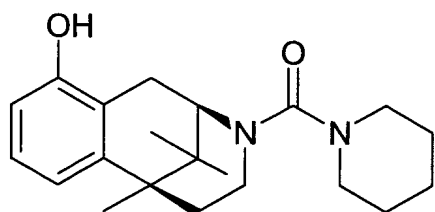
將3-氯過氧苯甲酸(70%，0.32 g)添加至於冰浴中冷卻之(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-9-甲基硫基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-甲酸第三丁酯(0.19 g)於二氯甲烷(4 ml)中之溶液中。於室溫下攪拌隔夜後，將10% K₂CO₃水溶液(20 mL)添加至反應溶液中且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之萃取出物用鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑以得到呈樹脂狀固體之粗標題化合物，其無需進一步純化即可使用。

產量：0.21 g(定量)

質譜(ESI⁺)：m/z=394 [M+H]⁺

最終化合物之製備：

程序A(對於實例1所述，表3)



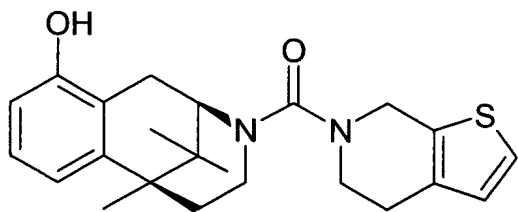
[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮

將哌啶-1-羰基氯 (92 μL) 添加至 (2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-10-醇 (0.15 g) 及三乙胺 (0.15 mL) 於二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之溶液中。將所得溶液於室溫下攪拌 3 h。接著添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。乾燥 (Na_2SO_4) 合併之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由逆相 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) 純化殘餘物。

產量：85 mg (理論值之 38%)

質譜 (ESI^+)： $m/z=343$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

程序 B (對於實例 7 所述，表 3)



(4,7-二氫-5*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡啶-6-基)-[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮

將 4,5,6,7-四氫-噻吩并[2,3-*c*]吡啶 (91 mg) 添加至於冰浴中冷卻之三碳醯氯 (68 mg) 及三乙胺 (0.23 mL) 於二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液中。將所得溶液攪拌 0.5 h，隨後添加於二

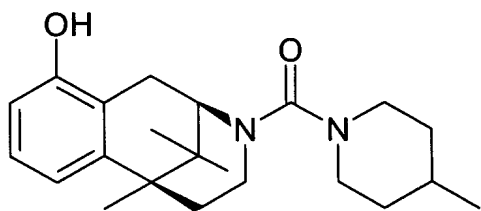
氯甲烷 (2 mL) 中之 (2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-醇 (0.15 g)。移除冷卻浴且將溶液於室溫下攪拌隔夜。接著添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。乾燥 (Na₂SO₄) 合併之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由逆相 HPLC (H₂O/MeCN) 純化殘餘物。

產量：25 mg (理論值之 10%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=397 [M+H]⁺

註釋：可顛倒兩種胺基化合物添加至碳醯氯中之順序。

程序 C (對於實例 9 所述，表 3)



[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲酮

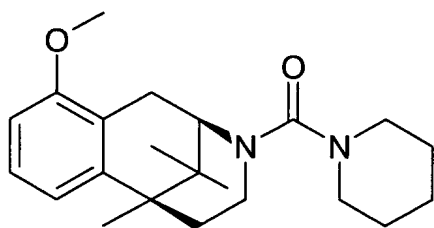
將碘化 3-[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-羰基]-1-甲基-3*H*-咪唑-1-鎊 (116 mg) 與 4-甲基哌啶 (0.06 mL) 之混合物於 90°C 下攪拌 3 h。冷卻至周圍溫度後，藉由逆相 HPLC (水/乙腈) 純化混合物。

產量：62 mg (理論值之 70%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=357 [M+H]⁺

註釋：若胺為固體，則如上文所述該反應係於四氫呋喃 (1 mL) 中進行。

程序D(對於實例31所述，表3)

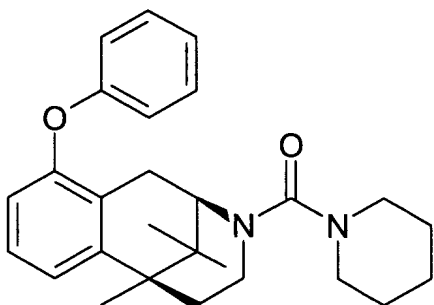
[(2*R*,6*S*)-10-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-哌啶-1-基-甲酮

將碘代甲烷(41 μ L)添加至[(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-哌啶-1-基-甲酮(200 mg)及碳酸鉀(0.11 g)於二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物中。將所得混合物於周圍溫度下攪拌隔夜。接著添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥(Na_2SO_4)合併之萃取物且蒸發溶劑。藉由逆相HPLC(水/乙腈)純化殘餘物。

產量：100 mg(理論值之48%)

質譜(ESI⁺)：m/z=357 [M+H]⁺

程序E(對於實例34所述，表3)

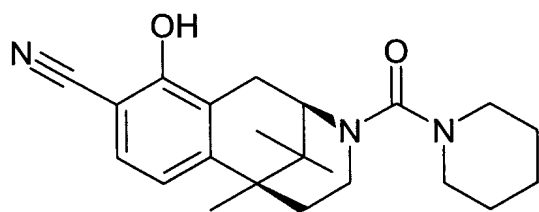
哌啶-1-基-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-10-苯氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮

將 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.11 g) 添加至 [(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮 (0.20 g)、苯基醯酸 (0.14 g)、分子篩 4Å (0.4 g) 及吡啶 (0.25 mL) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之混合物中。將所得混合物於空氣中於周圍溫度下攪拌隔夜。接著經由矽藻土過濾混合物且於減壓下濃縮濾液。用甲醇濕磨殘餘物以在乾燥後得到純標題化合物。

產量：45 mg (理論值之 18%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=419 [M+H]⁺

程序 F (對於實例 35 所述，表 3)



(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-甲腈

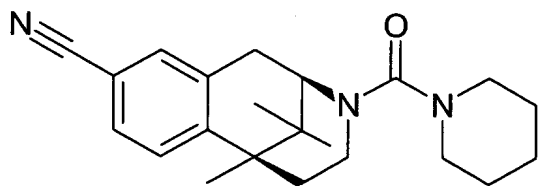
將三氯化硼 (1 M 於庚烷中，3.5 mL)、硫氰基甲烷 (0.24 mL) 及氯化鋁 (0.39 g) 連續添加至於冰浴中冷卻之 [(2*R*,6*S*)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮 (1.0 g) 於二氯乙烷 (12 mL) 中之溶液中。將所得混合物於周圍溫度下攪拌直至形成均質溶液且接著加熱至 80°C。攪拌 3 h 後，添加另一份三氯化硼 (1 M 於庚烷中，3.5 mL)、硫氰基甲烷 (0.24 mL) 及氯化鋁 (0.39 g) 且將混合物於 80°C 下進一步再攪拌 3 h。冷卻至

室溫後，添加 4 M NaOH 水溶液 (9.5 mL) 且將溶液於 80°C 下攪拌 30 min。接著使溶液冷卻至室溫且用二氯甲烷萃取。使用 4 M 鹽酸混合物酸化水相且用乙醚萃取。將合併之有機萃取物乾燥 (Na₂SO₄) 且濃縮。藉由矽膠層析法 (環己烷/乙酸乙酯 1:0-→1:1) 純化殘餘物。

產量：0.25 g (理論值之 23%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=368 [M+H]⁺

程序 G (對於實例 36 所述，表 3)



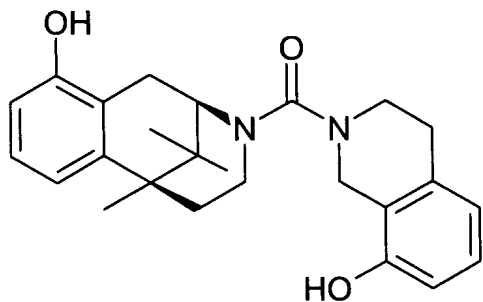
(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-甲腈

於氫氣氣氛下將聚甲基氫矽氧烷 (0.94 g) 添加至 (2*R*,6*S*)-三氟-甲烷-磺酸 9-氰基-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-基酯 (0.30 g)、KF 溶液 (71 mg 於 1 mL 水中) 及乙酸鈣 (II) (7 mg) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之混合物中。將所得混合物於室溫下攪拌隔夜。接著添加 4 M NaOH 水溶液 (5 mL) 且將混合物攪拌 4 h。用乙酸乙酯萃取混合物，乾燥 (Na₂SO₄) 合併之萃取物且蒸發溶劑。藉由逆相 HPLC (水/乙腈) 純化殘餘物。

產量：30 mg (理論值之 14%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=352 [M+H]⁺

程序H(對於實例46所述，表3)



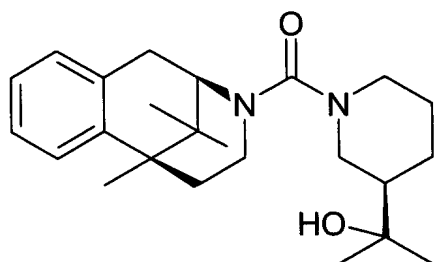
(8-羥基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[(2R,6S)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮

將三溴化硼(1 M於CH₂Cl₂中，0.22 mL)添加至於冰浴中冷卻之[(2R,6S)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基)-(8-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-甲酮(42 mg)於CH₂Cl₂(4 mL)中之溶液中。移除冷卻浴且將所得溶液於周圍溫度下攪拌隔夜。接著用冰冷水稀釋溶液且用CH₂Cl₂萃取所得混合物。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由逆相HPLC(水/MeCN)純化殘餘物以產生呈固體之標題化合物。

產量：40 mg(理論值之99%)

質譜(ESI⁺)：m/z=407 [M+H]⁺

程序I(對於實例66所述，表3)



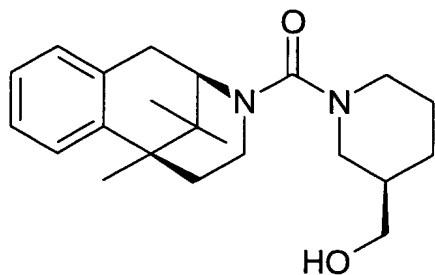
[(*R*)-3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-哌啶-1-基]-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮

將於四氫呋喃及甲苯(0.65 mL)中之1.4 M MeMgBr溶液逐滴添加至於冰浴中冷卻之(*R*)-1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-羰基]-哌啶-3-甲酸乙酯(120 mg)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中。將所得溶液於冷卻浴中攪拌2 h，隨後藉由添加NH₄Cl水溶液中止反應。用tert-BuOMe萃取所得混合物且乾燥(Na₂SO₄)合併之有機萃取物。蒸發溶劑以產生標題化合物。

產量：115 mg(定量)

質譜(ESI⁺)：m/z=385 [M+H]⁺

程序J(對於實例71所述，表3)



[(*R*)-3-羥基甲基-哌啶-1-基]-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮

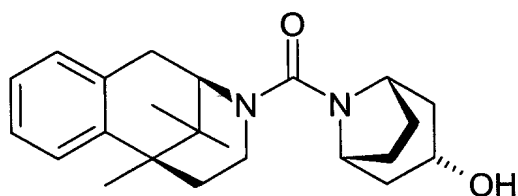
將LiAlH₄(1 M於Et₂O中，0.25 mL)添加至於冰浴中冷卻之(*R*)-1-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-羰基]-哌啶-3-甲酸乙酯(90 mg)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中。移除冷卻浴且將所得混合物於周圍

溫度下攪拌隔夜。接著添加水且用 tert-BuOMe 萃取混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥 (Na₂SO₄)。蒸發溶劑以產生油狀標題化合物。

產量：80 mg(約 90%純)

質譜 (ESI⁺)：m/z=357 [M+H]⁺

程序 K(對於實例 79 所述，表 3)



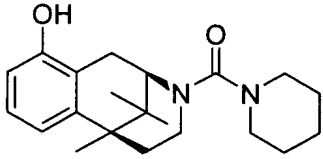
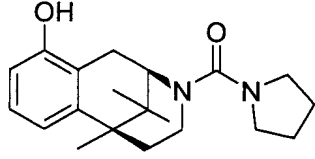
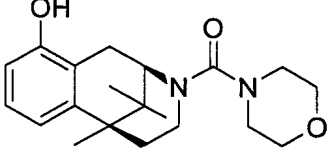
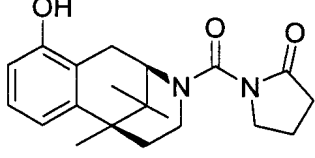
(外-3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮

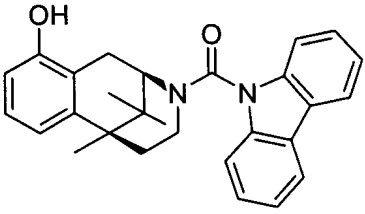
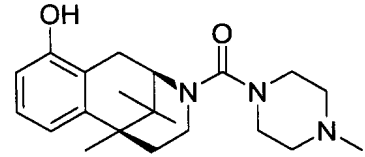
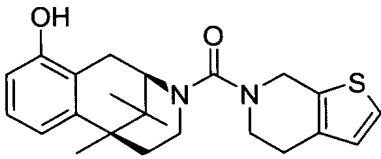
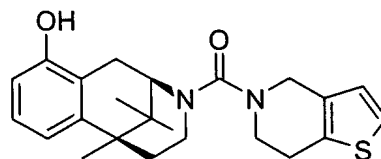
將溶解於甲醇 (1 mL) 中之 NaBH₄(35 mg) 添加至 8-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-酮 (90 mg) 於四氫呋喃 (3 mL) 及甲醇 (1 mL) 中之溶液中。將所得混合物於周圍溫度下攪拌 2 h 且接著於減壓下濃縮。藉由逆相 HPLC(水/MeCN) 純化殘餘物以產生呈單獨溶離份形式之標題化合物及相應非對映異構體，(內-3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-[(2*R*,6*S*)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4*H*-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮 (86 mg，理論值之 29%)。

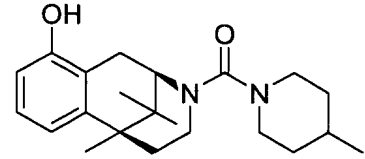
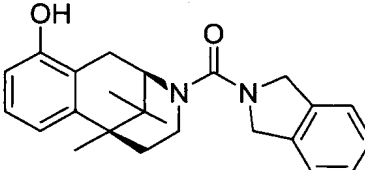
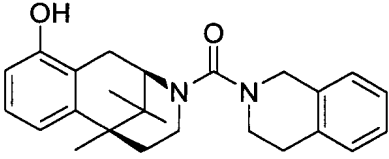
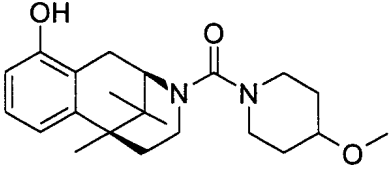
產量：128 mg(理論值之 42%)

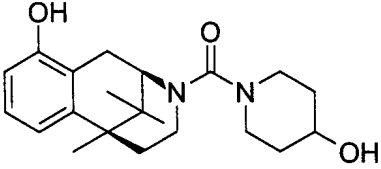
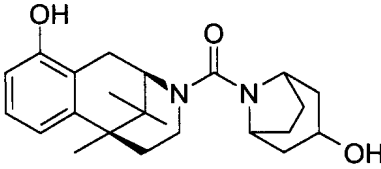
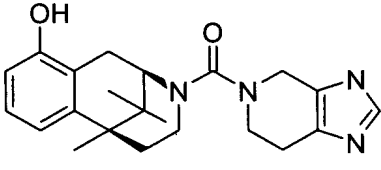
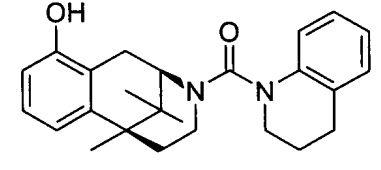
質譜 (ESI⁺)：m/z=369 [M+H]⁺

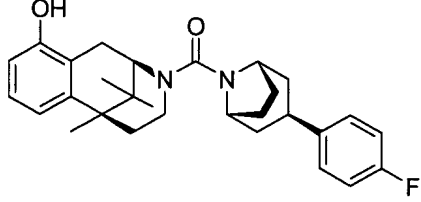
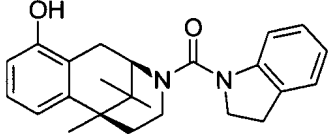
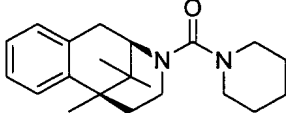
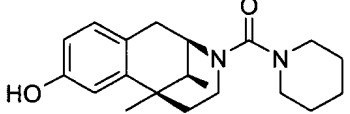
表 3. 最終化合物

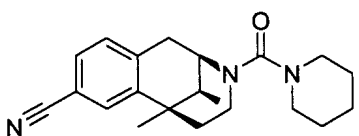
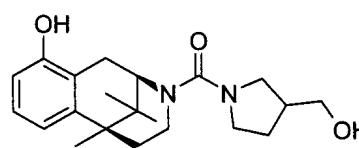
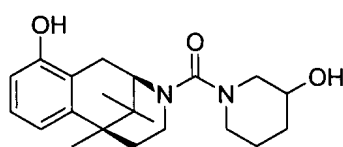
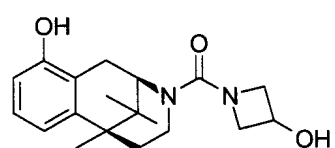
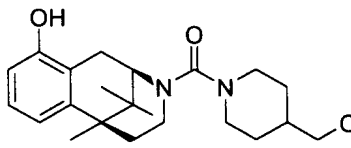
實例 編號	化學名稱/結構/註釋	類似於何程 序所製備	表徵
1	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=343 [M+H]⁺</p>
2	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基-甲酮</p> 	A	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=329 [M+H]⁺</p>
3	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-嗎啶-4-基-甲酮</p> 	A	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=345 [M+H]⁺</p>
4	<p>1-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-吡咯啶-2-酮</p> 	A	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=344 [M+H]⁺</p>

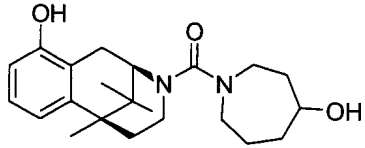
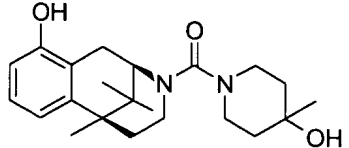
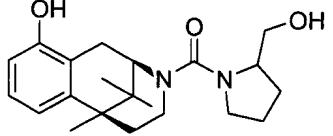
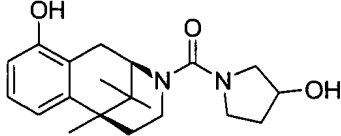
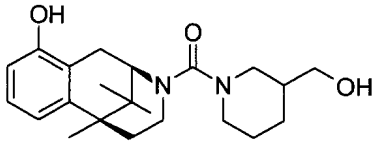
5	<p>咪唑-9-基-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	A	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=425 [M+H]⁺</p>
6	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- (4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮</p> 	A	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=358 [M+H]⁺</p>
7	<p>(4,7-二氫-5<i>H</i>-噻吩并[2,3-<i>c</i>]吡啶-6-基)- [(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- 甲酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=397 [M+H]⁺</p>
8	<p>(6,7-二氫-4<i>H</i>-噻吩并[3,2-<i>c</i>]吡啶-5-基)- [(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- 甲酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=397 [M+H]⁺</p>

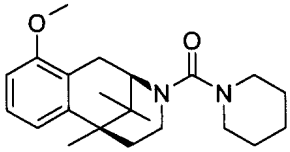
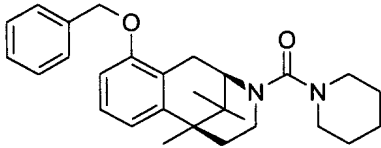
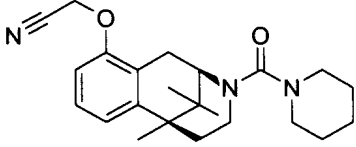
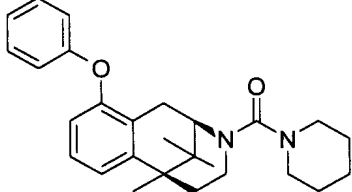
9	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- (4-甲基-哌啶-1-基)-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=357 [M+H]⁺</p>
10	<p>(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=377 [M+H]⁺</p>
11	<p>(3,4-二氫-1<i>H</i>-異喹啉-2-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=391 [M+H]⁺</p>
12	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- (4-甲氧基-哌啶-1-基)-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=373 [M+H]⁺</p>

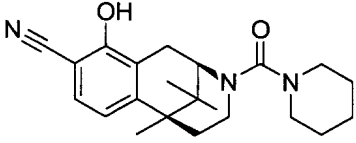
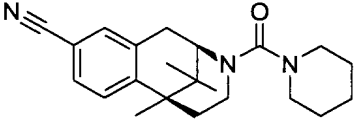
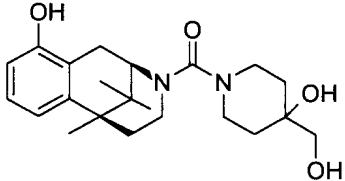
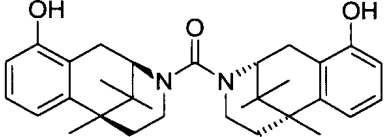
13	<p>(4-羥基-哌啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=359 [M+H]⁺</p>
14	<p>(3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=385 [M+H]⁺</p>
15	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]- (3,4,6,7-四氫-咪唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-5-基)- 甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=381 [M+H]⁺</p>
16	<p>(3,4-二氫-2<i>H</i>-喹啉-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=391 [M+H]⁺</p>

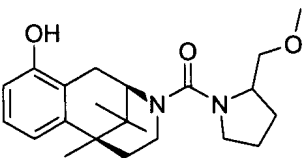
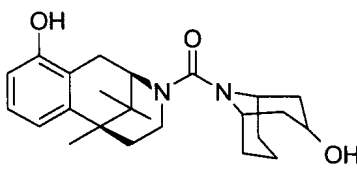
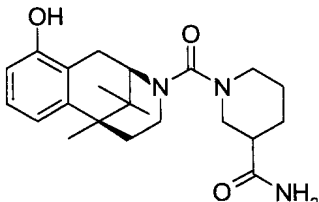
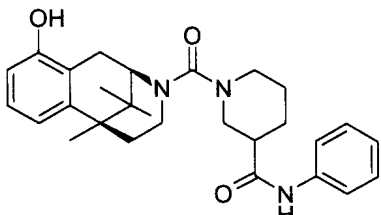
17	<p>[內-3-(4-氟-苯基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=463 [M+H]⁺</p>
18	<p>(2,3-二氫-吡啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=377 [M+H]⁺</p>
19	<p>哌啶-1-基-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	A	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=327 [M+H]⁺</p>
20	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-8-羥基-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=329 [M+H]⁺</p>

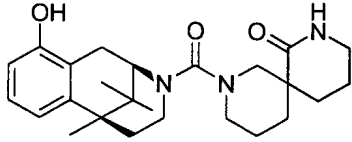
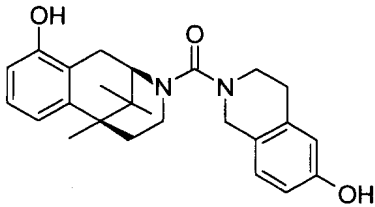
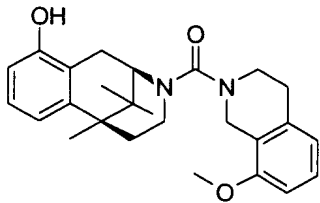
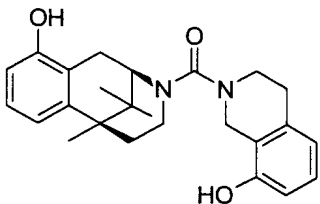
21	<p>(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-甲腈</p> 	A	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=338 [M+H]⁺</p>
22	<p>(3-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=359 [M+H]⁺</p>
23	<p>(3-羥基-哌啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=359 [M+H]⁺</p>
24	<p>(3-羥基-吡丁啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=331 [M+H]⁺</p>
25	<p>(4-羥基甲基-哌啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=373 [M+H]⁺</p>

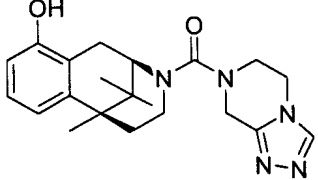
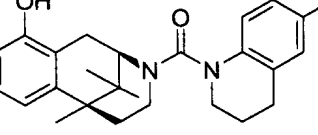
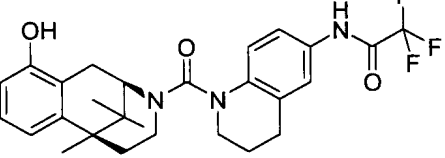
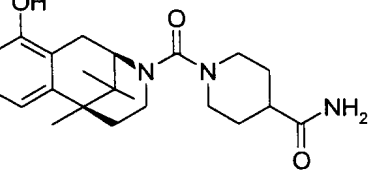
26	<p>(4-羥基-氮雜環庚烷-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=373 [M+H]⁺</p>
27	<p>(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=373 [M+H]⁺</p>
28	<p>(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=359 [M+H]⁺</p>
29	<p>(3-羥基-吡咯啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=345 [M+H]⁺</p>
30	<p>(3-羥基甲基-哌啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=373 [M+H]⁺</p>

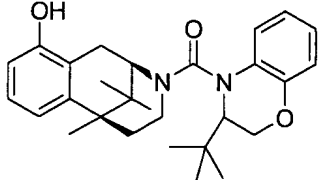
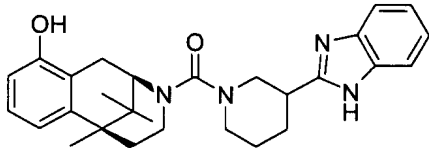
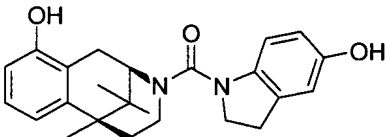
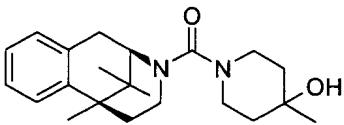
31	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	D	<p>質譜 (ESI⁺) : m/z=357 [M+H]⁺</p>
32	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-苄氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	D	<p>質譜 (ESI⁺) : m/z=433 [M+H]⁺</p>
33	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-苄氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	D	<p>質譜 (ESI⁺) : m/z=382 [M+H]⁺</p>
34	<p>哌啶-1-基-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-10-苄氧基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	E	<p>質譜 (ESI⁺) : m/z=419 [M+H]⁺</p>

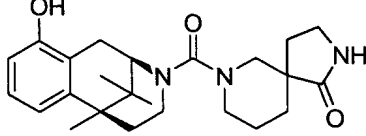
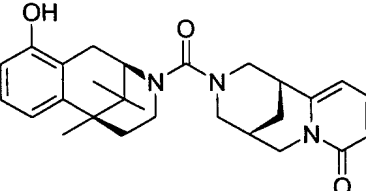
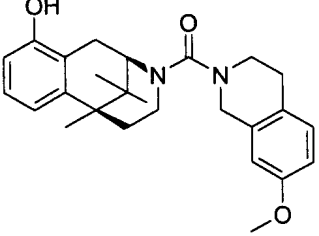
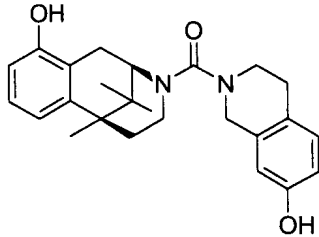
35	<p>(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-甲腈</p> 	F	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=368 [M+H]⁺</p>
36	<p>(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-甲腈</p> 	G	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=352 [M+H]⁺</p>
37	<p>(4-羥基-4-羥基甲基-哌啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=389 [M+H]⁺</p>
38	<p>雙-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=489 [M+H]⁺</p>

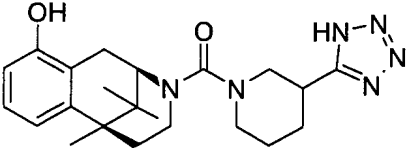
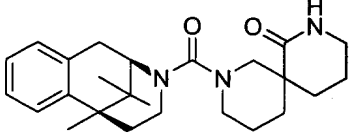
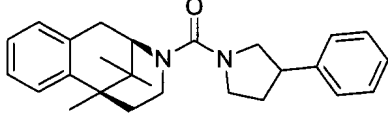
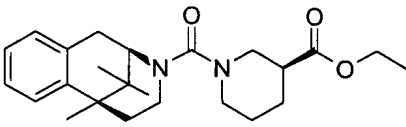
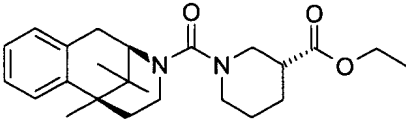
39	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-(2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基)-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=373 [M+H]⁺</p>
40	<p>(3-羥基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬-9-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=399 [M+H]⁺</p>
41	<p>1-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-哌啶-3-甲酸醯胺</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=386 [M+H]⁺</p>
42	<p>1-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-哌啶-3-甲酸苯基醯胺</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=462 [M+H]⁺</p>

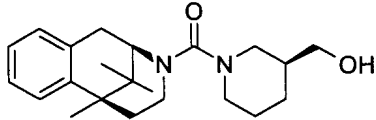
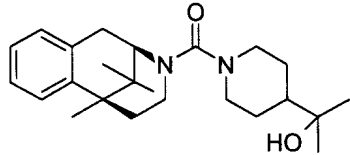
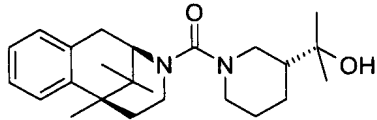
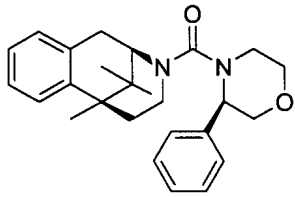
43	<p>8-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-2,8-二氮雜-螺[5.5]十一烷-1-酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=426 [M+H]⁺</p>
44	<p>(6-羥基-3,4-二氫-1<i>H</i>-異喹啉-2-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=407 [M+H]⁺</p>
45	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- (8-甲氧基-3,4-二氫-1<i>H</i>-異喹啉-2-基)-甲酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=421 [M+H]⁺</p>
46	<p>(8-羥基-3,4-二氫-1<i>H</i>-異喹啉-2-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	H	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=407 [M+H]⁺</p>

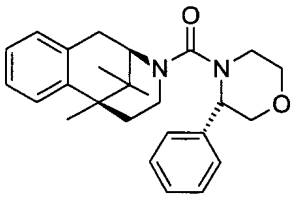
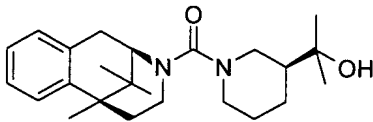
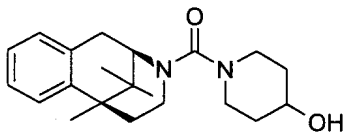
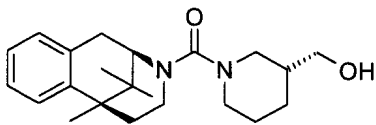
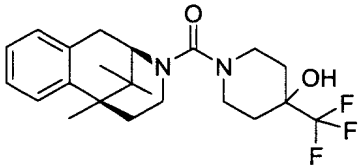
47	<p>(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-[(2R,6S)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=382 [M+H]⁺</p>
48	<p>[(2R,6S)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- (6-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-甲酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=405 [M+H]⁺</p>
49	<p>2,2,2-三氟-N-{1-[(2R,6S)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基}-乙醯胺</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=502 [M+H]⁺</p>
50	<p>1-[(2R,6S)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-哌啶-4-甲酸醯胺</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=386 [M+H]⁺</p>

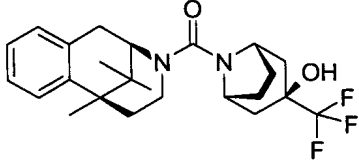
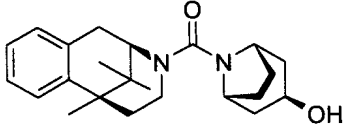
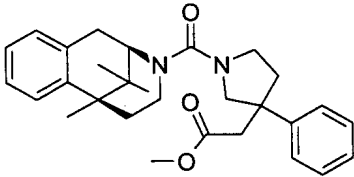
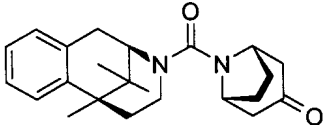
51	<p>(3-第三丁基-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=449 [M+H]⁺</p>
52	<p>[3-(1<i>H</i>-苯并咪唑-2-基)-哌啶-1-基]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=459 [M+H]⁺</p>
53	<p>(5-羥基-2,3-二氫-吡啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=393 [M+H]⁺</p>
54	<p>(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=357 [M+H]⁺</p>

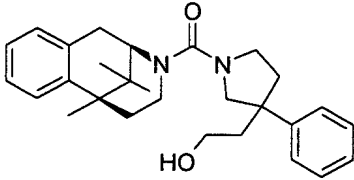
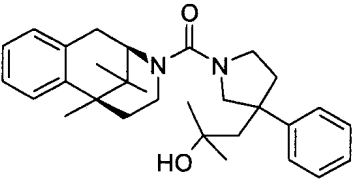
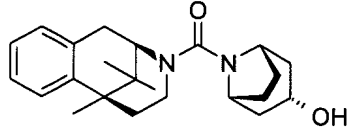
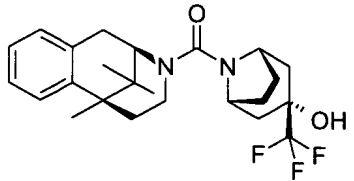
55	<p>7-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-2,7-二氮雜-螺[4.5]癸-1-酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=412 [M+H]⁺</p>
56	<p>(1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-1,2,3,4,5,6-六氫-1,5-亞甲基-吡啶并[1,2-<i>a</i>][1,5]二氮吡啶-8-酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=412 [M+H]⁺</p>
57	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- (7-甲氧基-3,4-二氫-1<i>H</i>-異喹啉-2-基)- 甲酮</p> 	B	<p>未測定， 直接提交 以製備實 例58</p>
58	<p>(7-羥基-3,4-二氫-1<i>H</i>-異喹啉-2-基)- [(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6- 四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- 甲酮</p> 	H	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=407 [M+H]⁺</p>

59	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-[3-(1<i>H</i>-四唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=411 [M+H]⁺</p>
60	<p>8-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-2,8-二氮雜-螺[5.5]十一烷-1-酮</p> 	B	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=410 [M+H]⁺</p>
61	<p>(3-苯基-吡咯啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=389 [M+H]⁺</p>
62	<p>(<i>S</i>)-1-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-哌啶-3-甲酸乙酯</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=399 [M+H]⁺</p>
63	<p>(<i>R</i>)-1-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-哌啶-3-甲酸乙酯</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=399 [M+H]⁺</p>

64	<p>[(<i>S</i>)-3-羥基甲基-哌啶-1-基]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p>  <p>或者，該化合物係藉由用於THF中之LiAlH₄還原實例62來獲得</p>	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=357 [M+H]⁺</p>
65	<p>[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-哌啶-1-基]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=385 [M+H]⁺</p>
66	<p>[(<i>R</i>)-3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-哌啶-1-基]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	I	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=385 [M+H]⁺</p>
67	<p>[(<i>R</i>)-3-苯基-嗎啉-4-基]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=405 [M+H]⁺</p>

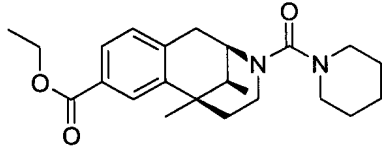
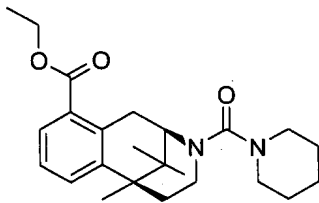
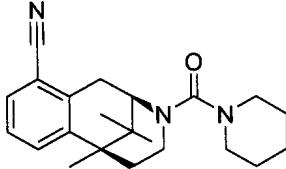
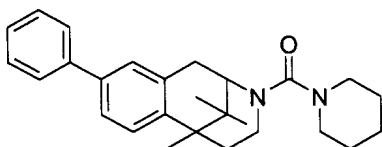
68	<p>[(<i>S</i>)-3-苯基-嗎啉-4-基]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=405 [M+H]⁺</p>
69	<p>[(<i>S</i>)-3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-哌啶-1-基]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	I	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=385 [M+H]⁺</p>
70	<p>(4-羥基-哌啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=343 [M+H]⁺</p>
71	<p>[(<i>R</i>)-3-羥基甲基-哌啶-1-基]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	J	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=357 [M+H]⁺</p>
72	<p>(4-羥基-4-三氟甲基-哌啶-1-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=411 [M+H]⁺</p>

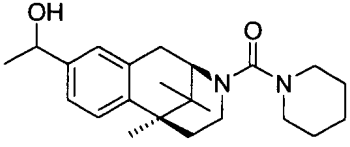
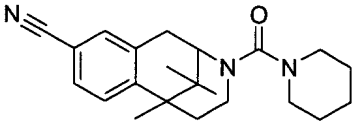
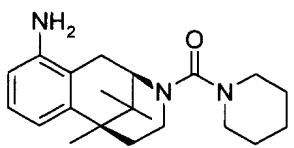
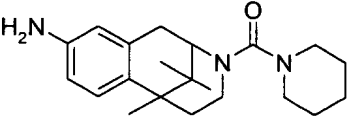
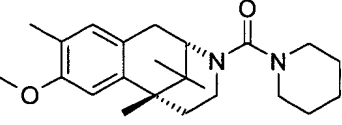
73	<p>(內-3-羥基-3-三氟甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=437 [M+H]⁺</p>
74	<p>(內-3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=369 [M+H]⁺</p>
75	<p>[3-苯基-1-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-吡咯啉-3-基]-乙酸甲酯</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=461 [M+H]⁺</p>
76	<p>8-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-羰基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=367 [M+H]⁺</p>

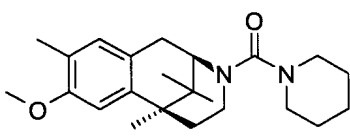
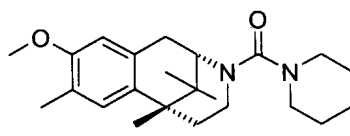
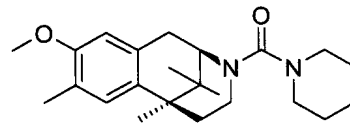
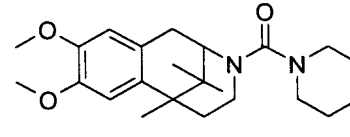
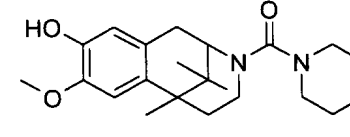
77	<p>[3-(2-羥基-乙基)-3-苯基-吡咯啉-1-基]- [(2R,6S)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫- 4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	J	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=433 [M+H]⁺</p>
78	<p>[3-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-苯基-吡咯啉- 1-基]-[(2R,6S)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四 氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]- 甲酮</p> 	I	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=461 [M+H]⁺</p>
79	<p>(外-3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)- [(2R,6S)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫- 4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	K	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=369 [M+H]⁺</p>
80	<p>(外-3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)- [(2R,6S)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫- 4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	C	<p>質譜 (ESI⁺): m/z=437 [M+H]⁺</p>

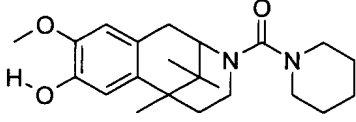
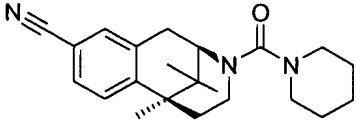
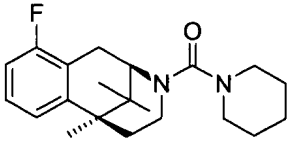
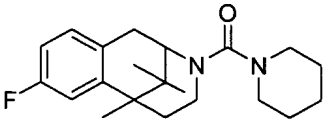
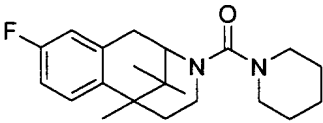
以下化合物亦類似於上述實例由各別多環架構化合物
(每一者之製備係描述於"起始化合物之製備"部分中)及哌

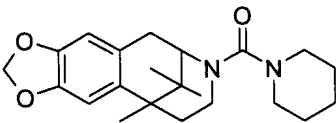
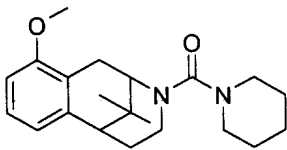
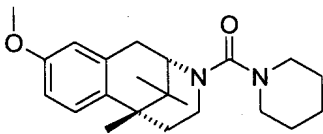
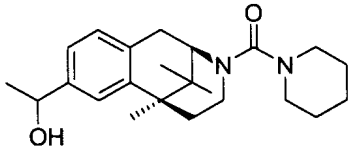
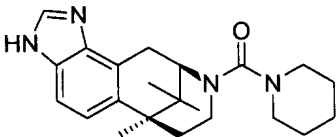
啉-1-羰基或其衍生物來製備：

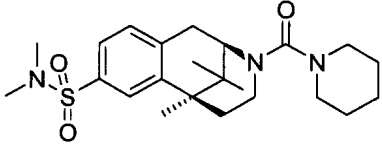
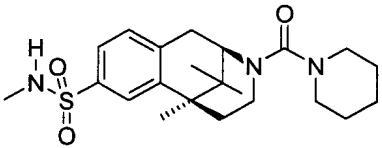
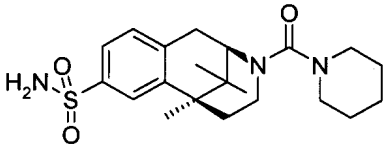
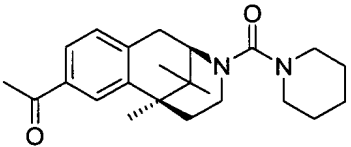
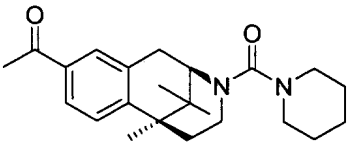
實例編號	化學名稱/結構/註釋	類似於何程序
81	<p>(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-3-(哌啉-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-甲酸乙酯</p> 	A
82	<p>(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啉-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-甲酸乙酯</p> 	A
83	<p>(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啉-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-10-甲腈</p> 	A
84	<p>哌啉-1-基-(6,11,11-三甲基-9-苯基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基)-甲酮</p> 	A

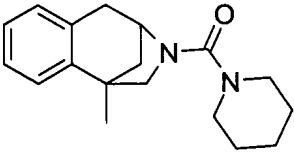
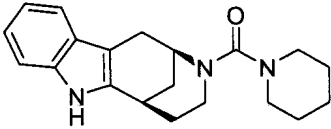
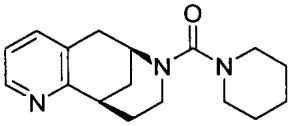
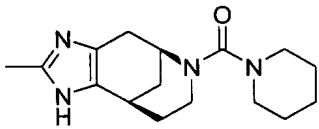
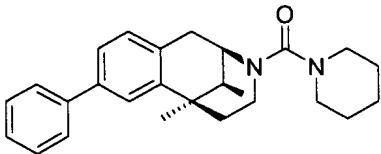
85	<p>[(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-9-(1-羥基-乙基)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	<p>程序A，隨後於室溫下用於EtOH中之NaBH₄來還原</p>
86	<p>6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-甲腈</p> 	A
87	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
88	<p>(9-胺基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
89	<p>[(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-8-甲氧基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

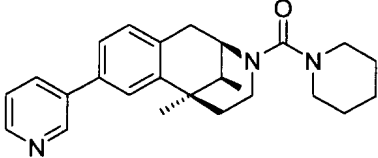
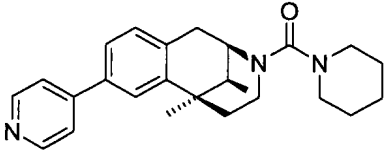
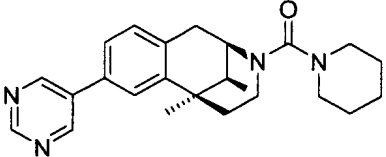
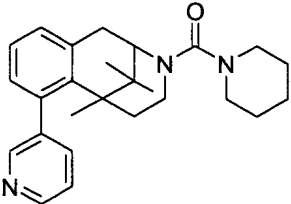
90	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-8-甲氧基-6,9,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
91	<p>[(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-9-甲氧基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
92	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-9-甲氧基-6,8,11,11-四甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
93	<p>(8,9-二甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
94	<p>(9-羥基-8-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

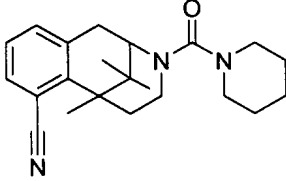
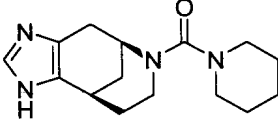
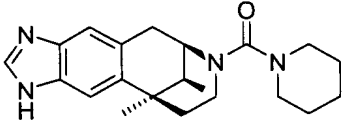
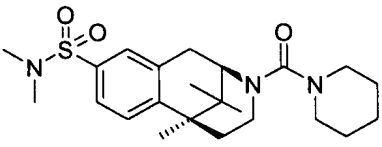
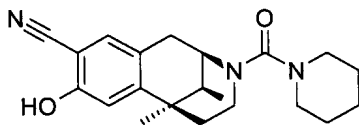
95	<p>(8-羥基-9-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
96	<p>(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-甲腈</p> 	A
97	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-氟-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
98	<p>(8-氟-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
99	<p>(9-氟-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

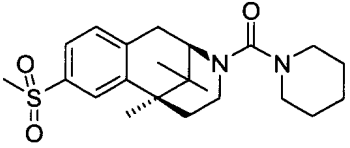
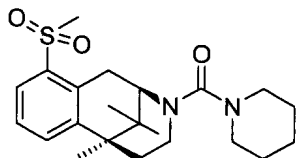
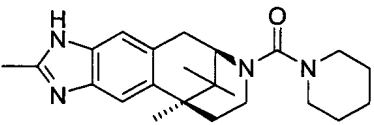
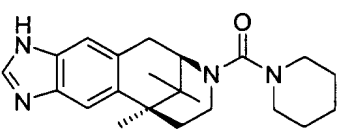
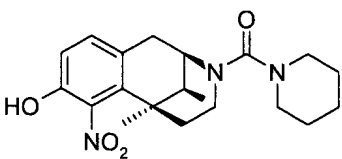
100	<p>(8,9-亞甲二氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
101	<p>(10-甲氧基-11,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
102	<p>[(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-9-甲氧基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
103	<p>[(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-8-(1-羥基-乙基)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	程序A，隨後於室溫下用於EtOH中之NaBH ₄ 來還原
104	<p>[(5<i>R</i>,9<i>S</i>)-4,5,6,7,8,9-六氫-9,12,12-三甲基-5,9-亞甲基-1H-咪唑并[5,4-<i>j</i>][3]苯并氮吡啶-6-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

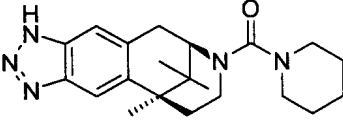
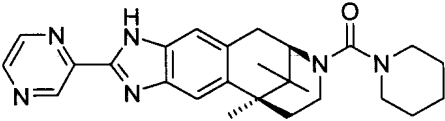
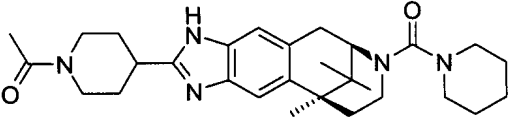
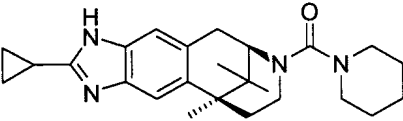
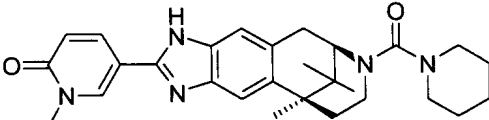
105	<p>(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-磺酸二甲基醯胺</p> 	A
106	<p>(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-磺酸甲基醯胺</p> 	A
107	<p>(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-磺酸醯胺</p> 	A
108	<p>1-[(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-8-基]-乙酮</p> 	A
109	<p>1-[(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-基]-乙酮</p> 	A

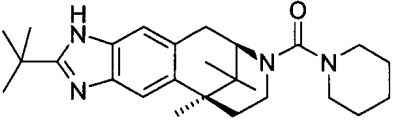
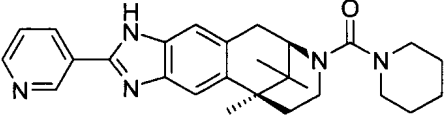
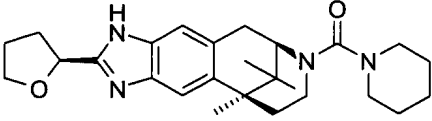
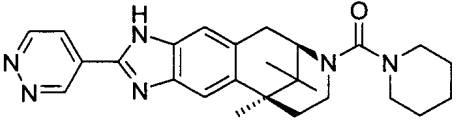
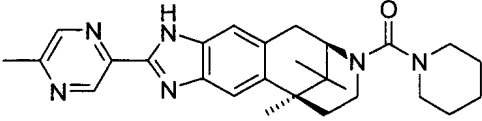
110	<p>(1-甲基-10-氮雜-三環[7.2.1.0*2,7*]十二碳-2,4,6-三烯-10-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
111	<p>(2,3,4,5,6,7-六氫-2,6-亞甲基-1H-氮吡并[5,4-b]吡啶-5-基)-哌啶-1-基-甲酮</p>  <p>(所示非對映異構體之外消旋混合物)</p>	A
112	<p>哌啶-1-基-(5,8,9,10-四氫-6H-6,10-亞甲基-吡啶并[3,2-d]氮吡-7-基)-甲酮</p>  <p>(所示非對映異構體之外消旋混合物)</p>	A
113	<p>(4-甲基-3,5,9-三氮雜-三環[6.3.1.0*2,6*]十二碳-2(6),4-二烯-9-基)-哌啶-1-基-甲酮</p>  <p>(所示非對映異構體之外消旋混合物)</p>	A
114	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-苯基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

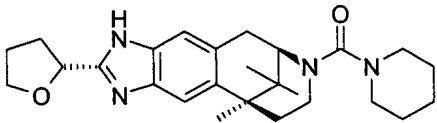
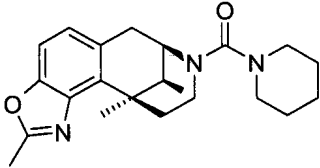
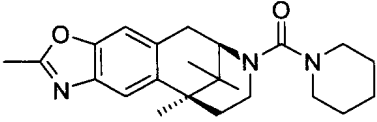
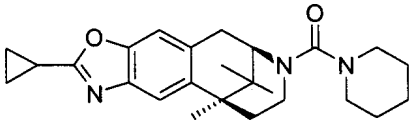
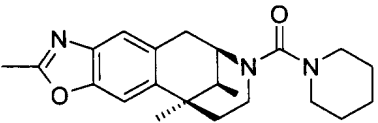
115	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-吡啶-3-基-1,2,5,6-四氢-4<i>H</i>-2,6-亚甲基-苯并[d]氮杂-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
116	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-吡啶-4-基-1,2,5,6-四氢-4<i>H</i>-2,6-亚甲基-苯并[d]氮杂-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
117	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-嘧啶-5-基-1,2,5,6-四氢-4<i>H</i>-2,6-亚甲基-苯并[d]氮杂-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
118	<p>哌啶-1-基-(6,11,11-三甲基-7-吡啶-3-基-1,2,5,6-四氢-4<i>H</i>-2,6-亚甲基-苯并[d]氮杂-3-基)-甲酮</p> 	A

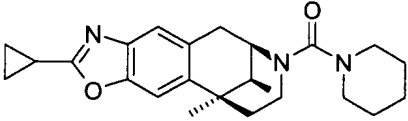
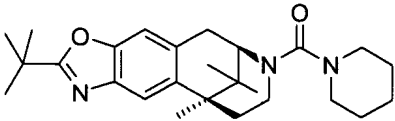
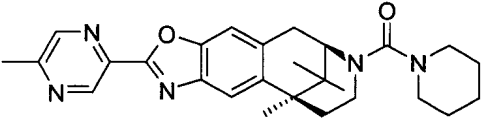
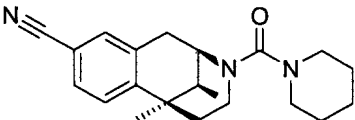
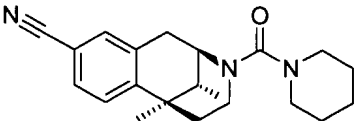
119	<p>6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-7-甲腈</p> 	A
120	<p>哌啶-1-基-(3,5,9-三氮雜-三環[6.3.1.0*2,6*]十二碳-2(6),4-二烯-9-基)-甲酮</p>  <p>(所示非對映異構體之外消旋混合物)</p>	A
121	<p>[(6<i>R</i>,10<i>R</i>,12<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12-二甲基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
122	<p>(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-磺酸二甲基醯胺</p> 	A
123	<p>(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-8-羥基-6,11-二甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-9-甲腈</p> 	A

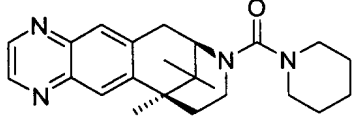
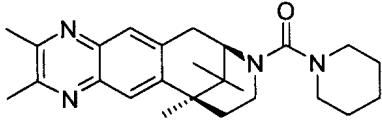
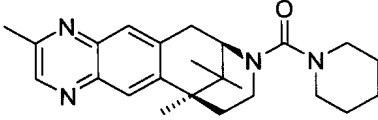
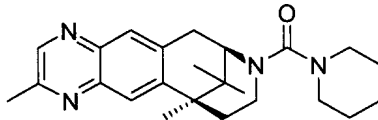
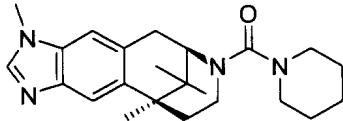
124	<p>[(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-8-甲磺酰基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
125	<p>[(2<i>S</i>,6<i>R</i>)-10-甲磺酰基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
126	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
127	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
128	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-8-羥基-6,11-二甲基-7-硝基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

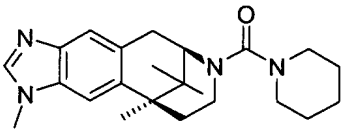
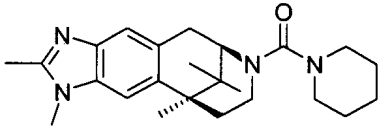
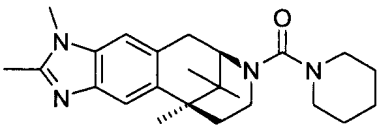
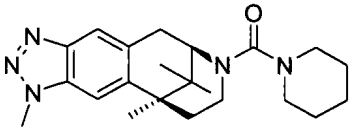
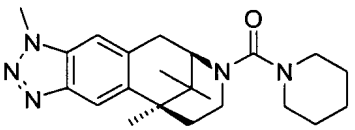
129	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-三唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
130	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-吡嗪-2-基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
131	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-2-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
132	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
133	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

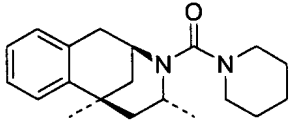
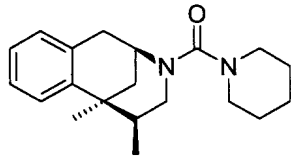
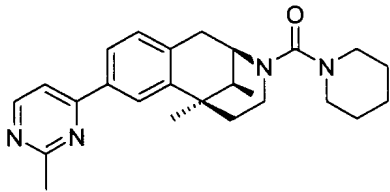
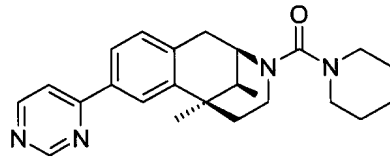
134	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-2-第三丁基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
135	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-吡啶-3-基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
136	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
137	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-噻嗪-4-基-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
138	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

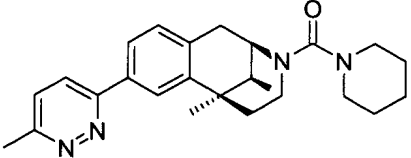
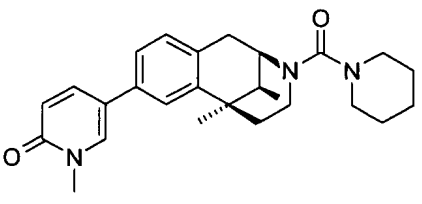
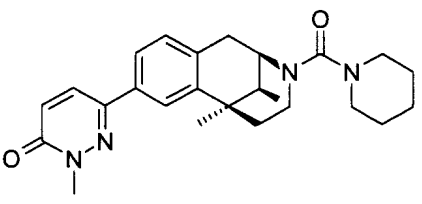
139	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(<i>R</i>)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-1<i>H</i>-咪唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
140	<p>[(7<i>R</i>,11<i>R</i>,12<i>S</i>)-6,7,8,9,10,11-六氫-2,11,12-三甲基-7,11-亞甲基-噁唑并[4,5-<i>h</i>][3]苯并氮吡-8-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
141	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
142	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
143	<p>[(6<i>R</i>,10<i>R</i>,12<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,10,12-三甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

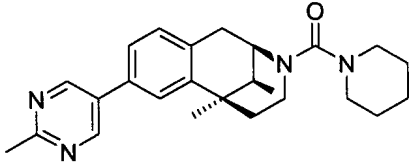
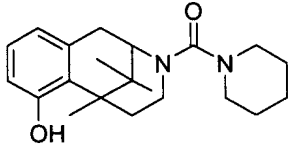
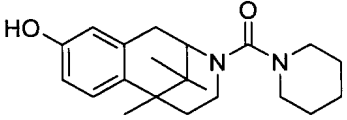
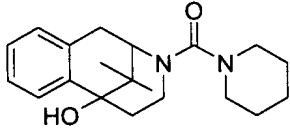
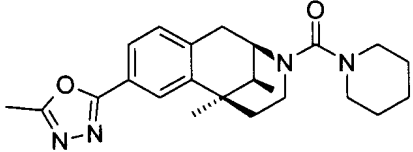
144	<p>[(6<i>R</i>,10<i>R</i>,12<i>S</i>)-2-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12-二甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
145	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-2-第三丁基-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
146	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
147	<p>(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-9-甲腈</p> 	A
148	<p>(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>R</i>)-6,11-二甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-9-甲腈</p> 	A

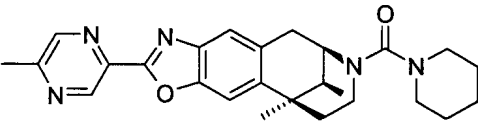
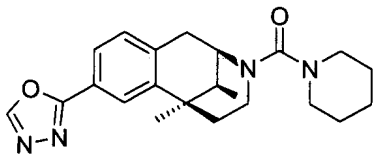
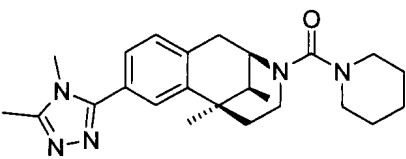
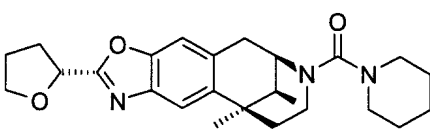
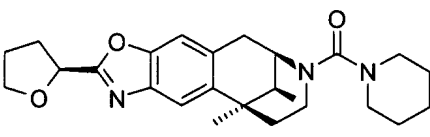
149	<p>[(7<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,7,8,9,10,11-六氫-11,13,13-三甲基-7,11-亞甲基-吡嗪并[2,3-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-8-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
150	<p>[(7<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,7,8,9,10,11-六氫-2,3,11,13,13-五甲基-7,11-亞甲基-吡嗪并[2,3-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-8-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
151	<p>[(7<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,7,8,9,10,11-六氫-3,11,13,13-四甲基-7,11-亞甲基-吡嗪并[2,3-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-8-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
152	<p>[(7<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,7,8,9,10,11-六氫-2,11,13,13-四甲基-7,11-亞甲基-吡嗪并[2,3-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-8-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
153	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-3,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-咪唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

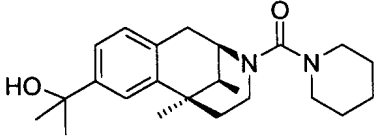
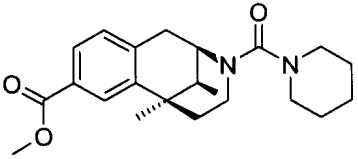
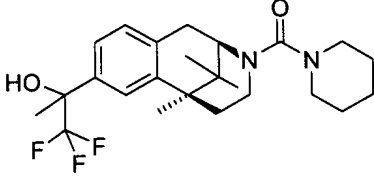
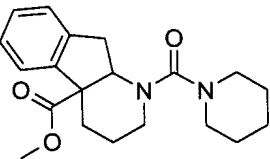
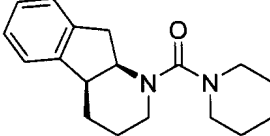
154	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-1,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-咪唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
155	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-1,2,10,12,12-五甲基-6,10-亞甲基-咪唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
156	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-2,3,10,12,12-五甲基-6,10-亞甲基-咪唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
157	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-1,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-三唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
158	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-3,10,12,12-四甲基-6,10-亞甲基-三唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

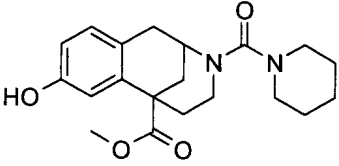
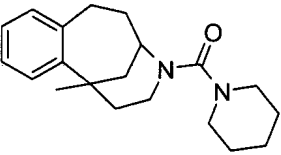
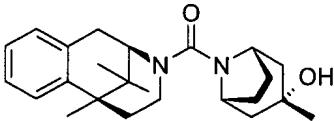
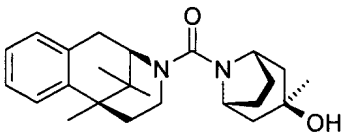
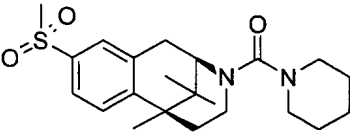
159	<p>(4,6-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p>  <p>(所示非對映異構體之外消旋混合物)</p>	A
160	<p>(5,6-二甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p>  <p>(所示非對映異構體之外消旋混合物)</p>	A
161	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-(2-甲基-嘓啶-4-基)-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
162	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-嘓啶-4-基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

163	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-(6-甲基-噻嗪-3-基)-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
164	<p>4-[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-8-基]-1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-2-酮</p> 	A
165	<p>5-[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-8-基]-1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-2-酮</p> 	A
166	<p>6-[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-8-基]-2-甲基-2<i>H</i>-噻嗪-3-酮</p> 	A

167	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-(2-甲基-嘓啶-5-基)-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
168	<p>(7-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
169	<p>(9-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
170	<p>(6-羥基-11,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
171	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

172	<p>[(6<i>R</i>,10<i>R</i>,12<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12-二甲基-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-6,10-亞甲基-噁唑并[5,4-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
173	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-8-[1,3,4]噁二唑-2-基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
174	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-8-(4,5-二甲基-4<i>H</i>-[1,2,4]三唑-3-基)-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[<i>d</i>]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
175	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(<i>R</i>)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
176	<p>[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-六氫-10,12,12-三甲基-2-[(<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基]-6,10-亞甲基-噁唑并[4,5-<i>i</i>][3]苯并氮吡啶-7-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

177	<p>[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-8-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6,11-二甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
178	<p>(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-二甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-8-甲酸甲酯</p> 	A
179	<p>哌啶-1-基-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-8-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-甲基-乙基)-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基]-甲酮</p> 	A
180	<p>1-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,9,9a-六氫-茚并[2,1-b]吡啶-4a-甲酸甲酯</p> 	A
181	<p>(2,3,4,4a,9,9a-六氫-茚并[2,1-b]吡啶-1-基)-哌啶-1-基-甲酮</p>  <p>(所示非對映異構體之外消旋混合物)</p>	A

182	<p>8-羥基-3-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫-1H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-6-甲酸甲酯</p> 	A
183	<p>(1-甲基-11-氮雜-三環[8.3.1.0*2,7*]十四碳-2,4,6-三烯-11-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
184	<p>(外-3-羥基-3-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮</p> 	C
185	<p>(內-3-羥基-3-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-甲酮</p> 	C
186	<p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-9-甲磺酰基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4<i>H</i>-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡-3-基]-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A

187	<p>(4-甲氧基-9-氮雜-三環[6.3.1.0*2,7*]十二碳-2,4,6-三烯-9-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
188	<p>(4-羥基-9-氮雜-三環[6.3.1.0*2,7*]十二碳-2,4,6-三烯-9-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
189	<p>(9-羥基-6,11,11-三甲基-1,2,5,6-四氫-4H-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-3-基)-哌啶-1-基-甲酮</p> 	A
190	<p>6,11,11-三甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-2,6-亞甲基-苯并[d]氮吡啶-9-甲酸乙酯</p> 	A

現將描述調配物之一些實例，其中術語"活性物質"表示一或多種根據本發明之化合物，包括其鹽。在與如先前所述之一種或其他活性物質之組合的任一者之情況下，術語"活性物質"亦包括其他活性物質。

實例 A

含有 100 mg 活性物質之錠劑

組成：

1個錠劑含有：

活性物質	100.0 mg
乳糖	80.0 mg
玉米澱粉	34.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮	4.0 mg
硬脂酸鎂	2.0 mg
	220.0 mg

製備方法：

將活性物質、乳糖及澱粉混合在一起且用聚乙烯吡咯啉酮水溶液均勻地潤濕。已篩選濕潤組合物(2.0 mm篩孔尺寸)且在托架型乾燥器中於50°C下乾燥後，再次對其篩選(1.5 mm篩孔尺寸)且添加潤滑劑。壓縮經加工之混合物以形成錠劑。

錠劑之重量：220 mg

直徑：10 mm，雙平面，兩面上皆有刻面且在一面上有凹痕。

實例B

含有150 mg活性物質之錠劑

組成：

1個錠劑含有：

活性物質	150.0 mg
粉末狀乳糖	89.0 mg
玉米澱粉	40.0 mg

膠狀二氧化矽	10.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮	10.0 mg
硬脂酸鎂	1.0 mg
	300.0 mg

製備：

將與乳糖、玉米澱粉及二氧化矽混合之活性物質用20%聚乙烯吡咯啉酮水溶液潤濕且使其通過具有1.5 mm之篩孔尺寸的篩。使於45°C下乾燥之顆粒再次通過同一篩且與規定量之硬脂酸鎂混合。自混合物壓製錠劑。

錠劑之重量：300 mg

小塊：10 mm，平坦

實例 C**含有150 mg活性物質之硬明膠膠囊****組成：**

1個膠囊含有：

活性物質	150.0 mg
玉米澱粉(乾)	約180.0 mg
乳糖(粉末狀)	約87.0 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg
	約420.0 mg

製備：

將活性物質與賦形劑混合，通過具有0.75 mm之篩孔尺寸的篩且使用合適之裝置均勻混合。將經加工之混合物填充於1號硬明膠膠囊中。

膠囊填充：約 320 mg

膠囊外殼：1號硬明膠膠囊。

實例 D

含有 150 mg 活性物質之栓劑

組成：

1個栓劑含有：

活性物質	150.0 mg
聚乙二醇 1500	550.0 mg
聚乙二醇 6000	460.0 mg
聚氧乙烯脫水山梨糖醇單硬脂酸酯	840.0 mg
	2,000.0 mg

製備：

在栓劑塊熔化後，使活性物質均勻分布於其中且將熔體傾入經冷卻之模具中。

實例 E

含有 10 mg 活性物質之安瓿

組成：

活性物質	10.0 mg
0.01 N 鹽酸	足量
雙蒸餾水	添加至 2.0 mL

製備：

將活性物質溶解於必需量之 0.01 N HCl 中，用食鹽使其等滲，無菌過濾且轉移至 2 mL 安瓿中。

實例 F

含有 50 mg 活性物質之安瓿

組成：

活性物質 50.0 mg

0.01 N 鹽酸足量

雙蒸餾水 添加至 10.0 mL

製備：

將活性物質溶解於必需量之 0.01 N HCl 中，用食鹽使其等滲，無菌過濾且轉移至 10 mL 安瓿中。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※)

※ 申請案號：98104360

※ 申請日：98.2.11

※IPC 分類

A61K	31/506	2006.01
A61K	31/501	2006.01
A61K	31/438	2006.01
A61K	31/498	2006.01
A61K	31/4985	2006.01
C07D	401/06	2006.01
C07D	471/04	2006.01

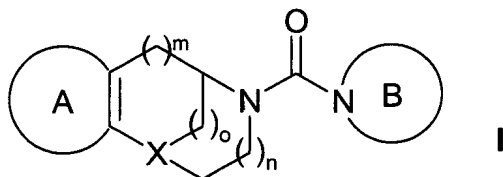
一、發明名稱：(中文/英文)

苯并嗎啡烷及相關架構化合物之脲衍生物，包含此等化合物之醫藥品及其用途

UREA DERIVATIVES OF BENZOMORPHANES AND RELATED
SCAFFOLDS, MEDICAMENTS CONTAINING SUCH COMPOUNDS
AND THEIR USE

二、中文發明摘要：

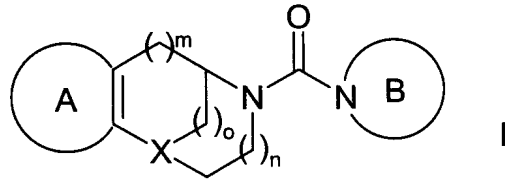
本發明係關於式I所定義之化合物



其中基團A、B、X、m、n及o如請求項1中所定義，該等化合物具有有用的藥理學活性。特定言之，該等化合物為11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1之抑制劑，因此適用於治療及預防可由抑制此酶而影響之疾病，諸如代謝疾病，尤其2型糖尿病、肥胖及血脂異常。

三、英文發明摘要：

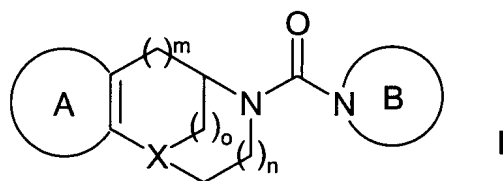
The present invention relates to compounds defined by formula I



wherein the groups A, B, X, m, n and o are defined as in claim 1, possessing valuable pharmacological activity. Particularly the compounds are inhibitors of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 1 and thus are suitable for treatment and prevention of diseases which can be influenced by inhibition of this enzyme, such as metabolic diseases, in particular diabetes type 2, obesity and dyslipidemia.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物



其中

X 表示 CH 或 N，

m、n、o 彼此獨立地表示 0、1 或 2，

其中包括橋基 $-(\text{CH}_2)_o-$ 之通式 I 之 C_{5+m+n} -氮雜環烯核心結構視情況經 1、2 或 2 個以上彼此獨立地選自由 R^{11} 及 R^{12} 組成之群的取代基取代，

A 表示苯環、吡啶環、吡咯環、咪喃環、噻吩環、噻嗪環、嘧啶環或吡嗪環，其中該等環各視情況經一或多個彼此獨立地選自 R^1 之取代基取代，且其中各該等環之 2 個相鄰 C 原子視情況經 R^2 及 R^3 取代；或

吡唑環、咪唑環、噁唑環、噻唑環、異噁唑環或異噻唑環，其中該等環各視情況經 R^1 取代；或視情況經 R^N 取代之 1,2,3-三唑環；且

B 表示 3 至 8 員單環、7 至 12 員螺環、6 至 12 員雙環或 9 至 15 員三環氮雜環烷-1-基，其為飽和或部分或完全不飽和，

其中 1 或 2 個 $-\text{CH}_2-$ 基團可經 $-\text{NR}^N-$ 置換，

其中 1 至 4 個 $-\text{CH}_2-$ 基團可彼此獨立地經 O、S、羧

基或磺醯基置換，

其中1或2個-CH=基團可經-N=置換，且

其中該氮雜環烷基可經一或多個彼此獨立地選自L¹之取代基取代，

其中該氮雜環烷基可經1或2個彼此獨立地選自L²之取代基取代，

其中該氮雜環烷基之2個相鄰C原子可經L³及L⁴取代，且

其中該氮雜環烷基之2個相鄰C原子可經L⁵及L⁶取代；

R^N 彼此獨立地表示氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、(雜)芳基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷基磺醯基、(雜)芳基羰基、(雜)芳基磺醯基，

其中各烷基、烯基及炔基可經氟單取代或多取代，且可經羥基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基亞磺醯基、C₁₋₄烷基磺醯基、胺基、C₁₋₄烷基胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₄烷基羰基胺基、氰基、羧基、C₁₋₄烷氧羰基、胺基羰基、C₁₋₄烷基胺基羰基、二-(C₁₋₄烷基)胺基羰基或(雜)芳基單取代，

R¹ 彼此獨立地表示氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、羥基、C₁₋₄烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基-羥基-C₁₋₂烷基、2,2,2-三氟-1-羥基-1-(三氟甲基)乙

基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫呋喃-4-基氧基、四氫呋喃基- C_{1-3} 烷氧基、四氫呋喃基- C_{1-3} 烷氧基、(雜)芳基、(雜)芳氧基、(雜)芳基- C_{1-3} 烷基、(雜)芳基- C_{1-3} 烷氧基、(雜)芳氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-羰基、(雜)芳基-羰基，

胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、二-(C_{1-4} 烷基)胺基、吡咯啉-1-基、2-側氧基(oxo)-吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、2-側氧基-哌啉-1-基、嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、2-側氧基-哌嗪-1-基、3-側氧基-哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} 烷基)-哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} 烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C_{3-6} 環烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} 烷氧羰基)-哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} 烷基磺醯基)-哌嗪-1-基、2-側氧基-4-(C_{1-4} 烷基)-哌嗪-1-基、3-側氧基-4-(C_{1-4} 烷基)-哌嗪-1-基，

C_{1-4} 烷基-羰基胺基、(雜)芳基-羰基胺基、(雜)芳基- C_{1-4} 烷基-羰基胺基、 C_{1-4} 烷氧基-羰基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-4} 烷基-胺基羰基胺基、二-(C_{1-4} 烷基)胺基羰基胺基、吡咯啉-1-基-羰基胺基、哌啉-1-基-羰基胺基、嗎啉-4-基-羰基胺基、哌嗪-1-基-羰基胺基、4-(C_{1-4} 烷基)-哌嗪-1-基-羰基胺基、 C_{1-4} 烷基-磺醯基胺基、胺基磺醯基胺基、

C₁₋₄烷基胺基-磺醯基胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-磺醯基胺基、吡咯啉-1-基-磺醯基胺基、哌啉-1-基-磺醯基胺基、嗎啉-4-基-磺醯基胺基、哌嗪-1-基-磺醯基胺基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-磺醯基胺基、(C₁₋₄烷氧基-羰基胺基)羰基胺基、(雜)芳基磺醯基胺基、(雜)芳基-C₁₋₄烷基-磺醯基胺基，

N-(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄烷基-羰基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-(雜)芳基羰基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-(雜)芳基-C₁₋₄烷基-羰基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄烷氧基-羰基胺基、N-(胺基羰基)-C₁₋₄烷基胺基、N-(C₁₋₄烷基-胺基羰基)-C₁₋₄烷基胺基、N-[二-(C₁₋₄烷基)胺基羰基]-C₁₋₄烷基胺基，

N-(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄烷基-磺醯基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-(雜)芳基磺醯基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-(雜)芳基-C₁₋₄烷基-磺醯基胺基，

側氧基-咪唑啉-1-基、2,4-二側氧基-咪唑啉-1-基、2,5-二側氧基-咪唑啉-1-基、2-側氧基-六氫嘧啶-1-基，其中上述基團之位置3的氮原子視情況經甲基或乙基取代，

(羥基亞胺基)胺基甲基、(C₁₋₃烷氧基亞胺基)胺基甲基、羰基、C₁₋₄烷氧基-羰基、胺基羰基、C₁₋₄烷基-胺基羰基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基羰基、吡咯啉-1-基-羰基、哌啉-1-基-羰基、嗎啉-4-基-羰

基、哌嗪-1-基-羰基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-羰基，

羰基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-羰基-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基，胺基羰基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-胺基羰基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基羰基-C₁₋₄烷基、吡咯啉-1-基-羰基-C₁₋₄烷基、哌啉-1-基-羰基-C₁₋₄烷基、嗎啉-4-基-羰基-C₁₋₄烷基、哌嗪-1-基-羰基-C₁₋₄烷基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-羰基-C₁₋₄烷基，

羰基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-羰基-C₁₋₄烷氧基、氰基-C₁₋₄烷氧基、胺基羰基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基-胺基羰基-C₁₋₄烷氧基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基羰基-C₁₋₄烷氧基、吡咯啉-1-基-羰基-C₁₋₄烷氧基、哌啉-1-基-羰基-C₁₋₄烷氧基、嗎啉-4-基-羰基-C₁₋₄烷氧基、哌嗪-1-基-羰基-C₁₋₄烷氧基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-羰基-C₁₋₄烷氧基，

羥基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基-C₁₋₄烷基、吡咯啉-1-基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基羰基-胺基-C₁₋₄烷基、N-(C₁₋₄烷基)-C₁₋₄烷基羰基-胺基-C₁₋₄烷基、2-側氧基-吡咯啉-1-基-C₁₋₄烷基、哌啉-1-基-C₁₋₄烷基、2-側氧基-哌啉-1-基-C₁₋₄烷基、嗎啉-4-基-C₁₋₄烷基、3-側氧基-嗎啉-4-基-C₁₋₄烷基、哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基、2-側氧基-哌

嗪-1-基-C₁₋₄烷基、3-側氧基-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基、2-側氧基-4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基、3-側氧基-4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷基，

羥基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基亞磺醯基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基磺醯基-C₁₋₄烷氧基、胺基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基-C₁₋₄烷氧基、二-(C₁₋₄烷基)-胺基-C₁₋₄烷氧基、吡咯啉-1-基-C₁₋₄烷氧基、2-側氧基-吡咯啉-1-基-C₁₋₄烷氧基、哌啉-1-基-C₁₋₄烷氧基、2-側氧基-哌啉-1-基-C₁₋₄烷氧基、嗎啉-4-基-C₁₋₄烷氧基、3-側氧基-嗎啉-4-基-C₁₋₄烷氧基、哌嗪-1-基-C₁₋₄烷氧基、2-側氧基-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷氧基、3-側氧基-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷氧基、4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷氧基、2-側氧基-4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷氧基、3-側氧基-4-(C₁₋₄烷基)-哌嗪-1-基-C₁₋₄烷氧基，

C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基亞磺醯基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷基磺醯氧基、(雜)芳基磺醯基、(雜)芳基磺醯氧基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、C₃₋₆環烷基硫基、C₃₋₆環烷基亞磺醯基、C₃₋₆環烷基磺醯基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基硫基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基亞磺醯基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基磺醯基，

胺基磺醯基、 C_{1-4} 烷基-胺基磺醯基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)-胺基磺醯基、吡咯啉-1-基-磺醯基、哌啉-1-基-磺醯基、嗎啉-4-基-磺醯基、哌嗪-1-基-磺醯基或4- $(C_{1-4}$ 烷基)-哌嗪-1-基-磺醯基，

其中上述飽和雜環及環烷基環視情況經一或兩個彼此獨立地選自氟、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基或羥基之基團取代，

R^2 、 R^3 彼此連接形成亞甲二氧基、伸乙二氧基或 C_{3-5} 伸烷基橋基，其可經甲基單取代或雙取代，且其可經單氟化或多氟化；或

R^2 、 R^3 與其所連接之碳原子組合形成苯環、吡啶環、嘧啶環、吡嗪環、噻嗪環、吡咯環、咪喃環、噻吩環、吡唑環、咪唑環、三唑環、噁唑環、噻唑環、異噁唑環或異噻唑環，其中該等環各可經一或多個彼此獨立地選自 R^P 之取代基取代；

R^P 表示鹵素、 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{4-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{3-6} 環烷基、吡啶基、1- $(C_{1-3}$ 烷基)-吡啶基、1- $(C_{1-3}$ 烷基羰基)-吡啶基、吡咯啉基、1- $(C_{1-3}$ 烷基)-吡咯啉基、1- $(C_{1-3}$ 烷基羰基)-吡咯啉基、哌啶基、1- $(C_{1-3}$ 烷基)-哌啶基、1- $(C_{1-3}$ 烷基羰基)-哌啶基、四氫咪喃基、四氫哌喃基、二氟甲基、三氟甲基、氟基、硝基、胺基、 C_{1-3}

烷基胺基、二-(C₁₋₃烷基)胺基、C₁₋₃烷基羰基胺基、甲基磺醯基胺基、羧基、C₁₋₄烷氧羰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基胺基羰基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、胺基磺醯基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、羥基、C₁₋₃烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、苯基，或

吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基，其中在此等基團之任一者中1或2個CH視情況經N原子置換，或

1,2-二氫-2-側氧基-吡啶基、1,4-二氫-4-側氧基-吡啶基、2,3-二氫-3-側氧基-噻嗪基、1,2,3,6-四氫-3,6-二側氧基-噻嗪基、1,2-二氫-2-側氧基-嘧啶基、3,4-二氫-4-側氧基-嘧啶基、1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-嘧啶基、1,2-二氫-2-側氧基-吡嗪基，

其中上述芳族或雜芳族基團各視情況經一或兩個獨立地選自氟、氯、C₁₋₃烷基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺基、羧基、C₁₋₄烷氧羰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基胺基羰基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、羥基、C₁₋₃烷氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之基團取代，

R¹⁰

彼此獨立地表示鹵素、C₁₋₃烷基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、硝基、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-(C₁₋₃烷基)胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基胺

基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、胺基羰基、 C_{1-3} 烷基胺基羰基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)-胺基羰基、胺基磺醯基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、羥基、 C_{1-3} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基，或苯基，視情況經1或2個彼此獨立地選自氟、甲基、甲氧基、氰基或羥基之取代基取代，

R^{11} 彼此獨立地表示氟、 C_{1-4} 烷基、(雜)芳基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基-羰基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)-胺基羰基、羥基- C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-4} 烷基，

R^{12} 彼此獨立地表示氟或 C_{1-4} 烷基，且

L^1 彼此獨立地表示鹵素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基或氰基；

L^2 彼此獨立地表示氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、四氫呋喃-3-基-氧基、四氫吡喃-3-基-氧基、四氫吡喃-4-基-氧基、四氫呋喃基- C_{1-3} 烷氧基、四氫吡喃基- C_{1-3} 烷氧基、(雜)芳基、(雜)芳氧基，或

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基，其中各基團中一個 CH_2 基團可經羰基或磺醯基置換，其中各基團可經單氟化或多氟化，且其中各基團可另外經以下基團取代：

羥基、氟、 C_{1-3} 烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)-胺基、吡咯啉-1-基、2-側

氧基-吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、2-側氧基-哌啉-1-基、嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、2-側氧基-哌嗪-1-基、3-側氧基-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、2-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、3-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、羧基、C₁₋₃烷基氧基-羰基、氰基、胺基羰基、C₁₋₃烷基-胺基羰基、二-(C₁₋₃烷基)-胺基羰基、吡咯啉-1-基-羰基、哌啉-1-基-羰基、嗎啉-4-基-羰基、哌嗪-1-基-羰基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-羰基、C₁₋₃烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、C₁₋₃烷基硫基、C₁₋₃烷基亞磺醯基、C₁₋₃-烷基磺醯基、C₃₋₆環烷基、(雜)芳基或(雜)芳氧基；

胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-(C₁₋₃烷基)胺基、吡咯啉-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、2-側氧基-哌啉-1-基、嗎啉-4-基、3-側氧基-嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、2-側氧基-哌嗪-1-基、3-側氧基-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₃₋₆環烷基羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基氧羰基)-哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基磺醯基)-哌嗪-1-基、2-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基、3-側氧基-4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基，
 C₁₋₄烷基-羰基胺基、(雜)芳基-羰基胺基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基-羰基胺基、C₁₋₃烷基氧基-羰基胺基、

胺基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基-胺基羰基胺基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)胺基羰基胺基、吡咯啉-1-基-羰基胺基、哌啉-1-基-羰基胺基、嗎啉-4-基-羰基胺基、哌嗪-1-基-羰基胺基、4- $(C_{1-3}$ 烷基)-哌嗪-1-基-羰基胺基、 C_{1-3} 烷基-磺醯基胺基、胺基磺醯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基-磺醯基胺基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)胺基-磺醯基胺基、吡咯啉-1-基-磺醯基胺基、哌啉-1-基-磺醯基胺基、嗎啉-4-基-磺醯基胺基、哌嗪-1-基-磺醯基胺基、4- $(C_{1-3}$ 烷基)-哌嗪-1-基-磺醯基胺基、 $(C_{1-3}$ 烷氧基-羰基胺基)羰基胺基、(雜)芳基磺醯基胺基、(雜)芳基- C_{1-3} 烷基-磺醯基胺基，

N- $(C_{1-3}$ 烷基)- C_{1-3} 烷基-羰基胺基、N- $(C_{1-3}$ 烷基)-(雜)芳基羰基胺基、N- $(C_{1-3}$ 烷基)-(雜)芳基- C_{1-3} 烷基-羰基胺基、N- $(C_{1-3}$ 烷基)- C_{1-3} 烷氧基-羰基胺基、N-(胺基羰基)- C_{1-3} 烷基胺基、N- $(C_{1-3}$ 烷基-胺基羰基)- C_{1-3} 烷基胺基、N-[二- $(C_{1-3}$ 烷基)胺基羰基]- C_{1-3} 烷基胺基，

N- $(C_{1-3}$ 烷基)- C_{1-3} 烷基-磺醯基胺基、N- $(C_{1-3}$ 烷基)-(雜)芳基磺醯基胺基，N- $(C_{1-3}$ 烷基)-(雜)芳基- C_{1-3} 烷基-磺醯基胺基，

羧基、 C_{1-3} 烷氧基-羰基、胺基羰基、 C_{1-3} 烷基-胺基羰基、二- $(C_{1-3}$ 烷基)-胺基羰基、吡咯啉-1-基-羰基、哌啉-1-基-羰基、嗎啉-4-基-羰基、哌

嗪-1-基-羰基、4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-羰基、
 (雜)芳基胺基羰基、N-(C₁₋₃烷基)-(雜)芳基胺基
 羰基、(雜)芳基-C₁₋₃烷基胺基羰基、N-(C₁₋₃烷
 基)-(雜)芳基-C₁₋₃烷基胺基羰基，
 C₁₋₃烷基硫基、C₁₋₃烷基亞磺基、(雜)芳基磺基、
 三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺基，
 胺基磺基、C₁₋₃烷基-胺基磺基、二-(C₁₋₃烷
 基)-胺基磺基、吡咯啉-1-基-磺基、哌啶-1-
 基-磺基、嗎啉-4-基-磺基、哌嗪-1-基-磺基、
 4-(C₁₋₃烷基)-哌嗪-1-基-磺基，
 其中上述飽和雜環及環烷基環視情況經一或兩個
 選自氟、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃
 烷基或羥基之基團取代，且

L³及L⁴彼此連接，且

L⁵及L⁶彼此連接，彼此獨立地且在各情況下連同所連接
 之2個相鄰C原子一起形成芳基或雜芳基，其與環狀基團
 B稠合，該芳基或雜芳基視情況經1、2或3個相同或不同
 R¹⁰取代，

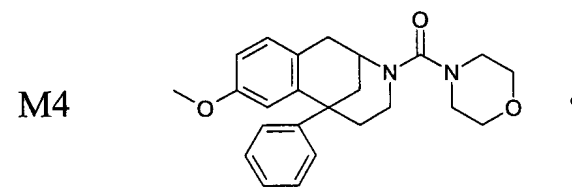
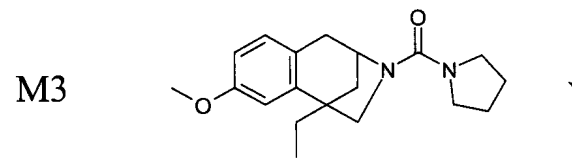
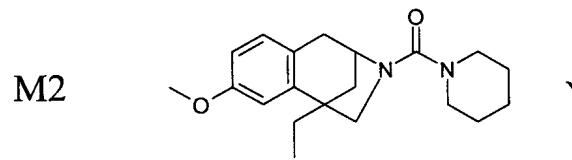
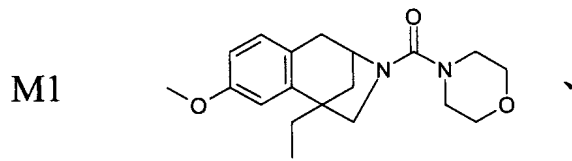
其中芳基意謂苯基或萘基，雜芳基意謂吡咯基、呋喃
 基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩
 基、喹啉基、異喹啉基，或吡咯基、呋喃基、噻吩基、
 吡啶基(其中在該吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基中1
 或2個CH基團各經N置換)，或吡嗪基、苯并呋喃基、苯
 并噻吩基、喹啉基、異喹啉基(其中在該吡嗪基、苯并呋

喃基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基中1至3個CH基團各經N置換)，或四唑基，

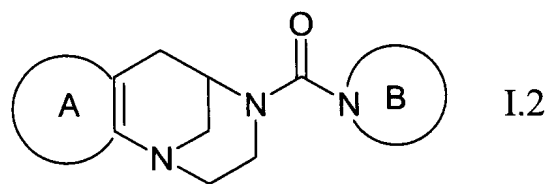
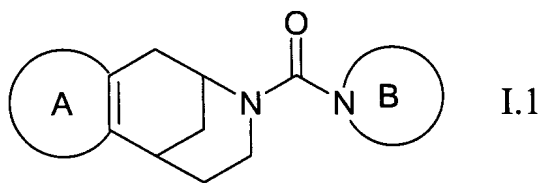
其中上述(雜)芳基為如上文所定義之芳基，或如上文所定義之雜芳基，或選自由以下組成之群的環：1,2-二氫-2-側氧基-吡啶基、1,4-二氫-4-側氧基-吡啶基、2,3-二氫-3-側氧基-噻嗪基、1,2,3,6-四氫-3,6-二側氧基-噻嗪基、1,2-二氫-2-側氧基-嘧啶基、3,4-二氫-4-側氧基-嘧啶基、1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-嘧啶基、1,2-二氫-2-側氧基-吡嗪基、1,2,3,4-四氫-2,3-二側氧基-吡嗪基、2,3-二氫-2-側氧基-吡啶基、2,3-二氫-2-側氧基-吡嗪基、2,3-二氫-2-側氧基-1*H*-苯并咪唑基、2,3-二氫-2-側氧基-苯并噁唑基、1,2-二氫-2-側氧基-喹啉基、1,4-二氫-4-側氧基-喹啉基、1,2-二氫-1-側氧基-異喹啉基、1,4-二氫-4-側氧基-吡啶基(cinnoliny)l、1,2-二氫-2-側氧基-喹啉基、1,4-二氫-4-側氧基-喹啉基、1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-喹啉基、1,2-二氫-2-側氧基-喹啉基、1,2,3,4-四氫-3-側氧基-喹啉基、1,2,3,4-四氫-2,3-二側氧基-喹啉基、1,2-二氫-1-側氧基-酞嗪基、1,2,3,4-四氫-1,4-二側氧基-酞嗪基、吡嗪基(chromanyl)、香豆素基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己二烯基(dioxinyl)及3,4-二氫-3-側氧基-2*H*-苯并[1,4]噁嗪基，其中該等環各視情況經1、2或3個彼此獨立地選自R¹⁰之取代基取代，

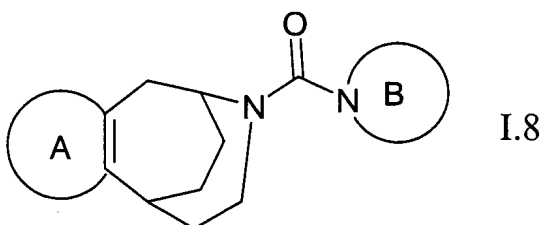
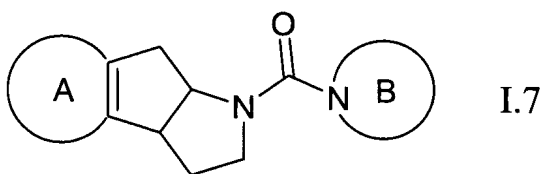
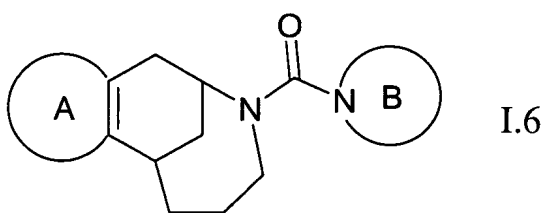
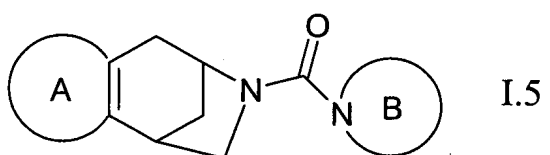
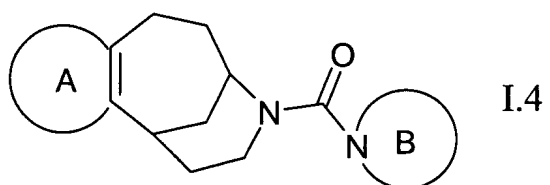
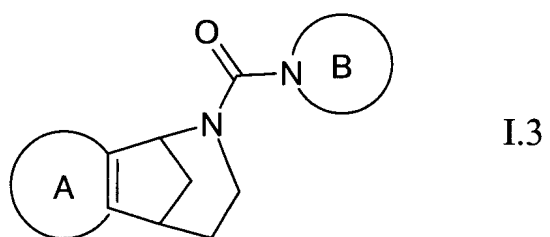
其中上述烷基或伸烷基部分各可為分支鏈或非分支鏈，其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽，

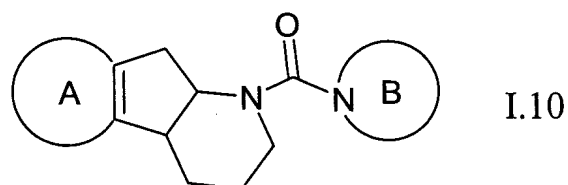
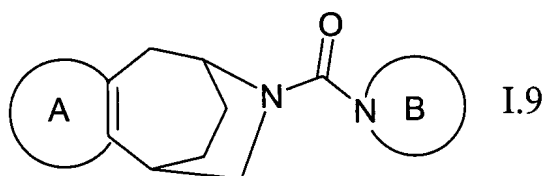
其中排除以下化合物(M1)至(M4) ,



2. 如請求項1之化合物，其特徵在於通式係選自式I.1至I.10
中之一或多者：







其中包括橋基 $-(\text{CH}_2)_o-$ 之通式 I.1 至 I.10 之 C_{5+m+n} -氮雜環烯核心結構視情況經 1、2 或 2 個以上彼此獨立地選自由 R^{11} 及 R^{12} 組成之群的取代基取代，且

其中環 A 與 B 及 m 、 n 、 o 、 R^{11} 、 R^{12} 如請求項 1 中所定義，其互變異構體、其立體異構體、其混合物及其鹽，其中排除如請求項 1 中所定義之化合物 (M1)、(M2)、(M3) 及 (M4)。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中該含氮環 B 表示吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、氮雜環庚烷(azepan)-1-基、氮雜環辛烷(azocan)-1-基，

吡啶-1-基，其中一個 $-\text{CH}_2-$ 基團經 O、S、 NR^N 、羰基或磺醯基置換，或

吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、氮雜環庚烷-1-基、氮雜環辛烷-1-基，可為部分或完全不飽和，其中一或兩個 $-\text{CH}_2-$ 基團彼此獨立地經 O、S、羰基或磺醯基置換，且其中一個 $-\text{CH}_2-$ 基團可經 $-\text{NR}^N$ -置換，

氮雜-雙環庚-N-基、氮雜-雙環辛-N-基、氮雜-雙環壬-N-

基、氮雜-雙環癸-N-基、雙環十一烷-N-基、雙環十二烷-N-基，各可為部分不飽和，其每一者中一或兩個-CH₂-基團可彼此獨立地經O、S、-NR^N-、羰基或磺醯基置換，且其每一者中一個-CH=基團可經-N=置換，

氮雜-三環壬-N-基、氮雜-三環癸-N-基、氮雜-三環十一烷-N-基、氮雜-三環十二烷-N-基、氮雜-三環十三烷-N-基、氮雜-三環十四烷-N-基，其每一者中一或兩個-CH₂-基團可彼此獨立地經O、S、NR^N、羰基或磺醯基置換，且其每一者中一個-CH=基團可經-N=置換，

其中以上環B各可經一或多個彼此獨立地選自L¹之取代基取代，

其中以上環B各可經1或2個彼此獨立地選自L²之取代基取代，

其中以上各環B之2個相鄰C原子可經L³及L⁴取代，且

其中以上各環B之2個相鄰C原子可經L⁵及L⁶取代；

其中R^N、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、L⁶如請求項1中所定義。

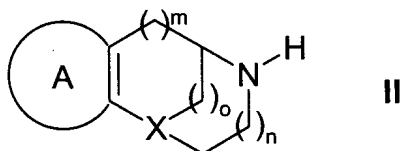
4. 如請求項1或2之化合物，其中該環A表示苯環、吡啶環、吡咯環、呋喃環、噻吩環、噻嗪環、嘓啶環或吡嗪環，其中該等環各視情況經一或多個彼此獨立地選自R¹之取代基取代，且其中各該等環之2個相鄰C原子視情況經R²及R³取代；或

吡唑環、噁唑環、噻唑環或咪唑環，各視情況經R¹取代；其中R¹、R²及R³如請求項1中所定義。

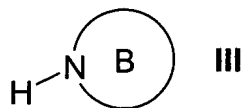
5. 一種如請求項1至4中任一項之化合物與無機或有機酸或

鹼形成的生理學上可接受之鹽。

6. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1至4中任一項之化合物或如請求項5之生理學上可接受之鹽視情況與一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
7. 如請求項1或2之化合物，包括請求項1中不主張之化合物，用於治療或預防可由抑制11 β -羥基類固醇脫氫酶(hydroxysteroid dehydrogenase, HSD)1而影響之疾病或病狀，諸如代謝障礙。
8. 如請求項5之生理學上可接受之鹽，包括請求項1中不主張之化合物，用於治療或預防可由抑制11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1而影響之疾病或病狀，諸如代謝障礙。
9. 至少一種如請求項1至4中任一項之化合物或如請求項5之生理學上可接受之鹽、包括請求項1中不主張之化合物的用途，其用於製備適合治療或預防可由抑制11 β -羥基類固醇脫氫酶(HSD)1而影響之疾病或病狀(諸如代謝障礙)的醫藥組合物。
10. 一種製備如請求項1至4中任一項之通式I化合物或如請求項5之生理學上可接受之鹽的方法，其特徵在於使通式II之胺

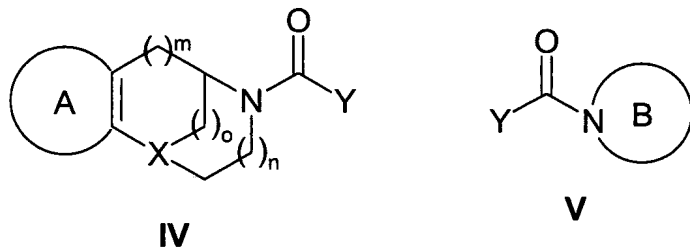


其中基團A、X、m、n及o如請求項1中所定義，
或通式III之胺



其中B如請求項1中所定義，

與碳酸衍生物Y-CO-Y反應，產生通式IV或V之化合物作為中間物



其視情況分離且視情況純化，

及使該式IV或V之中間物與另一式III或II之胺反應以得到式I化合物，

其中Y為離去基，尤其表示氟、氯、溴、氰基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯氧基、C₂₋₄炔氧基、部分或完全氟化之C₂₋₁₀烷氧基、氧基芳基并三唑、氧基雜芳基并三唑、雜芳-N-基、3-甲基-咪唑-1-基、丁二醯基-N-氧基、二-(C₁₋₄烷基)胺基羰氧基、吡咯基羰氧基、哌啶基羰氧基、嗎啉基羰氧基、芳氧基或雜芳氧基，

其中以上基團之定義中所提及之烷基、烯基及炔基單獨或作為另一基團之部分可經一或多個彼此獨立地選自氟、氯、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基之取代基取代，

其中以上基團之定義中所提及之芳基單獨或作為另一基團之部分表示苯基或萘基，且以上基團之定義

中所提及之雜芳基單獨或作為另一基團之部分表示吡啶基、嘧啶基、三嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基，其中該芳基與該雜芳基兩者視情況經一或多個彼此獨立地選自氟、氯、溴、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、硝基、氰基及二-(C₁₋₃烷基)胺基之取代基取代，

其中Y-CO-Y中之兩個Y可相同或不同，

其中在第一個Y經兩個胺之一置換後，第二個待置換之Y亦可轉化為更具反應性之Y，

視情況在有機鹼或另一添加劑存在下；

必要時，上述反應中所用之任何保護基同時或相繼裂解；

需要時，將由此獲得之通式I化合物解析為其立體異構體；

需要時，將由此獲得之通式I化合物轉化為其鹽，對於醫藥用途，尤其轉化為其生理學上可接受之鹽。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

