



(21) 申請案號：106101286

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 13 日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30) 優先權：2016/01/15 美國

62/279,037

(71) 申請人：美商輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72) 發明人：查佩 湯瑪斯 艾倫 CHAPPIE, THOMAS ALLEN (US)；漢德森 傑克林 路易斯 HENDERSON, JACLYN LOUISE (GB)；楊 喬瑟夫 麥可 YOUNG, JOSEPH MICHAEL (US)；威格 崔維斯 T WAGER, TRAVIS T. (US)；柯爾摩斯 貝瑟尼 林 KORMOS, BETHANY LYN (US)；派提爾 納迪尼 查圖巴哈 PATEL, NANDINI CHATURBHAI (US)；席亞波拉 希夢 SCIABOLA, SIMONE (US)；土托 賈米森 布里斯 TUTTLE, JAMISON BRYCE (US)；維哈斯特 派崔克 羅伯特 VERHOEST, PATRICK ROBERT (US)；圖克 喬瑟夫 瓦特 TUCKER, JOSEPH WALTER (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 2005/0137186A1

WO 2008/009125A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 208 頁

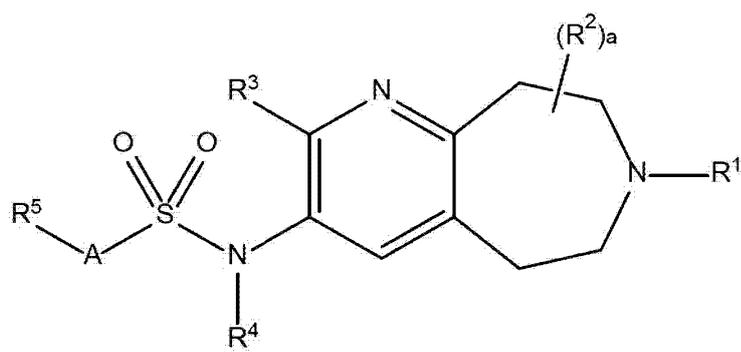
(54) 名稱

6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋多巴胺 D3 配體

6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-PYRIDO[2,3-D]AZEPINE DOPAMINE D3 LIGANDS

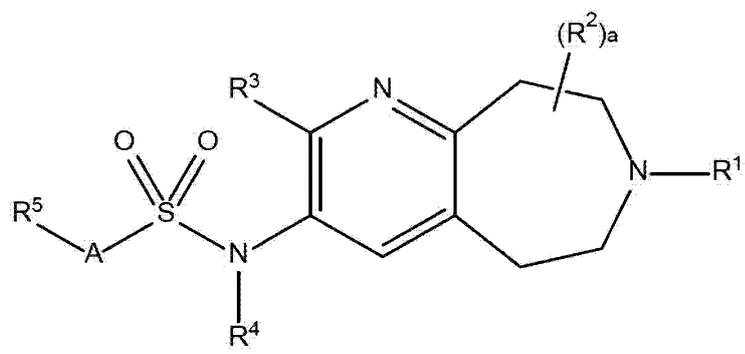
(57) 摘要

本發明提供式 I 化合物：



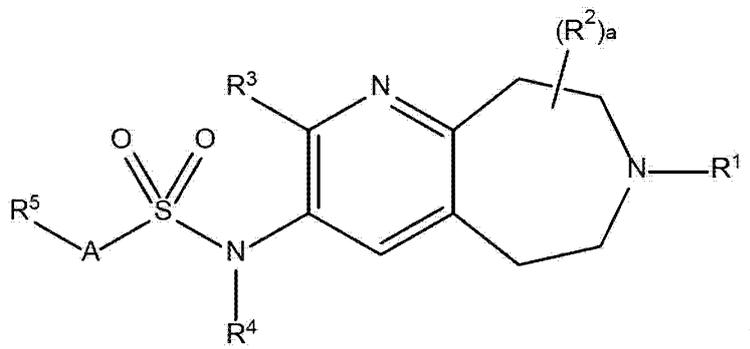
及其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 a 及 A 如本文所定義；製備此類化合物或鹽之方法；用於製備此類化合物或鹽之中間物；及含有此類化合物或鹽之組合物，及其用於治療 D3 介導(或 D3 相關)之病症之用途，該等病症包括例如物質成癮、物質濫用、精神分裂症(例如其認知症狀)、認知障礙(例如與精神分裂症、AD 或 PD 相關之認知障礙)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、躁症、焦慮症、衝動控制障礙、性功能障礙及抑鬱症。

The present invention provides compounds of Formula I:



and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables R¹, R², R³, R⁴, R⁵, a and A are as defined herein; processes for the preparation of; intermediates used in the preparation of; and compositions containing such compounds or salts, and their uses for treating D3-mediated (or D3-associated) disorders including, e.g., substance addiction, substance abuse, schizophrenia (e.g., its cognitive symptoms), cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia, AD or PD), Parkinson's disease, mania, anxiety, impulse control disorders, sexual disorders and depression.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋多巴胺D3配體

【英文發明名稱】

6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-PYRIDO[2,3-d]AZEPINE DOPAMINE

D3 LIGANDS

【技術領域】

本發明大體上係關於6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋化合物，其為多巴胺D3配體，例如多巴胺D3拮抗劑或部分促效劑，且係關於包含該等化合物之醫藥組合物及使用該化合物之治療方法。

【先前技術】

多巴胺經由兩種多巴胺受體家族(D1樣受體(D1R)及D2樣受體(D2R))而對神經元起作用。D2樣受體家族由D2、D3及D4受體組成，其中D2及D3受體為最同源對且在跨膜域及在假定的配體結合位點具有廣泛序列一致性，參見Chien, E.Y.T.等人，「Structure of the Human Dopamine D3 Receptor in Complex with a D2/D3 Selective Antagonist」, *Science* 330:1091-1095 (2010)。藥理學研究已報導D1及D5受體(D1/D5)，亦即D1樣受體偶合至刺激性G_s蛋白，且刺激腺苷酸環化酶(AC)活性，且增加胞溶質環狀單磷酸腺苷(cAMP)含量，然而D2、D3及D4受體，亦即D2樣受體偶合至抑制AC活性且降低cAMP產生之抑制性G_{i/o}蛋白。

D3受體mRNA已見於啮齒動物及人類大腦之與成癮相關之特定區域中。參見例如Micheli, F.; Heidbreder, C. 「Selective dopamine D₃ receptor antagonists. A decade of progress: 1997-2007」, *Expert Opin.*

Ther. Patents 18(8):821-840 (2008)。在人類大腦中，D3受體主要表現於中腦邊緣區域中，諸如腹側紋狀體、腹側蒼白球、內部蒼白球、依伏神經核、卡耶哈氏島(islands of Calleja)、嗅結節、外側中隔、扁桃體及腹側被蓋區(VTA)。參見例如Cho, D.I.等人，「Current perspectives on the selective regulation of dopamine D(2) and D(3) receptors」, *Archives of Pharmacol. Research*, 33:1521-1538 (2010)；Gurevich, E.V., Joyce, J.N. 「Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain: Comparison with D2 receptor expressing neurons.」 *Neuropsychopharmacology*, 20:60-80 (1999)；及 Searle, G. 等人，「Imaging dopamine D3 receptors in the human brain with positron emission tomography, [¹¹C]PHNO, and a selective D3 receptor antagonist.」 *Biological Psychiatry*, 68:392-399 (2010)。已發現此等大腦區域會控管成癮藥物之某些激勵性行為及獎勵特性。參見Heidbreder, C.A.; Newman, A. H. 「Current perspectives on selective dopamine D₃ receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders」 *Ann. N.Y. Acad. Sci. Addiction Reviews* 2, 1187:4-34 (2010)。另外，某些D3受體基因多態性已與神經精神病症關聯。舉例而言，編碼功能錯義突變Ser9Gly之rs6280多態性可增強獎勵相關之多巴胺釋放且此多態性已與菸鹼依賴、酒精依賴及早期開始之海洛因依賴相關。參見 Keck, T.M. 等人，「Identifying Medication Targets for Psychostimulant Addiction: Unraveling the Dopamine D3 Receptor Hypothesis」 *J. Med. Chem.* 58:5361-5380 (2015)。基於藥物尋求行為重現之多個動物模型中觀察到之功效，D3受體之拮抗作用可降低藥物誘

導、暗示誘導及應力誘導之戒斷後消耗之復發以及提供促認知效應。參見例如 Heidbreder, C. 「Rationale in support of the use of selective dopamine D₃ receptor antagonists for the pharmacotherapeutic management of substance use disorders」 *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 386:167-176 (2013) ; Hachimine, P. 等人, 「The novel dopamine D₃ receptor antagonist, SR 21502, reduces cocaine conditioned place preference in rats」 *Neuroscience Letters* 569:137-141 (2014) ; 及 Galaj, E. 等人, 「The selective dopamine D₃ receptor antagonist, SR 21502, reduces cue-induced reinstatement of heroin seeking and heroin conditioned place preference in rats」 *Drug and Alcohol Dependence* 156:228-233 (2015)。舉例而言, D₃拮抗劑化合物可適用於治療對如下成癮, 諸如復發性成癮: 藥物, 諸如精神興奮劑古柯鹼 (cocaine)、安非他明 (amphetamine)、甲基安非他明 (methamphetamine)及其類似物; 類鴉片, 諸如海洛因 (heroin)、嗎啡鹼 (morphine)、羥考酮 (oxycodone)、氫可酮 (hydrocodone)、氫嗎啡酮 (hydromorphone)及其類似物; 菸鹼; 大麻素, 諸如大麻; 及酒精。

多巴胺D₃受體亦涉及許多其他神經藥理學及神經生物學功能。舉例而言, D₃受體已表明在不同類型之記憶功能, 諸如認知中具有作用。已展示在某些動物模型中D₃受體之拮抗作用會改良認知缺陷。參見例如 Watson, D.J.G.等人, 「Selective Blockade of Dopamine D₃ Receptors Enhances while D₂ Antagonism Impairs Social Novelty Discrimination and Novel Object Recognition in Rats: A Key Role for the Prefrontal Cortex」, *Neuropsychopharmacology* 37:770-786 (2012)。D₃受體亦與許

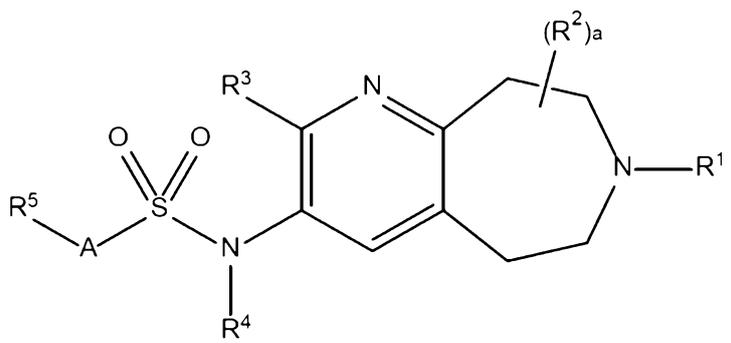
多其他疾病及病症相關。D3拮抗劑可適用於治療以下疾病或病症：衝動控制障礙，諸如病理性賭博、性慾亢進、強迫性購物[參見Moore, T.等人「Reports of Pathological Gambling, Hypersexuality, and Compulsive Shopping Associated with Dopamine Receptor Agonist Drugs」, *JAMA Internal Medicine* 2014, 174(12), 1930-1933]、強迫性控制障礙；飲食障礙，諸如神經性厭食症、基於活性之厭食症[參見例如Klenotich, S.J.等人「Dopamine D2/3 receptor antagonism reduces activity-based anorexia」 *Transl. Psychiatry* 5:e613 (2015)]或暴食症及肥胖症[參見例如Nathan, P.J.等人「The effects of the dopamine D₃ receptor antagonist GSK598809 on attentional bias to palatable food cues in overweight and obese subjects」, *International Journal of Neuropsychopharmacology* 15:149-161 (2012)]；攻擊性；痙攣症；精神分裂症及其他精神病[參見例如Gross, G.等人「Dopamine D₃ receptor antagonism - still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia」, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 386:155-166 (2013)]；單極及雙相抑鬱症；由壓力所致之病症，諸如焦慮症及毒物癮；自閉症系列障礙；注意力不足過動症(ADHD)；腿不寧症候群；疼痛；噁心(諸如由細胞毒性劑或多巴胺激導性藥劑所致之噁心)；帕金森氏病(Parkinson's disease)；早洩；左旋多巴誘發之運動困難(LID)及遲發性運動不能[參見例如Solis, O.等人「Dopamine D3 receptor modulates L-DOPA-Induced Dyskinesia by Targeting D1 Receptor Mediated Striatal Signaling」, *Cerebral Cortex* 2015年10月18日, 1-12；Payer, D.等人「D3 dopamine receptor preferring [11C]PHNO PET imaging in Parkinson patients with

dyskinesia」 *Neurology*，早於2015年12月30日出版；及Mahmoudi, S.等人「Upregulation of Dopamine D3, Not D2, Receptors Correlates With Tardive Dyskinesia in a Primate Model」, *Movement Disorders* 2014, 29(9), 1125。D3受體之拮抗作用可為此等疾病及病症提供有效治療。另外，外周D3受體於腎臟中之拮抗作用可例如在有糖尿病或已用破壞代謝之抗精神病藥劑治療之患者中提供腎臟保護作用。參見例如Micheli, F.; Heidbreder, C. 「Dopamine D3 receptor antagonists: A patent review (2007-2012)」, *Expert Opin. Ther. Patents* 23(3):363-381 (2013)。

需要調節(諸如拮抗或部分促效) D3受體之新穎或改良之藥劑以為治療與D3受體活化調節異常相關之疾病或病狀，諸如本文所述之彼等疾病或病狀提供改良之治療選擇。亦可需要設計展現對D3受體之選擇性優先於密切地相關之D2受體的新穎藥劑。參見Keck, T.M.等人「Beyond Small-Molecule SAR: Using the Dopamine D3 Receptor Crystal Structure to Guide Drug Design」 *Advances in Pharmacology*, 69:267-300 (2014)。

【發明內容】

本發明之第一態樣之第一實施例為式I化合物



其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基及C₃-C₇環烷基C₁-C₃烷基；其中該C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基及C₃-C₇環烷基C₁-

C₃烷基各視情況經一至三個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、羥基或C₁-C₃烷氧基；R²在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基及C₁-C₃烷基；a為0、1、2、3或4；R³係選自由以下組成之群：氫、羥基、C₁-C₆烷基及C₁-C₆烷氧基，其中該C₁-C₆烷基及C₁-C₆烷氧基各視情況經1至3個氟取代；R⁴為氫或視情況經一至三個獨立地選自由氟、C₁-C₃烷氧基及羥基組成之群的取代基取代之C₁-C₆烷基；A係選自由以下組成之群：C₆-C₁₀芳基及5至10員雜芳基；其中該C₆-C₁₀芳基及5至10員雜芳基視情況經1至3個R⁶取代；R⁵係選自由以下組成之群：鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、C₃-C₇環烷基C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷氧基、苯氧基、4至10員雜環烷基及4至10員雜環烷氧基；其中該C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基視情況經一至四個獨立地選自鹵基或羥基之基團取代；且其中該C₃-C₇環烷基、C₃-C₇環烷基C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷氧基、苯氧基、4至10員雜環烷基及4至10員雜環烷氧基視情況經一至四個R⁷取代；或R⁴及R⁵一起為C₁-C₃伸烷基；R⁶係選自由以下組成之群：鹵基、氟基、視情況經一至三個氟取代之C₁-C₆烷基、視情況經一至三個氟取代之C₁-C₆烷氧基及C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基；或R⁴及R⁶一起為C₁-C₃伸烷基；或R⁵及R⁶在連接至相鄰碳且與其所連接之相鄰碳一起時形成稠合5至7員環烷基環或5至7員雜環烷基環，其各視情況經一至四個R⁸取代；R⁷在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、視情況經一至三個氟或C₁-C₃烷氧基取代之C₁-C₃烷基，及視情況經一至三個氟取代之C₁-C₃烷氧基；及R⁸在每次出現時獨立地選自由以下：鹵基、羥基、視情況經一至三個氟取代之C₁-C₃烷基及視情況經一至三個氟取代之C₁-C₃烷氧基；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例為一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之媒劑、稀釋劑或載劑。本文所述之醫藥組合物可以用於調節患者之D3受體(諸如拮抗D3受體)；及治療與D3受體相關之疾病或病症，諸如成癮、衝動控制障礙或精神分裂症。

本發明亦關於利用式I化合物之治療方法，諸如：

(1) 調節D3受體(諸如拮抗D3受體)之方法，藉由向有需要之患者投與治療有效量之式I實施例中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之媒劑、稀釋劑或載劑。

(2) 治療在哺乳動物，較佳人類中可涉及D3受體之中樞神經系統之病狀或疾病及神經病症之方法，諸如帕金森氏病；認知病症(包括健忘症、老年癡呆症、HIV相關癡呆、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、路易體性癡呆(Lewy body dementia)、血管性癡呆、藥物相關之癡呆、遲發性運動不能、肌陣攣、肌張力障礙、譫妄、皮克氏病(Pick's disease)、庫-賈氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、HIV疾病、妥瑞症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)、癲癇症、肌肉痙攣及與肌肉痙攣或無力相關之病症(包括痙攣症)及輕度認知障礙(「MCI」))；睡眠障礙(包括睡眠過度、晝夜節律睡眠障礙、失眠、類睡症及睡眠剝奪)及精神病症，諸如焦慮症(包括急性壓力症、廣泛性焦慮、社交焦慮症、恐慌症、創傷後壓力症、畏曠症及衝動控制障礙(諸如強迫症))；人為病症(包括急性幻覺性躁症)；衝動控制障礙(包括強迫性賭博及間歇爆發病症)；情緒障礙(包括I型躁鬱症、II型躁鬱症、躁症、複雜情感狀態、嚴重抑鬱症、慢性抑鬱症、季節性抑鬱症、精神病性抑鬱症、季節性抑鬱症、經前症候群(PMS)、經前焦慮障礙(PDD))

及產後抑鬱症)；精神運動障礙；精神障礙(包括精神分裂症、分裂情感性精神障礙、類精神分裂症及妄想症)；藥物依賴/成癮(亦即成癮，包括復發性成癮)，諸如麻醉劑依賴(包括對諸如以下之類鴉片成癮：海洛因、癮考酮、嗎啡鹼、氫可酮、氫嗎啡酮及其類似物)、酒精中毒、安非他明依賴、甲基安非他明依賴、古柯鹼依賴、菸鹼依賴、類大麻酚依賴(諸如大麻(THC)依賴)及藥物戒斷症候群)；飲食障礙(包括厭食症、貪食症、暴食性飲食障礙、暴食、肥胖症、強迫性飲食障礙及食冰癖)；性功能障礙，諸如早洩；及兒科精神病症(包括注意力不足症、注意力不足/過動症、品行障礙及自閉症譜系障礙)，該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。式I化合物亦可適用於改良認知缺陷及記憶(短期與長期)及學習能力。精神病症診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)之第四版之修訂本(DSM-IV-TR)(2000, 美國精神病協會 (American Psychiatric Association), Washington, D.C.)提供用於鑑別多種本文中所述之病症的診斷工具。熟習此項技術者將認識到存在關於本文中所描述之病症之替代性命名法、疾病分類及分類系統，包括如DMS-IV-TR中所描述，且術語及分類系統隨醫藥科學發展而演進。

(3) 治療哺乳動物，較佳人類之神經病症(諸如帕金森氏病；認知障礙；或睡眠障礙)或精神病症(諸如焦慮症；人為病症；衝動控制障礙；情緒障礙；精神運動障礙；精神障礙；藥物依賴；進食障礙；及兒科精神病症)之方法，包含向該哺乳動物投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

(4) 治療(例如延遲進展或發作)與糖尿病(包括1型及2型糖尿病)相

關之腎臟相關病症之方法；

(5) 治療飲食障礙或肥胖症之方法；及

(6) 治療物質成癮之方法，諸如復發性成癮，其中物質成癮包括(但不限於)酒精、古柯鹼、安非他明、甲基安非他明、類鴉片、類大麻酚(大麻)或菸鹼成癮。

本發明亦關於組合療法，其中本發明化合物亦可與其他用於治療本文中所述之疾病、病狀及/或病症之藥劑結合使用。因此，亦提供包括投與本發明化合物及其他藥劑之組合的治療方法。

本文所提及之所有專利、專利申請案及參考文獻均以全文引用之方式併入本文中。

本發明之其他特徵及優勢根據描述本發明之本說明書及隨附申請專利範圍將顯而易見。應瞭解，以上及以下詳細描述僅為例示性的而非對如所主張之本發明具有限制性。

【實施方式】

參考本發明之例示性實施例之以下詳細說明及其中所包括之實例可更容易理解本發明。應瞭解，本發明不限於特定合成方法，其當然可變化。亦應瞭解，本文所用術語僅出於描述特定實施例之目的且不意欲為限制性的。

在本說明書及隨後的申請專利範圍中，將提及多個術語，該等術語經定義而具有以下含義：

如本文所使用，「飲食障礙」係指患者在其進食行為及相關思想及感情方面遭受干擾之疾病。肥胖症相關飲食障礙之代表性實例包括飲食過量、貪食症、暴食症、強迫性節食、夜間睡眠相關進食障礙、異食癖、普

拉德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)及夜間進食症候群。

「患者」係指溫血動物，諸如天竺鼠、小鼠、大鼠、沙鼠、貓、兔、狗、牛、山羊、綿羊、馬、猴、黑猩猩及人類。

術語「醫藥學上可接受」意謂物質或組合物在化學上及/或毒理學上必須與組成調配物之其他成分及/或經其治療之哺乳動物相容。

術語「治療有效量」意謂本發明化合物之量，其(i)治療或預防特定疾病、病狀或病症；(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀；或(iii)預防或延遲本文所述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作。提及治療D3介導之疾病或病症(例如成癮、衝動控制障礙或精神分裂症)，治療有效量係指在一定程度上緩解(或例如消除)與D3介導之疾病或病症(例如成癮、衝動控制障礙、精神分裂症、精神分裂症中之認知及負性症狀或與精神分裂症相關之認知障礙)相關之一或多種症狀之效應的量。

除非另外指明，否則如本文所用，術語「治療」意謂逆轉、緩解、抑制此類術語所適用之疾病、病症或病狀或此類疾病、病症或病狀之一或多種症狀的進展、延遲其進展、延遲其發作或預防此類疾病、病症或病狀。除非另外指明，否則如本文中所用，術語「治療(treatment)」係指如緊接上文所定義之「治療(treating)」般之治療行為。術語「治療」亦包括對個體之輔助治療及新輔助治療。為避免疑問，本文中提及「治療」包括提及治癒性、姑息性及預防性治療，及投與用於此類治療之藥劑。

術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和烴基取代基(亦即藉由移除氫自烴獲得之取代基)；在一個實施例中，含有一至六個碳原子(C₁-C₆烷基)。此類取代基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基及異丙

基)、丁基(包括正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)、戊基、異戊基、己基及其類似基團。另一實施例為含有一至三個碳之烷基(C_1 - C_3 烷基),其包括甲基、乙基、丙基及異丙基。

術語「烷氧基」係指連接至氧基之直鏈或分支鏈飽和烴基取代基(亦即藉由自OH移除氫自烴醇獲得之取代基);在一個實施例中含有一至六個碳原子(C_1 - C_6 烷氧基)。此類取代基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基及異丙氧基)、丁氧基(包括正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基)、戊氧基、己氧基及其類似基團。另一實施例為含有一至三個碳之烷氧基(C_1 - C_3 烷氧基),其包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基。

術語「伸烷基」係指烷二基(亦即藉由移除兩個氫自烴獲得之取代基);在一個實施例中,含有一至三個碳(C_1 - C_3 伸烷基)。伸烷基各自可為直鏈或分支鏈烷二基。此類基團之非限制性實例包括亞甲基(亦即- CH_2 -)、伸乙基(亦即- CH_2CH_2 -或- $CH(CH_3)$ -)及伸丙基(亦即- $CH_2CH_2CH_2$ -、- $CH(CH_2CH_3)$ -或- $CH(CH_3)CH_2$ -)。

在一些情況下,烴基取代基(亦即烷基、環烷基等)中之碳原子數目係由字首「 C_x - C_y -」或「 C_{x-y} 」指示,其中x為取代基中之最小碳原子數目且y為取代基中之最大碳原子數目。因此,舉例而言,「 C_1 - C_6 烷基」或「 C_{1-6} 烷基」係指含有1至6個碳原子之烷基取代基。進一步說明, C_3 - C_7 環烷基或 C_{3-7} 環烷基係指含有3至7個碳環原子之飽和環烷基。

術語「環烷基」係指藉由自飽和碳環分子移除氫獲得之碳環取代基,例如具有三至六個碳原子或具有三至七個碳原子之基團。術語「環烷基」包括單環、雙環及三環飽和碳環,以及橋聯及稠環碳環以及螺稠合碳

環系統。術語「 C_{3-7} 環烷基」意謂三至七員環系統之基團，其包括基團環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環戊基、雙環己基、雙環庚基、螺戊基、螺己基及螺庚基。術語「 C_{3-6} 環烷基」意謂三至六員環系統之基團，其包括基團環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環戊基、雙環己基、螺戊基及螺己基。術語「 C_{3-7} 環烷氧基」係指連接至氧基之三至七員環烷基。實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基及環庚氧基。

在一些情況下，含有一或多個雜原子之環狀取代基(亦即雜芳基或雜環烷基)中之原子數目由字首「x至y員」指示，其中x為形成該取代基之環狀部分之原子的最小數目且y為形成該取代基之環狀部分之原子的最大數目。因此，舉例而言「4至10員雜環烷基」係指在雜環烷基之環狀部分中含有4至10個原子，包括一至三個雜原子之雜環烷基，且「5至7員雜環烷基」係指在雜環烷基之環狀部分中含有5至7個原子，包括一至三個雜原子之雜環烷基。類似地，短語「5至6員雜芳基」係指在雜芳基之環狀部分中含有5至6個原子之雜芳基，且「5至10員雜芳基」係指在雜芳基之環狀部分中含有5至10個原子之雜芳基，各自包括一或多個雜原子。此外，短語「5員雜芳基」及「6員雜芳基」分別係指五員雜芳環系統及六員雜芳環系統。存在於此等環系統中之雜原子係選自N、O及S。

術語「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指-OH。當與另一術語組合使用時，字首「羥基」指示該字首所連接之取代基經一或多個羥基取代基取代。具有連接一或多個羥基取代基之碳的化合物包括例如醇、烯醇及酚。

術語「鹵基」或「鹵素」係指氟(其可描繪為-F)、氯(其可描繪為-Cl)、溴(其可描繪為-Br)或碘(其可描繪為-I)。

術語「雜環烷基」係指藉由自含有總計指定數目之原子，諸如4至10個環原子或5至7個環原子之飽和或部分飽和環結構移除氫獲得之取代基，其中至少一個環原子為雜原子(亦即氧、氮或硫)，剩餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。在具有雜環烷基取代基之基團中，結合至該基團之雜環烷基取代基之環原子可為氮雜原子，或其可為環碳原子。類似地，若雜環烷基取代基又經基團或取代基取代，則該基團或取代基可鍵結至環氮原子，或其可鍵結至環碳原子。

術語「雜芳基」係指含有指定數目之環原子之芳環結構，其中至少一個環原子為雜原子(亦即氧、氮或硫)，且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。雜芳基取代基之實例包括6員雜芳基取代基，諸如吡啶基、吡唑基、嘧啶基及噻嗪基；及5員雜芳基取代基，諸如三唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基及異噻唑基。雜芳基亦可為雙環雜芳族基團，諸如吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基及其類似基團。在具有雜芳基取代基之基團中，鍵結至基團之雜芳基取代基之環原子可為環氮原子，或其可為環碳原子。類似地，若雜芳基取代基又經基團或取代基取代，則該基團或取代基可鍵結至環氮原子，或其可鍵結至環碳原子。術語「雜芳基」亦包括吡啶基N-氧化物及含有吡啶N-氧化物環之基團。此外，雜芳基可含有側氧基，諸如存在於吡啶酮基團中之側氧基。其他實例包括呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶

基、吡嗪基、吡啶-2(1H)-酮基、噻嗪-2(1H)-酮基、嘧啶-2(1H)-酮基、吡嗪-2(1H)-酮基、咪唑并[1,2-a]吡啶基及吡唑并[1,5-a]吡啶基。雜芳基可進一步如本文所定義經取代。

單環雜芳基及雜環烷基之實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、異吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑基、異咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、二硫雜環戊烯基、氧硫雜環戊烯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻噁二唑基、氧噻唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、哌喃基(包括2H-哌喃基或4H-哌喃基)、二氫哌喃基、吡啶基、哌啶基、二嗪基(包括噻嗪基、嘧啶基、哌嗪基、三嗪基(包括均-三嗪基、*as*-三嗪基及*v*-三嗪基)、噁嗪基(包括2H-1,2-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基或2H-1,4-噁嗪基)、異噁嗪基(包括鄰異噁嗪基或對異噁嗪基)、噁唑啉基、異噁唑啉基、噁噻嗪基(包括1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基)、噁二嗪基(包括2H-1,2,4-噁二嗪基或2H-1,2,5-噁二嗪基)及嗎啉基。

當如此指定時，術語「雜芳基」亦可包括具有兩個環之環系統，其中此類環可稠合且其中一個環為芳族且另一個環不完全為共軛芳族系統之一部分(亦即雜芳環可與環烷基或雜環烷基環稠合)。此類環系統之非限制性實例包括5,6,7,8-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5H-環戊二烯并[c]吡啶基、1,4,5,6-四氫環戊二烯并[c]吡唑基、2,4,5,6-四氫環戊二烯并[c]吡唑基、5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑基、5,6,7,8-四氫-

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吡唑基及4,5,6,7-四氫-2H-吡唑基。應瞭解，若碳環或雜環部分可經由不同環原子鍵結或以其他方式連接至指定基質而無需表示特定連接點，則無論經由碳原子或例如三價氮原子連接，均可預期所有可能點。舉例而言，術語「吡啶基」意謂2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，術語「噻吩基」意謂2-噻吩基或3-噻吩基等。

若取代基描述為「獨立地」具有超過一個變數，則取代基之各實例的選擇獨立於可利用之變數清單中的其他變數。因此各取代基可與其他取代基相同或不同。

若取代基描述為自一個群「獨立選擇」，則取代基之各實例係獨立於其他取代基而選擇。因此各取代基可與其他取代基相同或不同。

如本文所用，術語「式I」在下文中可稱為「本發明化合物」、「本發明」及「式I化合物」。此類術語亦經定義成包括式I化合物之所有形式，包括其水合物、溶劑合物、異構體、結晶形式及非結晶形式、同晶型體、多晶型物及代謝物。舉例而言，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以非溶劑化及溶劑化形式存在。當緊密地結合溶劑或水時，複合物將具有獨立於濕度之定義明確的化學計量。然而當溶劑或水弱結合時(如在通道溶劑合物及吸濕化合物中)，水/溶劑含量將取決於濕度及乾燥條件。在該等情況下，非化學計量將為標準。

本發明化合物可以籠形物或其他複合物(例如共晶)形式存在。在本發明之範疇內包括複合物，諸如籠形物、藥物-基質夾雜複合物，其中藥物及基質之存在量為化學計量或非化學計量的。亦包括本發明化合物之複合物，其含有兩種或兩種以上有機及/或無機組分，其可為化學計量或非化

學計量之量。所得複合物可為離子化、部分離子化或非離子化的。對於此類複合物之綜述，參見Haleblian之*J. Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288 (1975年8月)。共晶體通常定義為經由非共價相互作用結合在一起之中性分子成分的結晶複合物，但亦可為中性分子與鹽之複合物。共晶體可藉由熔融結晶、藉由自溶劑再結晶或藉由將組分物理地研磨在一起來製備；參見O. Almarsson及M.J. Zaworotko, *Chem. Commun.* 2004, 17, 1889-1896。多組分複合物之一般綜述，參見J. K. Haleblian, *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 1269-1288。

本發明化合物(包括其鹽)當在適合條件下時亦可以介晶態(中間相或液晶)形式存在。介晶態為真正結晶狀態與真正液態(熔體或溶液)之間的中間態。因溫度變化而出現之介晶現象描述為『熱致性』的，而因添加第二組分(諸如水或另一種溶劑)而產生之介晶現象描述為『溶致性』的。具有形成溶致性介相之潛力的化合物描述為『兩親媒性』的，且由具有離子極性頭基(諸如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$)或非離子極性頭基(諸如 $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$)之分子組成。對於更多資訊，參見N. H. Hartshorne及A. Stuart之*Crystals and the Polarizing Microscope*, 第4版(Edward Arnold, 1970)。

在本發明之範疇內亦包括式I化合物之代謝物，亦即在投與藥物時活體內形成之化合物。

本發明化合物可具有不對稱碳原子。本文中可使用實線(——)、實心楔形(▲)或點劃楔形(⋯⋯⋯)描繪本發明化合物之碳-碳鍵。使用實踐描繪連接至不對稱碳原子之鍵意指除非另外說明，否則包括彼碳原子處之所有可能之立體異構體(例如特定對映異構體、外消旋混合物等)。使用實

心或點劃楔形描繪連接至不對稱碳原子之鍵意指僅意欲包括所示之立體異構體。式I化合物可含有超過一個不對稱碳原子。在彼等化合物中，使用實線描繪連接至不對稱碳原子之鍵意指除非另外說明，否則包括所有可能之立體異構體。舉例而言，除非另外說明，否則希望式I化合物可以對映異構體及非對映異構體形式或以外消旋體及其混合物形式存在。使用實線描繪連接至式I化合物中一或多個不對稱碳原子之鍵且使用實心或點劃楔形描繪連接至相同化合物中其他不對稱碳原子之鍵，意指存在非對映異構體之混合物。

式I之立體異構體包括本發明化合物之順及反異構體、光學異構體(諸如*R*及*S*對映異構體、非對映異構體)、幾何異構體、旋轉異構體、構形異構體及互變異構體，包括呈現一種以上類型之異構現象的化合物；及其混合物(諸如外消旋體及非對映異構對)。亦包括酸加成鹽或鹼加成鹽，其中相對離子具光學活性，例如D-乳酸鹽或L-離胺酸，或具外消旋性，例如DL-酒石酸鹽或DL-精胺酸。

某些式I化合物可展現互變異構現象；應瞭解，此類互變異構體亦視為本發明化合物。

本發明化合物可以衍生自無機酸或有機酸之鹽的形式使用。視特定化合物而定，該化合物之鹽可由於該鹽之一或多種物理特性而為有利的，該等物理特性為諸如在不同溫度及濕度中之醫藥穩定性增強，或在水或油中之合乎需要的溶解度。在一些情況下，化合物之鹽亦可用作分離、純化及/或解析該化合物之助劑。

若鹽意欲投與患者(相較於例如在活體外情形下使用)，該鹽較佳為醫藥學上可接受的。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指藉由將式I化合物與

酸或鹼合併所製備的鹽，該酸的陰離子或該鹼的陽離子通常被視為適用於人類消費。醫藥學上可接受之鹽因其水溶性大於母化合物而特別適用作本發明方法之產物。用於醫藥時，本發明化合物之鹽為無毒的「醫藥學上可接受之鹽」。涵蓋在術語「醫藥學上可接受之鹽」內之鹽係指通常藉由使本發明化合物之游離鹼與適合有機酸或無機酸反應所製備的本發明化合物之無毒鹽。

本發明化合物之適合醫藥學上可接受之酸加成鹽在可能時包括衍生自以下酸之酸加成鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、氫氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸及硫酸；及有機酸，諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、丁二酸、甲苯磺酸、酒石酸及三氟乙酸。適合有機酸通常包括例如脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別之有機酸。

適合有機酸之特定實例包括乙酸、三氟乙酸、甲酸、丙酸、丁二酸、羥乙酸、葡糖酸、二葡糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡糖醛酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、硬脂酸、水楊酸、對羥基苯甲酸、苯乙酸、杏仁酸、恩波酸(embonate)(雙羥萘酸(pamoate))、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羥基乙烷磺酸、磺胺酸(sufanilate)、環己胺基磺酸、褐藻酸、 β -羥基丁酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、己二酸、海藻酸、丁酸、樟腦酸、樟腦磺酸、環戊烷丙酸、十二烷基硫酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、庚酸、己酸、菸鹼酸、2-萘磺酸、草酸、棕櫚酸、果膠酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、硫氰酸及十一烷酸。

此外，在本發明化合物帶有酸性部分時，其適合之醫藥學上可接受之鹽可包括較輕的鹼金屬鹽，亦即鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；及與適合有機配體形成之鹽，例如四級銨鹽。在另一實施例中，鹼鹽由形成無毒鹽之鹼形成，包括鋁鹽、精胺酸鹽、苜星青黴素(benzathine)鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽(diolamine)、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、葡甲胺鹽、乙醇胺鹽(olamine)、緩血酸胺鹽及鋅鹽。

有機鹽可由以下製得：二級胺鹽、三級胺鹽或四級胺鹽，諸如緩血酸胺、二乙胺、*N,N'*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(*N*-甲基葡糖胺)及普魯卡因。鹼性含氮基團可用試劑四級銨化，諸如低碳烷基(C_1-C_6)鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基及十八烷基氯化物、溴化物及碘化物)、芳基烷基鹵化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他試劑。

在一個實施例中，亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

本發明化合物之所謂「前藥」亦屬於本發明範疇內。因此，本身可具有極小藥理學活性或無藥理學活性的本發明化合物之某些衍生物在投與體內或體表時，可轉化為具有所需活性之本發明化合物，例如藉由水解分裂來轉化。此類衍生物稱為「前藥」。使用前藥之其他資訊可見於「Prodrugs as Novel Delivery Systems」，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi 及 W. Stella) 及「Bioreversible Carriers in Drug Design」，Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche 編，美國醫藥協會(American

Pharmaceutical Association))中。根據本發明之前藥可例如藉由用熟習此項技術者已知為「前部分」的某些部分置換任一式I化合物中存在的適當官能基來製備，如例如H .Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述。

本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與式I中所述之化合物相同，但事實上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明化合物、其前藥，及該等化合物或該等前藥之醫藥學上可接受之鹽屬於本發明之範疇內。某些經同位素標記之本發明化合物(例如其中併有諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤佳。此外，用諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代由於更大的代謝穩定性而可提供某些治療優勢，例如增加活體內半衰期或減少劑量需求，且因此在一些情況下可為較佳。經正電子發射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究以檢查受質受體佔有率。

經同位素標記之本發明式I化合物及其前藥通常可藉由用容易得到的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑、藉由執行下文流程及/或實例及製備中所揭示的程序來製備。

式I化合物(包括其鹽)可以完全非晶形至完全晶形範圍內之連續固體狀態存在。術語『非晶形』係指其中物質在分子程度上缺乏長程規則性且可視溫度而展現固體或液體之物理特性的狀態。該等物質通常不產生獨特

X射線繞射圖案，且在展現固體特性同時，更正式地描述為液體。在加熱時，發生自明顯固體至具有液體特性之物質的變化，其特徵在於狀態之變化，通常為二級變化(『玻璃轉移』)。術語『結晶』係指其中物質在分子層面上具有規則排序之內部結構且產生具有界定峰之獨特X射線繞射圖案的固相。該等物質在充分加熱時亦將展現液體之特性，但自固體至液體之變化的特徵在於相變，通常為一級(『熔點』)。

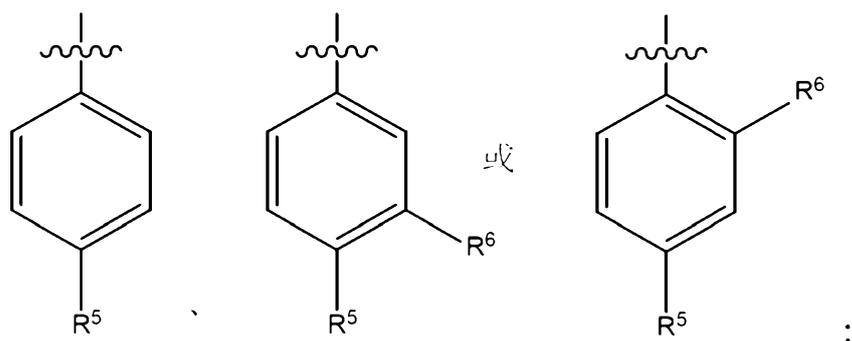
本發明之第一態樣之第二實施例為第一態樣之第一個實施例之化合物，其中 R^1 為氫或視情況經 C_1 - C_3 烷氧基或氟取代之 C_1 - C_3 烷基； R^2 為 C_1 - C_3 烷基； a 為0或1； R^3 為視情況經一至三個氟取代之 C_1 - C_3 烷氧基；且 R^4 為氫；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第三實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其中 R^1 為氫、甲基、乙基、丙基、3-氟丙基或2-甲氧基乙基； a 為0；且 R^3 為甲氧基、二氟甲氧基或異丙氧基；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第四具體實例為第一態樣之第一至第三實施例中任一者之化合物，其中 A 為苯基或6員雜芳基，其中該苯基或6員雜芳基視情況經 R^6 取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第五實施例為第一態樣之第四實施例之化合物，其中

A 為

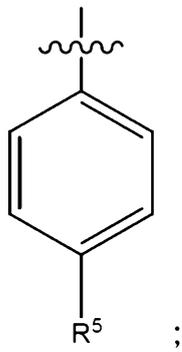


R^5 係選自由以下組成之群：鹵基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷氧基；其中該 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵基或羥基之基團取代；且其中該 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷氧基視情況經一至三個 R^7 取代； R^6 為鹵基或 C_1 - C_3 烷基；或 R^5 及 R^6 在連接至相鄰碳且與其所連接之相鄰碳一起時形成稠合5至6員雜環烷基環，其視情況經一至三個 R^8 取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第六實施例為本發明之第一態樣之第五實施例之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群：氟、甲基、丙基、異丙基、二氟甲氧基、乙氧基、1-(甲氧基)乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、環戊氧基、四氫呋喃氧基及四氫吡喃氧基，其中該環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、環戊氧基、四氫呋喃氧基及四氫吡喃氧基各視情況經一至兩個 R^7 取代； R^6 為氟或甲基；或 R^5 及 R^6 當連接至相鄰碳且與其所連接之相鄰碳一起時形成稠合四氫呋喃或稠合四氫吡喃，其各視情況經一至兩個 R^8 取代； R^7 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氟、羥基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基及2-氟乙氧基；且 R^8 在每次出現時為氟或甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第七實施例為第一態樣之第六實施例之化合物，其中

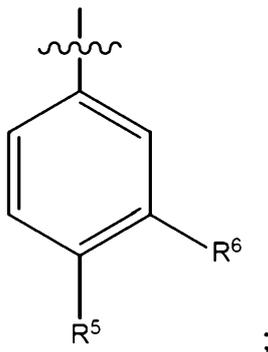
A為



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第八實施例為第一態樣之第六實施例之化合物，其中

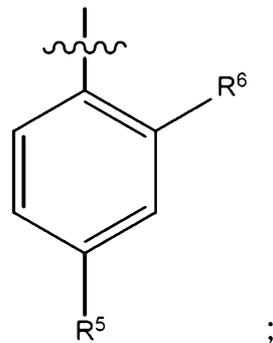
A為



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第九實施例為第一態樣之第六實施例之化合物，其中

A為



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十實施例為第一態樣之第七實施例之化合物

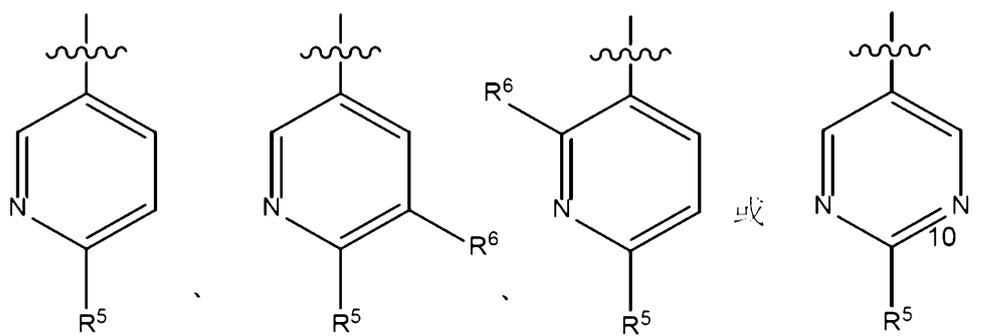
物，其中 R^5 係選自由以下組成之群：甲基、環丁基、環戊基、四氫吡喃-4-基及四氫吡喃-2-基，其中該環丁基、環戊基、四氫吡喃-4-基及四氫吡喃-2-基各視情況經一至兩個 R^7 取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十一實施例為第一態樣之第四實施例之化合物，其中A為視情況經 R^6 取代之6員雜芳基；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十二實施例為第一態樣之第十一實施例之化合物，其中A為吡啶基或嘓啶基，其各視情況經 R^6 取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十三實施例為第一態樣之第十二實施例之化合物，其中

A為



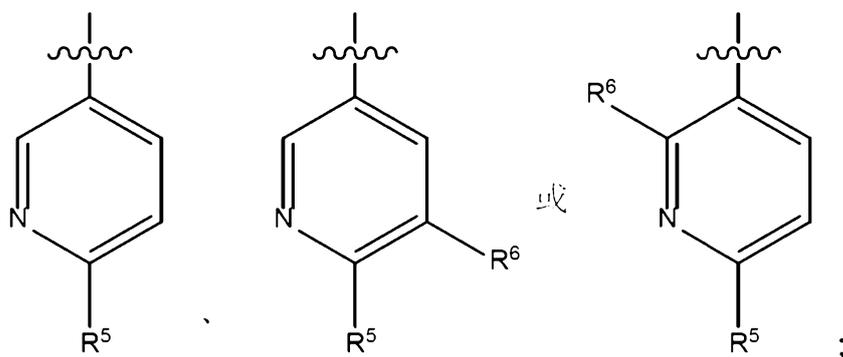
R^5 係選自由以下組成之群： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷氧基、苯氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷氧基；其中該 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵基或羥基之基團取代；且其中該 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷氧基、苯氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷氧基視情況經一至三個 R^7 取代；且 R^6 為鹵基或 C_1 - C_3 烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十四實施例為第一態樣之第十三實施例之化

合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群：第三丁氧基、環丁基、環戊基、環己基、環丁氧基、環戊氧基、苯氧基、環戊基甲基及四氫吡喃基，其中該環丁基、環戊基、環己基、環丁氧基、環戊氧基、苯氧基、環戊基甲基及四氫吡喃基視情況經一至兩個 R^7 取代； R^6 為氟或甲基；且 R^7 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氟、羥基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基及2-氟乙氧基；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十五實施例為第一態樣之第十四實施例之化合物，其中

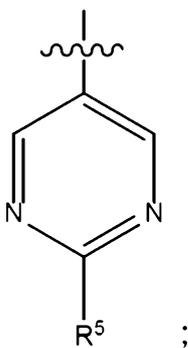
A為



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十六實施例為第一態樣之第十四實施例之化合物，其中

A為



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十七實施例為第一態樣之第一實施例之化合物，其選自由以下組成之群：

6-環己基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

6-(1-氟環戊基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]

氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]苯磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環戊基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環丁氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

2-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

6-(1-氟環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]苯磺醯胺；

4-(順-3-乙氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(反-3-乙氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-6-(順-1-羥基-3-甲氧基環丁基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環丁基-5-氟-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(順-1-氟-3-甲基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺；

4-氯-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-[2-甲氧基-7-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]苯磺醯胺；

4-環丙基-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-6-磺醯胺；

4-(1-甲氧基乙基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-2,2-

二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-3-氟-4-甲基苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫呋喃-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基氧基]苯磺醯胺；

4-(反-4-甲氧基環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(順-1-氟-4-甲氧基環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(4,4-二氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-[(2*R*)-4,4-二氟四氫-2*H*-哌喃-2-基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-[(2*S*)-4,4-二氟四氫-2*H*-哌喃-2-基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-3-氟-4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

4-環己基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)苯磺醯胺；

6-[環戊基(二氟)甲基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-(反-3-乙氧基-1-氟環丁基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-4-甲基苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-4-(四

氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-6-磺醯胺；

4-(二氟甲氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-6-苯氧基吡啶-3-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3,4-二甲基苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-丙基苯磺醯胺；

4-(環戊氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-6-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-2,4-二甲基苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-2,4-二甲基苯磺醯胺；

N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基]-3,4-二氫-2*H*-吡啶-6-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(反-3-甲氧基環丁基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫呋喃-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(順-3-甲氧基環丁基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

4-(反-3-甲氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基氧基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(4-

甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(順-3-甲氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(3*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(3*S*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*S*,4*R*)-2-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基]苯磺醯胺；

4-[(4*R*)-2,2-二甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-[(4*S*)-2,2-二甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*R*,4*S*)-2-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基]苯磺醯胺；

4-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基氧基]苯磺醯胺；

4-(順-4-甲氧基環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

4-(反-1-氟-4-甲氧基環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(1-氟-4-甲氧基環己基)苯磺醯胺；

4-(1-甲氧基環戊基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-[(2*S*)-四氫呋喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-[(2*R*)-四氫呋喃-2-基]苯磺醯胺；

6-(1-甲氧基環戊基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-6-(1-氟環戊基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環戊基-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-

3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-第三丁氧基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮
呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3-甲
基-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3-甲
基-4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡
啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3-甲
基-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡
啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺，非對映異構體-1；

4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡
啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺，非對映異構體-2；

3-氟-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-
4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

3-氟-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-
4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-6-(1-
氟環己基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環丁基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-
3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環己基-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]-4-甲基苯磺醯胺；

2-(環丁氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

2-第三丁氧基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-丙基苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[順-3-(2-氟乙氧基)環丁基]苯磺醯胺；

4-(順-3-乙氧基環丁基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(反-3-乙氧基環丁基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]吡啶-3-磺醯胺；

2-環戊基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮

呼-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺；

6-(環丁氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮

呼-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺；

2-環己基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-

3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮

呼-3-基)-2-甲基吡啶-3-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-6-

[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]吡啶-3-磺醯胺；

6-(環戊基甲基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮

呼-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-(反-3-乙氧基-1-氟環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-

吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)苯磺醯胺；

4-[反-1-氟-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫

-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)苯磺醯胺；

6-(反-3-乙氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并

[2,3-*d*]氮呼-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(順-3-乙氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并

[2,3-*d*]氮呼-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(反-1-氟-3-甲基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡

啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-5-氟-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并

[2,3-*d*]氮呼-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-氯-*N*-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-甲基-*N*-[7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]苯磺醯胺；及

N-(2-乙基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十八實施例為化合物6-(環戊氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十九實施例為化合物4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第二十實施例為化合物*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第二十一實施例為化合物*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第二十二實施例為化合物*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯

磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第二十三實施例為化合物4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第二十四實施例為化合物6-(1-氟環戊基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第二態樣之第一實施例為一種醫藥組合物，其包含治療有效量之第一態樣之第一至第二十四實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之媒劑、稀釋劑或載劑。

本發明之第三態樣之第一實施例為治療選自由以下組成之群的疾病或病症之方法：帕金森氏病、精神分裂症、癡呆、精神病、抑鬱症、躁症、焦慮症、運動困難、物質濫用、物質成癮、性功能障礙、腿不寧症候群、心血管疾病、代謝病症、激素病症、腎機能不全及糖尿病，該方法包含向需要治療之患者投與治療有效量之第一態樣之第一至第二十四實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第三態樣之第二實施例為第三態樣之第一實施例之方法，其中該疾病或病症為物質成癮。

本發明之第三態樣之第三實施例為第三態樣之第二實施例之方法，其中該物質成癮為復發性物質成癮。

本發明之第三態樣之第四實施例為第三態樣之第二實施例之方法，其中該物質成癮為酒精、古柯鹼、安非他明、甲基安非他明、類鴉片、大麻或菸鹼成癮。

本發明之第四態樣之第一實施例為化合物(其中該化合物如第一態樣之第一至第二十四實施例中之任一者中所定義)或該化合物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備適用於治療選自由以下組成之群的疾病或病症之藥劑：帕金森氏病、精神分裂症、癡呆、精神病、抑鬱症、躁症、焦慮症、運動困難、物質濫用、物質成癮、性功能障礙、腿不寧症候群、心血管疾病、代謝病症、激素病症、腎機能不全及糖尿病。

本發明之第四態樣之第二實施例為第四態樣之第一實施例之用途，其中該疾病或病症為物質成癮。

本發明之第四態樣之第三實施例為第四態樣之第二實施例之用途，其中該物質成癮為復發性物質成癮。

本發明之第四態樣之第四實施例為第四態樣之第二實施例之用途，其中該物質成癮為酒精、古柯鹼、安非他明、甲基安非他明、類鴉片、大麻或菸鹼成癮。

本發明之第五態樣之第一實施例為化合物(其中該化合物如第一態樣之第一至第二十四實施例中之任一者中所定義)或該化合物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於治療選自由以下組成之群的疾病或病症：帕金森氏病、精神分裂症、癡呆、精神病、抑鬱症、躁症、焦慮症、運動困難、物質濫用、物質成癮、性功能障礙、腿不寧症候群、心血管疾病、代謝病症、激素病症、腎機能不全及糖尿病。

本發明之第五態樣之第二實施例為第五態樣之第一實施例之用途，其中該疾病或病症為物質成癮。

本發明之第五態樣之第三實施例為第五態樣之第二實施例之用途，其中該物質成癮為復發性物質成癮。

本發明之第五態樣之第四實施例為第五態樣之第二實施例之用途，其中該物質成癮為酒精、古柯鹼、安非他明、甲基安非他明、類鴉片、大麻或菸鹼成癮。

本發明亦提供本發明之第二態樣中之組合物(例如醫藥組合物)，其包含新穎式I化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)。因此，在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(治療有效量之)新穎式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)且視情況包含醫藥學上可接受之載劑。在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(治療有效量之)式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)，視情況包含醫藥學上可接受之載劑，及視情況存在之至少一種額外醫學或醫藥劑(諸如成癮治療中所用之藥物、衝動控制障礙治療中所用之藥物或如本文所述之抗精神病藥劑或抗精神分裂症藥劑)。在一個實施例中，額外醫學或醫藥劑為成癮治療中所用之藥物。在另一實施例中，額外醫學或醫藥劑為衝動控制障礙治療中所用之藥物。在又一實施例中，額外醫學或醫藥劑為如本文所述之抗精神分裂症藥劑。

醫藥學上可接受之載劑可包含任何習知醫藥載劑或賦形劑。適合的醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑(諸如水合物及溶劑合物)。必要時，醫藥組合物可含有額外成分，諸如調味劑、黏合劑、賦形劑及其類似物。因此，對經口投藥而言，含有各種賦形劑(諸如檸檬酸)之錠劑可與各種崩解劑(諸如澱粉、褐藻酸及某些複雜矽酸鹽)以及黏合劑(諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠)一起使用。另外，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石)常適用於製錠之目的。類似類型之固體組合物亦可以軟及硬填充之明膠膠囊形式使用。因此，物質之非限制性實例包括

乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇。當需要將水性懸浮液或酞劑用於經口投藥時，其中活性化合物可與各種甜味劑或調味劑、著色物或染料、及(若需要)乳化劑或懸浮劑、以及與稀釋劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合)一起組合。

醫藥組合物可例如呈適用於經口投藥之形式(如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、持續釋放調配物、溶液或懸浮液)，適合於非經腸注射之形式(如無菌溶液、懸浮液或乳液)；適合於局部投藥之形式(如軟膏或乳膏)，或適合於直腸投藥之形式(如栓劑)。

例示性非經腸投藥形式包括活性化合物於無菌水溶液(例如丙二醇或右旋糖水溶液)中之溶液或懸浮液。若需要，此類劑型可進行適合緩衝。

醫藥組合物可呈適於單次投與精確劑量之單位劑型。一般熟習此項技術者將瞭解，組合物可調配為低於治療劑量，以用於預想之多次給藥。

在一個實施例中，組合物包括治療有效量之式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)及醫藥學上可接受之載劑。

式I化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)為D3R調節劑。在一些實施例中，式I化合物為D3R拮抗劑[亦即結合D3R受體(具有與D3R受體之親和性)且使D3R受體鈍化]。如本文所用，當提及化合物時，術語「D3R調節劑」或「D3R拮抗劑」係指分別作為D3受體調節劑或D3受體拮抗劑之化合物(亦即，在D2樣受體亞型之間/在D2樣受體亞型中不一定具有完全選擇性；例如，化合物可對D3受體具有選擇性，但可並不可具如此完全選擇性，詳言之關於密切相關之D2受體)。

式I化合物之投與可由使得能夠將化合物輸送至作用位點之任何方法來實現。此等方法包括例如經腸途徑(例如經口途徑、經頰途徑、唇下途

徑、舌下途徑)、鼻內途徑、吸入途徑、十二指腸內途徑、非經腸輸注(包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或輸注)、鞘內途徑、硬膜外途徑、腦內途徑、腦室內途徑、局部途徑及經直腸投與。

在本發明之一個實施例中，式I化合物可為由經口途徑來投與。

可調整給藥方案以提供最佳所需反應。舉例而言，可投與單一大丸劑，可隨時間投與若干分次劑量，或可如治療情形之緊急程度所指示而依比例減少或增加劑量。宜以單位劑型形式調配非經腸組合物以易於投藥且使劑量均一。如本文所用，單位劑型係指適合以整體劑量用於待治療之哺乳動物個體的物理個別單元；各單元均含有與所需醫藥學載劑聯合後經計算以產生所需治療效應的預定量之活性化合物。本發明之單位劑型的規格由多種因素指示，諸如治療劑之獨特特徵及待達成之特定治療性或預防性效應。在本發明之一個實施例中，式I化合物可用於治療人類。

應注意，劑量值可隨待減輕之病狀的類型及嚴重性而變化，且可包括單次或多次給藥。此外應瞭解，對於任何特定個體而言，特定劑量方案應根據個體之需要及投與組合物或監督組合物投與之人員的專業判斷而隨時間調整，且本文所闡述之劑量範圍僅具例示性且不意欲限制所主張之組合物的範疇或實務。舉例而言，可基於藥物動力學或藥效動力學參數來調整劑量，該等參數可包括臨床效應，諸如毒性效應及/或實驗值。因此，本發明涵蓋如熟習此項技術者所確定之患者內劑量遞增。確定投與化學治療劑之適當劑量及方案為相關技術中所熟知，且一旦提供本文所揭示之教示，則熟習此項技術者應理解該等確定之劑量及方案涵蓋於此教示中。

投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量將視待治療之個體、病症或病狀之嚴重程度、投藥速率、化合物之配置及開處方醫師之判斷而

定。一般而言，有效劑量在每公斤體重每日約0.0001至約50 mg，例如約0.01至約10 毫克/公斤/每日之範圍內，單次或分次給藥。對70 kg人類而言，此合計為約0.007毫克/日至約3500毫克/日，例如約0.7毫克/日至約700毫克/日。在一些情況下，低於前述範圍之下限的劑量可已完全足夠，而在其他情況下，在不引起任何有害副作用之情況下仍可採用較大劑量，其限制條件為首先將該等較大劑量分成若干較小劑量以在一整天中投與。

如本文所用，術語「組合治療」係指相繼或同時投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種額外醫藥或醫學劑(例如治療藥物成癮中所用之藥物或抗精神分裂症藥劑)。

本發明包括式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)及一或多種額外醫藥活性劑之組合之用途。若投與活性劑之組合，則其可以各別劑型或組成單一劑型相繼或同時投與。因此，本發明亦包括醫藥組合物，其包含一定量的：(a)包含式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽的第一藥劑；(b)第二醫藥活性劑；及(c)醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

各種醫藥活性劑可視待治療之疾病、病症或病狀而定經選擇結合式I化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)使用。可與本發明之組合物組合使用的醫藥活性劑包括(但不限於)：

(i) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊鹽酸鹽 (donepezil hydrochloride) (ARICEPT、MEMAC)；或腺苷A_{2A}受體拮抗劑，諸如普雷迪納(Preladenant) (SCH 420814)或SCH 412348；

(ii) 澱粉樣蛋白-β (或其片段)，諸如與結合pan HLA DR之抗原決定基(PADRE)共軛的Aβ₁₋₁₅、及ACC-001(Elan/Wyeth)；

(iii) 澱粉樣蛋白-β (或其片段)之抗體，諸如貝頻珠單抗(亦稱為AAB-

001)及AAB-002 (Wyeth/Elan)；

(iv)澱粉樣蛋白減少或抑制劑(包括減少澱粉樣蛋白產生、積聚及纖維化)，諸如初乳素(colostrinin)及雙諾斯瑞林(bisnorcymserine，亦稱為BNC)；

(v) α 腎上腺素激導性受體促效劑，諸如可樂定(clonidine) (CATAPRES)；

(vi) β 腎上腺素激導性受體阻斷劑(β 阻斷劑)，諸如卡替洛爾(carateolol)；

(vii)抗膽鹼激導性劑，諸如阿米替林(amitriptyline) (ELAVIL、ENDEP)；

(viii)抗驚厥劑，諸如卡馬西平(carbamazepine) (TEGRETOL、CARBATROL)；

(ix)抗精神病藥，諸如魯拉西酮(lurasidone，亦稱為SM-13496；Dainippon Sumitomo)；

(x)鈣離子通道阻斷劑，諸如尼伐地平(nilvadipine) (ESCOR、NIVADIL)；

(xi)兒茶酚O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑，諸如托卡朋(tolcapone) (TASMAR)；

(xii)中樞神經系統刺激劑，諸如咖啡鹼；

(xiii)皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone) (STERAPRED、DELTASONE)；

(xiv)多巴胺受體促效劑，諸如阿樸嗎啡(apomorphine) (APOKYN)；

(xv)多巴胺受體拮抗劑，諸如丁苯那嗪(tetrabenazine)(NITOMAN、XENAZINE、多巴胺D2拮抗劑，諸如喹硫平(Quetiapine)；多巴胺D3拮抗劑或部分促效劑，諸如BP 897、PG 619、YQA14、RGH 188 (卡利拉嗪(cariprazine))、^[3H]LS-3-134、SB277011A、GSK598809、丁螺環酮(Buspirone) (Buspar®)、NGB 2904、CJB 090、PG01037、PG 622、R-PG 648、BAK 2-66、S33138、BP1.4979、SR 21502；

(xvi)多巴胺再攝取抑制劑，諸如諾米芬辛順丁烯二酸鹽(MERITAL)；

(xvii) γ 胺基丁酸(GABA)受體促效劑，諸如巴氯芬(baclofen)(LIORESAL、KEMSTRO)；

(xviii)組胺3 (H₃)拮抗劑，諸如西普洛凡(ciproxifan)；

(xix)免疫調節劑，諸如乙酸格拉替美(glatiramer acetate) (亦稱為共聚物-1；COPAXONE)；

(xx)免疫抵制劑，諸如甲氨蝶呤(methotrexate) (TREXALL、RHEUMATREX)；

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

(xxii)左旋多巴(或其甲酯或乙酯)，單獨或與DOPA去羧酶抑制劑組合，(例如卡比多巴(carbidopa) (SINEMET、CARBILEV、PARCOPA))；

(xxiii) N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑，諸如美金剛(memantine) (NAMENDA、AXURA、EBIXA)；

(xxiv)單胺氧化酶(MAO)抑制劑，諸如司來吉蘭(selegiline)

(EMSAM)；

(xxv)蕈毒鹼受體(尤其M1亞型)促效劑，諸如氯化胺甲醯甲膽鹼(DUVOID、URECHOLINE)；

(xxvi)神經保護性藥物，諸如2,3,4,9-四氫-1H-咪唑-3-酮脞；

(xxvii)菸鹼受體促效劑，諸如地棘蛙素(epibatidine)；

(xxviii)去甲腎上腺素(norepinephrine/noradrenaline)再攝取抑制劑，諸如阿托西汀(atomoxetine) (STRATTERA)；

(xxix)磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，例如PDE9抑制劑，諸如BAY 73-6691 (Bayer AG)，及PDE 10(例如PDE10A)抑制劑，諸如罌粟鹼(papaverine)；

(xxx)其他PDE抑制劑，包括(a) PDE1抑制劑(例如長春西汀(vinpocetine))，(b) PDE2抑制劑(例如赤-9-(2-羥基-3-壬基)腺嘌呤(EHNA))，(c) PDE4抑制劑(例如咯利普蘭(rolipram))，及(d) PDE5抑制劑(例如西地那非(sildenafil) (VIAGRA, REVATIO))；

(xxxii)喹啉，諸如奎寧(包括其鹽酸鹽、二鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽及葡糖酸鹽)；

(xxxiii) β 分泌酵素抑制劑，諸如WY-25105；

(xxxiiii) γ 分泌酵素抑制劑，諸如LY-411575 (Lilly)；

(xxxv)血清素(5-羥色胺)_{1A} (5-HT_{1A})受體拮抗劑，諸如螺哌隆(spiperone)；

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

(xxxvii)血清素(5-羥色胺)₆ (5-HT₆)受體拮抗劑，諸如米安色林

(mianserin) (TORVOL、BOLVIDON、NORVAL)；

(xxxvii)血清素(5-HT)再攝取抑制劑，諸如阿拉丙酯(alaproclate)、西它普蘭(citalopram) (CELEXA、CIPRAMIL)；

(xxxviii)營養因子，諸如神經生長因子(NGF)、鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF；ERSOFERMIN)、神經營養因子-3 (NT -3)、心營養素-1、來源與大腦之神經營養因子(BDNF)、神經胚素、隕紋蛋白(meteorin)及來源於神經膠質之神經營養因子(GDNF)，及刺激營養因子產生之藥劑，諸如丙戊茶鹼(propentofylline)；

及其類似物。

(xxxix)各種藥物成癮之治療中所用之藥物，諸如美沙酮(methadone)、丁基原啡因(buprenorphine) (Suboxone®及Subutex®)、納洛酮(naloxone) (Narcan®、Evzio®)、納曲酮(naltrexone) (ReVia®)、左旋- α 乙醯基地美庚醇(Levo-alpha Acetyl Methadol) (LAAM)、安非他酮(bupropion) (Wellbutrin®、Buproban®、Aplenzin®、Budeprion®、Zyban®)、伐侖克林(varenicline) (Chantix®)、菸鹼貼片或膠狀物、阿坎酸(acamprosate) (Campral®)、二硫龍(disulfiram) (Antabuse®)及托吡酯(topiramate) (Topamax®)。

式I化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)視情況與另一活性劑組合使用。此類活性劑可為例如非典型抗精神病劑或抗帕金森氏病藥劑或抗阿茲海默氏病藥劑。因此，本發明之另一實施例提供治療D3介導之病症(例如與D3相關之神經及精神病症)之方法，其包含向哺乳動物投與有效量之式I化合物(包括該化合物之醫藥學上可接受之鹽)且其進一步包含投與另一活性劑。

如本文所用，術語「另一活性劑」係指除適用於治療個體病症之式I化合物(包括或其醫藥學上可接受之鹽)外之任何治療劑。額外治療劑之實例包括成癮治療中所用之藥物、用以治療衝動控制障礙之藥物、抗抑鬱劑、抗精神病劑(諸如抗精神分裂症劑)、抗疼痛劑、抗帕金森氏病劑、抗-LID(左旋多巴-誘發之運動困難)劑、抗阿茲海默氏病劑及抗焦慮症劑。可與本發明化合物組合使用之特定類別之抗抑鬱劑的實例包括去甲腎上腺素再吸收抑制劑、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、NK-1受體拮抗劑、單胺氧化酶抑制劑(MAOI)、單胺氧化酶之可逆抑制劑(RIMA)、血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)、促皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑、 α -腎上腺素受體拮抗劑及非典型抗抑鬱劑。適合之去甲腎上腺素再吸收抑制劑包括三級胺三環化合物及二級胺三環化合物。適合之三級胺三環化合物及二級胺三環化合物的實例包括阿米替林、氯米帕明(clomipramine)、多塞平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、曲米帕明(trimipramine)、度硫平(dothiepin)、布替林(butriptyline)、伊普吲哚(iprindole)、洛夫帕明(lofepramine)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替林(protriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、地昔帕明(desipramine)及麥普替林(maprotiline)。適合之選擇性血清素再吸收抑制劑的實例包括氟西汀(floxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)及舍曲林(sertraline)。單胺氧化酶抑制劑之實例包括異卡波肼(isocarboxazid)、苯乙肼(phenelzine)及特安帕明(tranlycyclopramine)。單胺氧化酶之適合可逆抑制劑的實例包括嗎氯貝胺(moclobemide)。適用於本發明中之血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑的實例包括文拉法辛(venlafaxine)。適合之非典型抗抑鬱劑的實例包括安非他酮(bupropion)、鋰、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮

(trazodone)及維洛沙嗪(viloxazine)。抗阿茲海默氏症劑之實例包括迪美本(Dimebon)、NMDA受體拮抗劑(諸如美金剛)及膽鹼酯酶抑制劑(諸如多奈哌齊及加蘭他敏(galantamine))。可與本發明之化合物組合使用的適合類別之抗焦慮劑的實例包括苯并二氮呋及血清素1A (5-HT_{1A})促效劑或拮抗劑(尤其5-HT_{1A}部分促效劑),及促皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑。適合之苯并二氮呋包括阿普唑侖(alprazolam)、氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、氯硝西洋(clonazepam)、氯氮卓鹽(chlorazepate)、安定(diazepam)、哈拉西洋(halazepam)、勞拉西洋(lorazepam)、奧沙西洋(oxazepam)及普拉西洋(prazepam)。適合之5-HT_{1A}受體促效劑或拮抗劑包括丁螺環酮(buspirone)、氟辛克生(flesinoxan)、吉哌隆(gepirone)及伊沙匹隆(ipsapirone)。適合之非典型抗精神病藥包括帕潘立酮(paliperidone)、聯苯普諾(bifeprunox)、齊拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、奧氮平(olanzapine)及喹硫平。適合之菸鹼乙醯膽鹼促效劑包括異丙克蘭(ispronicline)、伐侖克林(varenicline)及MEM 3454。抗疼痛劑包括普瑞巴林(pregabalin)、加巴噴丁(gabapentin)、可樂定(clonidine)、新斯的明(neostigmine)、氯苯胺丁酸(baclofen)、咪達唑侖(midazolam)、氯胺酮(ketamine)及齊考諾肽(ziconotide)。適合之抗帕金森氏症劑的實例包括L-DOPA (或其甲酯或乙酯)、DOPA去羧酶抑制劑(例如卡比多巴(carbidopa) (SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)、腺苷A_{2A}受體拮抗劑[例如普雷迪南(SCH 420814)或SCH 412348]、苺絲肼(benserazide) (MADOPAR)、 α -甲基多巴、單氟甲基多巴、二氟甲基多巴、溴克利辛或間羥基苺甲基肼)、多巴胺促效劑[諸如阿樸嗎啡(APOKYN)、溴麥角環肽(bromocriptine)

(PARLODEL)、卡麥角林(cabergoline) (DOSTINEX)、二氫西汀(dihydropyridine)、二氫麥角隱亭(dihydroergocryptine)、非諾多泮(fenoldopam) (CORLOPAM)、麥角乙脲(lisuride) (DOPERGIN)、培高利特(pegolide) (PERMAX)、吡貝地爾(piribedil) (TRIVASTAL、TRASTAL)、普拉克索(pramipexole) (MIRAPEX)、喹吡羅(quinpirole)、羅匹尼洛(ropinirole) (REQUIP)、羅替戈汀(rotigotine) (NEUPRO)、SKF-82958 (GlaxoSmithKline)及沙立佐坦(sarizotan)]、單胺氧化酶(MAO)抑制劑[諸如司來吉蘭(EMSAM)、司來吉蘭鹽酸鹽(L-鹽酸司來吉蘭、ELDEPRYL、ZELAPAR)、二甲基司來吉蘭、溴法羅明(brofaromine)、苯乙肼(NARDIL)、反苯環丙胺(tranylcyromine) (PARNATE)、嗎氯貝胺(AURORIX、MANERIX)、貝氟沙通(befloxatone)、沙芬醯胺(safinamide)、異卡波肼(MARPLAN)、尼阿拉米(nialamide) (NIAMID)、雷沙吉蘭(rasagiline) (AZILECT)、異丙菸肼(iproniazide) (MARSILID、IPROZID、IPRONID)、CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici)、異丙氯肼(iproclozide)、托洛沙酮(toloxatone) (HUMORYL、PERENUM)、二苯美倫(bifemelane)、鴨嘴花鹼(desoxypeganine)、野芸香鹼(harmine, 亦稱為駱駝蓬鹼(telepathine)或巴納特林(banasterine))、野芸香副鹼(harmaline)、利奈唑胺(linezolid) (ZYVOX、ZYVOXID)及巴吉林(pargyline) (EUDATIN、SUPIRDYL)]、兒茶酚O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑[諸如托卡朋(TASMAR)、恩他卡朋(entacapone) (COMTAN)及卓酚酮(tropolone)]、N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑[諸如金剛胺(amantadine) (SYMMETREL)抗膽鹼激導性劑[諸如阿米替林(ELAVIL、ENDEP)、布替林、苯紮托品甲磺酸鹽

(COGENTIN)、三己芬迪(trihexyphenidyl) (ARTANE)、苯海拉明(diphenhydramine) (BENADRYL)、奧芬那君(orphenadrine)(NORFLEX)、莨菪鹼(hyoscyamine)、阿托品(atropine) (ATROPEN)、東莨菪鹼(scopolamine) (TRANSDERM-SCOP)、莨菪鹼甲基溴(PARMINE)、雙環維林(dicycloverine) (BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE、托特羅定(tolterodine) (DETROL)、氧基羥丁寧、氧基羥丁寧(oxybutynin) (DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、噴噠溴鉍(penthienate bromide)、普魯本辛(propantheline) (PRO-BANTHINE)、賽克利嗪(cyclizine)、丙咪嗪鹽酸鹽(TOFRANIL)、丙咪嗪順丁烯二酸鹽(SURMONTIL)、洛夫帕明(lofepramine)、地昔帕明(desipramine) (NORPRAMIN)、多塞平(SINEQUAN、ZONALON)、曲米帕明(SURMONTIL)及格隆溴鉍(glycopyrrolate) (ROBINUL)]、或其組合。抗精神分裂症劑之實例包括齊拉西酮、利培酮、奧氮平、喹硫平、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、布南色林(blonanserin)或伊潘立酮(iloperidone)。一些額外「另一活性劑」實例包括雷斯替明(rivastigmine) (Exelon)、氯氮平(Clozapine)、左旋多巴(Levodopa)、羅替戈汀(Rotigotine)、愛憶欣(Aricept)、哌醋甲酯(Methylphenidate)、美金剛、米那普侖(milnacipran)、胍法新(guanfacine)、安非他酮及阿托西汀。

如上文所提及，式I化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)可與一或多種本文所述之額外藥劑組合使用。當使用組合療法時，一或多種額外藥劑可與本發明之化合物相繼或同時投與。在一個實施例中，在投與本發明化合物之前，向哺乳動物(例如人類)投與額外藥劑。在另一實施例中，在投

與本發明化合物之後，向哺乳動物投與額外藥劑。在另一實施例中，與投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽同時，向哺乳動物(例如人類)投與額外藥劑。

本發明亦提供一種用於治療哺乳動物(包括人類)成癮之醫藥組合物，其包含一定量之如上文所定義之式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)(包括該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之水合物、溶劑合物及多晶型物)以及一或多種(例如一至三種)成癮治療中所用之藥物，諸如美沙酮、丁基原啡因、納洛酮、納曲酮、左旋- α 乙醯基地美庚醇(LAAM)、安非他酮、伐侖克林、菸鹼貼片或膠狀物、阿坎酸、二硫龍及托吡酯，其中當視為整體時活性劑及組合之量對治療成癮為治療有效的。醫藥組合物中所用之額外藥劑之選擇可以待治療之特定成癮為目標。

本發明亦提供一種用於治療哺乳動物(包括人類)之衝動控制障礙(包括諸如間歇爆發病症、盜竊癖、病理性賭博、放火癖、拔毛癖及抓搔癖(dermatillomania)之病症)之醫藥組合物，其包含一定量之如上文所定義之式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)(包括該化合物或其醫藥學上可接受之鹽的水合物、溶劑合物及多晶型物)以及一或多種(例如一至三種)用以治療衝動控制障礙之藥劑諸如氯米帕明、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、哌迷清(pimozide)、抗驚厥劑(諸如托吡酯)、抗精神病藥及抗抗焦慮劑(諸如苯并二氮呋)，其中當視為整體時活性劑及組合之量對治療衝動控制障礙為治療有效的。

應瞭解，上文所述之式I化合物不限於所示特定立體異構體(例如對映異構體或滯轉異構體)，而且包括所有立體異構體及其混合物。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中類似已知

之多種方法製備。下文所述反應流程以及有機化學反應中已知之合成方法或一般技術者熟悉之修改及衍生方法說明製備化合物之方法。熟習此項技術者容易對其他方法(包括其修改)顯而易知。

本文所用之起始物質可購得或可藉由此項技術中已知之常規方法(諸如標準參考書(諸如 **COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS**, 第I-XII卷(Wiley-Interscience出版))中所揭示的彼等方法)製備。較佳方法包括(但不限於)下文所述之彼等方法。

用於製備本發明化合物之反應可在適合之溶劑中進行，該等溶劑可由熟習有機合成技術者容易地選擇。適合溶劑在進行反應之溫度，例如可在溶劑冷凍溫度至溶劑沸騰溫度範圍內之溫度下實質上可不與起始物質(反應物)、中間物或產物反應。指定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。經考量由特定反應步驟，適用於特定反應步驟之溶劑可由熟習此項技術者選擇。

在任何以下合成序列期間，可能必需及/或需要保護任何有關分子上之敏感性或反應性基團。此可藉助於習知保護基達成，諸如以下文獻中所述之保護基：T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981；T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991；及T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999；及T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2007，其以引用的方式併入本文中。

本發明化合物或該等化合物或互變異構體及放射性同位素之醫藥學

上可接受之鹽可根據下文所述之反應流程製備。除非另外指明，否則流程中之取代基如上文所定義。產物之分離及純化係藉由一般技能化學工作者已知的標準程序實現。

熟習此項技術者將認識到，在一些情況下，流程1至5中之化合物將以非對映異構體及/或對映異構體之混合物形式之產生；此等化合物可使用習知技術或此類技術之組合在合成流程之各個階段分離，該等技術為諸如(但不限於)結晶、正相層析、逆相層析及對掌性層析，得到本發明之單一對映異構體。

熟習此項技術者應瞭解，流程、方法及實例中所用的各種符號、上標及下標係為便於表示而使用及/或用於反映其引入流程中的次序，且不欲一定對應於隨附申請專利範圍中的符號、上標或下標。流程表示適用於合成本發明化合物之方法。應瞭解，其不以任何方式限定本發明之範疇。

熟習此項技術者應瞭解，一些保護基(-Z)不能承受以下反應流程中所述之一些反應條件。因此，可需要一些保護基操作以充分完成合成。由於多種加保護-脫除保護基可能性，此等操作將不明確進行描述。

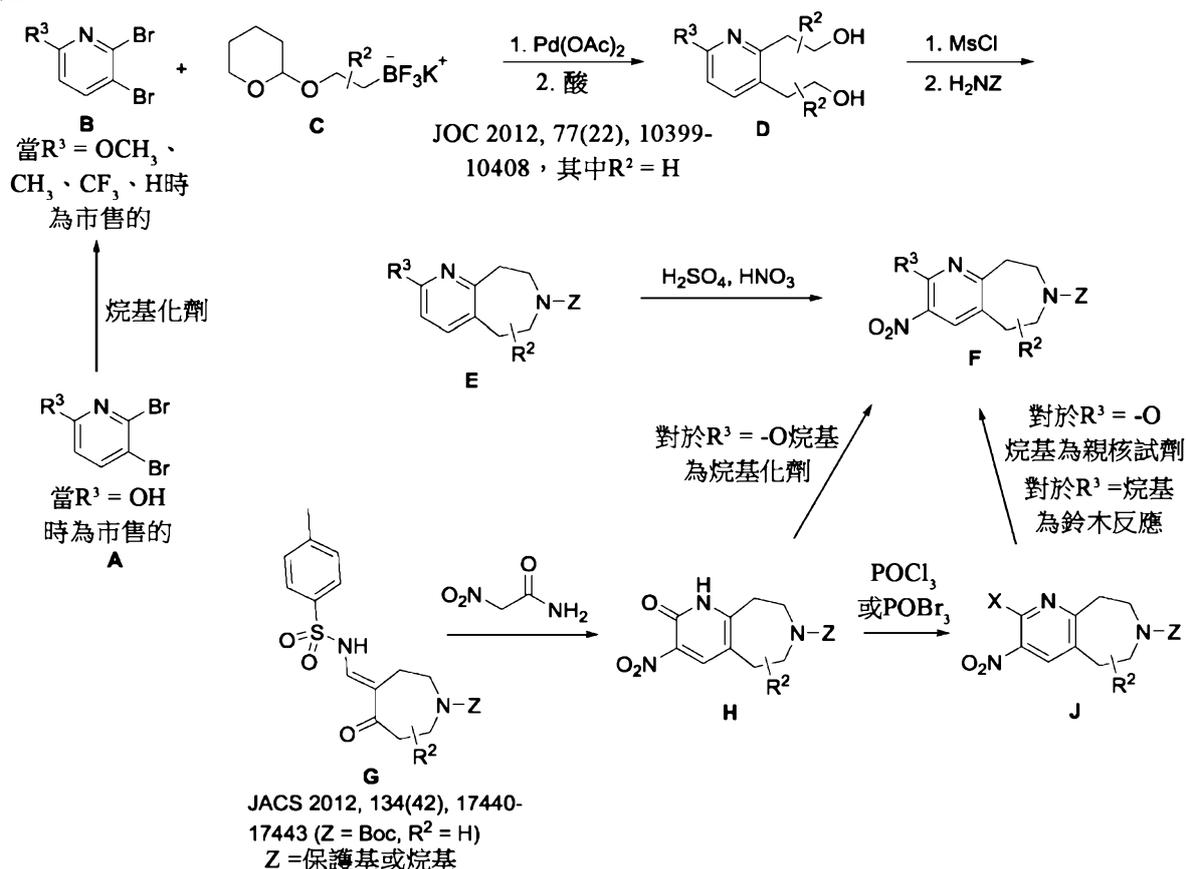
下文中流程1圖示兩種自市售起始物質A或B獲得中間物硝基吡啶基氮呋F之方法。二溴吡啶酮A (其中R³為OH)為市售的。在鹼及可能存在之添加劑(諸如碳酸銀)存在下用諸如烷基鹵化物之適當烷基化試劑處理A (Synthesis 2009, 16, 2725-2728 ; Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46(6), 921-924)可提供所需二溴烷氧基吡啶B。或者，一些二溴吡啶為市售的且可直接用作製造氮呋F之起始點。二溴吡啶B接著可經歷與經四氫哌喃保護之三氟酮酸鹽C之鈀介導之偶合，如JOC 2012, 77(22), 10399-10408中所述。在酸性水溶液條件下移除四氫哌喃保護基得到中間物D。

中間物D用諸如甲烷磺醯氯或對甲苯磺醯氯之磺醯氯及鹼處理以活化羥基以便最終經適當親核試劑置換。二磺酸酯在輕度鹼性條件下用胺源處理以置換磺酸酯且得到環化氮呼環，由此得到通式E之化合物。由二醇至氮呼之類似轉化之實例已描述於參考文獻中，諸如WO 2008051547、CN 101712675、WO 2008038051、WO 2007028132及WO 2005058328。胺源(如所示， NH_2Z)可視隨後將實施之化學反應之類型而定在簡單氨水(一種在適當位置已具有所需 R^1 部分之烷胺(亦即Z為 R^1 烷基))至經不同保護之胺的範圍內。式E化合物接著可在標準硝化條件(HNO_3 、 H_2SO_4 ，在無溶劑或有溶劑下，一般在小於室溫下起始)下硝化，得到式F之硝基中間物。

或者，式F化合物可藉由以式G之氮呼酮為起始物質合成，其合成前已在文獻(JACS 2012, 134(42), 17440-17443)中描述。式G化合物可在鹼性條件下室溫至 150°C 下用硝基乙醯胺處理，得到式H之吡啶酮氮呼。當需要 R^3 為適當烷氧基(諸如 C_1 - C_6 烷氧基)之化合物時，吡啶酮H可藉由用烷基鹵化物及鹼處理而烷基化，得到式F化合物。化合物H亦可在無溶劑下或在適當溶劑中在 20°C 至約 100°C 之溫度下用氧氯化磷、氧溴化磷或五氧化磷及四丁基溴化銨處理，得到化合物J，其中X為Cl或Br。當 R^3 為適當烷氧基時，中間物J可在一般親核性芳族取代反應($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 實例：Australian Journal of Chemistry 2003, 56(9), 913-916；European Journal of Organic Chemistry 2004, 16, 3477-3483；Journal of Organic Chemistry 2003, 68(18), 7119-7122)條件下用適當醇處理，得到化合物F。中間物J亦可用於鈴木-宮浦型反應(Suzuki-Miyaura type reaction) (Chemical Society Reviews 2014, 43, 412-443；Accounts of Chemical Research 2013, 46, 2626-2634)，在其中鈀源、適當膦配體、鹼及適當酮

酸酯[B(OR)₂R³]可以用以安置適當R³烷基。

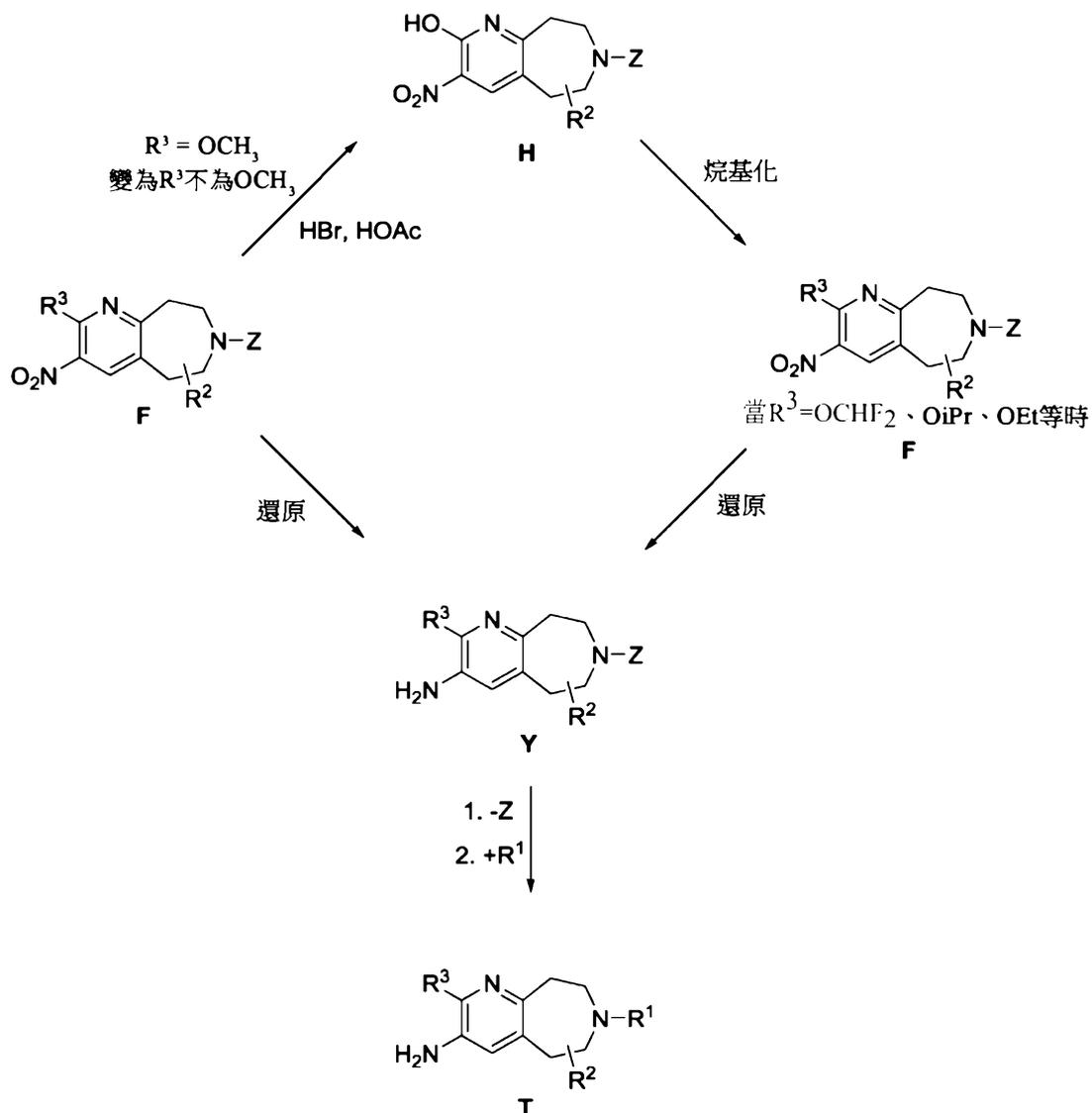
流程1



流程2描述中間物F轉化為中間物T之合成操作。當取代基R³為甲氧基且並非所需最終取代基時，甲氧基之甲基部分可使用許多已知方法諸如藉由在高溫下用氫溴酸及乙酸處理(WO 2013025733)或藉由在高溫下用對甲苯磺酸及氯化鋰處理(Synthetic Communications 2011, 41(12), 1852-1857)移除，得到式H之硝基吡啶酮氮呼中間物。化合物H接著可藉由在鹼及可能存在之添加劑(諸如碳酸銀)存在下用適當烷基化試劑(諸如烷基鹵化物)處理H而轉化為所需中間物F (Synthesis 2009, 16, 2725-2728 ; Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46(6), 921-924)。中間物F之硝基接著可藉由在氫氣存在下用鈀/碳或阮尼鎳處理(Tetrahedron 1997, 53(37), 12505-12524 ; Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48(6),

1948-1964)或藉由通常在酸源存在下用諸如鐵、錫或鋅之金屬處理 (Organic Letters 2009, 11(22) 5142-5145 ; ACS Medicinal Chemistry Letters 2010, 1(1), 39-43 ; WO 2008038051)還原為所需式Y之胺。若中間物Y含有Z，其中基團Z為保護基，則可移除保護基且所需R¹取代基接著可經由引入所需烷基鹵化物(WO 2014188173, Journal of Medicinal Chemistry 2014, 57(24), 10424-10442 ; ACS Medicinal Chemistry Letters 2014, 5(4), 304-308)或藉由與適當醛縮合，之後用適當還原劑處理(Journal of Medicinal Chemistry 2015, 58(20), 8236-8256 ; European Journal of Medicinal Chemistry 2014, 85, 16-26 ; Chemical Biology & Drug Design 2014, 83(2), 149-153)而併入，得到中間物T。

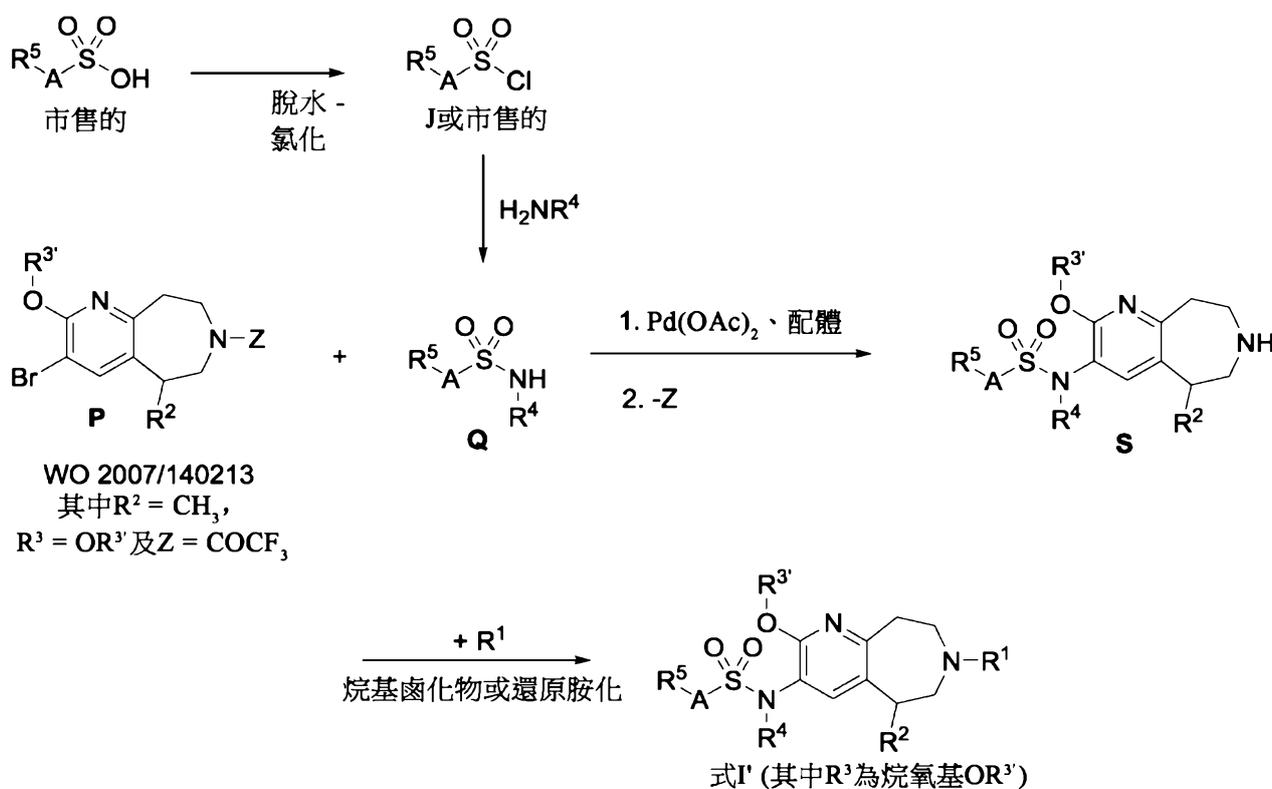
流程2



流程3描述式I'化合物之合成途徑，其為式I化合物，其中 R^3 為此流程中表示為 $\text{OR}^{3'}$ 之適當 C_1 - C_6 烷氧基。先前已描述式P化合物之合成(WO 2007/140213)。式Q之磺醯胺為極常見反應物且此等反應物中之大多數為市售的。若所需式Q化合物不為市售的，則其可由式J之磺醯氯合成，該式J之磺醯氯在用諸如氧氯化磷、五氯化磷或亞硫醯氯之氯化試劑處理時由市售來源或由磺酸轉化為對應式J之磺醯氯得到(參見例如 WO 2015007668、WO 2014082379、WO 2014106800)。式P之中間物可經過在鈀催化劑、適當配體及鹼存在下於哈特維希-布赫瓦爾德型偶合反應

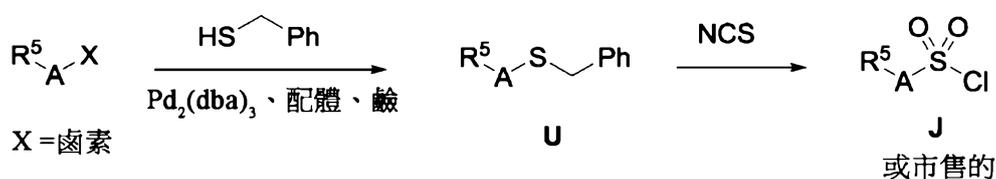
(Hartwig-Buchwald-type coupling reaction)中用適當式Q之磺醯胺處理，以將所需磺醯胺安置於吡啶基氮呼核心上(參見例如Organic Letters 2011, 13(10), 2564-2567 ; WO 2010106436 ; Tetrahedron Letters 2008, 49(31), 4585-4587)。已通常在高溫下使用銅、適當配體及鹼描述磺醯胺與芳基溴化物之間的類似偶合(Tetrahedron 2005, 46(43), 7295-7298 ; Journal of Chemical Sciences 2010, 122(2), 143-148 ; Tetrahedron Letters 2003, 44(16), 3385-3386)。必要時保護基移除得到通式S之化合物。式S化合物接著可藉由用所需烷基鹵化物處理胺S (WO 2014188173 , Journal of Medicinal Chemistry 2014, 57(24), 10424-10442 ; ACS Medicinal Chemistry Letters 2014, 5(4), 304-308)或與適當醛縮合，之後用還原劑處理(Journal of Medicinal Chemistry 2015, 58(20), 8236-8256 ; European Journal of Medicinal Chemistry 2014, 85, 16-26 ; Chemical Biology & Drug Design 2014, 83(2), 149-153)轉化為具有所需R¹取代基之式I'化合物。

流程3



流程4描述並非市售的磺醯氯之替代合成路徑，其可以用以得到某些式I化合物。經適當取代之芳基鹵化物，諸如氯化物、溴化物或碘化物可通常在高溫下使用催化劑(諸如各種鈀或銅催化劑)、適當配體、鹼及溶劑與硫醇(諸如如所示苯甲基硫醇或對甲氧基苯甲基硫醇)偶合(*Journal of Organic Chemistry* 2011, 76(11), 4371-4378; *Tetrahedron Letters* 2007 48(40), 7199-7202; *Tetrahedron* 2005, 61(22), 5253-5259)，得到中間物U。中間物U可用氧化劑及氯化物來源處理，得到所需磺醯氯J。此轉化之代表性文獻實例包括：*Tetrahedron* 2010 51(2), 418-421; *Tetrahedron* 1998 54(45), 13737-13750; *Journal of Organic Chemistry* 1996, 61(26), 9289-9292。

流程4

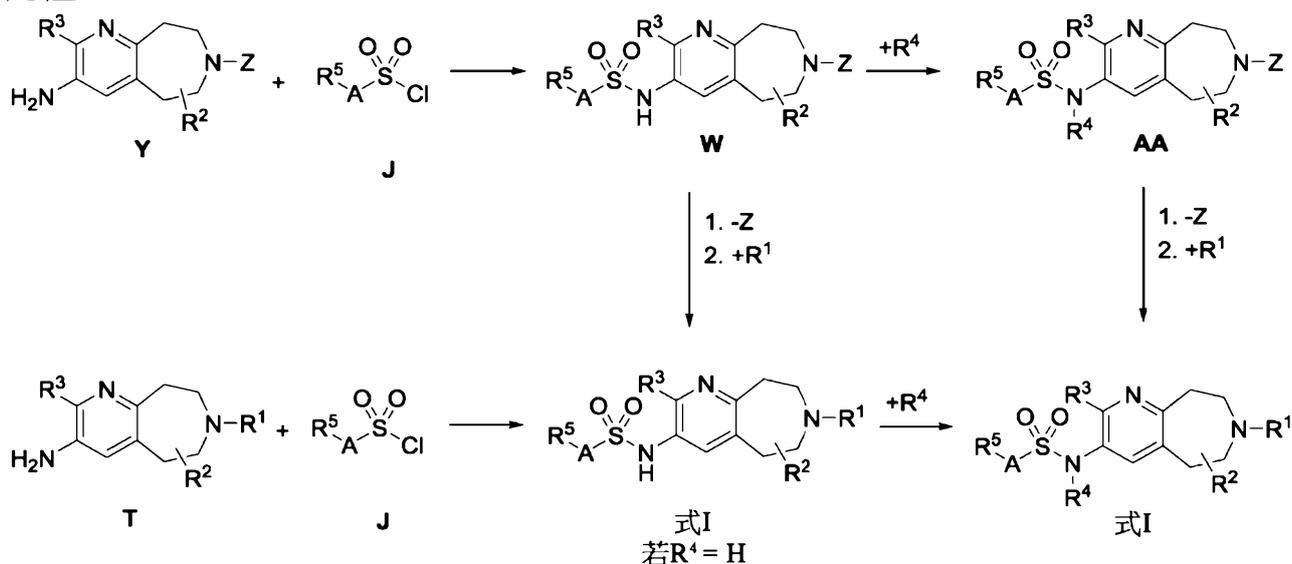


流程5描述合成式I化合物之其他方法。由經保護中間物Y與所需磺醯氯J，在0°C至100°C之溫度下，在適當溶劑中，在有或無鹼下，混合這兩者進行反應，得到中間物W。類似之縮合實例係此項技術中已知，且已描述於參考文獻中，該等參考文獻為諸如 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009 19(22), 6452-6458 ; WO 2008038051 ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17(2), 400-405。若需要式I中R⁴為氫之化合物，則中間物W接著可脫除保護基，且所得胺可經過所需烷基鹵化物處理 (WO 2014188173 ; *Journal of Medicinal Chemistry* 2014, 57(24), 10424-10442 ; *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2014, 5(4), 304-308)或與適當醛縮合，之後用適當還原劑處理(類似之還原性胺化反應描述於參考文獻中，該等參考文獻為諸如：*Journal of Medicinal Chemistry* 2015, 58(20), 8236-8256 ; *European Journal of Medicinal Chemistry* 2014, 85, 16-26 ; *Chemical Biology & Drug Design* 2014, 83(2), 149-153)，而引入所需R¹取代基，得到式I中R⁴為氫之化合物。若R⁴需要為烷基，則中間物W可使用諸如氫化鈉，在所需烷基鹵化物存在下(參見例如US 20050137186 ; WO 2005118549)，或在光延條件下(參見例如WO 2003068732 ; WO 2003068732)處理，其中所需R⁴烷基來自用適當醇處理W，得到中間物AA。使AA脫除保護基，之後所得胺經過所需烷基鹵化物處理 (WO 2014188173 , *Journal of Medicinal Chemistry* 2014, 57(24), 10424-10442 ; *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2014, 5(4), 304-308)或與適當醛縮合，之後用諸如三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑處理(類似之還原性胺化已描述於：*Journal of Medicinal Chemistry* 2015, 58(20), 8236-8256 ; *European Journal of Medicinal*

Chemistry 2014, 85, 16-26 ; Chemical Biology & Drug Design 2014, 83(2), 149-153) , 來添加所需 R^1 取代基, 得到式I化合物, 其中 R^4 為烷基。

當所需 R^1 基團已經存在於氮呋(亦即中間物T)上時, 在 0°C 至 100°C 之溫度下, 於適當溶劑中, 在有或無鹼下, 使用所需磺醯氯J處理, 將得到式I中 R^4 為氫之化合物(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2009 19(22), 6452-6458 ; WO 2008038051 ; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(2), 400-405) 。當需要 R^4 為適當烷基之式I化合物時, R^4 為氫之式I化合物可使用諸如氫化鈉之鹼, 在所需烷基鹵化物存在下(參見例如US 20050137186 ; WO 2005118549)或在光延條件下(參見例如WO 2003068732 ; WO 2003068732)處理, 其中所需 R^4 烷基來自用所需醇處理R為氫之式I化合物, 得到所需 R^4 烷基之式I化合物。

流程5



如本文所用, 術語「反應(reacting/reaction/reacted)」係指使特指之化學反應物混合在一起, 以進行化學轉換, 從而產生與在系統中最初引入之任何化合物不同的化合物。反應可在溶劑存在或不存在下進行。

式I化合物可以立體異構體(諸如滯轉異構體、外消旋體、對映異構體或非對映異構體)形式存在。製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合光學純前驅體對掌性合成或使用例如對掌性高效液相層析(HPLC)或對掌性超臨界流體層析解析外消旋體。或者，外消旋體(或外消旋前驅體)可與適合光學活性化合物(例如醇)反應，或在化合物含有酸性或鹼性部分之情況下與酸或鹼(諸如酒石酸或1-苯乙胺)反應。所得非對映異構混合物可藉由層析及/或分步結晶來分離，且藉由熟習此項技術者熟知之手段將非對映異構體中之一者或兩者轉化為相應純對映異構體。式I之對掌性化合物(及其對掌性前驅物)可使用層析(通常HPLC)在不對稱樹脂上用移動相來以對映異構性增濃形式獲得，該移動相由烴(通常庚烷或己烷)組成且含有0%至50% (通常2%至20%) 2-丙醇及0%至5% 烷基胺(通常0.1% 二乙胺)。濃縮溶離液得到增濃之混合物。立體異構聚結物可藉由熟習此項技術者已知之習知技術來分離。參見例如E.L. Eliel及S.H. Wilen之*Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley, New York, 1994)，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。適合之立體選擇技術為一般技術者所熟知的。

當式I化合物含有烯基或伸烯基(亞烷基)時，幾何順/反(或Z/E)異構體為可能的。順/反異構體可藉由熟習此項技術者熟知之習知技術(例如層析及分步結晶)來分離。本發明之鹽可根據熟習此項技術者已知之方法來製備。

本質上為鹼性之式I化合物能夠與各種無機及有機酸形成多種鹽。儘管此類鹽在向動物投與時必須為醫藥學上可接受的，但在實踐中常常需要首先自反應混合物以醫藥學上不可接受之鹽的形式分離本發明之化合物，

且接著藉由用鹼性試劑處理來簡單地將後者(該醫藥學上不可接受之鹽)重新轉化為游離鹼化合物，且隨後將後一游離鹼轉化為醫藥學上可接受之酸加成鹽。本發明之鹼性化合物的酸加成鹽可藉由在水性溶劑介質中或在適合之有機溶劑(諸如甲醇或乙醇)中用實質上等當量的所選定之礦物質或有機酸處理該鹼性化合物來製備。在蒸發溶劑之後，獲得所需固體鹽。所需酸之鹽亦可藉由向溶液中添加適當之無機或有機酸而自游離鹼於有機溶劑中之溶液沈澱。

若本發明之化合物為鹼，則所需醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中可獲得的任何適合之方法來製備，例如用無機酸或有機酸來處理游離鹼，該等無機酸為諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物，該等有機酸為諸如乙酸、順丁烯二酸、丁二酸、杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、乙二酸、乙醇酸、水楊酸、異菸酸、乳酸、泛酸、抗壞血酸、2,5-二羥基苯甲酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、甲酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸及雙羥萘酸[亦即4,4'-甲烷二基雙(3-羥基萘-2-羧酸)]、吡喃糖酸(諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(諸如檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳族酸(諸如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如乙烷磺酸)、或其類似物。

本質上為酸性之此等式I化合物能夠與各種藥理學上可接受之陽離子形成鹼鹽。此類鹽之實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，且尤其鈉及鉀鹽。此等鹽全部藉由習知技術來製備。用作製備本發明之醫藥學上可接受之鹼鹽的化學鹼為與酸性式I化合物形成無毒鹼鹽之彼等鹼。此等鹽可藉由任何適合之方法來製備，例如用無機或有機鹼來處理游離酸，該等鹼諸如胺(一級、二級或三級胺)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物、或其類似

物。此等鹽亦可藉由用含有所需藥理學上可接受之陽離子的水溶液處理相應酸性化合物，且接著(例如在減壓下)將所得溶液蒸發至乾燥來製備。或者，其亦可藉由將酸性化合物之較低碳數烷醇溶液與所需鹼金屬醇鹽混合在一起，且接著以與之前相同之方式將所得溶液蒸發至乾燥來製備。在任一情況下，使用化學計量之試劑以確保反應完成且所需最終產物之產率最大。

式I化合物之醫藥學上可接受之鹽可藉由三種方法中之一或多種來製備：

(i)藉由使式I化合物與所需酸或鹼反應；

(ii)藉由使用所需酸或鹼自式I化合物的適合之前驅體移除酸不穩定或鹼不穩定保護基，或藉由使適合之環狀前驅體(例如內酯或內醯胺)開環；
或

(iii)藉由與適當之酸或鹼反應或藉助於適合之離子交換柱而將式I化合物之一種鹽轉化為另一種鹽。

所有三種反應通常均在溶液中進行。所得鹽可沈澱出且藉由過濾來收集，或可藉由蒸發溶劑來回收。所得鹽之離子化程度可在完全離子化至幾乎非離子化之範圍內變化。

多晶型物可根據熟習此項技術者熟知之技術(例如藉由結晶)來製備。

當任一種外消旋物結晶時，可能有兩種不同類型之晶體。第一種類型為上文所提及之外消旋化合物(真實外消旋體)，其中產生含有等莫耳量之兩種對映異構體的一種均質晶體形式。第二種類型為外消旋混合物或聚結物，其中產生等莫耳量的各包含單一對映異構體的兩種形式之晶體。

存在於外消旋混合物中之兩種晶體形式可具有幾乎相同之物理特

性，但其與真正外消旋體相比物理特性可不同。外消旋混合物可藉由熟習此項技術者已知之習知技術來分離-參見例如E. L. Eliel及S. H. Wilen之*Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley, New York, 1994)。

本發明亦包括同位素標記之式I化合物，其中一或多個原子由具有相同原子序數但原子質量或質量數與自然界中常見之原子質量或質量數不同的原子替換。同位素標記之式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽或其N-氧化物)一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似本文所描述之彼等方法之方法，使用經適當同位素標記之試劑代替在其他情況下使用的未標記之試劑來製備。

應評估式I化合物之生物醫藥特性(諸如溶解性及溶液穩定性(跨整個pH)、滲透率等)，以為治療所提出之適應症而選擇最適當之劑型及投藥途徑。欲用於醫藥用途之本發明化合物可以結晶或非晶形產物之形式投與。其可藉由諸如沈澱、結晶、冷凍乾燥或噴霧乾燥或蒸發乾燥之方法以例如固體塞、粉末或膜形式獲得。微波或射頻乾燥可用於此目的。

其可單獨投與，或與本發明之一或多種其他化合物組合投與，或與一或多種其他藥物(或以其任何組合形式)組合投與。一般而言，其將以調配物形式與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑聯合投與。術語「賦形劑」在本文中用於描述除本發明化合物之以外的任何成分。賦形劑之選擇在很大程度上將視諸如特定投藥模式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型性質的因素而定。適用於遞送本發明化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)的醫藥組合物及其製備方法對熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此類組合物及其製備方法可見於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第19版(Mack Publishing Company, 1995)。

本發明之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及其N-氧化物)可經口投與。經口投藥可涉及吞咽，以使化合物進入胃腸道；及/或經頰、經舌或舌下投藥，藉此使化合物直接自口進入血流。

適合於經口投藥之調配物包括固體、半固體及液體系統，諸如錠劑；含有多粒子或奈米粒子之軟性或硬性膠囊；液體或散劑；口含錠(包括填充液體)；咀嚼片；凝膠；快速分散劑型；薄膜；卵形劑；噴霧劑；及頰內/黏膜黏著貼片。

液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿及酞劑。此類調配物可作為填充劑用於軟性或硬性膠囊(例如由明膠或羥丙基甲基纖維素製得)中且通常包含載劑，例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適合油狀物，及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由使例如自藥囊之固體復水來製備。本發明化合物亦可以快速溶解、快速崩解劑型使用，諸如由Liang及Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* **2001**, 11, 981-986所描述之彼等劑型。

對錠劑劑型而言，視劑量而定，藥物可佔劑型之1重量%至80重量%，更通常佔劑型之5重量%至60重量%。除藥物之外，錠劑通常含有崩解劑。崩解劑之實例包括羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲纖維素鈉、交聯普維酮(crospovidone)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低碳烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝化澱粉及海藻酸鈉。一般而言，崩解劑將佔劑型之1重量%至25重量，例如5重量%至20重量。

黏合劑一般用於向錠劑調配物賦予內聚品質。適合之黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成膠狀物、聚乙烯吡咯烷酮、

預膠凝化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，諸如乳糖(單水合物、噴霧乾燥之單水合物、無水物及其類似物)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫鈣。

錠劑亦可視情況包含表面活性劑(諸如月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯80)及滑動劑(諸如二氧化矽及滑石)。在存在時，表面活性劑可佔錠劑之0.2重量%至5重量%，而滑動劑可佔錠劑之0.2重量%至1重量%。

錠劑一般亦含有潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂醯反丁烯二酸鈉、及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑一般佔錠劑之0.25重量%至10重量%，例如0.5重量%至3重量%。

其他可能成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑及遮味劑。

例示性錠劑含有至多約80%之藥物、約10重量%至約90重量%之黏合劑、約0重量%至約85重量%之稀釋劑、約2重量%至約10重量%之崩解劑及約0.25重量%至約10重量%之潤滑劑。

錠劑摻合物可直接或藉由滾筒壓縮以形成錠劑。或者，在製錠之前，錠劑摻合物或摻合物之部分可經濕式造粒、乾式造粒或熔融造粒、熔融聚結或擠壓。最終調配物可包含一或多個層，且可包覆包衣或未包覆包衣；其甚至可經囊封。

錠劑之配方論述於H. Lieberman及L. Lachman之*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 第1卷 (Marcel Dekker, New York, 1980)。

用於人類或獸醫學之可食用經口薄膜通常為柔韌之水溶性或水可膨脹性薄膜劑型，其可快速溶解或具有黏膜黏著性，且通常包含式I化合物、成膜聚合物、黏合劑、溶劑、保濕劑、塑化劑、穩定劑或乳化劑、黏

度調節劑及溶劑。調配物之一些組分可實施一種以上功能。

式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)可為水溶性或不可溶的。水溶性化合物通常佔溶質之1重量%至80重量%，更通常20重量%至50重量%。可溶性較小之化合物佔組合物之比例可較小，通常多至溶質之30重量%。或者，式I化合物可呈多微粒珠粒之形式。

成膜聚合物可選自天然多醣、蛋白質或合成親水膠體，且存在量通常在0.01至99重量%之範圍內，更通常在30至80重量%之範圍內。

其他可能成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑及增味劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、共溶劑(包括油)、潤膚劑、膨化劑、消泡劑、表面活性劑及遮味劑。

本發明之薄膜通常藉由使塗佈在可剝離之襯底支撐物或紙上的水性薄膜蒸發乾燥來製備。此可在乾燥烘箱或烘道(通常為組合之塗佈乾燥器)中或藉由冷凍乾燥或抽真空來進行。

用於經口投藥之固體調配物可調配為立即釋放及/或緩釋。調釋型調配物包括延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型及程控釋放型。

適用於達成本發明之目的之調釋型調配物描述於美國專利第6,106,864號中。其他適合釋放技術(諸如高能分散液及滲透及包衣顆粒)之詳情見於 Verma等人, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001)中。使用口嚼錠以達成受控釋放描述於WO 00/35298中。

本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)亦可直接投與血流、肌肉或內部器官。適用於非經腸投藥之手段包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內及皮下投藥。適用

於非經腸投藥之裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

非經腸調配物通常為水溶液，其可含有賦形劑，諸如鹽、碳水化合物及緩衝劑(例如緩衝至pH為3至9)，但對一些應用而言，非經腸調配物更適合調配為待與適合之媒劑(諸如無菌無熱原質之水)結合使用的無菌非水性溶液或乾燥形式。

在無菌條件下例如藉由凍乾來製備非經腸調配物可使用熟習此項技術者熟知之標準醫藥技術來容易地實現。

用於製備非經腸非經腸之式I化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)之溶解度可藉由使用適當調配技術，諸如併入溶解度增強劑來增加。

用於非經腸投藥之調配物可調配待立即釋放及/或緩釋調配物。調釋型調配物包括延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型及程控釋放型。因此，本發明之化合物可調配為懸浮液或固體、半固體、或搖變減黏液體，以作為提供活性化合物之緩釋的植入式儲槽而投與。該等調配物之實例包括經藥物塗佈之血管支架及包含負載藥物之聚(DL-乳酸-共乙醇酸)(PLGA)微球體的半固體及懸浮液。

本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)亦可局部、皮(內)或經皮投與皮膚或黏膜。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、敷粉、敷料、泡沫劑、薄膜、皮膚貼劑、粉片、植入物、海綿體、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型載劑包括醇、水、礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可結合穿透增強劑。參見例如Finnin及Morgan, *J. Pharm. Sci.* **1999**, 88, 955-958。

局部投藥之其他手段包括藉由電穿孔、離子導入療法、超音波藥物

透入療法、超音波電滲法及微針或無針(例如Powderject™、Bioject™等)注射來遞送。

用於局部投藥之調配物可調配為立即釋放及/或緩釋調配物。調釋型調配物包括延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型及程控釋放型。

本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及其N-氧化物)亦可經鼻內或藉由吸入來投與，其通常呈來自於乾粉吸入器之乾粉形式(單獨；呈混合物形式，例如具有乳糖之乾摻合物；或呈混合組分粒子形式，例如與磷脂(諸如膽鹼磷脂)混合)，呈在使用或不使用適合之推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)的情況下的來自於加壓容器、泵、噴霧器(spray)、霧化器(例如使用電流體動力學以產生精細薄霧之霧化器)或噴霧器(nebulizer)之氣溶膠噴霧形式，或呈經鼻滴劑。對於鼻內使用，粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖胺糖或環糊精。

加壓容器、泵、噴霧器(spray)、霧化器或噴霧器(nebulizer)含有本發明之化合物的溶液或懸浮液，該溶液或懸浮液包含例如乙醇、乙醇水溶液或適用於分散、溶解活性物質或延長活性物質之釋放的替代劑、作為溶劑之推進劑及視情況選用之表面活性劑(諸如脫水山梨糖醇、三油酸酯、油酸或寡聚乳酸)。

在於乾粉或懸浮液調配物中使用之前，藥品經微米尺寸化至適合於藉由吸入來傳遞之尺寸(通常小於5微米)。此可藉由任何適當之粉碎方法來達成，諸如螺旋形噴射研磨、流化床噴射研磨、形成奈米粒子之超臨界流體加工、高壓均質化或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹入器之膠囊(例如自明膠或羥丙基甲基纖維素製得)、

泡殼及濾筒可調配為含有本發明之化合物、適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)及效能調節劑(諸如L-白胺酸、甘露糖醇或硬脂酸鎂)的粉末混合物。乳糖可為無水的或呈單水合物形式。其他適合賦形劑包括聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

適用於使用電流體動力學來產生精細薄霧之霧化器的溶液調配物可含有每次引動1 μg 至20 mg的本發明之化合物，且引動體積可在1 μL 至100 μL 之範圍內變化。典型調配物可包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可代替丙二醇使用之替代溶劑包括甘油及聚乙二醇。

可將適合之調味劑(諸如薄荷醇及左薄荷腦)或甜味劑(諸如糖精或糖精鈉)添加至欲用於吸入/鼻內投藥的本發明之彼等調配物中。

用於吸入/鼻內投藥之調配物可使用例如PGLA來調配為立即釋放及/或緩釋調配物。調釋型調配物包括延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型及程控釋放型。

在乾粉吸入器及氣霧劑之情況下，藉助於傳遞定量之閥門來確定劑量單位。本發明之單元通常經配置以投與含有0.01至100毫克之式I化合物的定量劑量或「蓬鬆物」。總日劑量通常將在1 μg 至200 mg之範圍內，其可以單次劑量形式投與，或更通常在整日中以分次劑量形式投與。

本發明之化合物可例如以栓劑、子宮托或灌腸形式經直腸或經陰道投與。可可脂為傳統栓劑基質，但適當時可使用各種替代物。

用於經直腸/陰道投藥之調配物可調配為立即釋放及/或緩釋調配物。調釋型調配物包括延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型及程控釋放型。

本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)亦可通常以於pH值經調節之等張無菌生理食鹽水中之微米化懸浮液或溶液之滴劑之形式直接投與眼睛或耳。適用於眼部及耳部投藥之其他調配物包括軟膏、凝膠、可生物降解植入物(例如可吸收凝膠海綿體、膠原蛋白)及不可生物降解植入物(例如聚矽氧)、粉片、鏡片及顆粒或囊泡系統(諸如非離子表面活性劑囊泡或脂質體)。諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明質酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多糖聚合物(例如結冷膠)可與防腐劑(諸如苯紮氯銨)結合在一起。該等調配物亦可藉由離子導入療法來傳遞。

用於眼部/耳部投藥之調配物可調配為立即釋放及/或緩釋調配物。緩釋調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放或程控釋放調配物。

本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)可與可溶性大分子實體(諸如環糊精及其適合衍生物或含聚乙二醇聚合物)組合，以便改良用於前述投與模式中之任一者中之其溶解度、溶解速率、味覺遮蔽、生物可用性及/或穩定性。

舉例而言，發現藥物-環糊精複合物一般適用於大部分劑型及投藥途徑。可使用夾雜複合物及非夾雜複合物。作為與藥物直接複合之替代方案，環糊精可用作輔助添加劑，亦即用作載劑、稀釋劑或增溶劑。最常用於此等目的者為 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精，其實例可見於國際專利申請案第WO 91/11172號、第WO 94/02518號及第WO 98/55148號中。

因為本發明之一個態樣係關於用可單獨投與之活性成分的組合來治療本文所述之疾病/病狀，所以本發明亦係關於以套組形式來組合單獨之

醫藥組合物。套組包含兩種單獨之醫藥組合物：式I化合物、其前藥或此類化合物或前藥之鹽，及如上文所述之第二化合物。套組包含用於容納單獨之組合物的手段，諸如容器、分開之瓶或分開之箔片包裝。套組通常包含用於投與單獨之組分的說明書。當單獨之組分例如以不同劑型(例如經口及非經腸)投與時、以不同給藥時間間隔投與時、或處方醫師需要滴定所組合之個別組分時，套組形式為尤其有利的。

此類套組之實例為所謂泡殼包裝。泡殼包裝在封裝工業中為人所熟知，且廣泛用於封裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似劑型)。泡殼包裝一般由用透明塑膠材料箔片覆蓋的相對剛性材料之薄片組成。在封裝過程期間，在塑膠箔片中形成凹槽。凹槽具有待封裝之錠劑或膠囊的尺寸及形狀。接下來，將錠劑或膠囊置放在凹槽中，且相對於塑膠箔片，在箔片上與形成凹槽之方向相反之一面密封相對剛性材料之薄片。因此，錠劑或膠囊密封在塑膠箔片與薄片之間的凹槽中。在一些實施例中，薄片之強度使得可藉由在凹槽上手動施加壓力，藉此在凹槽置放處薄片中形成開口以自泡殼包裝移除錠劑或膠囊。錠劑或膠囊可接著經由該開口來移除。

套組上可能需要提供記憶輔助，例如以緊鄰錠劑或膠囊之編號形式，其中編號對應於療程中應攝入該等指定錠劑或膠囊之天數。此類記憶輔助之另一實例為印刷於卡上之日曆，例如如下「第一週星期一、星期二等……第二週星期一、星期二……」等。記憶輔助之其他變型將為顯而易見的。「日劑量」可為待於指定日期服用之單一錠劑或膠囊、或若干丸劑或膠囊。此外，式I化合物之日劑量可由一種錠劑或膠囊組成，而第二化合物之日劑量可由若干錠劑或膠囊組成，且反之亦然。記憶輔助應反映此情況。

在本發明之另一特定實施例中，提供經設計以按所期望使用之順序一次一劑分配日劑量的分配器。舉例而言，分配器配備有記憶輔助，以進一步促成與療程一致。此類記憶輔助之一實例為指示已分配之日劑量數量的機械計數器。此類記憶輔助之另一實例為與液晶讀數器或音頻提醒信號組合的電池供電之微晶片記憶體，該液晶讀數器或音頻提示信號例如讀出服用上一日劑量之日期及/或提醒何時服用下一劑量。

實驗程序

下文說明本發明之多種化合物之合成。本發明範疇內之其他化合物可使用此等實例中所說明的方法(單獨或與此項技術中通常已知的技術組合)製備。

實驗通常在惰性氛圍(氮氣或氬氣)下進行，在使用對氧或水分敏感的試劑或中間物的情況下尤其如此。市售溶劑及試劑通常不經進一步純化即使用。在適當時使用無水溶劑，通常為來自Acros Organics之AcroSeal®產品或來自EMD Chemicals之DriSolv®產品。在其他情況下，使市售溶劑穿過用4Å分子篩填充之管柱直至獲得以下水之QC標準為止：a)對於二氯甲烷、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺及四氫呋喃<100 ppm；b)對於甲醇、乙醇、1,4-二噁烷及二異丙胺<180 ppm。對於極敏感性反應，進一步用金屬鈉、鈣氫化物或分子篩處理溶劑且在臨使用之前蒸餾。產物在進行進一步反應或提交用於生物測試之前通常在真空中乾燥。質譜數據由液相層析-質譜分析(LCMS)、大氣壓化學電離(APCI)或氣相層析-質譜分析(GCMS)儀器報告。核磁共振(NMR)數據之化學位移參考來自於所採用之氘化溶劑的殘餘峰以百萬分率(ppm, δ)為單位來表示。在一些實例中，執行對掌性分離以分離特定本發明化合物之對映異構體(在一些實例中，將

所分離對映異構體根據其溶離次序稱為ENT-1及ENT-2)。在一些實例中，使用偏光計量測對映異構體之旋光度。根據其所觀察之旋轉資料(或其特定旋轉資料)，順時針旋轉之對映異構體稱為(+)-對映異構體且逆時針旋轉之對映異構體稱為(-)-對映異構體。在一些情況下，外消旋化合物藉由鄰近於該結構存在(+/-)指示；在此等情況下，指定立體化學表示化合物之取代基之相對(而非絕對)配置。

通常在經由可偵測中間物進行之反應後進行LCMS，且使得在添加後續反應劑之前進行至完全轉化。關於其他實例或方法中之合成參考程序，反應條件(反應時間及溫度)可變化。一般而言，在反應之後進行薄層層析或質譜分析，且適合時進行處理。純化可在不同實驗之間變化：一般而言，選擇用於溶離劑/梯度之溶劑及溶劑比率以提供適合的 R_f 或滯留時間。

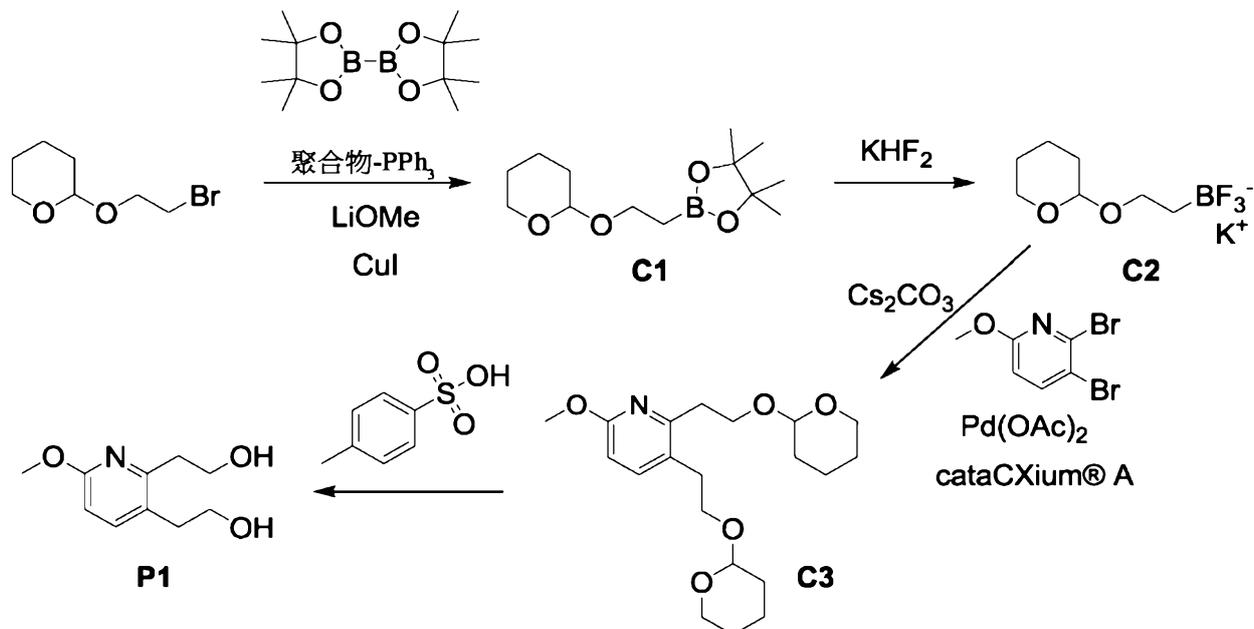
以下為可用於實驗部分之描述的縮寫：

br = 寬峰； CDCl_3 = 氘代氯仿； CD_3OD = 氘代甲醇；d = 二重峰，dd = 二重峰之二重峰；EDC或EDCI = 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽；g = 公克；GCMS = 氣相層析-質譜分析；h = 小時；HATU = 六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂；HCl = 鹽酸；HPLC = 高效液相層析；Hz = 赫茲；L = 公升；LCMS = 液相層析-質譜分析；m = 多重峰；M = 莫耳濃度；mg = 毫克；MHz = 兆赫茲；min = 分鐘； μL = 微升；mL = 毫升， μmol = 微莫耳；mmol = 毫莫耳；mol = 莫耳；*n*-BuLi = 正丁基鋰； NEt_3 = 三乙胺； NH_4Cl = 氯化銨； NaHCO_3 = 碳酸氫鈉；NaOAc = 乙酸鈉；NaOCl = 次氯酸鈉；NaOH = 氫氧化鈉；NaOMe = 甲醇鈉；*t*-BuONa = 第三丁醇鈉； $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ = 羥胺鹽酸鹽；

NMR =核磁共振；NOE =細胞核奧氏效應(Nuclear Overhauser effect)；
 Pd₂(dba)₃ =參(二亞苺基丙酮)二鈦(0)；Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-雙(二苺基磷基)二茂鐵]二氯鈦(II)；PPh₃ =三苺基磷；psi = 磅/平方英吋；q =四重峰；rt =室溫；s =單峰；t =三重峰；t-butylXPhos =二第三丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯二苺-2-基]磷；TFA或CF₃CO₂H =三氟乙酸；Xantphos = 4,5-雙(二苺基)-9,9-二甲基二苺并哌喃。

製備P1

2,2'-(6-甲氧基吡啶-2,3-二基)二乙醇(P1)



步驟1. 合成2-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)乙氧基]四氫-2H-哌喃(C1).

在室溫下攪拌2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-哌喃(84.0 g, 402 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧硼啉(153 g, 602 mmol)、甲醇鋰(30.5 g, 803 mmol)碘化銅(I)(7.65 g, 40.2 mmol)及結合聚合物之三苺基磷(等效於10.5 g, 40.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.0 L)中之混合物20小時。接著用二氯甲烷(2 L)稀釋且經由矽藻土墊過濾；用二氯甲烷

(2×500 mL)沖洗過濾墊且真空濃縮合併之濾液。將殘餘物傾入氯化銨飽和水溶液(1.0 L)中且用乙醚(4×500 mL)萃取所得混合物。在合併之有機層用水(2×500 mL)及飽和氯化鈉水溶液(500 mL)洗滌之後，其經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈無色油狀之產物。產量：85 g，330 mmol，82%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (dd, *J*=4.1, 2.8 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.62-1.44 (m, 4H), 1.23 (s, 12H), 1.17 (t, *J*=7.9 Hz, 2H)。

步驟2. 合成三氟[2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)乙基]硼酸鉀(C2).

將飽和氟化氫鉀水溶液(56 g，720 mmol)添加至C1 (60 g，230 mmol)於四氫呋喃(900 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物2小時，隨即真空濃縮；用丙酮(4×200 mL)洗滌所得黏稠膠狀物，且過濾丙酮洗液。減壓濃縮合併之濾液至大致150 mL之體積。添加乙醚直至少量形成沈澱物，且在0°C下攪拌混合物30分鐘，隨即過濾。用小體積乙醚洗滌濾餅，得到呈白色固體狀之產物。產量：40 g，170 mmol，74%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)，特徵峰：δ 4.46-4.41 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.57 (ddd, *J*=13, 10, 5 Hz, 1H), 3.22 (ddd, *J*=13, 10, 5 Hz, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 4H), 0.44-0.19 (m, 2H)。

步驟3. 合成6-甲氧基-2,3-雙[2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)乙基]吡啶(C3).

將1,4-二噁烷(450 mL)及水(150 mL)添加至2,3-二溴-6-甲氧基吡啶(12 g，45 mmol)、C2 (31.8 g，135 mmol)、二(1-金剛烷基)-正丁基膦(cataCXium® A；3.22 g，8.98 mmol)、乙酸鈣(II)(3.03 g，13.5 mmol)及碳酸銨(87.9 g，270 mmol)之混合物，且將反應容器抽成真空且裝入氮

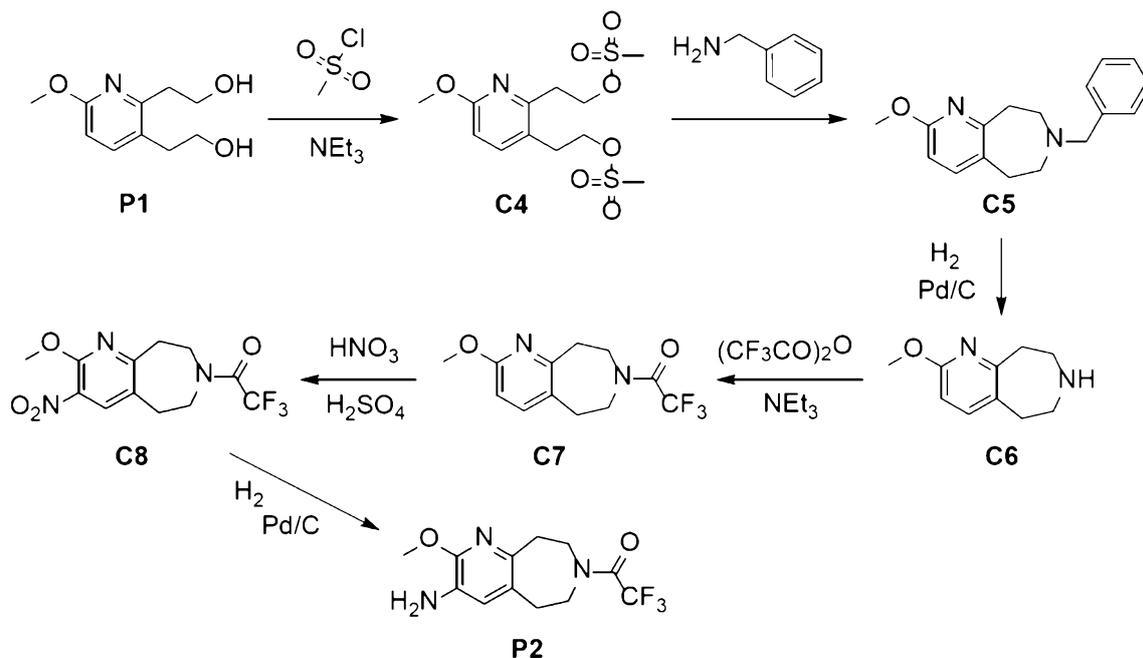
氣。重複此抽成真空循環兩次，且接著在回流下攪拌反應混合物20小時。在使反應混合物分配於乙酸乙酯(300 mL)與飽和氯化鈉水溶液(200 mL)之間之後，用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取水層；用飽和氯化鈉水溶液(200 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥過濾，且真空濃縮。用三乙胺(3 mL)處理殘餘物，溶解於二氯甲烷中且用矽膠處理；將此混合物濃縮至乾燥且用於矽膠層析(梯度：0%至6%乙酸乙酯之石油醚溶液)，得到呈棕色油狀之產物。產量：10 g，27 mmol，60%。LCMS m/z 388.0 $[M+Na^+]$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J=4.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J=4.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.05 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 8H)。

步驟4. 合成2,2'-(6-甲氧基吡啶-2,3-二基)二乙醇(P1).

在15°C下攪拌C3 (29.7 g，81.3 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(16.2 g，85.2 mmol)於甲醇(400 mL)中之混合物隔夜。在反應混合物真空濃縮之後，使殘餘物分配於二氯甲烷(300 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)之間，且用二氯甲烷(5×200 mL)萃取水層。用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈棕色膠狀之產物。產量：15.6 g，79.1 mmol，97%。LCMS m/z 198.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=6.6$ Hz, 2H)。

製備P2

1-(3-氨基-2-甲氧基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基)-2,2,2-三氟
乙酮(P2)



步驟1. 合成二甲烷磺酸(6-甲氧基吡啶-2,3-二基)二乙-2,1-二酯(C4).

將甲烷磺醯氯(31.6 g, 276 mmol)添加至P1 (15.6 g, 79.1 mmol)及三乙胺(40 g, 400 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之0°C溶液中。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘，隨即用飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)淬滅。用飽和氯化鈉水溶液(200 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈棕色膠狀之產物，其在靜置時凝固。產量：28 g, 79 mmol, 100%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.75 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.35 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.04 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)。

步驟2. 合成7-苯甲基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C5).

在40°C下加熱C4 (12.5 g, 35.4 mmol)及苯甲胺(40 mL, 370 mmol)於1,2-二氯乙烷(40 mL)中之溶液隔夜。接著用二氯甲烷(300 mL)稀釋反

應混合物，相繼用碳酸氫鈉飽和水溶液(300 mL)及飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至30%於中石油醚之乙酸乙酯)，得到呈黃色膠狀之產物。產量：5.5 g，20 mmol，56%。LCMS m/z 269.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.4-7.2 (m, 6H), 6.47 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.8-2.7 (m, 2H), 2.7-2.6 (m, 4H)。

步驟3. 合成2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C6).

將濕潤鈀/碳(10%，3 g)添加至C5 (6.0 g，22 mmol)於甲醇(150 mL)中之溶液中且將反應混合物真空脫氣且隨後用氫氣吹掃；重複此抽成真空循環若干次。接著在50°C下在氫氣(50 psi)下攪拌反應混合物72小時，隨即經由矽藻土墊過濾。用甲醇(2×100 mL)洗滌過濾墊，且真空濃縮合併之濾液，獲得呈淡黃色膠狀之產物。產量：3.85 g，21.6 mmol，98%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.08-3.03 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H)。

步驟4. 合成2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基)乙酮(C7).

將三氟乙酸酐(5.44 g，25.9 mmol)添加至C6 (3.85 g，21.6 mmol)及三乙胺(6.56 g，64.8 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之0°C溶液中。在0°C下攪拌反應混合物20分鐘，隨即用二氯甲烷(50 mL)稀釋，相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，提供呈黃色膠狀之產物。產量：5.8 g，21 mmol，97%。由 1H NMR之分析，假定此物質以三氟乙醯胺部分之兩種旋轉異構

體之約1:1混合物之形式存在。帶有此官能基之許多後續中間物如此。LCMS m/z 274.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [7.35 (d, $J=8.3$ Hz)及7.33 (d, $J=8.3$ Hz), 總計1H], [6.56 (d, $J=8.2$ Hz)及6.55 (d, $J=8.2$ Hz), 總計1H], [3.92 (s)及3.91 (s), 總計3H], 3.85-3.68 (m, 4H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H)。

步驟5. 合成2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基-3-硝基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基)乙酮(C8).

將硝酸(70%, 19 g, 211 mmol)添加至C7 (5.8 g, 21 mmol)於硫酸(40 mL)中之溶液中, 且在45°C下攪拌反應混合物16小時。接著傾入冰水(500 mL)中且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取; 用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且真空濃縮。矽膠層析(梯度: 0%至30%乙酸乙酯之石油醚溶液)得到呈黃色膠狀之產物。產量: 4.2 g, 13 mmol, 62%。LCMS m/z 319.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [8.13 (s)及8.11 (s), 總計1H], [4.11 (s)及4.09 (s), 總計3H], 3.89-3.73 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H)。

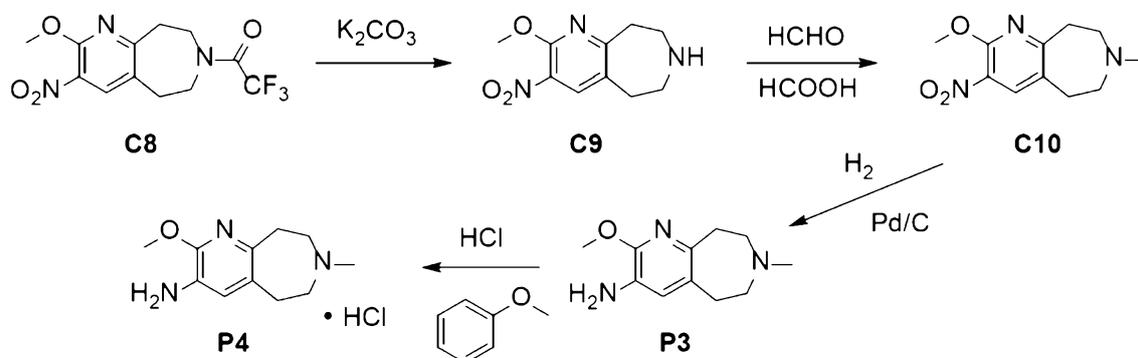
步驟6. 合成1-(3-胺基-2-甲氧基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基)-2,2,2-三氟乙酮(P2).

將濕潤鈀/碳(10%, 1.00 g)添加至C8 (6.40 g, 20.0 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液中, 且將反應混合物真空脫氣且隨後用氫氣吹掃; 重複此抽成真空循環若干次。在30°C下在氫氣(30 psi)下攪拌反應混合物3小時, 隨即經由矽藻土墊過濾。真空濃縮濾液且將殘餘物溶解於乙腈(100 mL)中。減壓移除溶劑得到呈淡棕色固體狀之產物。產量: 5.61 g, 19.4 mmol, 97%。LCMS m/z 289.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

7.22-7.08 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85-3.65 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H)。

製備P3及P4

2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺(P3)及2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺鹽酸鹽(P4)



步驟1. 合成2-甲氧基-3-硝基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C9).

在 50 °C 下攪拌 **C8** (12.0 g, 37.6 mmol) 及碳酸鉀 (7.79 g, 56.4 mmol) 於甲醇 (100 mL) 中之混合物 3 小時，隨即使反應混合物分配於乙酸乙酯 (200 mL) 與水 (200 mL) 之間。真空濃縮水層以移除甲醇，且隨後用乙酸乙酯 (2×240 mL) 萃取。用飽和氯化鈉水溶液 (60 mL) 洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈棕色固體狀之產物。產量：8.03 g, 36.0 mmol, 96%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 2H)。

步驟2. 合成2-甲氧基-7-甲基-3-硝基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C10).

此實驗以兩批進行。向 **C9** (4.0 g, 18 mmol) 中添加甲酸 (8.25 g, 179 mmol) 及甲醛 (37% 水溶液, 11.6 g, 143 mmol)。在 70 °C 下攪拌反應混合物 2.5 小時之後，將其合併且經由添加氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 值大於 10。用乙酸乙酯 (3×90 mL) 萃取所得懸浮液，且用飽和氯化鈉水溶液洗

滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至10%於二氯甲烷中之甲醇)，得到呈黃色固體狀之產物。產量：6.88 g，29.0 mmol，81%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)。

步驟3. 合成2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺(P3)。

在22°C下在氫氣(30 psi)下攪拌C10 (6.80 g，28.7 mmol)及鈀/碳(10%，800 mg)於甲醇(250 mL)中之懸浮液3小時。在反應混合物過濾之後，真空濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且減壓濃縮，得到呈黃色膠狀之產物。產量：5.7 g，27 mmol，94%。LCMS *m/z* 208.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.7-3.5 (br s, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

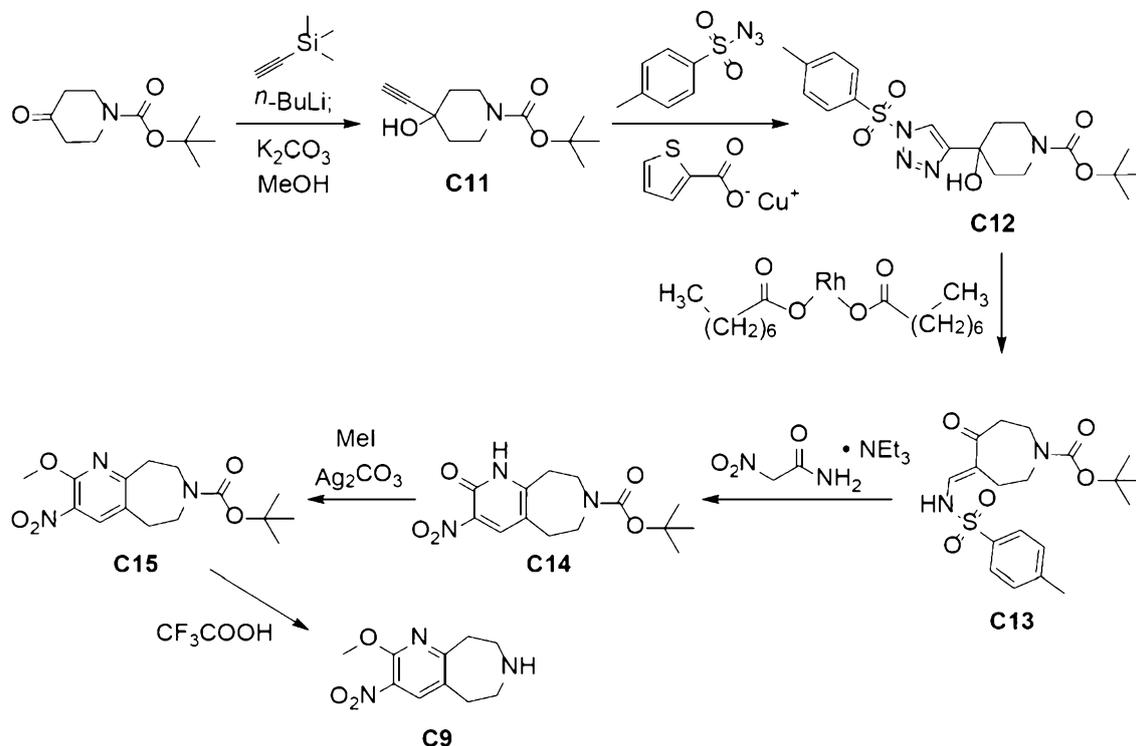
步驟4. 合成2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺鹽酸鹽(P4)。

在室溫下攪拌P3 (藉由定量NMR，此批之純度為85.7%；6.19 g，25.6 mmol)及甲氧基苯(40 mL)之混合物10分鐘，隨即於冷自來水浴中冷卻且用鹽酸(1.25 M乙醇溶液；25 mL，31.2 mmol)逐滴處理。在室溫下攪拌反應混合物隔夜之後，經由過濾收集沈澱物，且用甲氧基苯(2×5 mL)洗滌濾餅，獲得呈灰白色固體狀之產物。產量：4.96 g，20.3 mmol，79%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (br s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.85 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 1H),

假定；部分被水峰遮蔽), 3.23-3.09 (m, 1H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.76 (s, 3H)。

替代合成C9

2-甲氧基-3-硝基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C9)



步驟1. 合成4-乙炔基-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(C11).

正丁基鋰於己烷中之溶液(2.5 M, 50.5 mL, 126 mmol)經30分鐘以逐滴方式添加至乙炔基(三甲基)矽烷(12.4 g, 126 mmol)於四氫呋喃(250 mL)中之 -75°C 溶液中。在 -75°C 下攪拌反應混合物30分鐘之後，經40分鐘逐滴添加4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(21.0 g, 105 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液；在此溫度下再繼續攪拌30分鐘，隨即使反應混合物升溫至室溫且攪拌3小時。向此溶液中依序添加甲醇(120 mL)、碳酸鉀(16.0 g, 116 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物5小時。接著真空移除溶劑且將殘餘物懸浮於乙醚(200 mL)中，相繼用水(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮。使殘餘物自庚烷

再結晶，得到呈白色固體狀之產物。產量：22 g，97 mmol，92%。
GCMS m/z 225.2 [M^+]。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.87-3.70 (m, 2H), 3.28 (ddd, $J=13.4, 9.5, 3.1$ Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2. 合成4-羥基-4-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(C12)。

將4-甲基苯磺醯疊氮(3.24 g，16.4 mmol，呈15%甲苯溶液)及噻吩-2-甲酸銅(I)(94.5 mg，0.496 mmol)添加至C11 (3.7 g，16 mmol)於甲苯(30 mL)中之0°C溶液中。在1小時之後，移除冰浴，且使反應混合物攪拌10小時。接著於冰浴中冷卻30分鐘且過濾；用冷甲苯(5 mL)洗滌收集之固體，得到呈淡白色粉末狀之產物。產量：6.4 g，15 mmol，94%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-7.99 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 4.00-3.79 (m, 2H), 3.38-3.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟3. 合成(4E)-4-({[(4-甲基苯基)磺醯基]胺基}亞甲基)-5-氧氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(C13)。

使C12 (6.1 g，14 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液脫氣且用氮氣吹掃。添加辛酸銻(II)二聚體(112 mg，0.144 mmol)，且在50°C下加熱反應混合物3小時。在已真空移除溶劑之後，殘餘物藉由矽膠層析(梯度:25%至33%於庚烷中之乙酸乙酯)純化，得到呈淡白色固體狀之產物。產量：4.9 g，12 mmol，86%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.49 (br d, $J=10$ Hz, 1H), 7.75 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 4H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.47-2.39 (m,

2H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

步驟4. 合成3-硝基-2-側氧基-1,2,5,6,8,9-六氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-甲酸第三丁酯(**C14**)。

向2-硝基乙醯胺三乙胺鹽(838 mg, 4.08 mmol)於水(0.9 mL)及2-丙醇(9 mL)之混合物中之溶液中添加**C13** (1.24 g, 3.14 mmol)。在50°C下攪拌反應混合物15小時，隨即添加乙醚(10 mL)。攪拌所得混合物30分鐘且過濾；使收集之固體(869 mg)懸浮於乙酸乙酯(10 mL)中且接著在回流下加熱10分鐘。添加甲醇(2 mL)直至混合物變成溶液，使其冷卻隔夜。經由過濾收集所得固體，得到呈亮黃色固體狀之產物。產量：779 mg, 2.52 mmol, 80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.71-13.54 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

步驟5. 合成2-甲氧基-3-硝基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-甲酸第三丁酯(**C15**)。

在室溫下攪拌**C14** (73.7 mg, 0.238 mmol)、碘甲烷(69 mg, 0.49 mmol)及碳酸銀(133 mg, 0.482 mmol)於二氯甲烷中之混合物48小時。過濾反應混合物，且真空濃縮濾液，得到產物。產量：69 mg, 0.21 mmol, 88%。LCMS *m/z* 268.3 [(M - 2-甲基丙-1-烯)+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

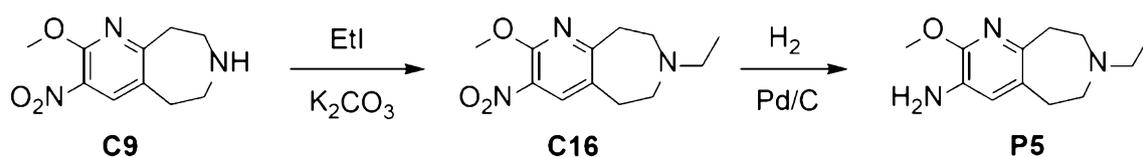
步驟6. 合成2-甲氧基-3-硝基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(**C9**)。

將三氟乙酸(3 mL)添加至**C15** (620 mg, 1.92 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌反應混合物3小時，隨即真空移除溶劑且

使殘餘物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(40 mL)之間。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取水層，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀之產物。產量：417 mg，1.87 mmol，97%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 6H), 3.26-3.20 (m, 2H)。

製備P5

7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺(P5)



步驟1. 合成7-乙基-2-甲氧基-3-硝基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C16).

將碘乙烷(8.87 g，56.9 mmol)添加至C9 (6.35 g，28.4 mmol)及碳酸鉀(11.8 g，85.4 mmol)於乙腈(100 mL)中之5°C混合物中。在25°C下攪拌反應混合物5小時，隨即用水(350 mL)處理，且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮；矽膠層析(梯度：0%至6%於二氯甲烷中之甲醇)得到呈橙色膠狀之產物。產量：5.68 g，22.6 mmol，80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 4H), 2.61 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

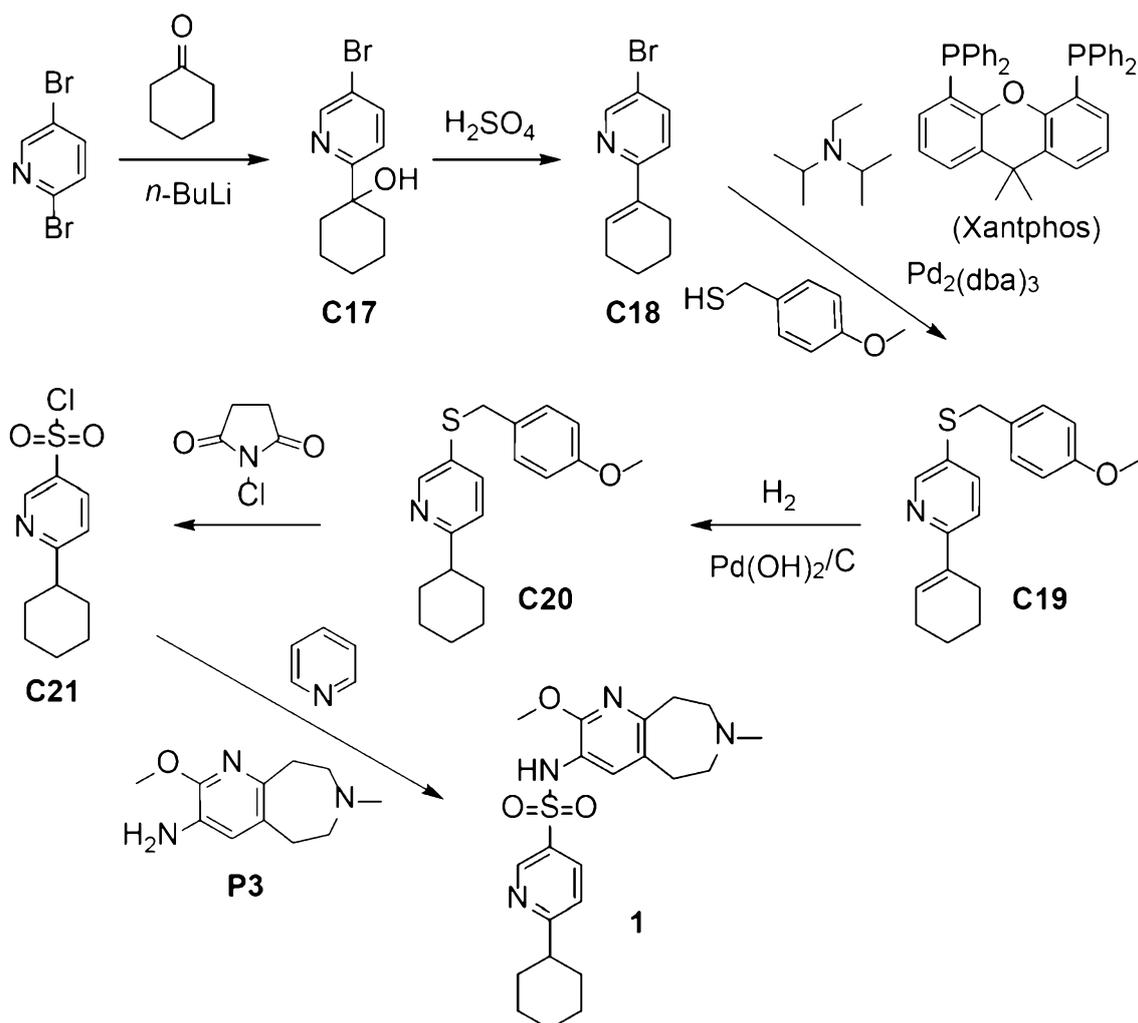
步驟2. 合成7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺(P5).

在27°C下在氫氣(30 psi)下攪拌C16 (5.28 g，21.0 mmol)及濕潤鈀/碳(10%，1.35 g)於甲醇(200 mL)中之懸浮液中4小時，接著在無攪拌下

使其在27°C下在氫氣下靜置16小時。過濾反應混合物且真空濃縮濾液；殘餘物與C16 (1.39 g, 5.53 mmol)進行之類似反應之產物組合，且溶解於二氯甲烷(150 mL)中。減壓移除溶劑得到呈橙色油狀之產物 (5.92 g, 藉由¹H NMR分析含有一些二氯甲烷)。針對二氯甲烷校正之產率：5.74 g, 25.9mmol, 98%。LCMS m/z 221.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 4H), 2.58 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

實例1

6-環己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺(1)



步驟1. 合成1-(5-溴吡啶-2-基)環己醇(C17).

向2,5-二溴吡啶(10.0 g, 42.2 mmol)於甲苯(150 mL)中之-78°C漿料中添加正丁基鋰(2.5 M己烷溶液, 18.6 mL, 46.4 mmol)。接著逐滴添加環己酮(6.21 g, 63.3 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液, 且在-78°C下攪拌反應混合物2小時, 隨即藉由添加氯化銨飽和水溶液(20 mL)淬滅。用乙酸乙酯(150 mL)萃取混合物且相繼用水(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且真空濃縮。矽膠層析(梯度: 0%至20%乙酸乙酯之石油醚溶液)得到呈黃色油狀之產物。產量: 8.0 g, 31 mmol, 73%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (dd, *J*=2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=8.5, 0.7 Hz, 1H), 4.23 (br

s, 1H), 1.92-1.27 (m, 10H, 假定；整合至約1.5倍, 10H)。

步驟2. 合成5-溴-2-(環己-1-烯-1-基)吡啶(C18).

在15°C下向C17 (2.0 g, 7.8 mmol)中以逐滴方式添加濃硫酸(2 mL)。在添加完成之後，在20°C下攪拌反應混合物1小時，隨即傾入冰水(50 mL)中且經由添加20%氫氧化鈉水溶液鹼化至pH值>8。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取所得混合物，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈黃色油狀之產物。產量：1.7 g, 7.1 mmol, 91%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H)。

步驟3. 合成2-(環己-1-烯-1-基)-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶(C19).

在22°C下用氮氣吹掃C18 (1.7 g, 7.1 mmol)、(4-甲氧基苯基)甲硫醇(1.43 g, 9.27 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(2.77 g, 21.4 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (131 mg, 0.143 mmol)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(Xantphos; 207 mg, 0.358 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物2分鐘，且接著在110°C下攪拌16小時。反應混合物與利用C18 (400 mg, 1.7 mmol)之類似反應混合物組合，真空濃縮，且藉由矽膠層析(梯度：0%至20%乙酸乙酯之石油醚溶液)純化，得到呈黃色固體狀之產物。產量：2.3 g, 7.4 mmol, 84%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.16 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.81 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.73-6.68 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H)。

步驟4. 合成2-環己基-5-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]吡啶(C20).

將氫氧化鈣/碳(10% , 1 g)添加至C19 (1.8 g , 5.78 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中。真空脫氣混合物且接著用氫氣吹掃；進行此抽成真空-吹掃循環總計三次。接著在40°C下在氫氣(50 psi)下攪拌反應混合物18小時，隨即過濾且真空濃縮，提供呈灰白色固體狀之產物。藉由¹H NMR分析，此物質含有一些雜質。產量：1.1 g , <3.5 mmol , <61%。LCMS *m/z* 313.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 特徵產物峰: δ 8.45 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H)。

步驟5. 合成6-環己基吡啶-3-磺醯氯(C21).

將*N*-氯丁二醯亞胺(1.87 g , 14.0 mmol)添加至C20 (1.1 g , 3.5 mmol)於乙酸(20 mL)及水(5 mL)中之懸浮液中，且在25°C下攪拌反應混合物1小時。接著用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，相繼用水(50 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至5%乙酸乙酯之石油醚溶液)，得到呈灰白色固體狀之產物。產量：500 mg , 1.9 mmol , 54%。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.86 (tt, *J*=11.8, 3.4 Hz, 1H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 1H)。

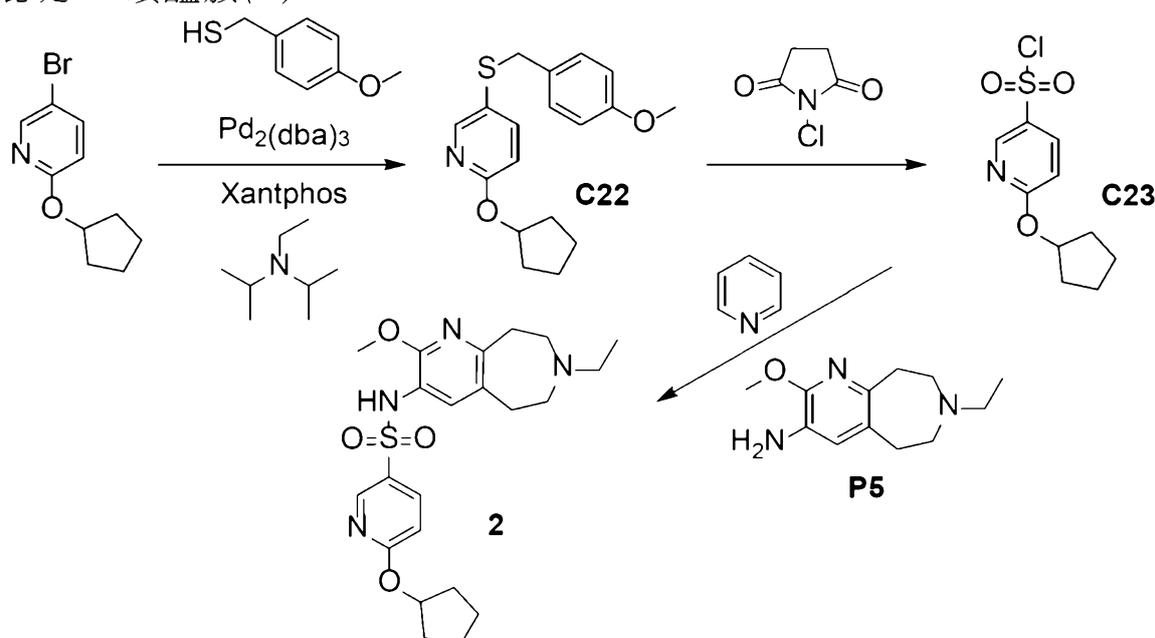
步驟6. 合成6-環己基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺(1).

在20°C下攪拌P3 (30 mg , 0.14 mmol)及C21 (45.1 mg , 0.174

mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液1小時，且接著在20°C下靜置18小時。反應混合物真空濃縮至乾燥；將殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)中，相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至10%於二氯甲烷中之甲醇)，得到呈白色固體狀之產物。產量：19.8 mg，46.0 μmol，33%。LCMS m/z 431.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68-8.63 (m, 1H), 7.96 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.62-1.23 (m, 5H)。

實例2

6-(環戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺(**2**)



步驟1. 合成2-(環戊氧基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]吡啶(**C22**)。

用氮氣吹掃5-溴-2-(環戊氧基)吡啶(2.90 g，12.0 mmol)、(4-甲氧基

苯基)甲硫醇(2.5 mL, 18 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(3.10 g, 24.0 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈮(0) (275 mg, 0.300 mmol)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(348 mg, 0.601 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物1分鐘。在105°C下攪拌反應混合物16小時，隨即真空濃縮；矽膠層析(梯度：0%至8%乙酸乙酯之石油醚溶液)得到呈淡黃色油狀之產物。產量：3.41 g, 10.8 mmol, 90%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, *J*=2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.80 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.56 (dd, *J*=8.6, 0.7 Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 2H, 假定；部分被水峰遮蔽)。

步驟2. 合成6-(環戊氧基)吡啶-3-磺醯氯(C23).

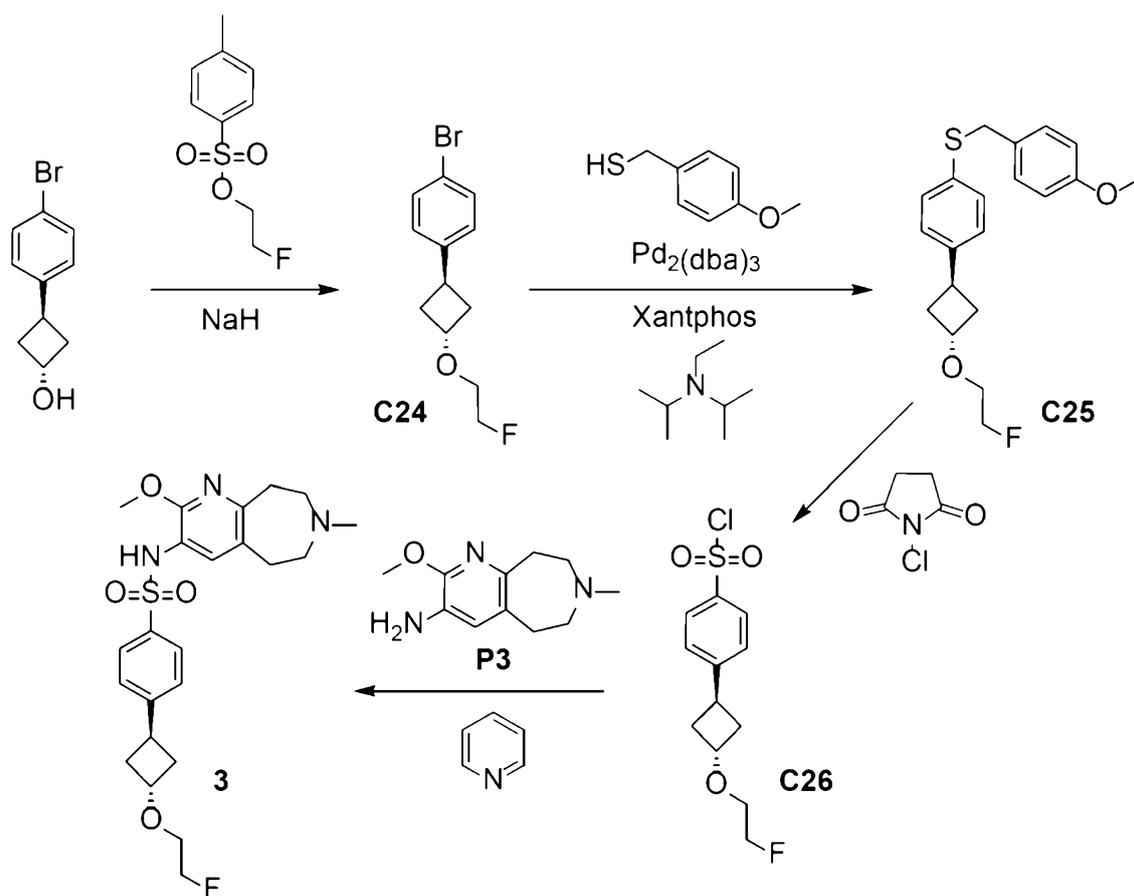
將*N*-氯丁二醯亞胺(5.76 g, 43.1 mmol)添加至C22 (3.40 g, 10.8 mmol)於乙酸(30 mL)及水(8 mL)中之0°C懸浮液中。在添加完成後，移除冰浴且在26°C下攪拌反應混合物2小時。接著傾入水(50 mL)中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取；合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，真空濃縮且與自利用C22 (1.51 g, 4.79 mmol)之類似反應衍生之粗產物組合。進行矽膠層析兩次(梯度：0%至10%乙酸乙酯之石油醚溶液)，得到呈無色油狀之產物。產量：3.4 g, 13 mmol, 83%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (dd, *J*=2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J*=9.0, 0.6 Hz, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.73-1.61 (m, 2H)。

步驟3. 合成6-(環戊氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺(2).

向 **P5** (25.4 mg, 0.115 mmol) 於吡啶 (2 mL) 中之溶液中添加 **C23** (30.0 mg, 0.115 mmol) 且在 28°C 下攪拌反應混合物 16 小時。在真空濃縮反應混合物之後，使殘餘物分配於乙酸乙酯 (30 mL) 與飽和碳酸氫鈉水溶液 (30 mL) 之間。用乙酸乙酯 (2×30 mL) 萃取水層，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。經由製備型矽膠薄層層析 (溶離劑：10:1 二氯甲烷/甲醇) 純化，得到呈黃色膠狀之產物。產量：36.4 mg, 81.5 μmol, 71%。LCMS m/z 447.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 4H, 假定；經溶劑峰遮蔽), 3.23-3.15 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

實例3

4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)苯磺醯胺(3)



步驟1. 合成1-溴-4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]苯(C24).

向反-3-(4-溴苯基)環丁醇(300 mg, 1.32 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之0°C溶液中添加氫化鈉(於油狀物中60%, 79.3 mg, 1.98 mmol), 且在15°C下攪拌反應混合物30分鐘。添加4-甲基苯磺酸2-氟乙酯(346 mg, 1.59 mmol), 且在15°C下繼續攪拌1小時, 隨即在50°C下加熱反應混合物18小時。添加水(50 mL), 且用乙酸乙酯(30 mL)萃取混合物; 用飽和氯化鈉水溶液(3×30 mL)洗滌有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且真空濃縮。矽膠層析(梯度: 0%至20%乙酸乙酯之石油醚溶液), 得到呈淡黃色油狀之產物。產量: 260 mg, 0.952 mmol, 72%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.12 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.59 (ddd, *J*=47.4, 4.1, 4.1 Hz, 2H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.64 (ddd, *J*=29.5, 4.1, 4.1 Hz, 2H), 3.6-3.54 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.43-2.34

(m, 2H)。

步驟2. 合成1-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-4-[(4-甲氧基苯基)硫基]苯(C25).

向C24 (260 mg, 0.952 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲硫醇(161 mg, 1.04 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(369 mg, 2.85 mmol)。混合物經氮氣脫氣2分鐘，且接著添加參(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (21.8 mg, 23.8 μ mol)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(27.5 mg, 47.5 μ mol)。在100°C下攪拌反應混合物18小時，隨即真空濃縮；殘餘物藉由矽膠層析(梯度：0%至20%乙酸乙酯之石油醚溶液)純化，得到呈白色固體狀之產物。產量：265 mg, 0.765 mmol, 80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H, 假定；部分經溶劑峰遮蔽), 7.21 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.14 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.83 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.59 (ddd, $J=47.6, 4.5, 3.8$ Hz, 2H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (ddd, $J=29.5, 4.3, 3.9$ Hz, 2H), 3.6-3.54 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H)。

步驟3. 合成4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]苯磺醯氯(C26).

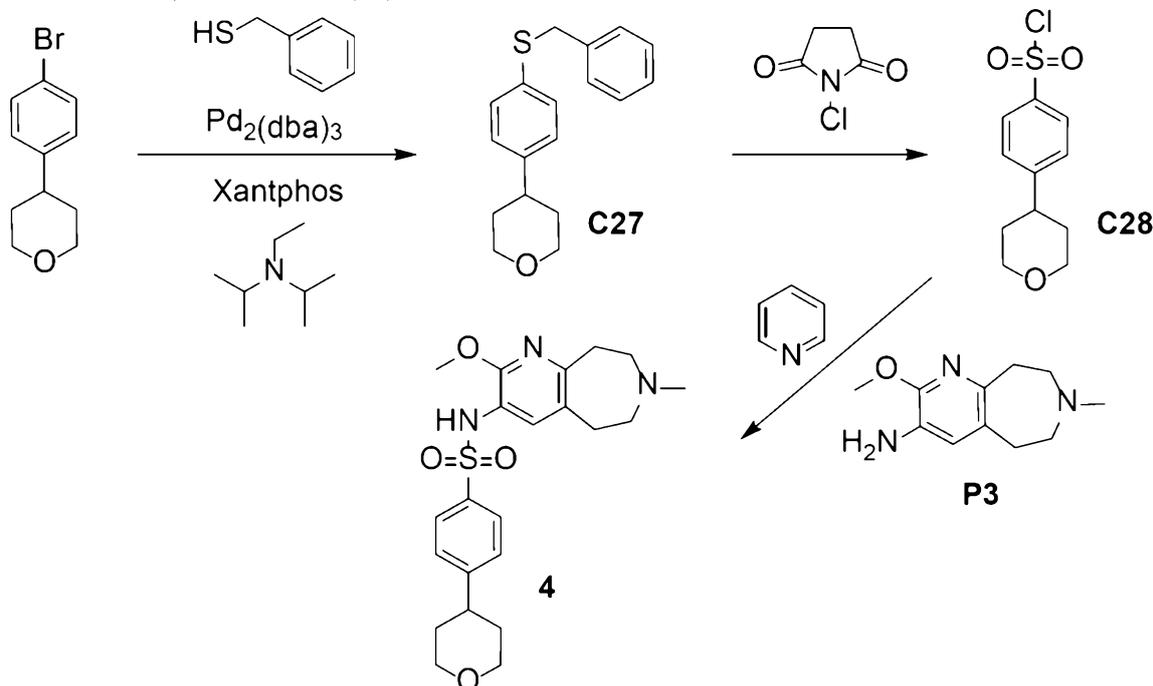
將*N*-氯丁二醯亞胺(231 mg, 1.73 mmol)添加至C25 (150 mg, 0.433 mmol)於乙酸(5 mL)及水(1 mL)中之10°C溶液，且在10°C下攪拌反應混合物30分鐘。接著用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(2 \times 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀之產物。產量：127 mg, 假定定量。

步驟4. 合成4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺(3).

向 **P3** (40.0 mg, 0.193 mmol) 於吡啶 (3 mL) 中之溶液中添加 **C26** (63.5 mg, 0.217 mmol), 且在 8 至 10°C 下攪拌反應混合物 18 小時。在真空移除溶劑之後, 將殘餘物溶解於二氯甲烷 (30 mL) 中, 相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 及飽和氯化鈉水溶液 (20 mL) 洗滌, 且減壓濃縮。經由製備型矽膠薄層層析 (溶離劑: 10:1 二氯甲烷/甲醇) 純化, 得到固體, 將其溶解於乙腈 (3 mL) 中, 用水 (約 40 mL) 處理且凍乾, 得到呈白色固體狀之產物。產量: 29.7 mg, 64.1 μmol , 33%。LCMS m/z 464.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.58 (ddd, $J=47.7, 4.1, 4.1$ Hz, 2H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.63 (ddd, $J=29.7, 4.1, 4.1$ Hz, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 4H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。

實例4

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯磺醯胺(**4**)



步驟1. 合成4-[4-(苯甲基硫基)苯基]四氫-2H-哌喃(C27).

4-(4-溴苯基)四氫-2H-哌喃與苯基甲硫醇之反應使用關於實例1中由C18合成C19所述之方法進行。獲得呈黃色固體狀之產物。產量：6.9 g，24 mmol，86%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.22 (m, 7H), 7.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.14-4.05 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 4H)。

步驟2. 合成4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯磺醯氯(C28).

將*N*-氯丁二醯亞胺(14.8 g, 111 mmol)添加至C27 (10.0 g, 35.2 mmol)於乙酸(60 mL)及水(20 mL)中之0°C漿料中。使反應混合物升溫至25°C且攪拌2小時，隨即用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，相繼用水(100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(2×100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至60%乙酸乙酯之石油醚溶液)得到呈固體狀之部分純化之產物；用第三丁基甲基醚(30 mL)及石油醚(20 mL)洗滌此物質。經由過濾分離得到呈白色固體狀之產物。產量：6.70 g, 25.7 mmol, 73%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.48 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 4H)。

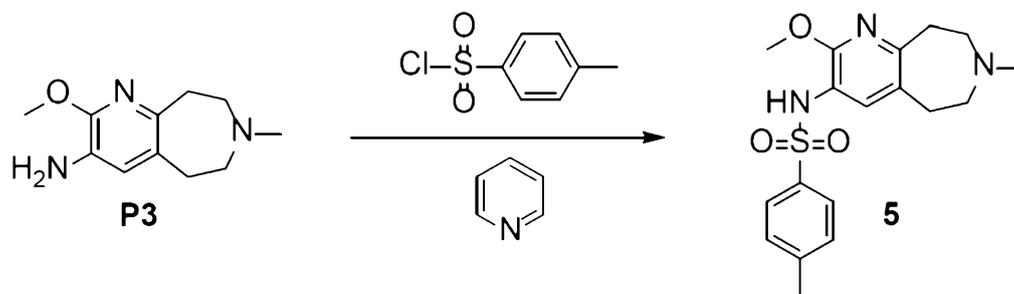
步驟3. 合成*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯磺醯胺(4).

P3 (1.50 g, 7.24 mmol)於吡啶(20 mL)中之溶液於冰浴中之冷卻且用C28 (1.98 g, 7.59 mmol)分五份處理。接著在26°C下攪拌反應混合物16小時，隨即真空濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(200 mL)中，相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)及飽和氯化鈉水溶液(150 mL)洗滌，經硫

酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。將所得物質溶解於二氯甲烷(10 mL)中且經10分鐘緩慢添加至石油醚(40 mL)中，在24至26°C下攪拌。接著使混合物冷卻至5至10°C，且攪拌10分鐘；經由過濾收集所得沈澱，得到呈黃色固體狀之產物。產量：2.75 g，6.37 mmol，88%。LCMS m/z 432.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.41 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.72-1.61 (m, 4H)。

實例5

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺(5)

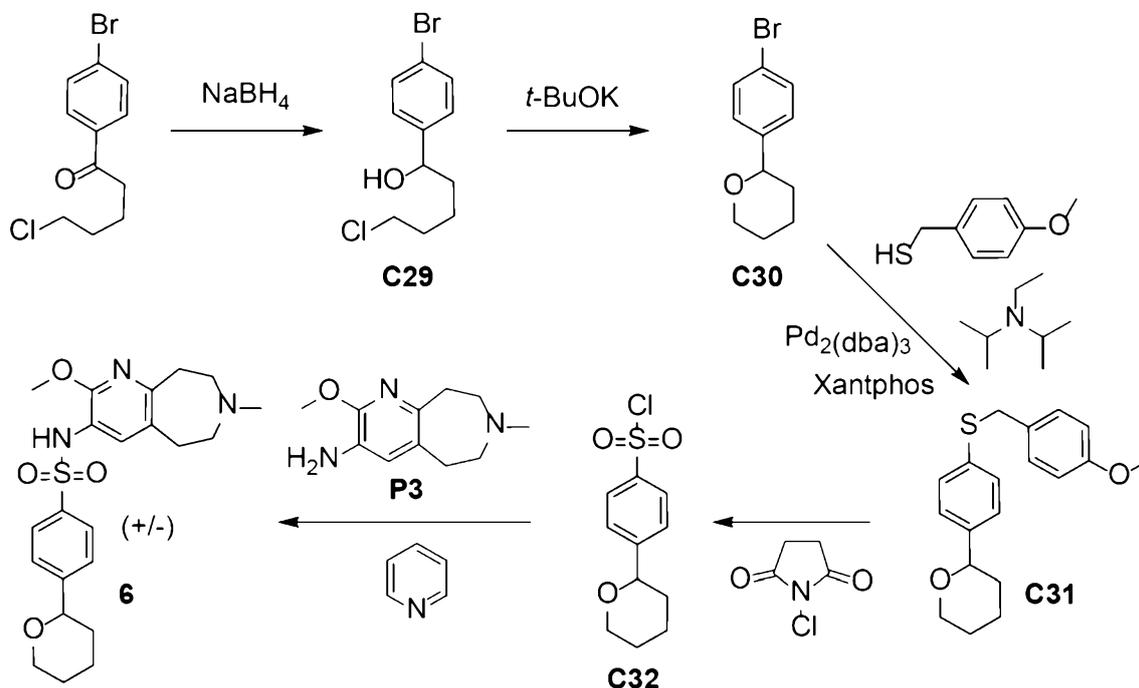


將4-甲基苯磺醯氯(404 mg，2.12 mmol)添加至**P3** (418 mg，2.02毫莫耳)於吡啶(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘之後，真空濃縮。使殘餘物與庚烷共沸且接著分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間。用二氯甲烷(50 mL)萃取水層且合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮。矽膠層析(溶離劑：0.15%於乙酸乙酯及甲醇之4:1混合物中之氫氧化銨)得到呈極淡黃色固體狀之產物。產量：500 mg，1.38 mmol，68%。LCMS m/z 362.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.58-2.50

(m, 4H), 2.37 (s, 6H)。

實例6

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-(四氫-2H-哌喃-2-基)苯磺醯胺(6)



步驟1. 合成1-(4-溴苯基)-5-氯戊-1-醇(C29).

將硼氫化鈉(412 mg, 10.9 mmol)添加至1-(4-溴苯基)-5-氯戊-1-酮(2.00 g, 7.26 mmol)於四氫呋喃(50 mL)及水(5 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在添加甲醇(10 mL)之後，將混合物減壓濃縮至乾燥；將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且經由矽藻土墊過濾。真空濃縮濾液得到呈無色膠狀之產物。產量：1.95 g, 7.02 mmol, 97%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.53 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.88 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.64-1.51 (m, 1H, 假定；部分被水峰遮蔽), 1.50-1.38 (m, 1H)。

步驟2. 合成2-(4-溴苯基)四氫-2H-哌喃(C30).

第 102 頁(發明說明書)

將第三丁醇鉀(1.18 g, 10.5 mmol)添加至**C29** (1.95 g, 7.02 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之0°C溶液中。使反應混合物升溫至環境溫度(約15°C)且攪拌隔夜，隨即使其分配於水(50 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈黃色液體狀之產物，在靜置時凝固隔夜。產量：1.62 g, 6.72 mmol, 96%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.29 (dd, *J*=11, 2 Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.74-1.48 (m, 4H)。

步驟3. 合成2-{4-[(4-甲氧基苯基)硫基]苯基}四氫-2H-嘓喃(**C31**)。

C30 (1.62 g, 6.72 mmol)與(4-甲氧基苯基)甲硫醇之反應使用關於實例3中由**C24**合成**C25**所述之方法來實現。在此情況下，使用0%至30%於石油醚中之二氯甲烷之梯度進行矽膠層析。獲得呈白色固體狀之產物。產量：2.0 g, 6.4 mmol, 95%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (br AB 四重峰, *J*_{AB}=8.5 Hz, Δ*v*_{AB}=12 Hz, 4H), 7.20 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.81 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H, 假定；部分被水峰遮蔽)。

步驟4. 合成4-(四氫-2H-嘓喃-2-基)苯磺醯氯(**C32**)。

使用關於實例1中由**C20**之合成**C21**所述之方法進行**C31**至**C32**之轉化。獲得呈白色固體狀之產物，藉由¹H NMR分析含有一些雜質。產量：1.55 g, <5.94 mmol, <93%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 僅產物峰：δ 8.01 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.60 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.44 (br dd,

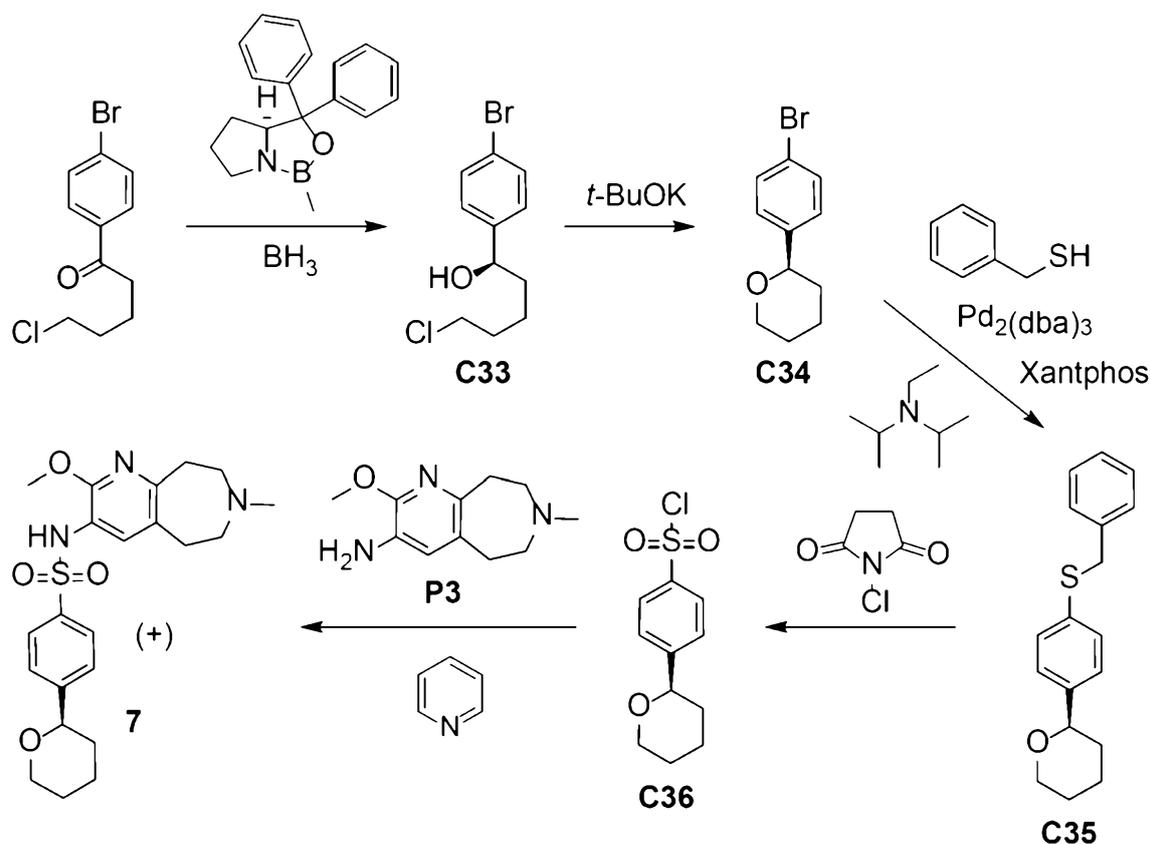
$J=11.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H)。

步驟5. 合成N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呷-3-基)-4-(四氫-2H-哌喃-2-基)苯磺醯胺(6)。

根據關於實例1中由C21及P3合成1所述之方法實現C32與P3之反應。在此情況下使用製備型矽膠薄層層析(溶離劑：10:1二氯甲烷/甲醇)進行層析純化，得到呈白色固體狀之產物。產量：54.1 mg，0.125 mmol，66%。LCMS m/z 431.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.40 (br dd, $J=11.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 3H), 1.50-1.39 (m, 1H)。

實例7

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呷-3-基)-4-[(2R)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯胺(7)



步驟1. 合成(1*R*)-1-(4-溴苯基)-5-氯戊-1-醇(**C33**).

此實驗分平行的三批進行。將(3*aS*)-1-甲基-3,3-二苯基四氫-3*H*-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]氧氮雜硼雜環戊烯[(*S*)-2-甲基-CBS-氧氮雜硼雜環戊烷；1 M 甲苯溶液，16 mL，16 mmol]添加至甲硼烷(1 M 四氫呋喃溶液；188 mL，188 mmol)及四氫呋喃(500 mL)之 0°C 溶液中。在 0°C 下攪拌反應混合物45分鐘，隨即冷卻至 -5°C 且經4小時逐滴添加1-(4-溴苯基)-5-氯戊-1-酮(43.0 g，156 mmol)於四氫呋喃(600 mL)中之溶液，同時保持反應溫度低於 -4°C 。完全添加後，在 -5 至 0°C 下攪拌反應混合物10分鐘，此時經由在 0 至 5°C 下添加甲醇(300 mL)淬滅反應物。在 -5 至 5°C 下攪拌所得混合物30分鐘，隨即在 0°C 下添加鹽酸水溶液(1 M，450 mL)。使混合物升溫至室溫且在 25°C 下攪拌18小時；接著用水(700 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×1 L)萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。將三批合併且經過矽膠層析(梯度：5%至17%乙酸乙酯之石

油醚溶液)，得到呈無色油狀之產物。所示絕對立體化學係經由對**7**進行之X射線晶體結構分析而確定(參見下文)。產量：130 g，468 mmol，100%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.66 (dd, *J*=7.3, 5.7 Hz, 1H), 3.53 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.86-1.36 (m, 6H)。

步驟2. 合成(2R)-2-(4-溴苯基)四氫-2H-哌喃(C34).

此實驗分平行的兩批進行。將第三丁醇鉀(1 M四氫呋喃溶液；330 mL，330 mmol)緩慢添加至**C33** (65.0 g，234 mmol)於四氫呋喃(700 mL)中之0°C溶液中；在添加完成之後，移除冰浴且在25°C下攪拌反應物2小時。接著使反應混合物冷卻至0°C且經由添加鹽酸水溶液(1 M，700 mL)淬滅。用乙酸乙酯(2×1 L)萃取混合物，且用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。合併各批且藉由矽膠層析(梯度：5%至9%乙酸乙酯之石油醚溶液)純化，得到呈無色油狀之產物。產量：109 g，452 mmol，97%。LCMS *m/z* 241.1, 243.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.23 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.29 (br dd, *J*=11, 2 Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.73-1.48 (m, 4H, 假定；部分被水峰遮蔽)。

步驟3. 合成(2R)-2-[4-(苯甲基硫基)苯基]四氫-2H-哌喃(C35).

此實驗分平行的兩批進行。向**C34** (53.0 g，220 mmol)在1,4-二噁烷(700 mL)中之攪拌溶液中添加苯基甲硫醇(35.5 g，286 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(85.2 g，660 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(5.09 g，8.80 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈮(0) (4.03 g，4.40 mmol)。

將含有反應混合物之容器抽成真空且填裝氮氣；重複此循環兩次，且接著在115°C下攪拌反應混合物16小時。冷卻至室溫後，合併兩種粗混合物且真空濃縮。矽膠層析(梯度：2%至5%乙酸乙酯之石油醚溶液)之後，自二氯甲烷及石油醚之混合物(1:12，3.9 L)中再結晶兩次，得到呈黃色固體狀之產物。產量：100 g，352 mmol，80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.21 (m, 9H), 4.29 (br dd, *J*=11, 2 Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 4H, 假定；部分被水峰遮蔽)。

步驟4. 合成4-[(2R)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯氯(C36).

此實驗分平行的兩批進行。將*N*-氯丁二醯亞胺(84.5 g，633 mmol)緩慢添加至C35 (45.0 g，158 mmol)於乙酸(500 mL)及水(140 mL)中之0°C攪拌懸浮液中。接著使反應混合物升溫至室溫，在22°C下攪拌1小時，且傾入第三丁基甲基醚(1.5 L)中；用水(3×1.5 L)洗滌所得混合物且經由添加飽和碳酸氫鈉水溶液調節至pH 7。用氯化鈉飽和水溶液洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。合併兩批經由矽膠層析(梯度：3%至5%乙酸乙酯之石油醚溶液)純化，之後在-65°C下在氮氣下自第三丁基甲基醚及石油醚(1:10，1.1 L)結晶，獲得呈白色固體狀之產物。產量：63.0 g，242 mmol，77%。LCMS，在溶解於二氯甲烷中且用吡啶及苯甲胺處理之後，對於*N*-苯甲基-4-[(2R)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯胺為*m/z* 332.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.60 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.44 (br dd, *J*=11.3, 2.0 Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.90 (br d, *J*=13 Hz, 1H), 1.78-1.6 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H)。

步驟5. 合成N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-[(2R)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯胺(7).

在28°C下攪拌C36 (2.38 g, 9.13 mmol)及P3 (1.80 g, 8.68 mmol)於吡啶(20 mL)中之溶液4小時。接著真空濃縮反應混合物且使殘餘物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(40 mL)與乙酸乙酯(40 mL)之間。用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水層，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。矽膠層析(梯度：0%至10%於二氯甲烷中之甲醇)得到呈白色固體狀之產物，其展示正性(+)旋轉。產量：2.66 g, 6.16 mmol, 71%。LCMS m/z 432.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.34 (br dd, $J=11, 2$ Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 3H, 假定；部分被水峰遮蔽), 1.53-1.41 (m, 1H)。

將7之樣品自乙酸乙酯及甲醇結晶；單晶X射線結構分析(參見下文)確定關於7所示之絕對立體化學。

對7進行單晶X射線結構確定

在室溫下用Bruker APEX繞射儀進行資料收集。資料收集由 ω 及 ϕ 掃描組成。

使用於空間群 $P2_1$ 中之SHELX軟體套件，藉由直接方法解析結構。隨後藉由全矩陣最小平方法精修結構。使用各向異性置換參數發現且精修所有非氫原子。

由傅立葉差映射發現位於氮上之氫原子且自由精修。剩餘氫原子置

放於所計算位置中，且允許其騎乘於其載體原子上。最終精修包括用於所有氫原子之各向同性置換參數。

使用PLATON (Spek, 2010)執行使用可能方法(Hoof, 2008)對絕對結構進行之分析。結果表明絕對結構已經恰當地賦值。該方法計算結構正確之概率為100.0。Hoof參數報導為0.12，其中esd為0.06。Flack參數精修得到類似值0.08(0.06)。

最終R指數為5.5%。最終差異傅里葉展現無缺失或失位電子密度。

相關晶體、資料收集及精修資訊概述於表1中。原子座標、鍵長度、鍵角度及置換參數列於表2-5中。

軟體及參考文獻

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997。

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

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

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard及H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341。

R. W. W. Hoof, L. H. Straver及A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103。

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

表1. 7之晶體資料及結構優化.

經驗式	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ S
分子量	431.55
溫度	296(2) K
波長	1.54178 Å
結晶系統	單斜晶

空間群	P2 ₁	
晶胞尺寸	a = 12.125(3) Å b = 5.0845(13) Å c = 17.802(5) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 95.678(14)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
體積	1092.1(5) Å ³	
Z	2	
密度(計算值)	1.312 Mg/m ³	
吸收係數	1.594 mm ⁻¹	
F(000)	460	
晶體尺寸	0.16×0.06×0.04 mm ³	
用於資料收集的 θ 範圍	2.49至53.15°	
指數範圍	-12≤h≤12, -3≤k≤3, -18≤l≤17	
所收集之反射	3330	
獨立反射	1361 [R(int) = 0.0836]	
相對於 θ 之完整性 = 70.31°	64.3%	
吸收校正	無	
最大及最小透射率	0.9390及0.7846	
優化方法	F ² 上之全矩陣最小平方法	
資料/限制/參數	1361 / 1 / 278	
F ² 上之擬合優度	1.012	
最終R指數[I>2 σ (I)]	R1 = 0.0552, wR2 = 0.1041	
R指數(所有資料)	R1 = 0.0926, wR2 = 0.1148	
絕對結構參數	0.08(6)	
消光係數	0.0042(6)	
最大差異峰及谷	0.153及-0.181 e.Å ⁻³	

表2. 7之原子座標($\times 10^4$)及等效各向同性移位參數($\text{Å}^2 \times 10^3$)。U(eq)定義為正交U^{ij}張量之跡線之三分之一

	x	y	z	U(eq)
S(1)	4594(3)	3038(8)	7738(2)	75(1)
N(1)	5111(8)	1220(30)	7077(6)	65(3)
N(2)	8014(8)	2350(30)	6638(7)	70(4)
N(3)	8257(10)	6270(30)	4430(7)	87(4)
O(1)	8612(9)	-570(20)	10301(5)	85(3)
O(2)	3583(6)	1670(17)	7883(4)	80(3)
O(3)	4567(6)	5710(20)	7483(4)	76(3)
O(4)	7245(6)	-500(20)	7464(5)	80(3)
C(1)	9529(11)	-930(30)	10848(9)	105(6)
C(2)	9161(11)	-940(30)	11638(7)	92(5)
C(3)	8549(12)	1490(30)	11798(7)	88(5)
C(4)	7619(11)	1880(30)	11168(8)	92(5)
C(5)	8076(12)	1850(30)	10415(8)	73(5)
C(6)	7178(13)	2130(40)	9768(9)	61(5)
C(7)	7217(11)	4140(40)	9245(11)	84(5)
C(8)	6414(15)	4540(30)	8635(9)	71(5)
C(9)	5558(12)	2790(40)	8562(8)	61(4)

C(10)	5472(11)	820(30)	9057(10)	64(5)
C(11)	6285(16)	430(30)	9663(9)	71(5)
C(12)	6032(11)	2380(30)	6717(9)	66(5)
C(13)	5876(12)	4270(40)	6175(8)	88(5)
C(14)	6803(14)	5210(30)	5859(8)	66(5)
C(15)	7843(13)	4180(40)	6098(8)	74(5)
C(16)	7115(15)	1460(30)	6926(7)	68(4)
C(17)	8375(9)	-1300(30)	7730(6)	98(6)
C(18)	8888(8)	5120(30)	5763(7)	83(5)
C(19)	8875(10)	4430(30)	4936(9)	93(5)
C(20)	7059(11)	6200(30)	4469(6)	95(5)
C(21)	6689(9)	7170(30)	5232(8)	86(5)
C(22)	8426(10)	5600(40)	3635(6)	134(7)

表3. 7之鍵長度[Å]及角度[°].

S(1)-O(3)	1.431(9)
S(1)-O(2)	1.455(7)
S(1)-N(1)	1.665(11)
S(1)-C(9)	1.788(13)
N(1)-C(12)	1.464(16)
N(2)-C(16)	1.330(14)
N(2)-C(15)	1.338(15)
N(3)-C(19)	1.455(13)
N(3)-C(20)	1.462(12)
N(3)-C(22)	1.489(12)
O(1)-C(5)	1.416(15)
O(1)-C(1)	1.416(12)
O(4)-C(16)	1.378(13)
O(4)-C(17)	1.462(10)
C(1)-C(2)	1.517(13)
C(2)-C(3)	1.483(15)
C(3)-C(4)	1.523(13)
C(4)-C(5)	1.500(14)
C(5)-C(6)	1.512(15)
C(6)-C(11)	1.384(14)
C(6)-C(7)	1.387(16)
C(7)-C(8)	1.399(14)
C(8)-C(9)	1.364(15)
C(9)-C(10)	1.346(14)
C(10)-C(11)	1.401(14)
C(12)-C(13)	1.361(16)
C(12)-C(16)	1.409(15)
C(13)-C(14)	1.391(15)
C(14)-C(15)	1.391(16)
C(14)-C(21)	1.493(15)
C(15)-C(18)	1.529(15)
C(18)-C(19)	1.513(13)
C(20)-C(21)	1.552(13)
O(3)-S(1)-O(2)	121.2(6)
O(3)-S(1)-N(1)	107.5(7)

O(2)-S(1)-N(1)	104.1(6)
O(3)-S(1)-C(9)	108.6(8)
O(2)-S(1)-C(9)	108.3(8)
N(1)-S(1)-C(9)	106.2(6)
C(12)-N(1)-S(1)	116.4(10)
C(16)-N(2)-C(15)	116.1(12)
C(19)-N(3)-C(20)	114.0(11)
C(19)-N(3)-C(22)	109.4(13)
C(20)-N(3)-C(22)	105.7(10)
C(5)-O(1)-C(1)	110.7(12)
C(16)-O(4)-C(17)	117.6(11)
O(1)-C(1)-C(2)	110.8(10)
C(3)-C(2)-C(1)	112.0(13)
C(2)-C(3)-C(4)	108.4(12)
C(5)-C(4)-C(3)	110.1(11)
O(1)-C(5)-C(4)	110.7(12)
O(1)-C(5)-C(6)	106.2(13)
C(4)-C(5)-C(6)	112.2(13)
C(11)-C(6)-C(7)	116.6(14)
C(11)-C(6)-C(5)	122.7(17)
C(7)-C(6)-C(5)	120.8(17)
C(6)-C(7)-C(8)	124.2(14)
C(9)-C(8)-C(7)	116.2(13)
C(10)-C(9)-C(8)	122.1(14)
C(10)-C(9)-S(1)	120.2(16)
C(8)-C(9)-S(1)	117.5(17)
C(9)-C(10)-C(11)	121.0(13)
C(6)-C(11)-C(10)	119.8(13)
C(13)-C(12)-C(16)	118.8(14)
C(13)-C(12)-N(1)	122.3(14)
C(16)-C(12)-N(1)	118.9(17)
C(12)-C(13)-C(14)	117.9(14)
C(13)-C(14)-C(15)	119.4(15)
C(13)-C(14)-C(21)	120.9(15)
C(15)-C(14)-C(21)	119.5(14)
N(2)-C(15)-C(14)	123.5(13)
N(2)-C(15)-C(18)	114.8(15)
C(14)-C(15)-C(18)	121.7(16)
N(2)-C(16)-O(4)	118.3(15)
N(2)-C(16)-C(12)	124.2(13)
O(4)-C(16)-C(12)	117.5(17)
C(19)-C(18)-C(15)	112.2(10)
N(3)-C(19)-C(18)	114.2(13)
N(3)-C(20)-C(21)	114.1(10)
C(14)-C(21)-C(20)	115.3(11)

用於產生等效原子之對稱性變換。

表4. 7之各向異性移位參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向異性移位因子指數採用以下形

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

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	61(3)	66(4)	103(3)	6(3)	26(3)	1(3)
N(1)	47(8)	35(10)	115(10)	-2(9)	10(7)	-12(7)
N(2)	41(7)	84(13)	88(10)	11(8)	20(7)	-9(7)
N(3)	63(9)	120(13)	80(11)	12(9)	22(8)	-10(8)
O(1)	70(6)	75(9)	113(9)	-16(7)	20(6)	21(7)
O(2)	48(5)	92(8)	105(7)	4(5)	29(5)	-12(5)
O(3)	76(7)	50(8)	103(7)	6(7)	14(5)	12(6)
O(4)	59(6)	67(8)	116(8)	17(7)	16(6)	10(6)
C(1)	77(12)	122(16)	119(14)	5(12)	23(11)	40(11)
C(2)	84(11)	79(16)	112(15)	-4(11)	1(9)	-2(11)
C(3)	93(12)	90(15)	85(12)	-9(11)	22(10)	18(11)
C(4)	86(12)	98(13)	98(12)	8(10)	41(11)	14(10)
C(5)	60(10)	94(19)	65(12)	6(10)	2(9)	4(10)
C(6)	81(13)	31(15)	76(13)	13(10)	37(11)	-7(11)
C(7)	56(11)	73(16)	128(15)	12(14)	28(11)	-3(11)
C(8)	57(10)	38(12)	123(16)	38(11)	35(10)	9(11)
C(9)	69(12)	47(13)	71(12)	15(11)	23(9)	8(11)
C(10)	81(12)	29(14)	81(12)	2(11)	-4(11)	-3(10)
C(11)	88(11)	33(14)	94(15)	30(10)	16(11)	-22(11)
C(12)	21(9)	66(16)	111(14)	-26(11)	0(9)	-4(11)
C(13)	60(11)	95(16)	111(14)	29(12)	19(10)	-2(11)
C(14)	56(11)	41(13)	102(13)	10(10)	9(11)	6(10)
C(15)	76(13)	84(16)	65(12)	19(10)	18(10)	0(12)
C(16)	93(14)	30(12)	79(12)	34(9)	-3(11)	7(11)
C(17)	65(9)	102(16)	125(12)	72(11)	-4(8)	2(9)
C(18)	48(9)	97(13)	105(12)	-2(10)	17(9)	-20(8)
C(19)	73(10)	121(16)	90(14)	2(12)	30(10)	8(11)
C(20)	97(12)	139(15)	48(10)	3(10)	8(9)	5(10)
C(21)	78(10)	61(14)	119(14)	40(12)	8(9)	10(9)
C(22)	125(12)	210(20)	78(11)	2(12)	50(10)	-7(12)

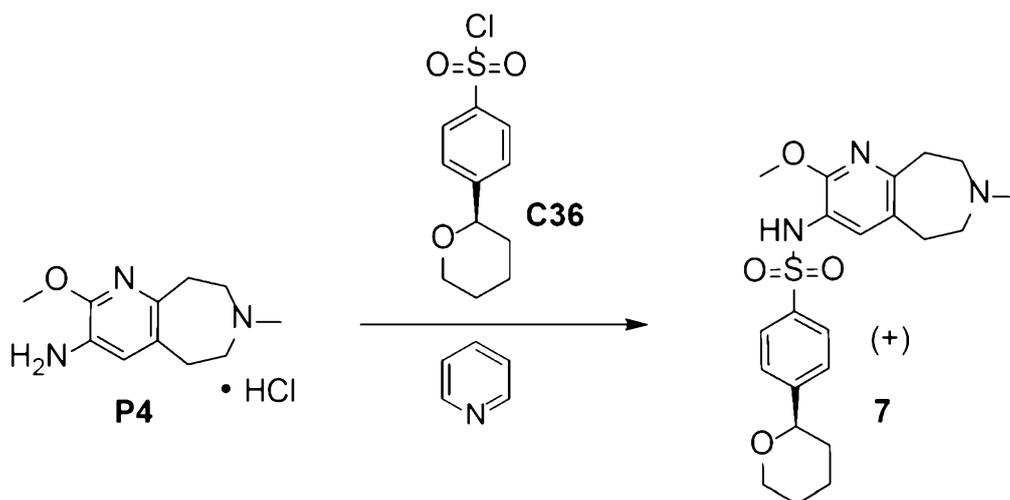
表5. 7之原子座標($\times 10^4$)及等效各向同性移位參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

	x	y	z	U(eq)
H(1X)	5160(70)	-800(200)	7210(50)	50(50)
H(1A)	10061	473	10805	126
H(1B)	9891	-2586	10757	126
H(2A)	8689	-2450	11695	111
H(2B)	9807	-1101	12003	111
H(3A)	9047	2992	11822	106
H(3B)	8244	1336	12280	106
H(4A)	7075	492	11187	110
H(4B)	7253	3550	11236	110
H(5)	8610	3286	10394	88
H(7)	7815	5288	9302	101
H(8)	6461	5932	8300	85
H(10)	4864	-304	8995	77
H(11)	6224	-969	9993	85

H(13)	5172	4911	6022	105
H(17A)	8784	-1618	7305	147
H(17B)	8353	-2874	8025	147
H(17C)	8729	77	8035	147
H(18A)	8954	7009	5823	99
H(18B)	9532	4318	6040	99
H(19A)	9633	4357	4807	112
H(19B)	8556	2693	4855	112
H(20A)	6803	4404	4383	114
H(20B)	6703	7275	4066	114
H(21A)	7122	8712	5390	103
H(21B)	5919	7707	5150	103
H(22A)	9195	5234	3599	201
H(22B)	8200	7063	3313	201
H(22C)	7991	4087	3479	201

替代合成實例7

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-[(2R)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯胺(7)



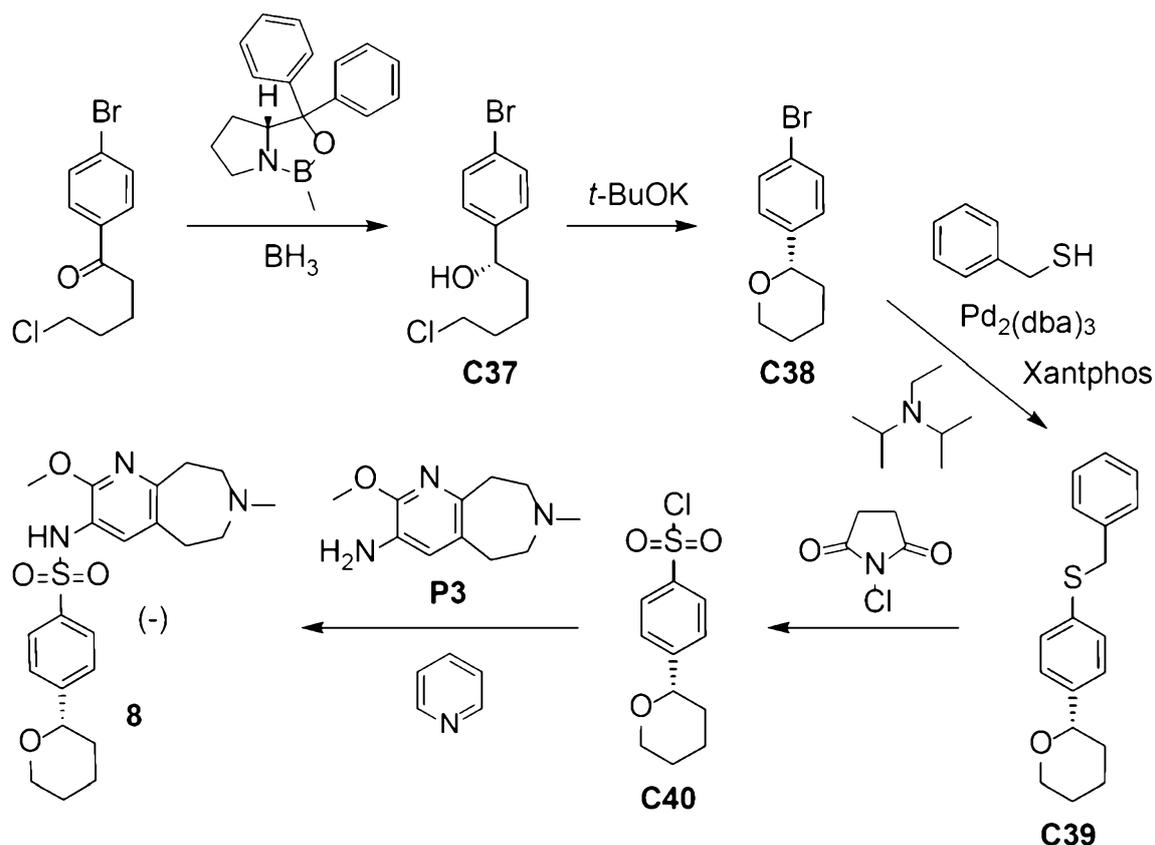
將化合物C36 (3.98 g, 15.3 mmol)添加至P4 (93%, 4.01 g, 15.2 mmol)及吡啶(1.4 mL, 17 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之懸浮液中，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)，且在室溫下攪拌混合物5分鐘。相繼用水(20 mL)、鹽酸水溶液(1 M, 20 mL, 20 mmol)、飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌有機層，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。經由於旋轉蒸發器上使燒瓶自旋使用升溫浴槽在80至85°C下將殘餘物溶解於乙酸乙酯(130 mL)

第 114 頁(發明說明書)

中。使浴槽冷卻至40°C，且濃縮溶液至大致65 mL之總體積，在此期間其變混濁。將固體造粒隔夜，隨即於冰浴中冷卻燒瓶30分鐘。經由過濾使用母液洗滌濾餅收集沈澱物；接著用冷卻之庚烷(20 mL)洗滌，獲得呈白色固體狀之產物。產量：5.18 g，12.0 mmol，79%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.7-9.45 (v br s, 1H), 7.63 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.46 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.38 (br d, *J*=11 Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 1H)。

實例8

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-[(2S)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯胺(8)



步驟1. 合成(1S)-1-(4-溴苯基)-5-氯戊-1-醇(C37).

使(3a*R*)-1-甲基-3,3-二苯基四氫-3*H*-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]氧氮雜硼雜環戊烯[(*R*)-2-甲基-CBS-氧氮雜硼雜環戊烷；1 M 甲苯溶液，3.63 mL，3.63 mmol]、甲硼烷(1 M 四氫呋喃溶液；38.1 mL，38.1 mmol)及四氫呋喃(100 mL)之混合物冷卻至0°C。以逐滴方式添加1-(4-溴苯基)-5-氯戊-1-酮(10.0 g，36.3 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液，同時維持內部反應溫度低於5°C。在30分鐘之後，移除冷卻浴，且在26°C下攪拌反應混合物3小時，隨即使反應混合物冷卻至0°C且用甲醇(50 mL)處理。在0°C下攪拌所得混合物30分鐘，此時添加鹽酸水溶液(1 M，80 mL)且在26°C下繼續攪拌1小時。在靜置18小時之後，使混合物分配於乙酸乙酯(150 mL)與飽和氯化銨水溶液(100 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(200 mL)中且過濾；減壓濃縮濾液，得到呈淡黃色油狀之產物。產量：10 g，36 mmol，99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 特徵峰: δ 7.49 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.67 (dd, *J*=7.0, 5.9 Hz, 1H), 3.53 (t, *J*=6.6 Hz, 2H)。

步驟2. 合成(2*S*)-2-(4-溴苯基)四氫-2*H*-吡喃(C38).

將第三丁醇鉀(1 M 四氫呋喃溶液；54 mL，54 mmol)緩慢添加至C37 (10 g，36 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之0°C溶液；在添加完成之後，移除冰浴且在25°C下攪拌反應物16小時。接著使反應混合物冷卻至0°C，用鹽酸水溶液(1 M，80 mL)處理，同時保持內部反應溫度低於10°C，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用飽和氯化鈉水溶液(80 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至20%乙酸乙酯之石油醚溶液)，得到呈淡黃色油狀之產物。產量：7.5 g，

31 mmol, 86%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.29 (br d, *J*=11 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.82 (br d, *J*=13 Hz, 1H), 1.73-1.48 (m, 4H, 假定；部分被水峰遮蔽)。

步驟3. 合成(2*S*)-2-[4-(苯甲基硫基)苯基]四氫-2*H*-哌喃(**C39**)。

將**C38** (7.5 g, 31 mmol)、苯基甲硫醇(5.02 g, 40.4 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(12.1 g, 93.6 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (570 mg, 0.622 mmol)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(720 mg, 1.24 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物抽成真空且裝入氮氣；重複此循環兩次，且接著在110°C下攪拌反應物16小時。在已真空移除溶劑之後，殘餘物經由矽膠層析(梯度：0%至10%乙酸乙酯之石油醚溶液)純化，且接著經過超臨界流體層析[管柱：對掌性Technologies Chiralpak AD, 10 μm；移動相：35%於二氧化碳中之(含有0.1%氫氧化銨之乙醇)]；獲得呈灰白色固體狀之產物。產量：7.5 g, 26 mmol, 84%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.19 (m, 9H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.64-3.56 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.72-1.49 (m, 4H, 假定；部分被水峰遮蔽)。

步驟4. 合成4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯氯(**C40**)。

將*N*-氯丁二醯亞胺(14.1 g, 106 mmol)添加至**C39** (7.5 g, 26 mmol)於乙酸(70 mL)及水(20 mL)中之0°C懸浮液中。移除冰浴且在25°C下攪拌反應混合物2小時，隨即用乙酸乙酯(80 mL)稀釋，相繼用水(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(2×50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。進行矽膠層析兩次(梯度：0%至10%乙酸乙酯之石油醚溶液)，得到呈白色固

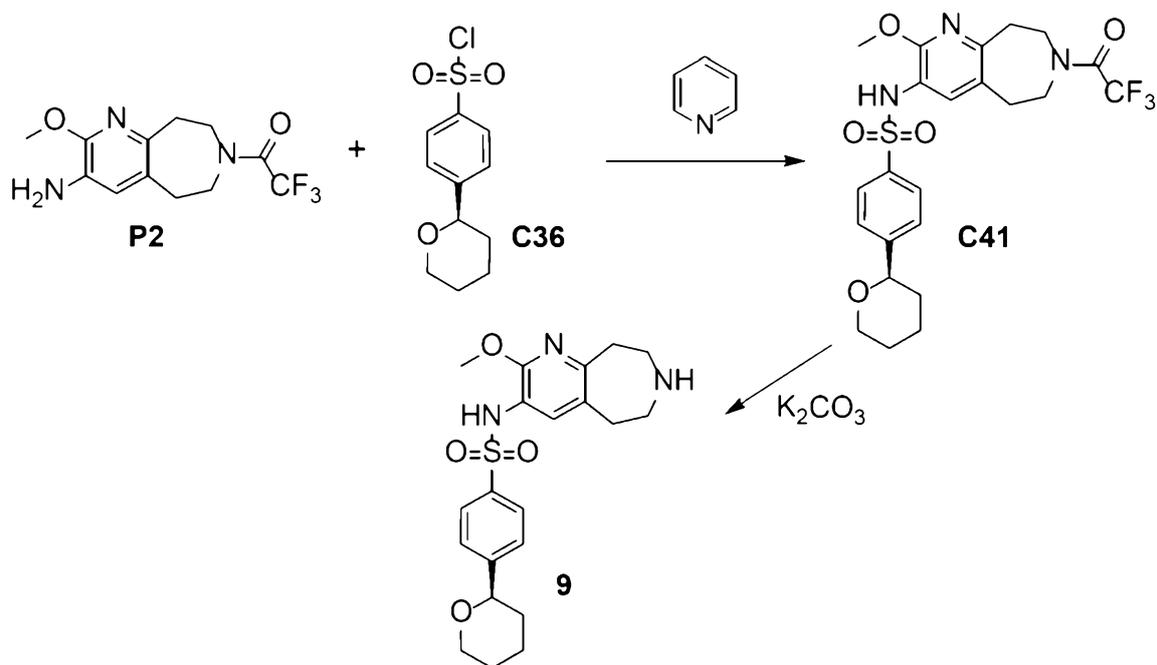
體狀之產物。產量：5.52 g，21.2 mmol，82%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.99 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 4.44 (br dd, *J*=11.2, 2.1 Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H)。

步驟5. 合成N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-[(2S)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯胺(8)。

在25 °C下攪拌**P3** (800 mg, 3.86 mmol)及**C40** (1.00 g, 3.84 mmol)於吡啶(20 mL)中之溶液16小時。再添加**C40** (200 mg, 0.77 mmol)填料且繼續攪拌5小時。真空濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(50 mL)中，相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)及飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。矽膠層析(梯度：0%至7%於二氯甲烷中之甲醇)，得到呈白色固體狀之產物。此物質展示負性(-)旋光度。產量：1.12 g，2.60 mmol，68%。LCMS *m/z* 432.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.35 (br d, *J*=11 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 3H, 假定；部分被水峰遮蔽), 1.53-1.41 (m, 1H)。

實例9

N-(2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-[(2R)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯胺(9)



步驟1. 合成N-[2-甲氧基-7-(三氟乙醯基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呿-3-基]-4-[(2R)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯胺(**C41**).

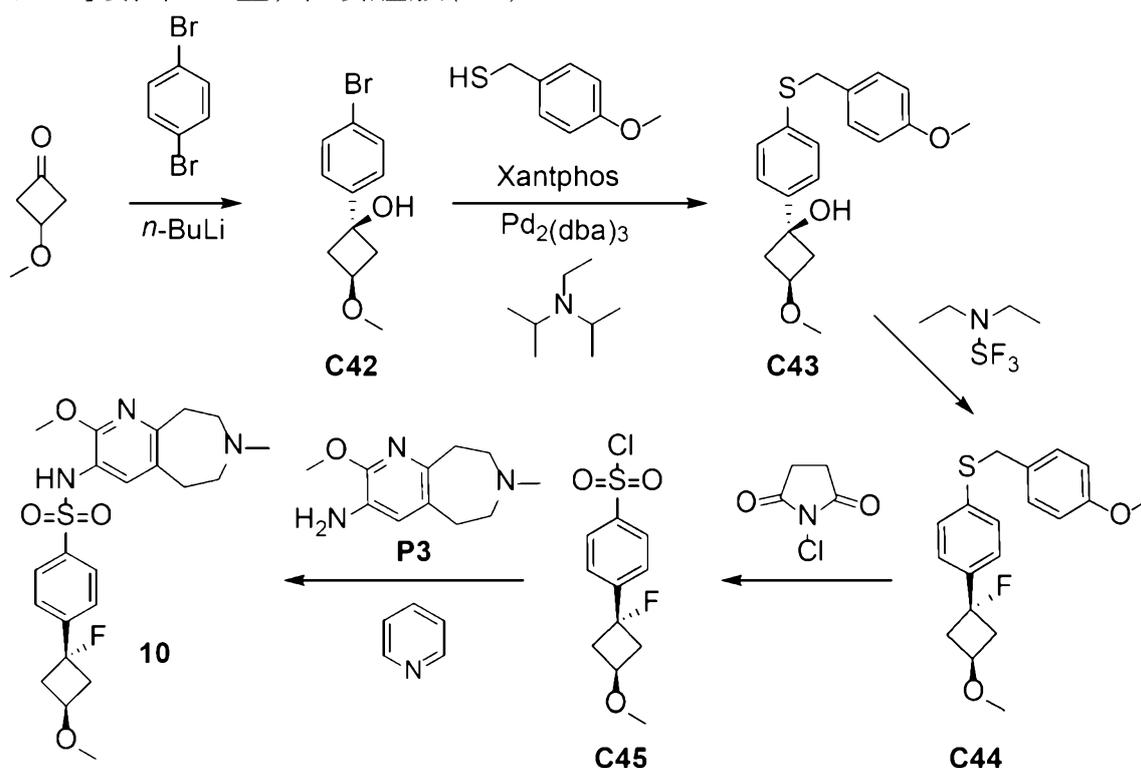
向**P2** (200 mg, 0.691 mmol)於吡啶(3 mL)中之溶液中一次性添加**C36** (198 mg, 0.759 mmol), 且在25°C下攪拌反應混合物16小時。在真空移除溶劑之後, 殘餘物經過矽膠層析(梯度: 0%至30%乙酸乙酯之石油醚溶液, 之後30%於二氯甲烷中之乙酸乙酯), 得到呈紅色固體狀之產物。由¹H NMR圖譜判定此物質為旋轉異構體之混合物。產量: 274 mg, 0.534 mmol, 77%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.71 (m, 2H), [7.55 (s)及7.54 (s), 總計1H], 7.46-7.40 (m, 2H), [6.82 (br s)及6.81 (br s), 總計1H], 4.35 (br d, *J*=11 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.72-1.6 (m, 3H, 假定; 部分被水峰遮蔽), 1.53-1.42 (m, 1H)。

步驟2. 合成N-(2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呿-3-基)-4-[(2R)-四氫-2H-哌喃-2-基]苯磺醯胺(**9**).

將碳酸鉀(258 mg, 1.87 mmol)添加至**C41** (274 mg, 0.534 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中，且在24°C下攪拌所得懸浮液3小時。接著真空濃縮反應混合物且經由逆相HPLC (管柱：Agela Durashell C18, 5 μ m；移動相A：氨水，pH 10；移動相B：乙腈；梯度：9%至29% B)純化，得到呈淺黃色固體狀之產物。產量：202 mg, 0.484 mmol, 91%。LCMS m/z 418.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.38 (br dd, $J=11.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 4H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H)。

實例10

4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)苯磺醯胺(**10**)



步驟1. 合成順-1-(4-溴苯基)-3-甲氧基環丁醇(**C42**).

經10分鐘之時段將正丁基鋰(2.5 M己烷溶液；4.80 mL，12.0 mmol)逐滴添加至1,4-二溴苯(2.52 g，10.7 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之-70°C溶液中，同時維持內部溫度低於-65°C。在添加完成之後，在-70°C下攪拌懸浮液20分鐘，隨即經2分鐘之時段逐滴添加3-甲氧基環丁酮(890 mg，8.89 mmol)。經3小時使反應混合物升溫至25°C；接著用檸檬酸水溶液(2 M；約30 mL)處理且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。真空濃縮合併之有機層，且殘餘物藉由矽膠層析(梯度：0%至30%乙酸乙酯之石油醚溶液)純化，得到呈黃色油狀之產物。2維NMR(NOE)支持所示相對立體化學。產量：1.39 g，5.41 mmol，61%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 3H)。

步驟2. 合成順-3-甲氧基-1-{4-[(4-甲氧基苯基)硫基]苯基}環丁醇(C43).

此實驗分相同的兩批進行。將(4-甲氧基苯基)甲硫醇(500 mg，3.24 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(750 mg，5.80 mmol)添加至C42 (550 mg，2.14 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中，且混合物經氮氣脫氣2分鐘。添加參(二亞苈基丙酮)二鈹(0) (50 mg，55 μmol)及4,5-雙(二苯磷基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(60 mg，0.10 mmol)，且在100°C下攪拌反應混合物20小時。接著真空濃縮，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(100 mL)中，相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，且減壓濃縮。矽膠層析(梯度：20%至50%乙酸乙酯之石油醚溶液)及合併兩批得到呈黃色固體狀之產物。產量：1.26 g，3.81 mmol，89%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.35 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72-

3.64 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.33-2.27 (br s, 1H)。

步驟3. 合成1-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)-4-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]苯(C44)。

向C43 (1 g, 3.03 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之-50°C溶液中添加三氟化(二乙胺基)硫(732 mg, 4.54 mmol)，且經30分鐘之時段使反應混合物升溫至-30°C。在-30°C下經由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)淬滅反應物；接著用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之產物。2維NMR(NOE)研究支持所示相對立體化學。產量：1.00 g, 3.01 mmol, 99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (s, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 2H)。

步驟4. 合成4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)苯磺醯氯(C45)。

根據關於實例1中由C20合成C21所述之方法進行C44至C45之轉化。獲得呈黃色固體狀之產物，經由¹H NMR分析其含有一些雜質。2維NMR(NOE)研究支持所示相對立體化學。產量：620 mg, <2.22 mmol, <74%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，僅產物峰：δ 8.09-8.04 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 2H)。

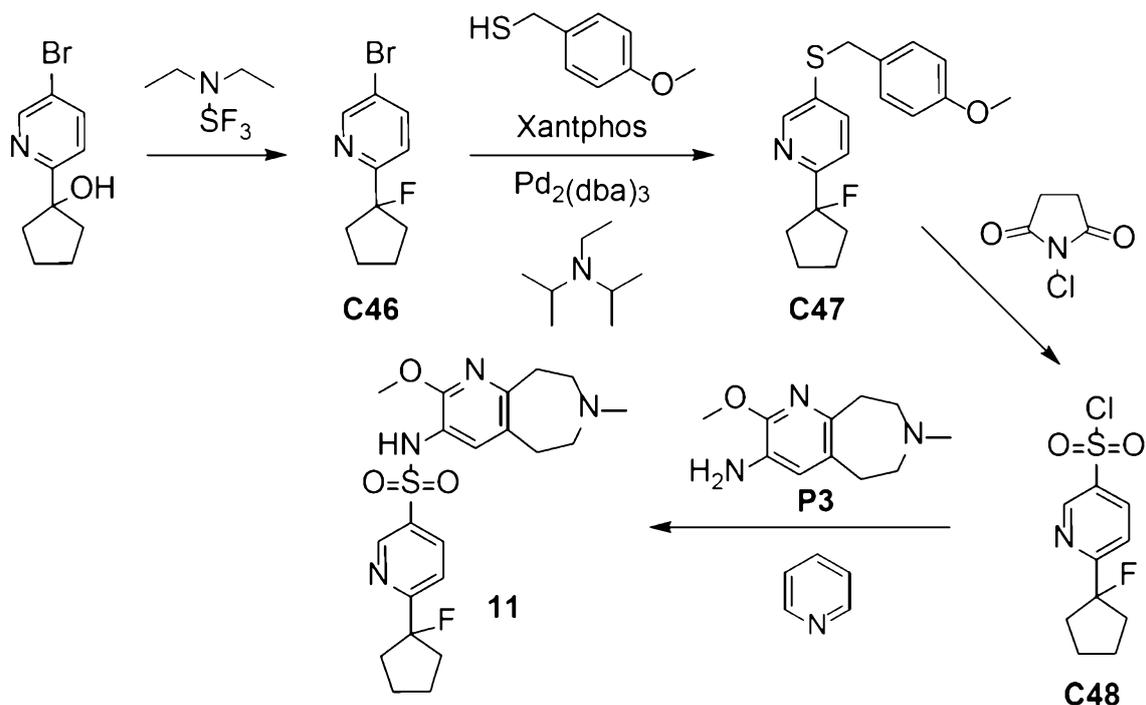
步驟5. 合成4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)苯磺醯胺(10)。

根據關於實例2中由C23及P5合成2所述之方法實現C45與P3之反

應。獲得呈黃色固體狀之產物。產量：26.7 mg，59.4 μmol ，49%。
 LCMS m/z 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 6H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53-2.37 (m, 2H)。

實例11

6-(1-氟環戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺(11)



步驟1. 合成5-溴-2-(1-氟環戊基)吡啶(C46).

將三氟化(二乙胺基)硫(899 mg, 5.58 mmol)逐滴添加至1-(5-溴吡啶-2-基)環戊醇[其可使用B. Guo等人, J. Med. Chem. 2013, 56, 2642-2650 所述通用方法合成] (900 mg, 3.72 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之 0°C 混合物中。在 0°C 下攪拌反應混合物30分鐘，隨即用水(10 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 \times 20 mL)萃取。用飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌合併之有機

層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮；矽膠層析(梯度:0%至10%乙酸乙酯之石油醚溶液)得到呈黃色油狀之產物。產量：650 mg，2.66 mmol，72%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62-8.59 (m, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J*=8.4, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 2.35-2.04 (m, 4H), 2.04-1.86 (m, 4H)。

步驟2. 合成2-(1-氟環戊基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]吡啶(C47).

使用關於實例2中合成C22所述之方法進行C46至C47之轉化。獲得呈白色固體狀之產物。產量：640 mg，2.02 mmol，76%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47-8.44 (m, 1H), 7.58 (dd, ABX圖案之一半, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (ddd, ABXY圖案之一半, *J*=8.3, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.83 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.35-2.04 (m, 4H), 2.03-1.85 (m, 4H)。

步驟3. 合成6-(1-氟環戊基)吡啶-3-磺醯氯(C48).

使用關於實例4中由C27合成C28所述之方法實現C47至C48之轉化。在此情況下，粗產物經過兩次矽膠層析(梯度：0%至10%乙酸乙酯之石油醚溶液)，獲得呈白色固體狀之產物。產量：300 mg，1.14 mmol，56%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18-9.15 (m, 1H), 8.31 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 2.42-2.10 (m, 4H), 2.09-1.92 (m, 4H)。

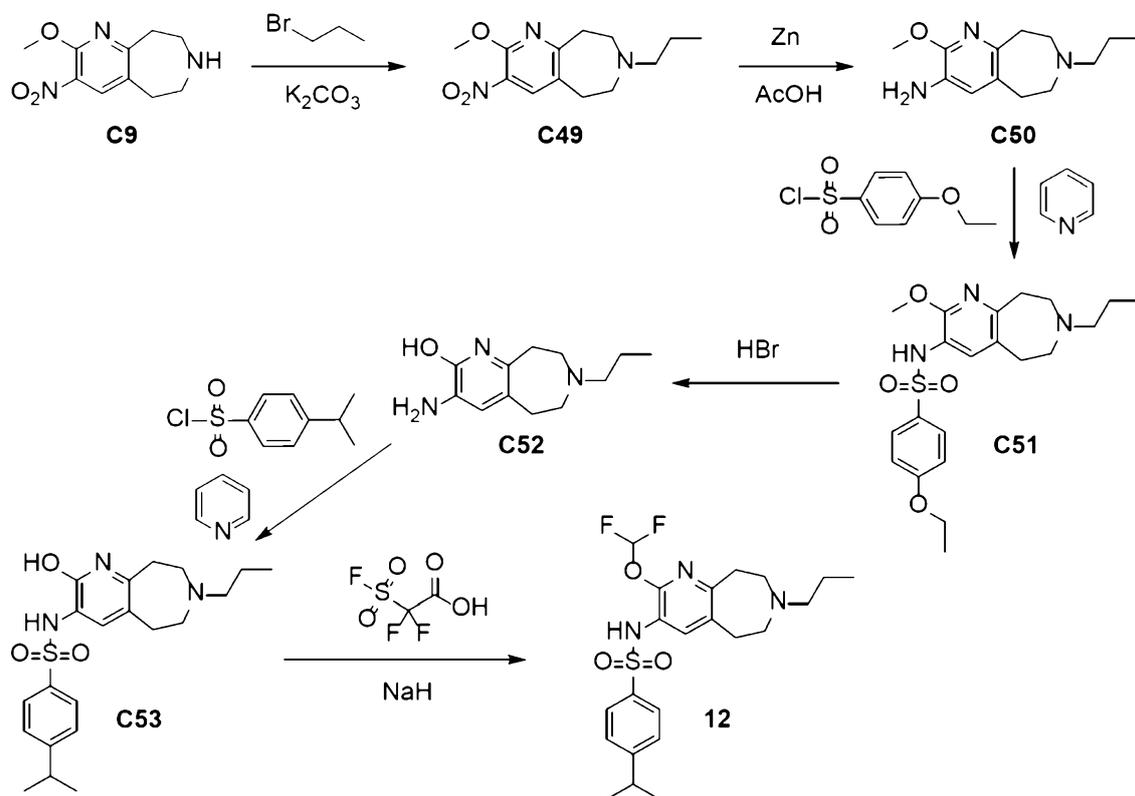
步驟4. 合成6-(1-氟環戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺(11).

在25°C下攪拌P3 (20 mg, 96 μmol)及C48(25.4 mg, 96.3 μmol)於吡啶(2 mL)中之混合物16小時，隨即真空濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(30 mL)中，相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及飽和氯化鈉水溶液(20

mL)洗滌，且減壓濃縮。製備型矽膠薄層層析(溶離劑：10:1二氯甲烷/甲醇)得到呈白色固體狀之產物。產量：21.2 mg，48.8 μmol ，51%。LCMS m/z 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77-8.74 (m, 1H), 8.08 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 6H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.34-2.02 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 4H)。

實例12

N-[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呷-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺醯胺(**12**)



步驟1. 合成2-甲氧基-3-硝基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呷(**C49**).

將**C9** (830 mg, 3.72 mmol)、碳酸鉀(1.54 g, 11.1 mmol)及1-溴丙烷(1.35 mL, 14.9 mmol)於乙腈(37 mL)中之混合物加熱至 50°C 維持1.75

小時，此時再添加1-溴丙烷(1.35 mL, 14.9 mmol)。再在50°C下3小時之後，使反應混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用乙酸乙酯萃取水層且合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈油狀之產物，其在室溫下靜置時凝固。產量：930 mg, 3.50 mmol, 94%。LCMS m/z 266.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 4H), 2.54-2.46 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

步驟2. 合成2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺(C50).

將鋅粉末(2.29 g, 35.0 mmol)為C49 (930 mg, 3.50 mmol)及乙酸(35 mL)之混合物。將反應混合物加熱至30°C維持2.5小時，隨即冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。用二氯甲烷沖洗過濾墊，且真空濃縮合併之濾液；經由添加飽和碳酸氫鈉水溶液及固體碳酸氫鈉小心地鹼化殘餘物，且接著用二氯甲烷(2×110 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黏稠橙色膠狀之產物。產量：830 mg, 3.5 mmol, 100%。LCMS m/z 236.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.80 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.18-3.07 (m, 6H), 2.96-2.89 (m, 4H), 1.79-1.67 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

步驟3. 合成4-乙氧基-N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)苯磺醯胺(C51).

將4-乙氧基苯磺醯氯(778 mg, 3.53 mmol)添加至C50 (830 mg, 3.5 mmol)於吡啶(15 mL)中之室溫溶液。在5分鐘之後，真空濃縮反應混合物，且隨後與庚烷共沸三次；殘餘物經過兩次矽膠層析純化(1號溶離劑：

15%於乙酸乙酯中之甲醇；2號溶離劑：8%於乙酸乙酯中之甲醇)。分離黃色固體狀之產物。產量：441 mg，1.05 mmol，30%。LCMS m/z 420.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (br d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.86 (br d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.04 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

步驟4. 合成3-胺基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-2-醇(C52)。

將C51 (165 mg, 0.393 mmol)及溴化氫水溶液(48%, 4 mL)之混合物加熱至100°C維持15分鐘，隨即冷卻至室溫。經由添加固體碳酸氫鈉緩慢鹼化反應混合物，且接著用氯仿及甲醇之混合物(2×40 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈膠狀之產物(165 mg)。藉由 1H NMR分析，此物質含有具有4-乙氧基苯磺醯基之明顯雜質；其不經另外純化即用於下一步驟。LCMS展示主要峰， m/z 222.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD)，僅產物峰： δ 6.69 (s, 1H), 3.29-3.15 (m, 4H), 3.10-2.96 (m, 4H), 2.93-2.86 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

步驟5. 合成N-(2-羥基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺(C53)。

將4-(丙-2-基)苯磺醯氯(130 μ L, 0.72 mmol)添加至C52 (來自前一步驟；165 mg, ≤ 0.39 mmol)於吡啶(1.4 mL)中之室溫溶液中。在15分鐘之後，真空濃縮反應混合物且與庚烷共沸。使殘餘物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)與二氯甲烷(25 mL)之間，且用二氯甲烷(25 mL)萃取水層；

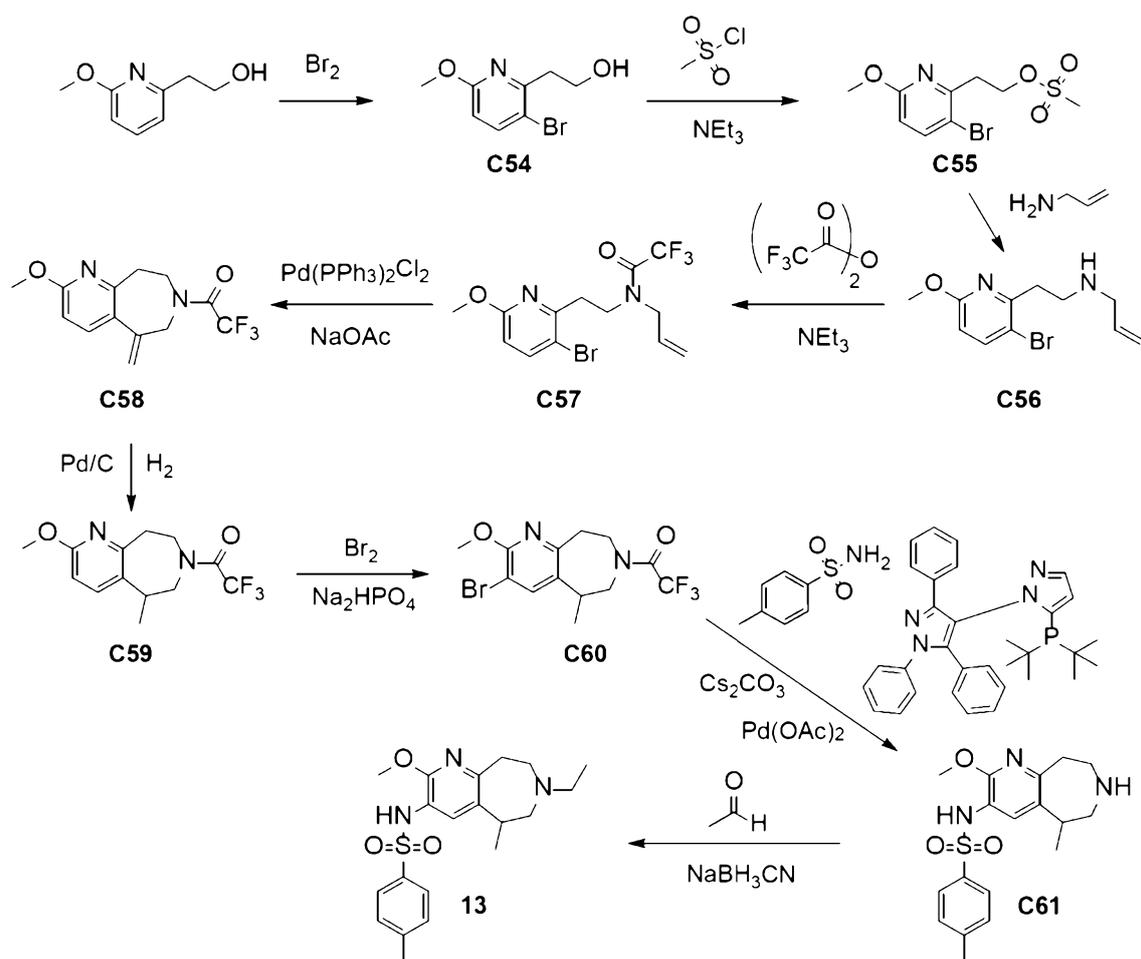
合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮。矽膠層析(溶離劑：80:20:0.2乙酸乙酯/甲醇/0.2%氫氧化銨)得到呈固體狀之產物(100 mg)，其證明藉由LCMS及¹H NMR分析為不純的。此物質不經另外純化即用於下一步驟中。LCMS展示主要峰，*m/z* 404.2 [M+H]⁺。

步驟6. 合成N-[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺醯胺(**12**)。

將氫化鈉(60%於礦物油中之懸浮液，13.4 mg，0.335 mmol；此物質用庚烷洗滌兩次且隨後在使用之前高真空乾燥)添加至**C53** (來自前一步驟；75 mg，≤0.19 mmol)於乙腈(1.9 mL)中之漿料中。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘，隨即添加二氟(氟磺醯基)乙酸(19.2 μL，0.186 mmol)。在10分鐘之後，經由添加幾滴水淬滅反應物；接著使混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液與二氯甲烷之間。使該有機層與來自使用**C53** (來自前一步驟；25 mg，≤62 μmol)進行之類似反應之有機層組合且經由矽膠層析(溶離劑：20%於乙酸乙酯中之甲醇)純化，獲得呈固體狀之產物。產量：27 mg，60 μmol，經3個步驟15%。LCMS *m/z* 454.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 苯-*d*₆) δ 7.73 (s, 1H), 7.65 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.02 (t, *J*_{HF}=72.9 Hz, 1H), 6.76 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.47-2.33 (m, 3H), 2.31-2.18 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H), 0.85 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 0.80 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

實例13

N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺(**13**)



步驟1. 合成2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙醇(**C54**).

向2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙醇(2.10 g, 13.7 mmol)於乙醇(20 mL)中之 0°C 溶液中添加溴(3.29 g, 20.6 mmol); 在 0°C 下攪拌反應混合物1.5小時, 且接著在室溫下攪拌隔夜。在用1 M氫氧化鈉水溶液鹼化之後, 真空濃縮混合物以移除乙醇, 且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取殘餘物水溶液。用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮, 得到呈黃色液體狀之產物。產量: 2.8 g, 12 mmol, 88%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (t, $J=5.5$ Hz, 2H)。

步驟2. 合成甲酸磺酸2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙酯(**C55**).

將甲烷磺醯氯(3.33 g, 29.1 mmol)添加至**C54** (2.8 g, 12 mmol)及

三乙胺(3.66 g, 36.2 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之0°C溶液中。在1小時之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且用二氯甲烷(2×50 mL)萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈黃色油狀之產物。產量：3.70 g, 11.9 mmol, 99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.72 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H)。

步驟3. 合成N-[2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙-2-烯-1-胺(C56).

向C55 (3.70 g, 11.9 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液中添加丙-2-烯-1-胺(9.74 g, 171 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在已真空移除溶劑之後，將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。所得物質(3.3 g)未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS *m/z* 270.9 (觀察到溴同位素圖案) [M+H]⁺。

步驟4. 合成N-[2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]-2,2,2-三氟-N-(丙-2-烯-1-基)乙醯胺(C57).

將三氟乙酸酐(3.07 g, 14.6 mmol)添加至三乙胺(3.69 g, 36.5 mmol)及C56 (來自前一步驟；3.3 g, ≤11.9 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之5°C至10°C溶液。在此溫度下攪拌反應混合物10分鐘，隨即使其分配於飽和碳酸氫鈉水溶液與二氯甲烷之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮；矽膠層析(梯度：0%至5%乙酸乙酯之石油醚溶液)得到呈淡黃色油狀之產物。自¹H NMR圖譜之研究，此物質視為旋轉異構體之混合物。產量：2.4 g, 6.5 mmol, 經2個步驟55%。¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [7.65 (d, $J=8.8$ Hz)及7.64 (d, $J=8.8$ Hz), 總計1H], [6.54 (d, $J=8.5$ Hz)及6.52 (d, $J=8.5$ Hz), 總計1H], 5.88-5.67 (m, 1H), 5.30-5.17 (m, 2H), [4.12 (d, $J=5.8$ Hz)及3.92 (d, $J=5.8$ Hz), 總計2H], 3.89 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.16 (dd, $J=7.5, 7.3$ Hz, 2H)。

步驟5. 合成2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基-5-亞甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基)乙酮(C58).

C57 (2.4 g, 6.5 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈣(II) (2.29 g, 3.26 mmol)及乙酸鈉(1.61 g, 19.6 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)中之混合物經氫氣脫氣若干分鐘。接著在140°C下攪拌所得混合物24小時，隨即真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(梯度：0%至10%乙酸乙酯之石油醚溶液)純化，得到呈黃色油狀之產物。自 ^1H NMR圖譜之研究，此物質假定為旋轉異構體之混合物。產量：900 mg, 3.14 mmol, 48%。LCMS m/z 286.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [7.52 (d, $J=8.5$ Hz)及7.52 (d, $J=8.4$ Hz), 總計1H], 6.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), [5.44-5.41 (m), 5.37 (br s), 5.33 (br s)及5.29 (br s), 總計2H], [4.45 (br s)及4.42 (br s), 總計2H], 3.95-3.88 (m, 5H), 3.24-3.17 (m, 2H)。

步驟6. 合成2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基-5-甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基)乙酮(C59).

將濕潤鈀/碳(10%, 35 mg)添加至C58 (350 mg, 1.22 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中；混合物經過若干抽成真空循環，之後用氫氣吹掃。接著在室溫下在氫氣(15 psi)下攪拌反應混合物1小時，隨即過濾，且真空濃縮濾液，得到呈無色油狀之產物。自 ^1H NMR圖譜之研究，此物質假定為旋轉異構體之混合物。產量：330 mg, 1.14 mmol, 93%。LCMS m/z

288.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [7.39 (d, *J*=8.3 Hz)及7.38 (d, *J*=8.4 Hz), 總計1H], [6.60 (d, *J*=8.5 Hz)及6.58 (d, *J*=8.3 Hz), 總計1H], 4.14-3.79 (m, 2H), [3.92 (s)及3.91 (s), 總計3H], 3.66-3.38 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), [1.33 (d, *J*=7.3 Hz)及1.30 (d, *J*=7.3 Hz), 總計3H]。

步驟7. 合成1-(3-溴-2-甲氧基-5-甲基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基)-2,2,2-三氟乙酮(C60)。

向C59 (330 mg, 1.14 mmol)於甲醇(20 mL)及磷酸氫二鈉緩衝溶液(100 mL)之混合物中之溶液中添加溴(274 mg, 1.71 mmol)；在室溫下攪拌反應混合物2小時，隨即真空濃縮以移除甲醇。用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取殘餘物水溶液，且用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之產物。自¹H NMR圖譜之研究，此物質假定為旋轉異構體之混合物。產量：370 mg, 1.01 mmol, 89%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 4.19-3.79 (m, 2H), [3.99 (s)及3.98 (s), 總計3H], 3.67-3.35 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), [1.34 (d, *J*=7.0 Hz)及1.30 (d, *J*=7.3 Hz), 總計3H]。

步驟8. 合成N-(2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺(C61)。

C60 (50 mg, 0.14 mmol)、4-甲基苯磺醯胺(32.6 mg, 0.190 mmol)及碳酸銨(222 mg, 0.681 mmol)於2-甲基丁-2-醇(5 mL)中之混合物經氮氣脫氣若干分鐘。添加乙酸鈣(II) (1.63 mg, 7.26 μmol)及5-(二-第三丁基磷烷基)-1',3',5'-聯三苯-1'H-1,4'-聯吡啶(BippyPhos; 8.28 mg, 16.3 μmol)，且在120°C下攪拌反應混合物隔夜。接著過濾且真空濃縮；製備

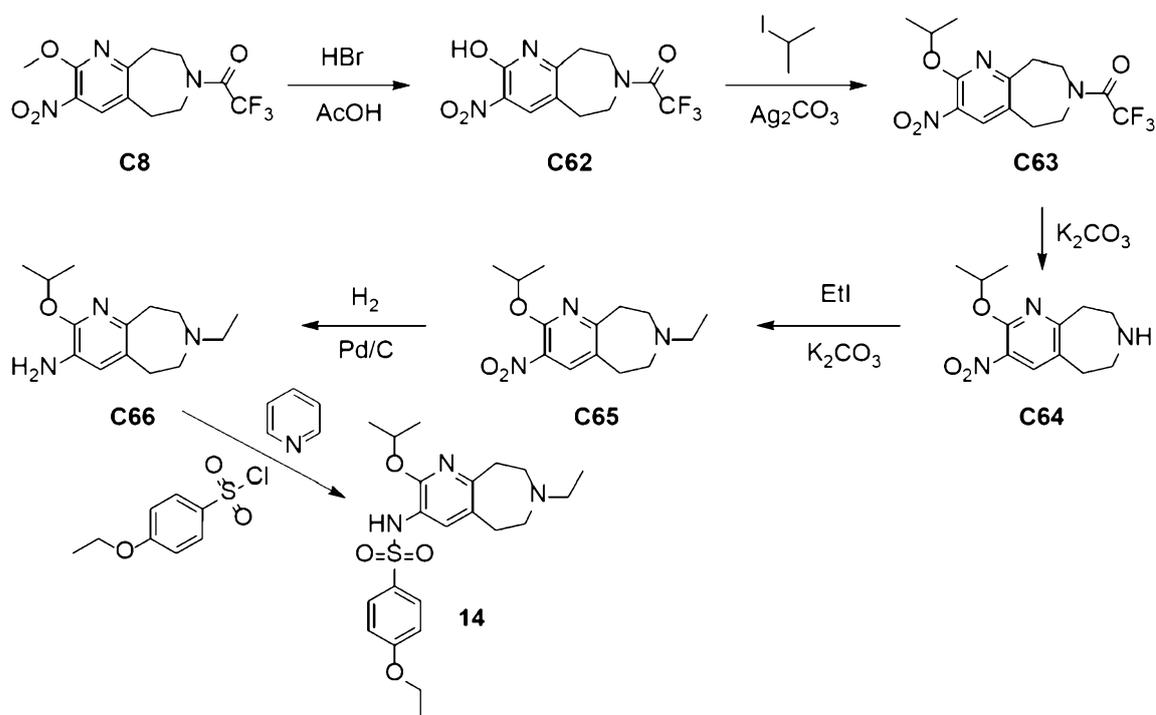
型矽膠薄層層析(溶離劑：10:1二氯甲烷/甲醇)得到呈黃色固體狀之產物。產量：32 mg，89 μmol ，64%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)，特徵峰： δ 7.66-7.6 (m, 3H), 7.29 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

步驟9. 合成N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺(13)。

將氰基硼氫化鈉 (55.6 mg, 0.885 mmol)添加至C61 (32 mg, 89 μmol)及乙醛(60%乙醇溶液；65 mg, 0.89 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在已真空移除溶劑之後，使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間；將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。純化經由製備型矽膠薄層層析(溶離劑：10:1二氯甲烷/甲醇)，之後逆相HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18, 8 μm ；移動相A：氨水，pH 10；移動相B：乙腈；梯度：26%至46% B)實現。分離呈灰色固體狀之產物。產量：9.9 mg, 25 μmol , 28%。LCMS m/z 390.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.17-2.83 (m, 5H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.19 (m, 2H), 1.32 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

實例14

4-乙氧基-N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基]苯磺醯胺(14)



步驟1. 合成2,2,2-三氟-1-(2-羥基-3-硝基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呷-7-基)乙酮(C62).

將於乙酸(33重量百分比；12 mL)及水(3 mL)中之溴化氫氣添加至 C8 (1.20 g, 3.76 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液10分鐘。反應混合物藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液及固體碳酸氫鈉中和，且接著用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮；矽膠層析(梯度：0%至5%於乙酸乙酯中之甲醇)得到呈黃色固體狀之產物。自¹H NMR圖譜之研究，此物質假定為旋轉異構體之混合物。產量：485 mg, 1.59 mmol, 42%。LCMS *m/z* 306.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.75-12.70 (v br s, 1H), [8.36 (s)及8.34 (s), 總計1H], 3.96-3.72 (m, 4H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H)。

步驟2. 合成2,2,2-三氟-1-[3-硝基-2-(丙-2-基氧基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呷-7-基]乙酮(C63).

在室溫下攪拌C62 (100 mg, 0.328 mmol)、碳酸銀(109 mg, 0.395

mmol)及2-碘丙烷(279 mg, 1.64 mmol)於丙酮(2.6 mL)中之混合物隔夜，隨即用乙酸乙酯(80 mL)稀釋且經由矽藻土墊過濾。用飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)洗滌濾液，經硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈膠狀之產物。自¹H NMR圖譜之研究，此物質假定為旋轉異構體之混合物。產量：110 mg, 0.317 mmol, 97%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [8.04 (s)及8.02 (s), 總計1H], 5.56-5.42 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 4H), 3.23-3.12 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), [1.38 (d *J*=6.2 Hz)及1.37 (d, *J*=6.2 Hz), 總計6H]。

步驟3. 合成3-硝基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C64).

將**C63** (110 mg, 0.317 mmol)及碳酸鉀(101 mg, 0.731 mmol)於甲醇(3 mL)及水(0.6 mL)中之混合物加熱至60°C維持15分鐘。接著使反應混合物分配於飽和氯化銨水溶液(10 mL)與二氯甲烷之間；用二氯甲烷萃取水層且合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮，獲得呈棕色膠狀之產物。產量：61 mg, 0.24 mmol, 76%。LCMS *m/z* 252.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 5.51 (七重峰, *J*=6.2 Hz, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 6H), 1.36 (d, *J*=6.2 Hz, 6H)。

步驟4. 合成7-乙基-3-硝基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C65).

向**C64** (61 mg, 0.24毫莫耳)於乙腈(2.4 mL)中之溶液中依序添加碳酸鉀(101 mg, 0.731 mmol)、碘乙烷(97.9 μL, 1.22 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著使其分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間，且用乙酸乙酯(50 mL)萃取水層。將合併之有機層乾

燥，過濾，且真空濃縮；矽膠層析(溶離劑：25%於乙酸乙酯中之甲醇)得到呈無色膠狀之產物。產量：50 mg，0.18 mmol，75%。LCMS m/z 280.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 5.51 (七重峰, $J=6$ Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 4H), 2.65 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.39 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟5. 合成7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺(**C66**)。

氫化高壓氣體貯罐中裝入鈀/碳 (10%，50 mg)；經由逐滴添加甲醇潤濕催化劑，且**C65** (50 mg，0.18 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液緩慢添加至催化劑中。接著將反應容器密封，抽成真空，用氮氣填充，又抽成真空且裝入氫氣。在室溫下在50 psi之氫氣下進行氫化反應2小時。在反應混合物已經由矽藻土墊過濾之後，用甲醇沖洗墊且真空濃縮合併之濾液，獲得呈膠狀之產物。產量：36 mg，0.14 mmol，78%。LCMS m/z 250.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.78 (s, 1H), 5.27 (七重峰, $J=6$ Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.62 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

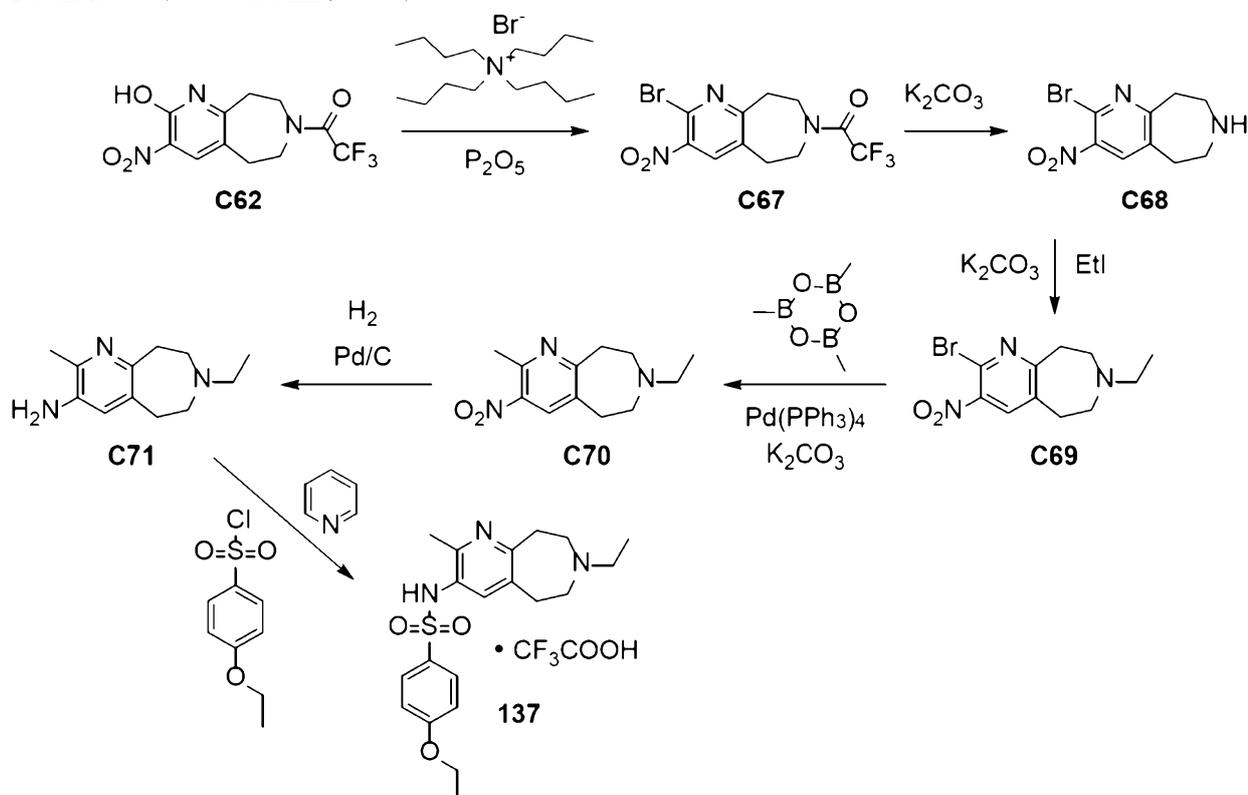
步驟6. 合成4-乙氧基-N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基]苯磺醯胺(**14**)。

C66 (11 mg，44 μ mol)於吡啶(0.5 mL)中之溶液用4-乙氧基苯磺醯氯(10.2 mg，46.2 μ mol)處理。在攪拌1小時之後，使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)與乙酸乙酯(15 mL)之間；有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮。純化經由逆相HPLC (管柱：Waters XBridge

C18, 5 μm ; 移動相A : 0.03%於水中之氫氧化銨 ; 移動相B : 0.03%於乙腈中之氫氧化銨 ; 梯度 : 5%至100% B)進行。產量 : 10.9 mg , 25.1 μmol , 57%。LCMS m/z 434.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.25-9.13 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.00 (七重峰, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.90-2.81 (br s, 2H), 2.77-2.69 (br s, 2H), 2.6-2.4 (m, 6H, 假定 ; 經溶劑峰遮蔽), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.04-0.98 (br m, 3H)。

實例137

4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽(137)



步驟1. 合成1-(2-溴-3-硝基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基)-2,2,2-三氟乙酮 (C67).

將**C62** (527 mg, 1.73 mmol)、五氧化磷(613 mg, 4.32 mmol)及四丁基溴化銨(741 mg, 2.30 mmol)於甲苯(30 mL)中之混合物加熱至110 °C。在30分鐘之後，使反應混合物冷卻至室溫；將黃色上清液傾析(反應燒瓶中剩餘深棕色物質)且真空濃縮。所得物質經由矽膠層析(溶離劑：25%於庚烷中之乙酸乙酯)純化，得到呈無色膠狀之產物。藉由¹H NMR分析，此物質由旋轉異構體之混合物構成。產量：300 mg, 0.815 mmol, 47%。LCMS *m/z* 368.0 (觀察到溴同位素圖案) [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [7.99 (s)及7.96 (s), 總計1H], 3.89-3.82 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H)。

步驟2. 合成2-溴-3-硝基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C68).

將碳酸鉀(260 mg, 1.88 mmol)及**C67** (300 mg, 0.815 mmol)於甲醇(9 mL)及水(1.8 mL)中之混合物加熱至60°C維持15分鐘，隨即使反應混合物冷卻至室溫。添加飽和氯化銨水溶液(15 mL)，且用乙酸乙酯萃取所得混合物兩次；合併之有機層(100 mL)經硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮，獲得呈棕色膠狀之產物(230 mg)。將此物質直接用於下一步驟中。LCMS *m/z* 272.0 (觀察到溴同位素圖案) [M+H]⁺。

步驟3. 合成2-溴-7-乙基-3-硝基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C69).

C68 (來自前一步驟；230 mg, ≤0.815 mmol)於乙腈(8.4 mL)中之溶液依序用碳酸鉀(350 mg, 2.53 mmol)、碘乙烷(204 μL, 2.55 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨即用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取。將合併之有機層乾燥，過濾，真空濃縮且經過矽膠層析(溶離劑：25%於乙酸乙酯中之甲醇)，獲得呈黏稠橙色

油狀之產物。產量：128 mg，0.426 mmol，經2個步驟52%。LCMS m/z 300.0 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 4H), 2.59 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

步驟4. 合成7-乙基-2-甲基-3-硝基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋(C70).

C69 (128 mg, 0.426 mmol)、碳酸鉀(177 mg, 1.28 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (30.3 mg, 26.2 μ mol)及三甲基硼氧雜環己烷(64 mg, 0.51 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)及水(2 mL)中之混合物經由鼓泡氫氣通過其脫氣5分鐘。在回流下加熱反應混合物5小時，冷卻至室溫且用乙酸乙酯及水稀釋；所得漿料經由矽藻土墊過濾。再用水及乙酸乙酯沖洗過濾墊，且合併之濾液之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮。經由矽膠層析(分離劑：25%於乙酸乙酯中之甲醇)純化，得到呈黃色膠狀之產物。產量：40 mg, 0.17 mmol, 40%。LCMS m/z 236.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 4H), 2.60 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟5. 合成7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺(C71).

鈀/碳(10%, 40 mg)經由逐滴添加甲醇潤濕，且將C70 (40 mg, 0.17 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液緩慢添加至催化劑中。接著將反應容器抽成真空且用氫氣填充。在室溫下在50 psi下氫化2小時，隨即反應混合物經由矽藻土墊過濾。用甲醇沖洗過濾墊且真空濃縮合併之濾液，得到呈膠

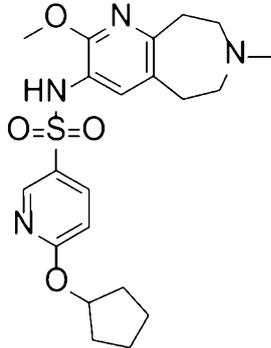
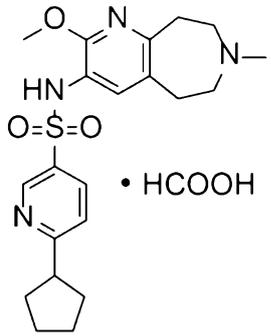
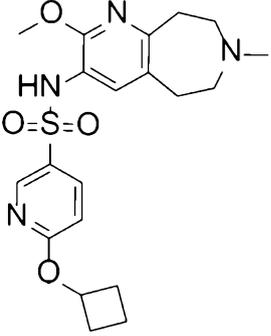
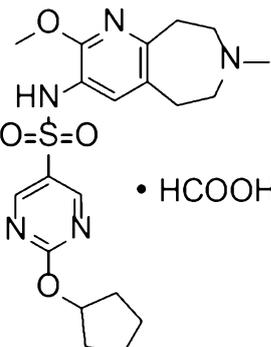
狀之產物。產量：35 mg，0.17 mmol，100%。

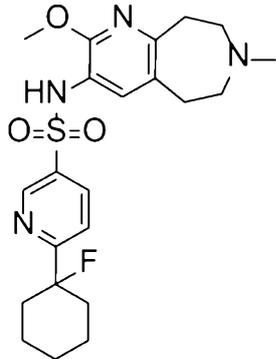
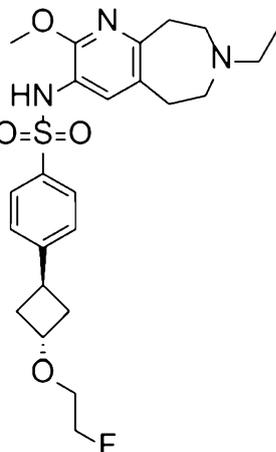
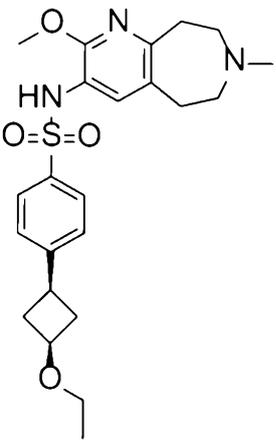
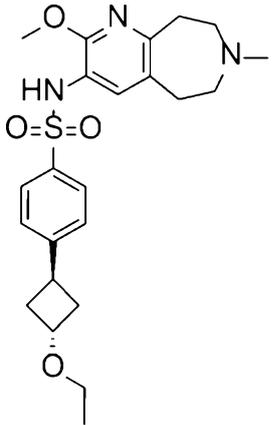
LCMS m/z 206.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 6H), 2.82 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

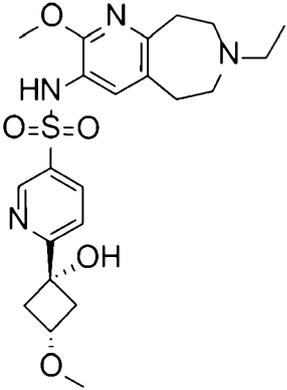
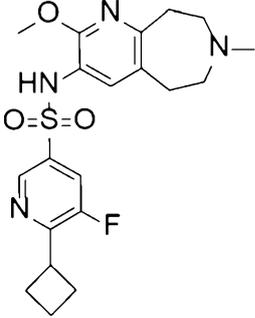
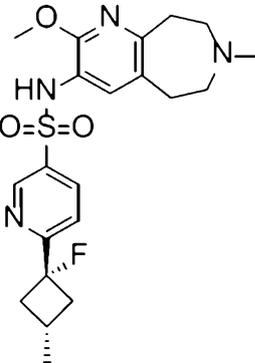
步驟6. 合成4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽(**137**)。

將4-乙氧基苯磺醯氯(12.6 mg, 57.1 μ mol)添加至**C71** (11 mg, 54 μ mol)於吡啶(0.5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物1小時之後，使其分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)與乙酸乙酯(15 mL)之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮；經由逆相HPLC(管柱：Waters Sunfire C18, 5 μ m；移動相A：0.05%於水中之三氟乙酸(v/v)；移動相B：0.05%於乙腈中之三氟乙酸(v/v)；梯度：5%至40% B)純化得到產物。產量：15.8 mg, 40.6 μ mol, 75%。LCMS m/z 390.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$), 特徵峰: δ 9.62 (br s, 1H), 9.6-9.5 (v br s, 1H), 7.58 (br d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

表6. 實例15-25之製備方法、結構及物理化學特性.

實例編號	製備方法；非市售之起始物質	結構	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ; 質譜，所觀測之離子 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (除非另外指明)
15	實例2；P3、C23		8.35 (dd, <i>J</i> =2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> =8.8, 0.4 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 2H); 433.0
16	實例1 ¹ ；P3		8.66 (dd, <i>J</i> =2.3, 0.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> =8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (br d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.15-2.98 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 4H); 417.1
17	實例2 ² ；P3		8.34 (br d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 5.23-5.13 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H); 419.1
18	實例2；P3		8.71 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 2H); 434.1

19	實例11 ; P3、C17		8.74-8.71 (m, 1H), 8.05 (dd, $J=8.4$, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.14-1.93 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 7H), 1.47-1.32 (m, 1H); 449.0
20	實例3 ; P5、C26		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.27-2.67 (br m, 10H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.33-1.16 (br m, 3H); 478.0
21	實例3 ³ ; P3		7.64 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.82-2.66 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 446.0
22	實例19 ; P3		7.65 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.67-3.6 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (q, $J=7$ Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 4H), 2.51-2.34 (m, 7H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 446.0

23	實例10 ⁴ ; P5		8.78-8.75 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 4H), 2.72-2.65 (m, 4H), 2.62 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 463.0
24	實例1 ⁵ ; P3		8.57-8.55 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=9.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 4H), 2.48-2.29 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H); 420.9
25	實例10 ⁶ ; P3		8.81-8.79 (m, 1H), 8.06 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J=8.3, 1.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 435.0

1. 需要之1-(5-溴吡啶-2-基)環戊醇可使用由B. Guo等人, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2642-2650所述之通用方法合成。

2. 起始物質5-溴-2-(環丁氧基)吡啶經由5-溴-2-氟吡啶與環丁醇之氫化鈉介導之反應來合成。

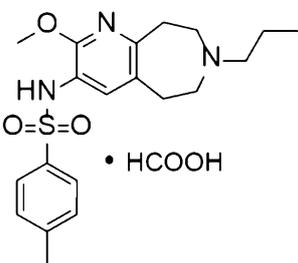
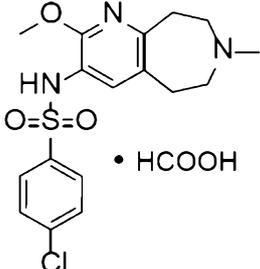
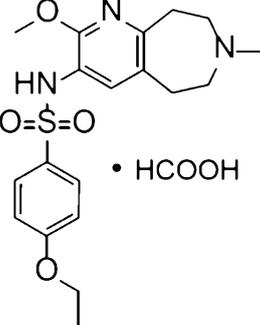
3. 順-3-(4-溴苯基)環丁醇用氫化鈉去質子化且用碘乙烷烷基化以產生需要之1-溴-4-(順-3-乙氧基環丁基)苯。

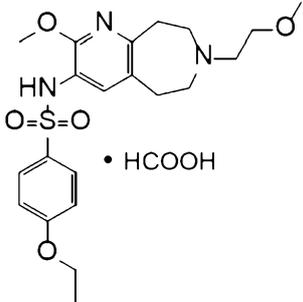
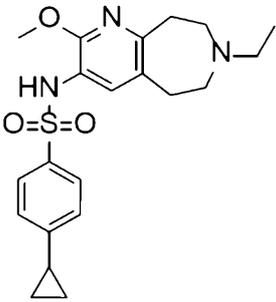
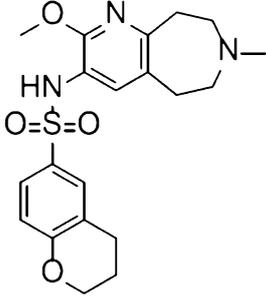
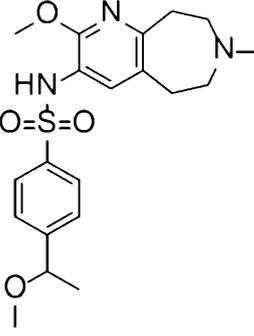
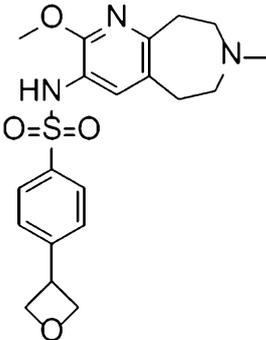
4. 2,5-二溴吡啶依序與正丁基鋰、3-甲氧基環丁酮反應，得到需要之順-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲氧基環丁醇。

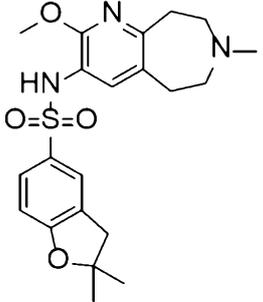
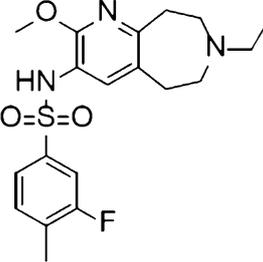
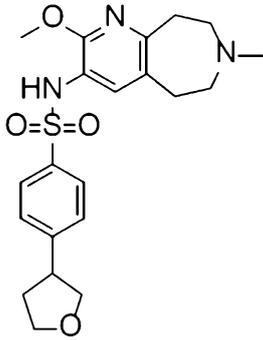
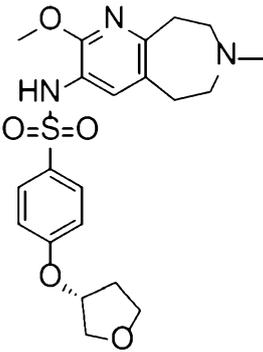
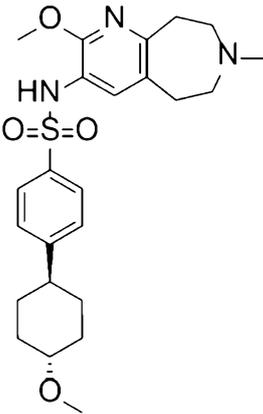
5. 在此情況下，脫水反應經由用氫化鈉及甲烷磺醯氯，而用非酸處理來進行。

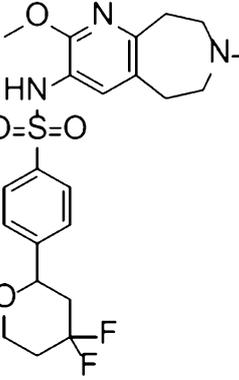
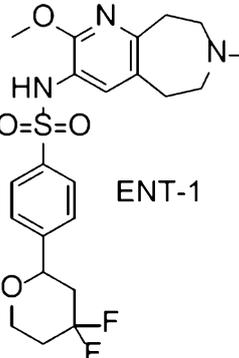
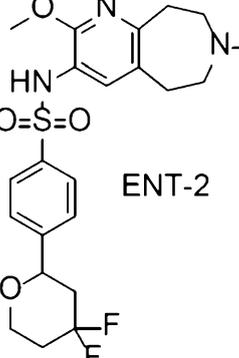
6. 獲得呈異構體混合物之氟化產物2-(1-氟-3-甲基環丁基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]吡啶；超臨界流體層析[管柱：對掌性Technologies Chiralcel OJ, 10 μm；移動相：4:1二氧化碳/(0.1%於乙醇中之氫氧化銨)]得到兩種異構體。基於NOE研究第二溶離異構體指定為2-(順-1-氟-3-甲基環丁基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]吡啶，且此物質用以合成實例25。

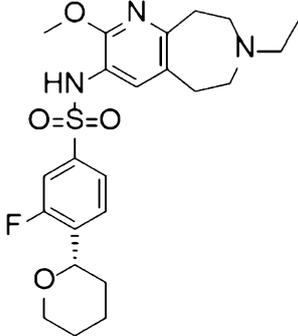
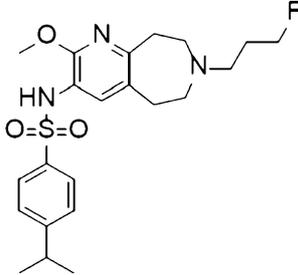
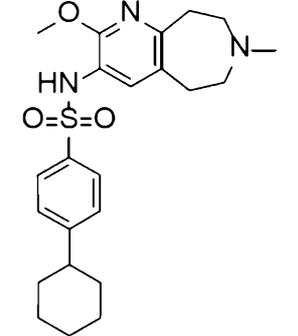
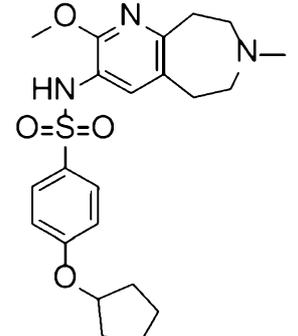
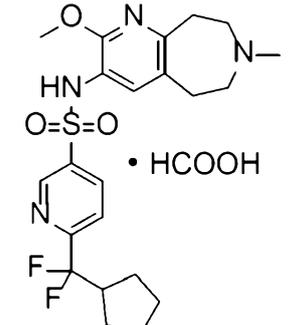
表7. 實例26-136及138-140之製備方法、結構及質譜資料

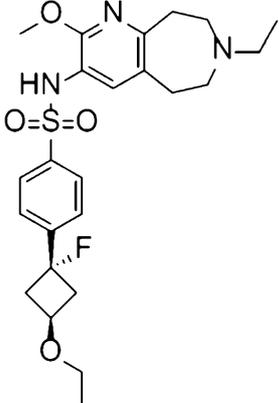
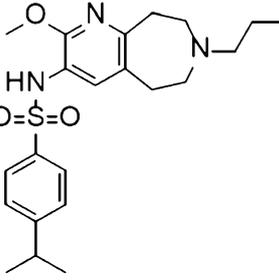
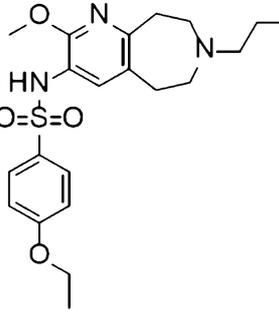
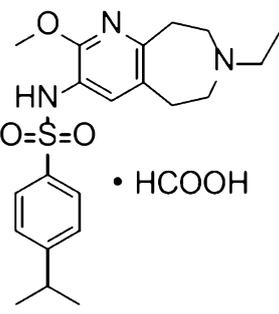
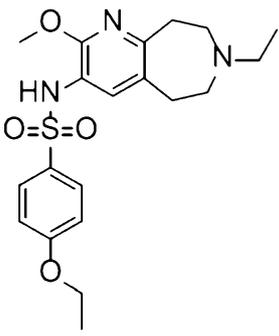
實例編號	製備方法；非市售之起始物質	結構	質譜 m/z [M+H] ⁺ (除非另外指明)
26	實例5 ¹ ；C9		390.0
27	實例5；P3		381.9，觀察到氯同位素圖案
28	實例5；P3		392.0

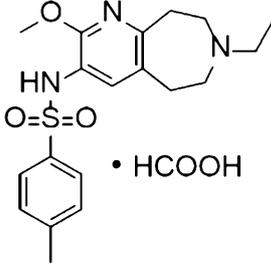
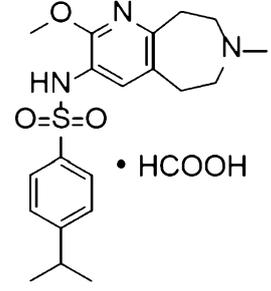
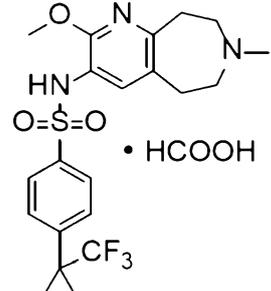
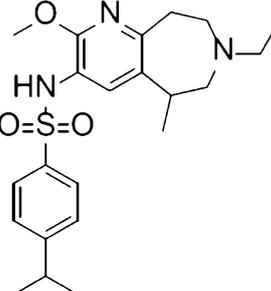
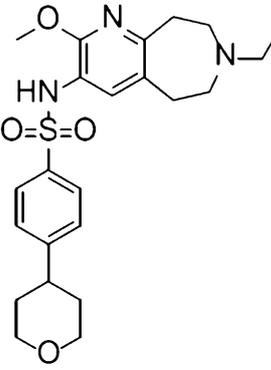
29	實例5 ¹ ; C9		436.1
30	實例5 ; P5		402.0
31	實例5 ; P3		403.9
32	實例2 ² ; P3		405.9
33	實例2 ³ ; P3		403.9

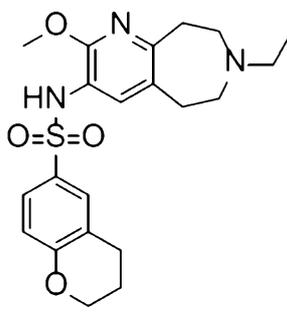
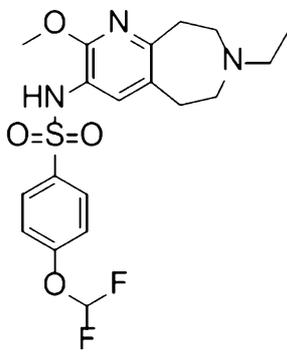
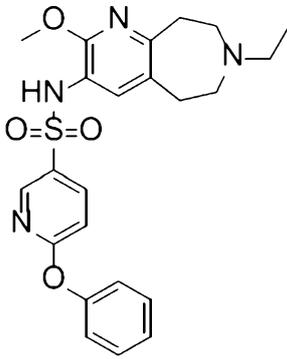
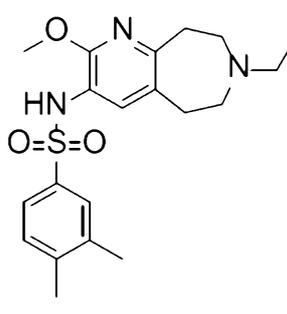
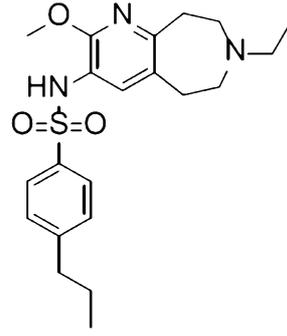
34	實例5 ⁴ ; P3		417.9
35	實例5 ; P5		394.1
36	實例33 ; P3		418.0
37	實例2 ⁵ ; P3		434.0
38	實例1 ⁶ ; P3		460.1

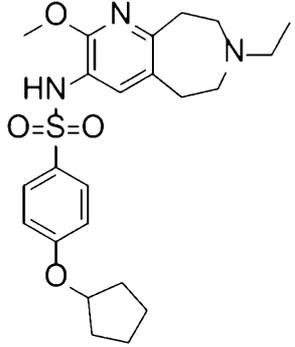
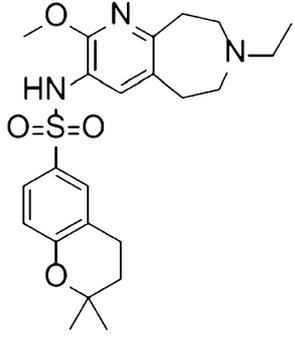
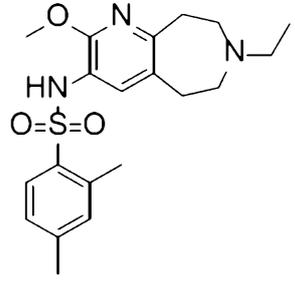
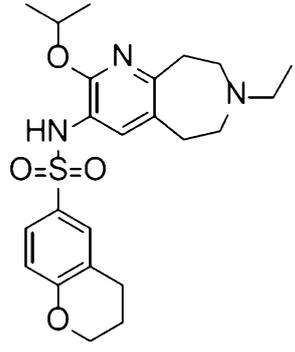
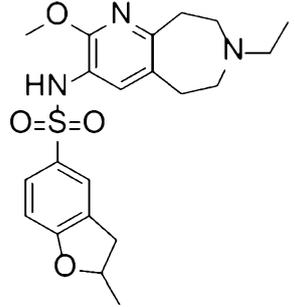
39	實例10 ⁷ ; P3	 <p>來自 ISOMER-2</p>	478.1
40	實例2 ⁸ ; P3		468.2
41	實例40 ⁹	 <p>ENT-1</p>	468.2
42	實例40 ⁹	 <p>ENT-2</p>	468.2

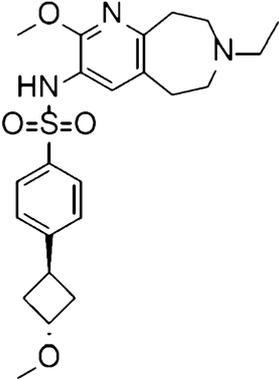
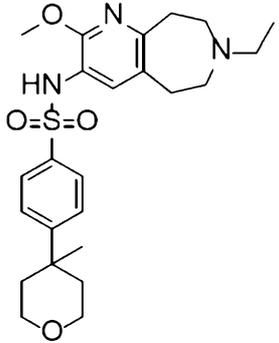
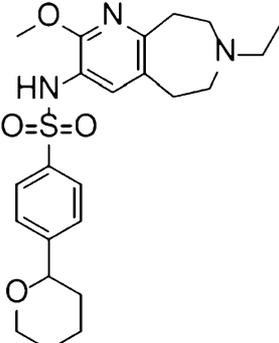
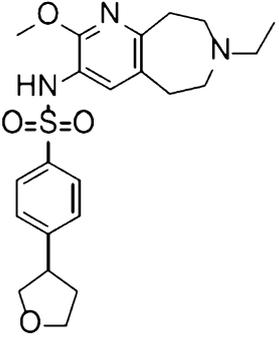
43	實例7 ^{10,11} ; P5		464.1
44	實例5 ^{1,12} ; C9		436.0
45	實例5 ; P3		430.0
46	實例5 ; P3		432.0
47	實例2 ¹³ ; P3		467.0

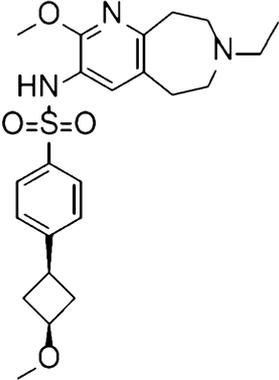
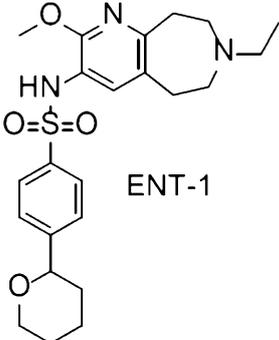
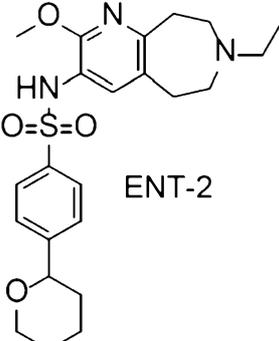
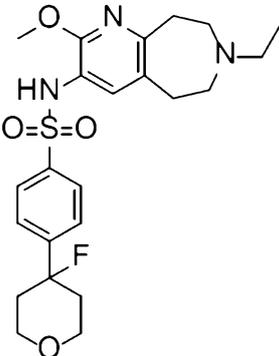
48	實例10 ; P5		478.0
49	實例5 ¹ ; C9		418.3
50	實例5 ¹ ; C9		420.4
51	實例5 ; P5		404.1
52	實例5 ; P5		406.2

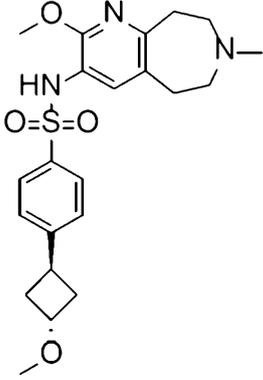
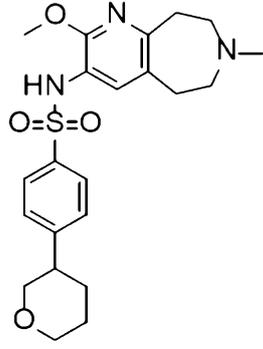
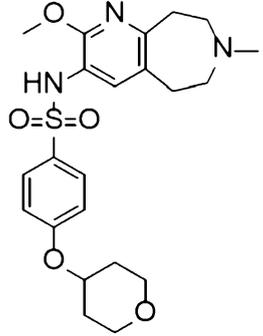
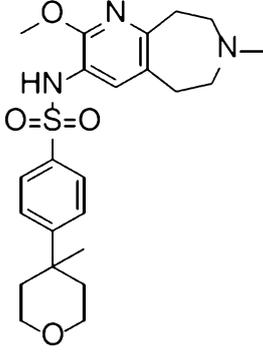
53	實例5 ; P5		376.0
54	實例5 ; P3		390.0
55	實例5 ¹⁴ ; P3		456.0
56	實例13 ; C60		418.0
57	實例2 ; P5		446.2

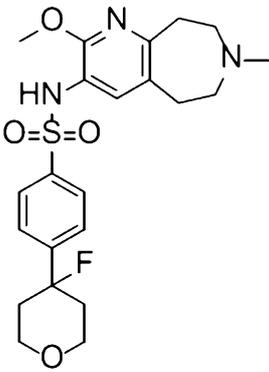
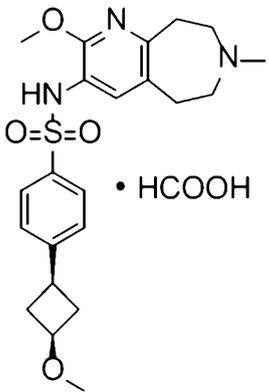
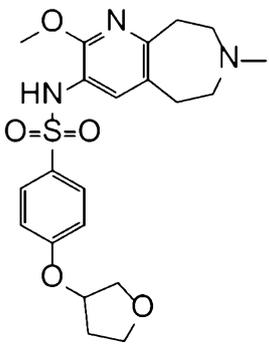
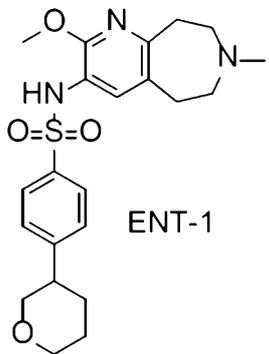
58	實例5 ; P5		418.1
59	實例5 ; P5		428.0
60	實例5 ; P5		455.1
61	實例5 ; P5		390.1
62	實例5 ; P5		404.1

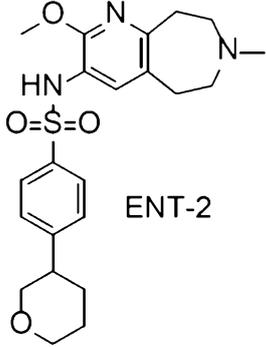
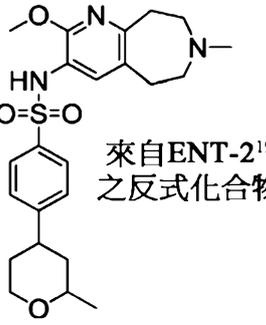
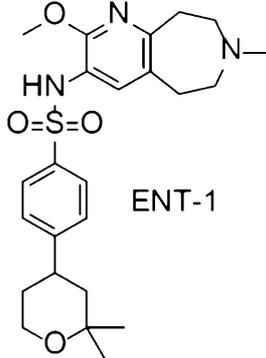
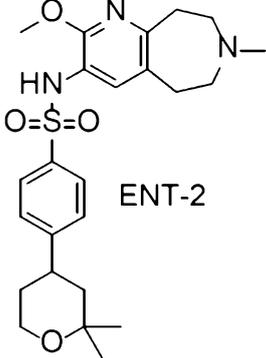
63	實例5 ; P5		446.1
64	實例5 ; P5		446.1
65	實例5 ; P5		390.1
66	實例5 ; C66		446.3
67	實例5 ; P5		418.3

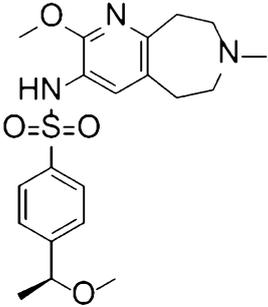
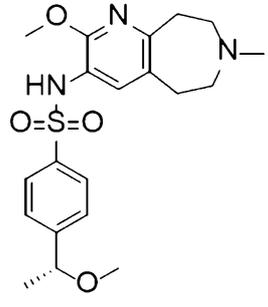
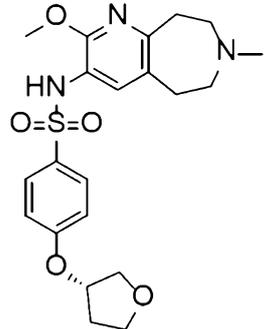
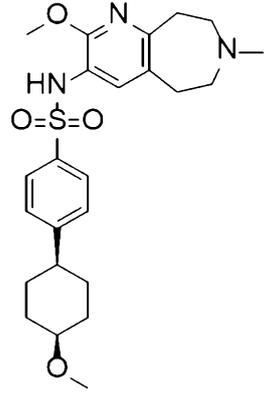
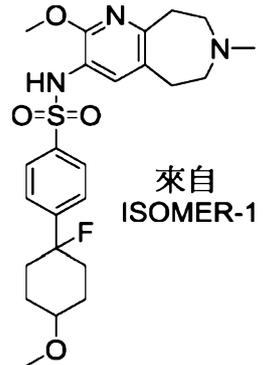
68	實例2 ² ; P5		446.0
69	實例2 ¹⁵ ; P5		460.0
70	實例5 ; P5、C32		446.0
71	實例33 ; P5		432.0

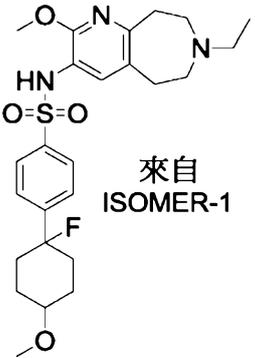
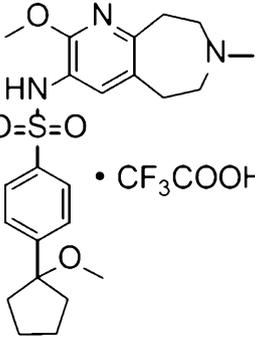
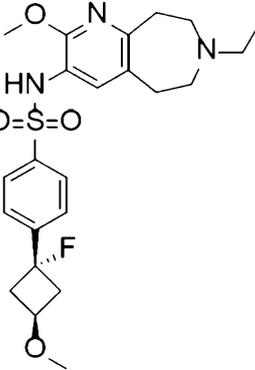
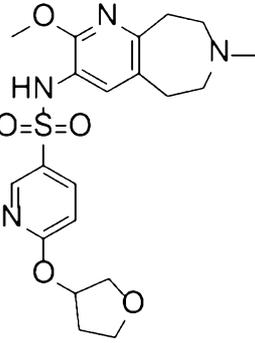
72	實例2 ² ; P5		446.0
73	實例70 ¹⁶	 ENT-1	446.0
74	實例70 ¹⁶	 ENT-2	446.0
75	實例11 ; P5		464.0

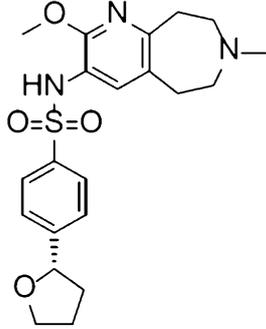
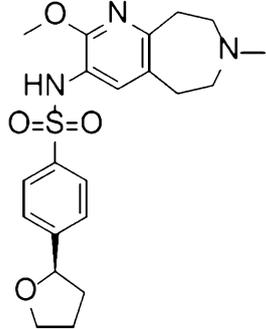
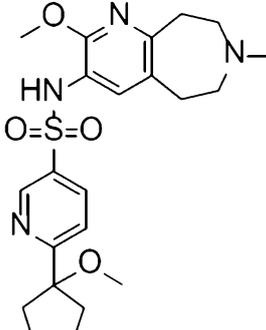
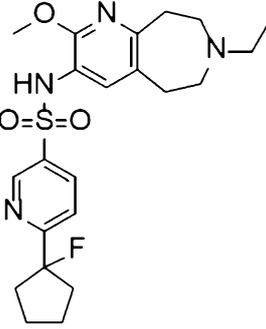
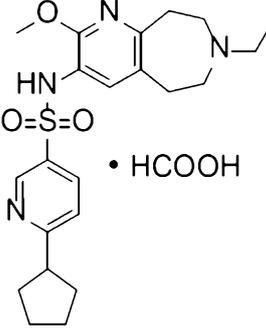
76	實例2 ² ; P3		432.0
77	實例33 ; P3		432.0
78	實例5 ¹⁷ ; P3		448.0
79	實例2 ¹⁵ ; P3		446.0

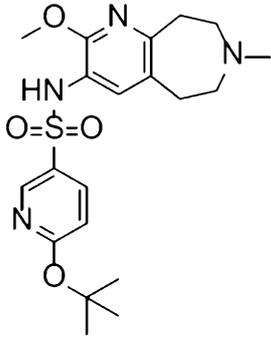
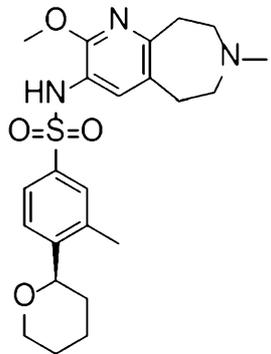
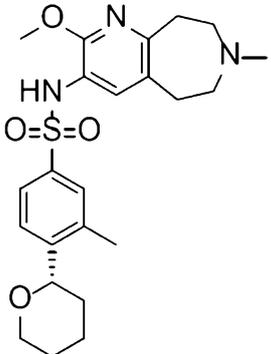
80	實例11 ; P3		450.1
81	實例2 ² ; P3		432.0
82	實例37 ; P3		434.0
83	實例77 ¹⁸		432.0

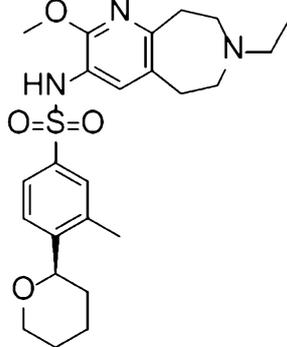
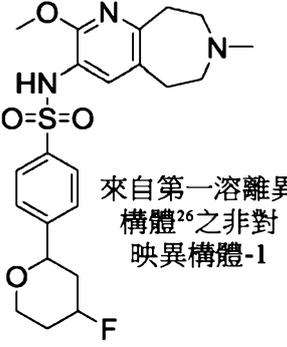
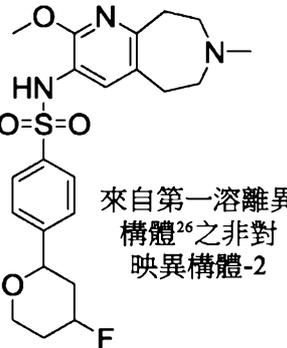
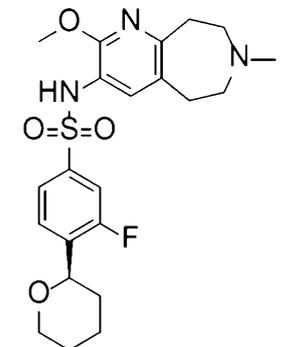
84	實例77 ¹⁸	 <p>ENT-2</p>	432.0
85	實例1 ^{6,19} ; P3	 <p>來自ENT-2¹⁹ 之反式化合物</p>	446.0
86	實例1 ^{6,20} ; P3	 <p>ENT-1</p>	460.0
87	實例1 ^{6,20} ; P3	 <p>ENT-2</p>	460.0
88	實例1 ^{6,19} ; P3	 <p>來自ENT-1¹⁹ 之反式化合物</p>	446.0

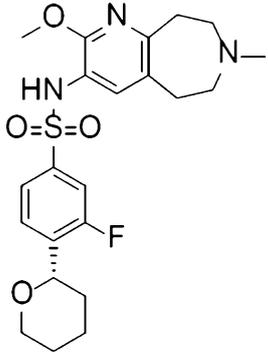
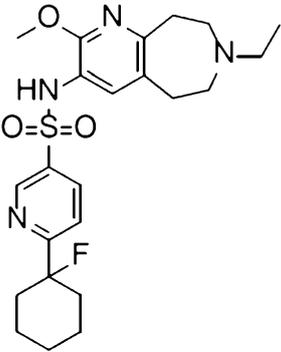
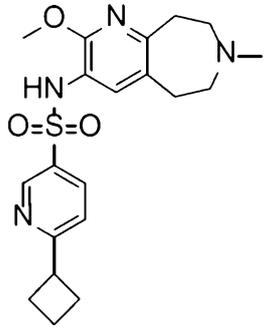
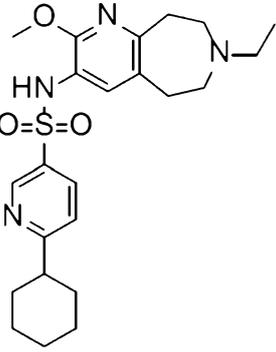
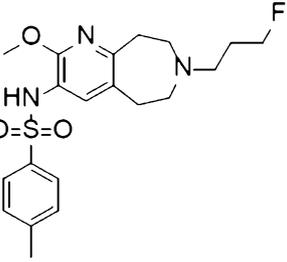
89	實例2 ² ; P3		406.1
90	實例2 ² ; P3		406.1
91	實例37 ; P3		434.0
92	實例1 ⁶ ; P3		460.1
93	實例10 ⁷ ; P3		478.1

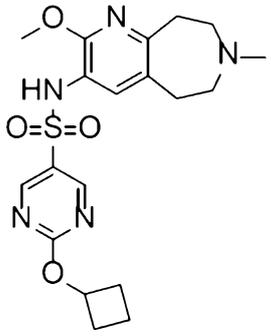
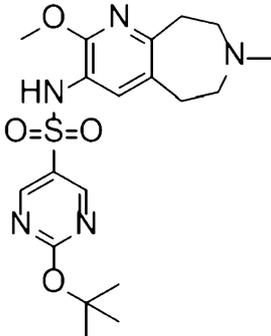
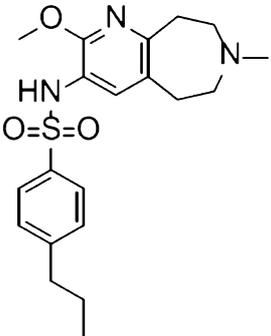
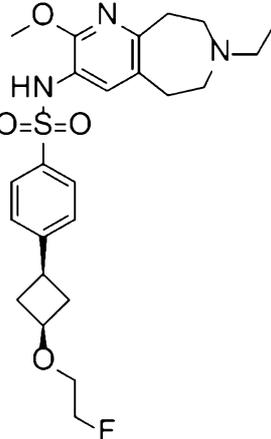
94	實例10 ⁷ ; P5	 <p>來自 ISOMER-1</p>	492.2
95	實例5 ^{2,21} ; P3	 <p>• CF₃COOH</p>	446.4
96	實例5 ; P5、C45		464.1
97	實例2 ; P3		435.1

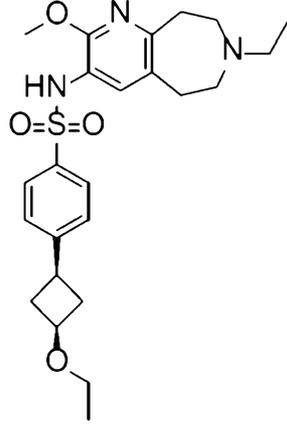
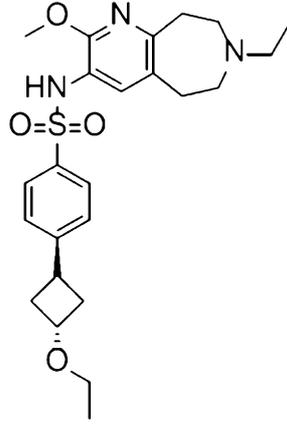
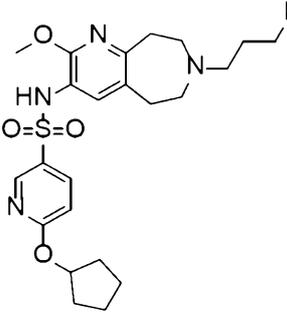
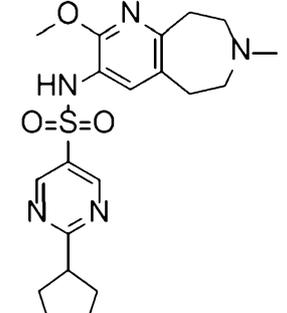
98	實例7 ¹¹ ; P3		418.1
99	實例7 ; P3		418.1
100	實例11 ^{22,23} ; P3		447.2
101	實例5 ; P5、C48		449.1
102	實例1 ²² ; P5		431.2

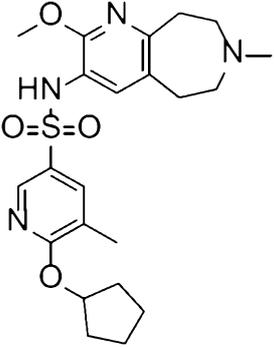
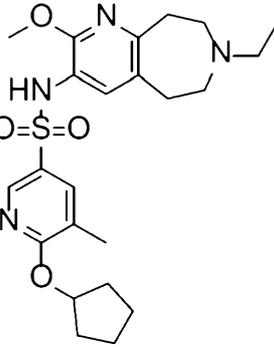
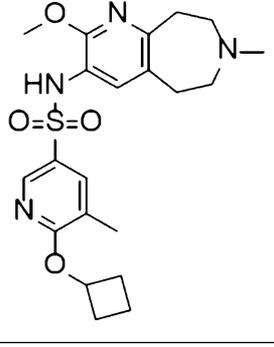
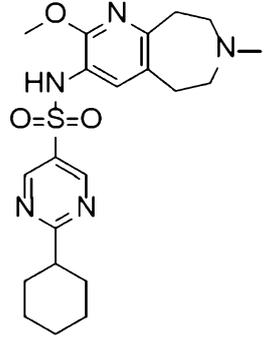
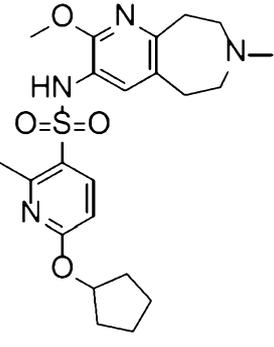
103	實例2 ²⁴ ; P3		421.1
104	實例7 ¹⁰ ; P3		446.1
105	實例7 ^{10,11} ; P3		446.2
106	實例2 ^{25,26} ; P3	 <p>• HCOOH 來自第二溶離 異構體²⁶</p>	450.1

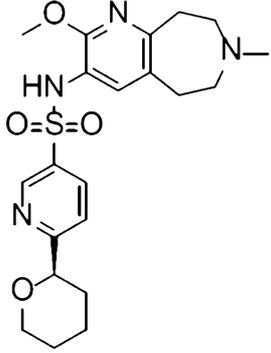
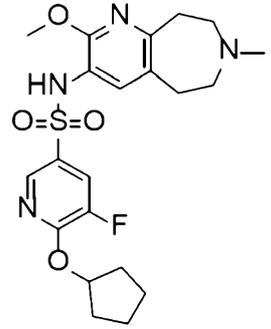
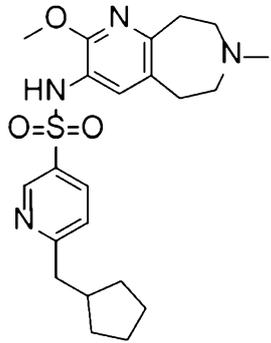
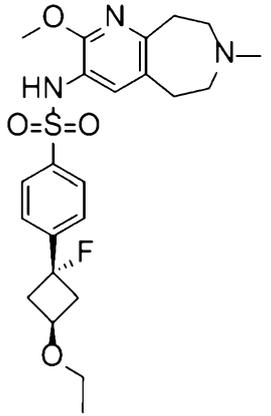
107	實例7 ¹⁰ ; P5		460.1
108	實例2 ^{25,26,27} ; P3	 <p>來自第一溶離異構體²⁶之非對映異構體-1</p>	450.0
109	實例2 ^{25,26,27} ; P3	 <p>來自第一溶離異構體²⁶之非對映異構體-2</p>	450.0
110	實例7 ¹⁰ ; P3		450.1

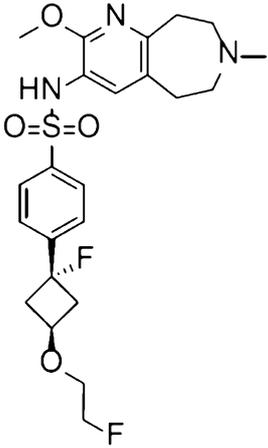
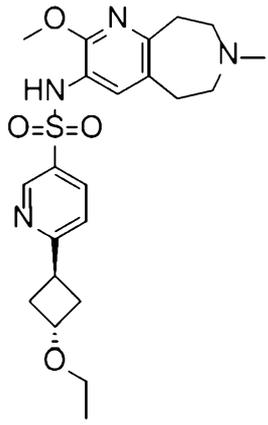
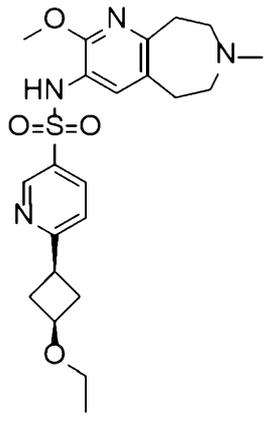
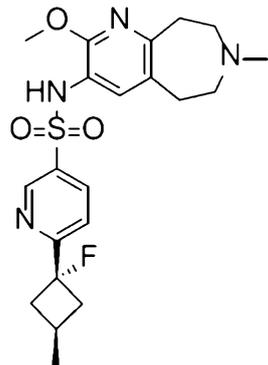
111	實例7 ^{10,11} ; P3		450.1
112	實例11 ; P5		463.1
113	實例2 ; P3		403.0
114	實例5 ; P5、C21		445.0
115	實例5 ^{1,12} ; C9		407.9

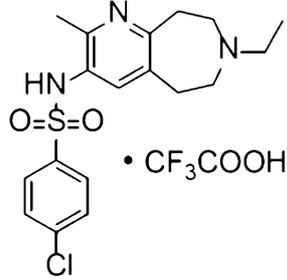
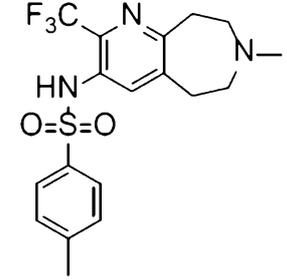
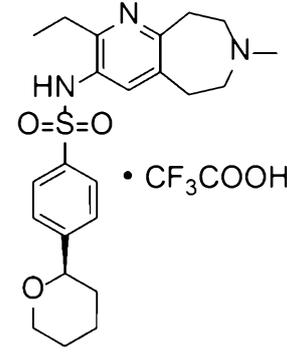
116	實例2 ²⁸ ; P3		420.0
117	實例2 ²⁹ ; P3		422.0
118	實例5 ; P3		390.0
119	實例3 ; P5		478.1

120	實例2 ³⁰ ; P5		460.0
121	實例120 ; P5		460.1
122	實例5 ^{1,12} ; C9、 C23		479.0
123	實例1 ; P3		418.0

124	實例2 ³¹ ; P3		447.0
125	實例2 ³¹ ; P5		461.0
126	實例2 ³² ; P3		432.9
127	實例1 ; P3		432.0
128	實例124 ; P3		447.0

129	實例7 ³³ ; P3		433.0
130	實例126 ; P3		451.0
131	實例10 ³⁴ ; P3		431.0
132	實例10 ³⁵ ; P3		464.0

133	實例10 ³⁶ ; P3		482.1
134	實例120 ; P3		447.0
135	實例120 ; P3		447.0
136	實例10 ³⁷ ; P3		435.0

138	實例137；C71		380.1 (觀察到氫同位素圖案)
139	製備P3及P4 ^{38,39} ； C67		400.2
140	實例137 ⁴⁰ ；C36、 C67		430.4

1. 需要之7-取代之2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺使用製備P5所述之程序由C9合成。

2. 需要之溴芳族中間物之甲基醚部分經由市售醇與氫化鈉及碘甲烷之反應安置。

3. 3-(4-溴苯基)氧雜環丁烷經由(4-溴苯基)硼酸與3-碘氧雜環丁烷之鎳催化鈴木-宮浦偶合反應來製備。

4. 2-羥基苯甲醛與溴化(丙-2-基)鎂之反應得到2-(1-羥基-2-甲基丙基)苯酚；在高溫下用Amberlyst 15處理，接著產生2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃。後續與氯磺酸之反應得到需要之2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-磺醯氯。

5. 4-溴苯酚及(3S)-四氫呋喃-3-醇之光延反應得到需要之(3R)-3-(4-

溴苯氧基)四氫吡喃。

6. 在此情況下，由將鋰化芳族試劑添加至酮中衍生之醇經由用三乙基矽烷及三氟乙酸處理來脫氧。

7. 在此情況下，獲得4-(1-氟-4-甲氧基環己基)苯磺醯氯之兩種異構體；此等異構體經由矽膠層析(梯度：0%至10%乙酸乙酯之石油醚溶液)分離。第一溶離異構體(ISOMER-1)用於實例93及94，且第二溶離異構體(ISOMER-2)用於實例39。

8. 在高溫下用丁-3-烯-1-醇及硫酸處理4-溴苯甲醛，之後為所得醇之氯鉻酸吡啶氧化，得到2-(4-溴苯基)四氫-4H-吡喃-4-酮。與三氟化(二乙胺基)硫反應得到需要之2-(4-溴苯基)-4,4-二氟四氫-2H-吡喃。

9. 外消旋實例40經由超臨界流體層析[管柱：對掌性Technologies Chiralpak AD, 5 μm ；移動相：65:35二氧化碳/ (0.1%於乙醇中之氫氧化銨)]分離成其組分對映異構體。實例41為第一溶離對映異構體，且實例42為第二溶離對映異構體。

10. 需要之溴芳基酮起始物質經由適當溴芳族及酸氯化物反應物之間的夫里得-凱拉夫特反應(Friedel-Crafts reaction)產生。

11. 在此情況下，(3aR)-1-甲基-3,3-二苯基四氫-3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧氮雜硼雜環戊烯[(R)-2-甲基-CBS-氧氮雜硼雜環戊烷]用於酮還原。

12. 在此情況下，用4-甲基苯磺酸酯試劑進行C9之烷基化，而非溴或氯衍生物。

13. 用正丁基鋰鋰化2,5-二溴吡啶且用環戊烷甲醛處理；於第三丁醇中用碘及碳酸鉀將所得(5-溴吡啶-2-基)(環戊基)甲醇氧化為酮。後續與三

氟化(二乙胺基)硫反應得到需要之5-溴-2-[環戊基(二氟)甲基]吡啶。

14. 需要之4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯磺醯氯經由用氯磺酸處理[1-(三氟甲基)環丙基]苯來合成。

15. 1-溴-4-碘苯與(丙-2-基)氯化鎂之反應，之後引入四氫-4*H*-哌喃-4-酮，得到4-(4-溴苯基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇；此物質與氯化鈦(IV)及二甲基鋅之混合物反應，得到需要之4-(4-溴苯基)-4-甲基四氫-2*H*-哌喃。

16. 外消旋實例70經由超臨界流體層析[管柱：對掌性Technologies Chiralcel OJ, 5 μm；移動相：7:3二氧化碳/ (0.1%於乙醇中之氫氧化銨)]分離成其組分對映異構體。實例73為第一溶離對映異構體，且實例74為第二溶離對映異構體。

17. 4-(苯甲基硫基)苯酚與4-甲基苯磺酸四氫-2*H*-哌喃-4-酯之碳酸鈉介導之烷基化得到4-[4-(苯甲基硫基)苯氧基]四氫-2*H*-哌喃，其於乙酸及水中與*N*-氯丁二醯亞胺反應，得到需要之4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基氧基)苯磺醯氯。

18. 外消旋實例77經由超臨界流體層析[管柱：對掌性Technologies Chiralpak AD, 5 μm；移動相：3:2二氧化碳/ (0.1%於乙醇中之氫氧化銨)]分離成其組分對映異構體。實例83為第一溶離對映異構體，且實例84為第二溶離體。

19. 中間物反-4-{4-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]苯基}-2-甲基四氫-2*H*-哌喃經由超臨界流體層析[管柱：對掌性Technologies Chiralpak AS, 10 μm；移動相：3:1二氧化碳/ (0.1%於乙醇中之氫氧化銨)]分離成其對映異構體。第二溶離對映異構體(ENT-2)用於實例85，且第一溶離對映異構體(ENT-1)用於實例88。

20. 外消旋產物經由超臨界流體層析[管柱：對掌性Technologies Chiralpak AD, 5 μm ；移動相：7:3二氧化碳/ (0.1%於甲醇中之氫氧化銨)]分離成其組分對映異構體。實例86為第一溶離對映異構體，且實例87為第二溶離對映異構體。

21. 1-溴-4-(1-甲氧基環戊基)苯用正丁基鋰、二氧化硫及硫醯氯處理以產生需要之4-(1-甲氧基環戊基)苯磺醯氯。

22. 需要之1-(5-溴吡啶-2-基)環戊醇可使用由B. Guo等人, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2642-2650所述之通用方法合成。

23. 在此情況下，中間物1-(5-溴吡啶-2-基)環戊醇之醇用氫化鈉及碘甲烷甲基化，而非轉化為氟化物。

24. 2,5-二溴吡啶與第三丁醇鉀反應得到5-溴-2-第三丁氧基吡啶。

25. 2-(4-溴苯基)-4-氟四氫-2*H*-哌喃可經由4-溴苯甲醛與丁-3-烯-1-醇及三氟化硼合二乙醚反應，之後用三氟甲磺酸酐及氟化銫處理來製備。

26. 異構體4-氟-2-{4-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]苯基}四氫-2*H*-哌喃經由超臨界流體層析[管柱：對掌性Technologies Chiralpak AD, 10 μm ；移動相A：二氧化碳；移動相B：0.1%於乙醇中之氫氧化銨；梯度：50%至80% B)分離。第一溶離物質證明為外消旋體，其用以合成實例108及109。第二溶離物質為另一幾何異構體之一種對映異構體，其用以製備實例106。藉由 ^1H NMR分析，第三溶離物質為第二溶離物質之對映異構體。

27. 自腳註26中所述之第一溶離物質得到之外消旋4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺經由超臨界流體層析[管柱：對掌性Technologies Chiralcel

OJ, 5 μ m ; 移動相4:1二氧化碳/ (0.05%於乙醇中之二乙胺)]分離成其組分對映異構體。實例108為第一溶離對映異構體(ENT-1), 且實例109為第二溶離對映異構體(ENT-2)。

28. 環丁醇與氫化鈉及5-溴-2-氯嘧啶之反應得到需要之5-溴-2-(環丁氧基)嘧啶。

29. 5-溴-2-氯嘧啶與第三丁醇鉀之反應得到5-溴-2-第三丁氧基嘧啶。

30. 用氫化鈉使順-3-(4-溴苯基)環丁醇去質子化且用碘乙烷烷基化以產生需要之1-溴-4-(順-3-乙氧基環丁基)苯。

31. 需要之5-溴-2-(環戊氧基)-3-甲基吡啶經由5-溴-3-甲基吡啶-2(1H)-酮與溴環戊烷及碳酸銀之反應來製備。

32. 環丁醇與氫化鈉及5-溴-2-氟-3-甲基吡啶之反應得到需要之5-溴-2-(環丁氧基)-3-甲基吡啶。

33. 5-氯戊醯氯與N,O-二甲基羥胺之反應得到5-氯-N-甲氧基-N-甲基戊醯胺。用正丁基鋰處理2,5-二溴吡啶且添加至5-氯-N-甲氧基-N-甲基戊醯胺中, 得到1-(5-溴吡啶-2-基)-5-氯戊-1-酮。

34. 在此情況下, 使用環戊烷甲醛; 而非氟化, 中間物環戊基{5-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]吡啶-2-基}甲醇經由依序用四溴化碳及三苯基膦、於乙酸中之鋅處理來脫氧。產物接著變為需要之6-(環戊基甲基)吡啶-3-磺醯氯。

35. 中間物1-(反-3-乙氧基-1-氟環丁基)-4-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]苯使用NOE研究進行分析以確定環丁烷上之取代基方位。

36. 在此情況下使用乙酸3-側氧基環丁酯; 維持乙酸酯基直至製備乙

酸反-3-氟-3-{4-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]苯基}環丁酯，隨即經由用氫氧化鋰處理來移除。所得醇用氫化鈉及4-甲基苯磺酸2-氟乙酯烷基化，得到1-[反-1-氟-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-4-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]苯。

37. 中間物2-(1-氟-3-甲基環丁基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]吡啶經過超臨界流體層析(管柱：對掌性Technologies Chiralcel OJ, 10 μm；移動相：4:1二氧化碳/ (0.1%於乙醇中之氫氧化銨)]。藉由NOE研究分析第一溶離異構體且指定為2-(反-1-氟-3-甲基環丁基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]吡啶；此物質用以合成實例136。

38. **C67**與二氟(氟磺醯基)乙酸甲酯碘化銅(I)在N,N,N',N',N'',N''-六甲基磷醯三胺存在下反應得到2,2,2-三氟-1-[3-硝基-2-(三氟甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基]乙酮；此物質使用製備P3及P4中所述之化學反應轉化為需要之7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺。

39. 7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺與4-甲基苯磺醯氯及三乙胺於二氯甲烷中之反應主要得到二磺醯化產物4-甲基-N-[(4-甲基苯基)磺醯基]-N-[7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-基]苯磺醯胺；此物質在50°C下用氫氧化鈉及甲醇處理，得到實例139。

40. **C67**與三丁基(乙烯基)錫烷、肆(三苯基膦)鈀(0)及三苯基膦之反應得到1-(2-乙烯基-3-硝基-5,6,8,9-四氫-7H-吡啶并[2,3-d]氮呋-7-基)-2,2,2-三氟乙酮。此物質使用製備P3及P4中所述之化學反應轉化為需要之2-乙基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呋-3-胺。

人類D2受體及人類D3受體結合分析：

執行使用表現人類多巴胺D2受體(hD2R)用 $[^3\text{H}]$ -螺哌隆或表現人類多巴胺D3受體(hD3R)使用 $[^3\text{H}]$ -7-OH-DPAT之中國倉鼠卵巢細胞進行之飽和結合研究以確定 K_d 值。hD2之 K_d 為1.61 nM及hD3之 K_d 為1.37。在2 nM $[^3\text{H}]$ -螺哌隆或1.5 nM $[^3\text{H}]$ -7-OH-DPAT下，hD2之細胞勻漿之最佳量測定為每96孔盤4 mg/mL，且hD3為7 mg/mL。在時程研究中利用此等測定之配體及組織濃度以確定結合之線性及平衡條件。對於兩種受體，在37°C下在20分鐘內在平衡下與指定量之組織結合。hD2R分析緩衝液含有50 mM Tris(pH 7.4，在37°C下)、100 mM NaCl及1 mM MgCl_2 。hD3R分析緩衝液由50 mM Tris (pH 7.4，在37°C下)、120 mM NaCl、5 mM MgCl_2 、5 mM KCl及2 mM CaCl_2 組成。競爭性結合實驗藉由添加200 μL 相應細胞勻漿至含有2.5 μL 測試藥物(使用 $\frac{1}{2}$ 對數稀釋10倍濃度)及50 μL ^3H -放射性配體之96孔盤中達最終體積為250 μL 來開始。非特異性結合藉由在飽和濃度之Haldol (10 μM)存在下放射性配位體結合來測定。在37°C下20分鐘培育期之後，經由Unifilter-96 GF/B PEI塗佈之過濾盤快速過濾分析樣品，且用冰冷之50 mM Tris緩衝劑(pH 7.4，在4°C下)沖洗。膜結合 $[^3\text{H}]$ -螺哌隆或 $[^3\text{H}]$ -7-OH-DPAT含量於50 μL Ecolume中藉由過濾盤之液體閃爍計數測定。藉由在ActivityBase進行濃度-反應資料之線性回歸來計算 IC_{50} 值(50%之特定結合產生抑制的濃度)。接著根據鄭-普方程式(Cheng-Prusoff equation)來計算 K_i 值。

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + ([L]/K_d)}$$

其中[L]=自由放射性配位體之濃度，且 K_d =對D3或D2受體之放射性配體的解離常數。

表8. 實例1-140之生物活性及IUPAC名稱.

實例編號	CHO細胞中之hD3 K _i (nM) ^a	人類CHO D2 K _i (nM) ^a	IUPAC名稱
1	1.75	38.8	6-環己基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
2	0.859 ^b	76.0	6-(環戊氧基)- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
3	1.56	85.9	4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
4	1.53	104	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -哌喃-4-基)苯磺醯胺
5	3.72 ^b	333 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺
6	0.866 ^b	54.6 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基)苯磺醯胺
7	1.39	65.5	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-[(2 <i>R</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺
8	2.09	180	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-[(2 <i>S</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺
9	7.68	1270	<i>N</i> -(2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-[(2 <i>R</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺
10	1.16	99.0	4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
11	3.31 ^b	106 ^b	6-(1-氟環戊基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
12	2.81 ^b	260 ^b	<i>N</i> -[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺醯胺
13	10.8 ^b	923 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺
14	3.81 ^b	36.6 ^b	4-乙氧基- <i>N</i> -[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基]苯磺醯胺
137	152 ^b	>4190 ^b	4-乙氧基- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽
15	0.714	13.3	6-(環戊氧基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
16	2.41	122	6-環戊基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺甲酸鹽
17	1.95	90.2	6-(環丁氧基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
18	3.58	142	2-(環戊氧基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺甲酸鹽
19	2.76	91.2	6-(1-氟環己基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺

20	1.74	116 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]苯磺醯胺
21	0.967	25.5	4-(順-3-乙氧基環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
22	2.64 ^b	30.3 ^b	4-(反-3-乙氧基環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
23	>459 ^b	>4600 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-6-(順-1-羥基-3-甲氧基環丁基)吡啶-3-磺醯胺
24	4.20 ^b	232 ^b	6-環丁基-5-氟- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
25	5.07 ^b	542 ^b	6-(順-1-氟-3-甲基環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
26	2.43 ^b	522 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺甲酸鹽
27	3.26 ^b	400 ^b	4-氯- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺甲酸鹽
28	2.33 ^b	124 ^b	4-乙氧基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺甲酸鹽
29	11.1 ^b	1070 ^b	4-乙氧基- <i>N</i> -[2-甲氧基-7-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基]苯磺醯胺甲酸鹽
30	0.89 ^b	55.0 ^b	4-環丙基- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
31	1.24 ^b	564 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-3,4-二氫-2 <i>H</i> -吡喃-6-磺醯胺
32	1.05 ^b	204 ^b	4-(1-甲氧基乙基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
33	3.68 ^b	N.D. ^c	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基)苯磺醯胺
34	0.65 ^b	26.3 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-磺醯胺
35	3.70 ^b	995 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-3-氟-4-甲基苯磺醯胺
36	3.29 ^b	260 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫咪喃-3-基)苯磺醯胺
37	3.21 ^b	260 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-[(3 <i>R</i>)-四氫咪喃-3-基氧基]苯磺醯胺
38	2.93 ^b	339 ^b	4-(反-4-甲氧基環己基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
39	1.95 ^b	561 ^b	4-(1-氟-4-甲氧基環己基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺，來自ISOMER-2 (參見表7中之腳註7)
40	2.59 ^b	134 ^b	4-(4,4-二氟四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺

41	2.31	177	4-(4,4-二氟四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)苯磺醯胺， ENT-1
42	5.91 ^b	402 ^b	4-(4,4-二氟四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)苯磺醯胺， ENT-2
43	1.79 ^b	131 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-3-氟-4-[(2 <i>S</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺
44	2.25	162	<i>N</i> -[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺醯胺
45	0.32	3.20	4-環己基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)苯磺醯胺
46	0.48	3.21	4-(環戊氧基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)苯磺醯胺
47	2.33 ^b	176 ^b	6-[環戊基(二氟)甲基]- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺甲酸鹽
48	7.25 ^b	933 ^b	4-(反-3-乙氧基-1-氟環丁基)- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)苯磺醯胺
49	0.88 ^b	102 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺
50	3.20 ^b	337 ^b	4-乙氧基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)苯磺醯胺
51	1.12 ^b	105 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺甲酸鹽
52	2.56 ^b	435 ^b	4-乙氧基- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)苯磺醯胺
53	2.75 ^b	313 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-4-甲基苯磺醯胺甲酸鹽
54	0.38 ^b	14.4 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺甲酸鹽
55	0.52 ^b	29.1 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯磺醯胺甲酸鹽
56	2.12 ^b	162 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺
57	3.14 ^b	229 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -哌喃-4-基)苯磺醯胺
58	4.40 ^b	760 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-3,4-二氫-2 <i>H</i> -吡喃-6-磺醯胺
59	11.6 ^b	2310 ^b	4-(二氟甲氧基)- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)苯磺醯胺
60	2.94 ^b	395 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-6-苯氧基吡啶-3-磺醯胺
61	2.33 ^b	388 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呷-3-基)-3,4-二甲基苯磺醯胺

62	0.40 ^b	52.8 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-丙基苯磺醯胺
63	0.32 ^b	11.4 ^b	4-(環戊氧基)- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
64	0.48 ^b	21.2 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2 <i>H</i> -吡喃-6-磺醯胺
65	1.54 ^b	276 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-2,4-二甲基苯磺醯胺
66	8.78 ^b	1460 ^b	<i>N</i> -[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基]-3,4-二氫-2 <i>H</i> -吡喃-6-磺醯胺
67	4.02 ^b	660 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-磺醯胺
68	1.26	338	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(反-3-甲氧基環丁基)苯磺醯胺
69	4.77 ^b	392 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(4-甲基四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)苯磺醯胺
70	2.00 ^b	294 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)苯磺醯胺
71	4.84 ^b	754 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫呋喃-3-基)苯磺醯胺
72	2.65	420	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(順-3-甲氧基環丁基)苯磺醯胺
73	4.41 ^b	1040 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)苯磺醯胺，ENT-1
74	2.58 ^b	202 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)苯磺醯胺，ENT-2
75	3.20 ^b	262 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(4-氟四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)苯磺醯胺
76	1.28 ^b	203 ^b	4-(反-3-甲氧基環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
77	4.52 ^b	549 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-3-基)苯磺醯胺
78	7.56 ^b	718 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基氧基)苯磺醯胺
79	3.67 ^b	403 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(4-甲基四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)苯磺醯胺
80	1.77	238	4-(4-氟四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
81	1.19 ^b	311 ^b	4-(順-3-甲氧基環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺甲酸鹽
82	4.37 ^b	342 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯磺醯胺
83	4.69 ^b	436 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-3-基)苯磺醯胺，ENT-1

84	4.58 ^b	503 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-4-(四氫-2 <i>H</i> -哌喃-3-基)苯磺醯胺，ENT-2
85	3.24 ^b	303 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-4-(反-2-甲基四氫-2 <i>H</i> -哌喃-4-基)苯磺醯胺，來自ENT-2 (參見表7中之腳註19)
86	35.2 ^b	1390 ^b	4-(2,2-二甲基四氫-2 <i>H</i> -哌喃-4-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)苯磺醯胺，ENT-1
87	3.61 ^b	276 ^b	4-(2,2-二甲基四氫-2 <i>H</i> -哌喃-4-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)苯磺醯胺，ENT-2
88	6.84 ^b	651 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-4-(反-2-甲基四氫-2 <i>H</i> -哌喃-4-基)苯磺醯胺，來自ENT-1 (參見表7中之腳註19)
89	1.67 ^b	76.0 ^b	4-[(1 <i>S</i>)-1-甲氧基乙基]- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)苯磺醯胺
90	1.93 ^b	207 ^b	4-[(1 <i>R</i>)-1-甲氧基乙基]- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)苯磺醯胺
91	3.37 ^b	208 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-4-[(3 <i>S</i>)-四氫呋喃-3-基氧基]苯磺醯胺
92	5.53 ^b	600 ^b	4-(順-4-甲氧基環己基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)苯磺醯胺
93	2.03	366	4-(1-氟-4-甲氧基環己基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)苯磺醯胺，來自ISOMER-1 (參見表7中之腳註7)
94	2.71 ^b	727 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-4-(1-氟-4-甲氧基環己基)苯磺醯胺，來自ISOMER-1 (參見表7中之腳註7)
95	0.60 ^b	45.3 ^b	4-(1-甲氧基環戊基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽
96	2.79	317	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)苯磺醯胺
97	5.89 ^b	983 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺
98	4.01 ^b	488 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-4-[(2 <i>S</i>)-四氫呋喃-2-基]苯磺醯胺
99	3.05 ^b	314 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-4-[(2 <i>R</i>)-四氫呋喃-2-基]苯磺醯胺
100	6.35 ^b	663 ^b	6-(1-甲氧基環戊基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)吡啶-3-磺醯胺
101	6.26 ^b	677 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)-6-(1-氟環戊基)吡啶-3-磺醯胺
102	2.81	325	6-環戊基- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋喃-3-基)吡啶-3-磺醯胺甲酸鹽

103	1.85	45.2	6-第三丁氧基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
104	0.39 ^b	3.91 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-3-甲基-4-[(2 <i>R</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺
105	0.46 ^b	26.1 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-3-甲基-4-[(2 <i>S</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺
106	4.31	320	4-(4-氟四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺甲酸鹽，來自第二溶離異構體(參見表7中之腳註26)
107	0.46 ^b	7.24 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-3-甲基-4-[(2 <i>R</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺
108	15.1 ^b	1930 ^b	4-(4-氟四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺，非對映異構體-1，來自第一溶離異構體(參見表7中之腳註26及27)
109	3.16	208	4-(4-氟四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺，非對映異構體-2，來自第一溶離異構體(參見表7中之腳註26及27)
110	1.27	25.0	3-氟- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-[(2 <i>R</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺
111	2.30	100	3-氟- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-[(2 <i>S</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺
112	2.36 ^b	45.7 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-6-(1-氟環己基)吡啶-3-磺醯胺
113	3.94	143	6-環丁基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
114	3.15 ^b	146 ^b	6-環己基- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
115	14.8 ^b	213 ^b	<i>N</i> -[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基]-4-甲基苯磺醯胺
116	7.17 ^b	379 ^b	2-(環丁氧基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺
117	9.93	464	2-第三丁氧基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺
118	0.57	5.41	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-丙基苯磺醯胺
119	2.42 ^b	89.9 ^b	<i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-[順-3-(2-氟乙氧基)環丁基]苯磺醯胺
120	1.28	54.0	4-(順-3-乙氧基環丁基)- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
121	2.53 ^b	39.8 ^b	4-(反-3-乙氧基環丁基)- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
122	4.58 ^b	128 ^b	6-(環戊氧基)- <i>N</i> -[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基]吡啶-3-磺醯胺
123	12.9 ^b	164 ^b	2-環戊基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺

124	0.79 ^b	3.89 ^b	6-(環戊氧基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺
125	1.46 ^b	4.05 ^b	6-(環戊氧基)- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺
126	1.85 ^b	10.9 ^b	6-(環丁氧基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺
127	32.2 ^b	457 ^b	2-環己基- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺
128	1.24 ^b	4.07 ^b	6-(環戊氧基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-2-甲基吡啶-3-磺醯胺
129	16.7 ^b	786 ^b	<i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-6-[(2 <i>R</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]吡啶-3-磺醯胺
130	1.69 ^b	25.2 ^b	6-(環戊氧基)-5-氟- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
131	2.30 ^b	36.1 ^b	6-(環戊基甲基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
132	2.23 ^b	367 ^b	4-(反-3-乙氧基-1-氟環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
133	2.47 ^b	428 ^b	4-[反-1-氟-3-(2-氟乙氧基)環丁基]- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺
134	14.8 ^b	1810 ^b	6-(反-3-乙氧基環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
135	23.6 ^b	>3140 ^b	6-(順-3-乙氧基環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
136	7.46 ^b	1220 ^b	6-(反-1-氟-3-甲基環丁基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺
138	288 ^b	>4190 ^b	4-氯- <i>N</i> -(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)苯磺醯胺三氟乙酸鹽
139	713 ^b	>4280 ^b	4-甲基- <i>N</i> -[7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基]苯磺醯胺
140	27.5 ^b	3300 ^b	<i>N</i> -(2-乙基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>d</i>]氮呋-3-基)-4-[(2 <i>R</i>)-四氫-2 <i>H</i> -哌喃-2-基]苯磺醯胺三氟乙酸鹽

- 除非另外指明，否則所報導之 K_i 值為2-5次測定之幾何平均值。
- K_i 值係來自單次測定。
- N.D-未測定。

除本文所述之彼等修改以外，根據前述描述，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此類修改亦意欲落入所附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考(包括所有專利、專利申請案、期刊文章、書及任何其他公開案)均以全文引用之方式併入本文中。



申請日：106/01/13

I633104

【發明摘要】

IPC分類：*C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,3-d]氮呓多巴胺D3配體

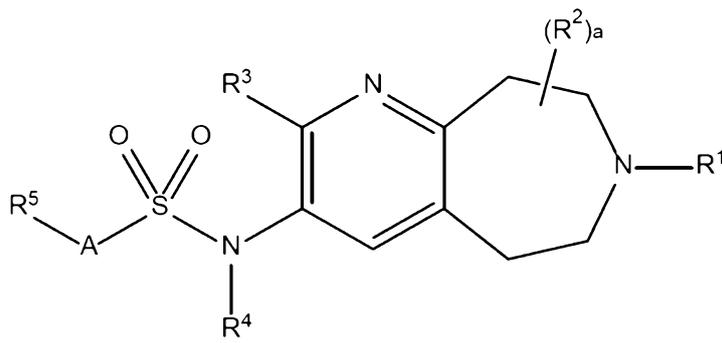
【英文發明名稱】

6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-PYRIDO[2,3-d]AZEPINE DOPAMINE

D3 LIGANDS

【中文】

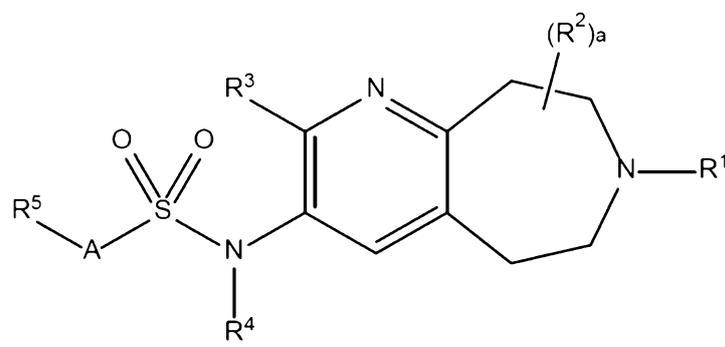
本發明提供式I化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 a 及 A 如本文所定義；製備此類化合物或鹽之方法；用於製備此類化合物或鹽之中間物；及含有此類化合物或鹽之組合物，及其用於治療D3介導(或D3相關)之病症之用途，該等病症包括例如物質成癮、物質濫用、精神分裂症(例如其認知症狀)、認知障礙(例如與精神分裂症、AD或PD相關之認知障礙)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、躁症、焦慮症、衝動控制障礙、性功能障礙及抑鬱症。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula I:



and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , a and A are as defined herein; processes for the preparation of; intermediates used in the preparation of; and compositions containing such compounds or salts, and their uses for treating D3-mediated (or D3-associated) disorders including, e.g., substance addiction, substance abuse, schizophrenia (e.g., its cognitive symptoms), cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia, AD or PD), Parkinson's disease, mania, anxiety, impulse control disorders, sexual disorders and depression.

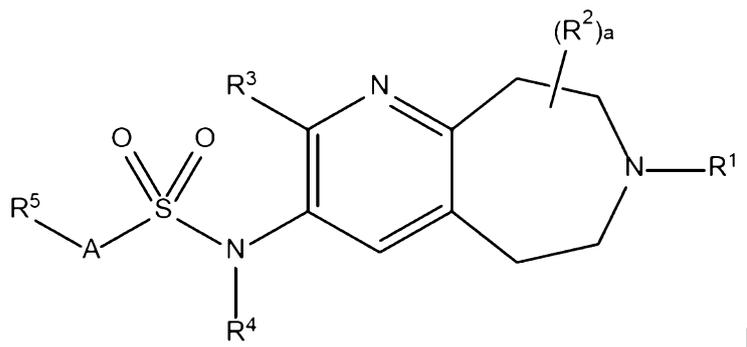
【指定代表圖】

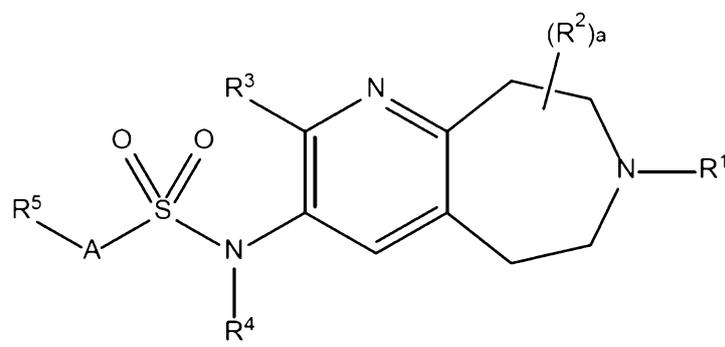
無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】





and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , a and A are as defined herein; processes for the preparation of; intermediates used in the preparation of; and compositions containing such compounds or salts, and their uses for treating D3-mediated (or D3-associated) disorders including, e.g., substance addiction, substance abuse, schizophrenia (e.g., its cognitive symptoms), cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia, AD or PD), Parkinson's disease, mania, anxiety, impulse control disorders, sexual disorders and depression.

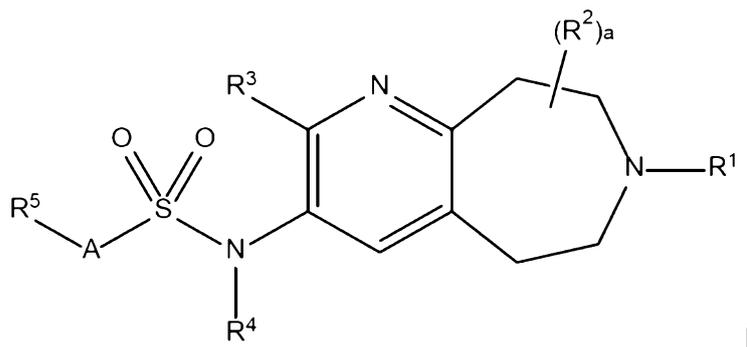
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

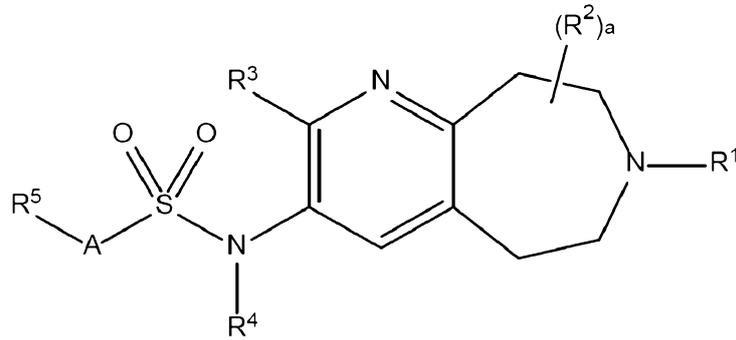
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物



其中

R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基及 C_3 - C_7 環烷基 C_1 - C_3 烷基；其中該 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基及 C_3 - C_7 環烷基 C_1 - C_3 烷基各視情況經一至三個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、羥基或 C_1 - C_3 烷氧基；

R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基及 C_1 - C_3 烷基；

a為0、1、2、3或4；

R^3 係選自由以下組成之群：氫、羥基、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 烷氧基，其中該 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 烷氧基各視情況經1至3個氟取代；

R^4 為氫或視情況經一至三個獨立地選自由氟、 C_1 - C_3 烷氧基及羥基組成之群的取代基取代之 C_1 - C_6 烷基；

A係選自由以下組成之群： C_6 - C_{10} 芳基及5至10員雜芳基；其中該 C_6 - C_{10} 芳基及5至10員雜芳基視情況經1至3個 R^6 取代；且其中該雜芳基包含1至3個各自獨立為氮、氧或硫之環雜原子；

R^5 係選自由以下組成之群：鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6

烷氧基C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、C₃-C₇環烷基C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷氧基、苯氧基、4至10員雜環烷基及4至10員雜環烷氧基；其中該C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基視情況經一至四個獨立地選自鹵基或羥基之基團取代；其中該C₃-C₇環烷基、C₃-C₇環烷基C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷氧基、苯氧基、4至10員雜環烷基及4至10員雜環烷氧基視情況經一至四個R⁷取代；且其中該雜環烷基及雜環烷氧基包含1至3個各自獨立為氮、氧或硫之環雜原子；

或R⁴及R⁵一起為C₁-C₃伸烷基；

R⁶係選自由以下組成之群：鹵基、氰基、視情況經一至三個氟取代之C₁-C₆烷基、視情況經一至三個氟取代之C₁-C₆烷氧基、及C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基；

或R⁴及R⁶一起為C₁-C₃伸烷基；

或R⁵及R⁶在連接至相鄰碳且與其所連接之相鄰碳一起時形成稠合5至7員環烷基環或5至7員雜環烷基環，其各視情況經一至四個R⁸取代；其中該雜環烷基包含1至3個各自獨立為氮、氧或硫之環雜原子；

R⁷在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、視情況經一至三個氟或C₁-C₃烷氧基取代之C₁-C₃烷基、及視情況經一至三個氟取代之C₁-C₃烷氧基；及

R⁸在每次出現時獨立地選自由以下：鹵基、羥基、視情況經一至三個氟取代之C₁-C₃烷基、及視情況經一至三個氟取代之C₁-C₃烷氧基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中

R_1 為氫或視情況經 C_1-C_3 烷氧基或氟取代之 C_1-C_3 烷基；

R^2 為 C_1-C_3 烷基；

a 為 0 或 1；

R^3 為視情況經一至三個氟取代之 C_1-C_3 烷氧基；及

R^4 為氫；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項2之化合物，其中

R^1 為氫、甲基、乙基、丙基、3-氟丙基或2-甲氧基乙基；

a 為 0；且

R^3 為甲氧基、二氟甲氧基或異丙氧基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中

A 為苯基或6員雜芳基，其中該苯基或6員雜芳基視情況經 R^6 取代；

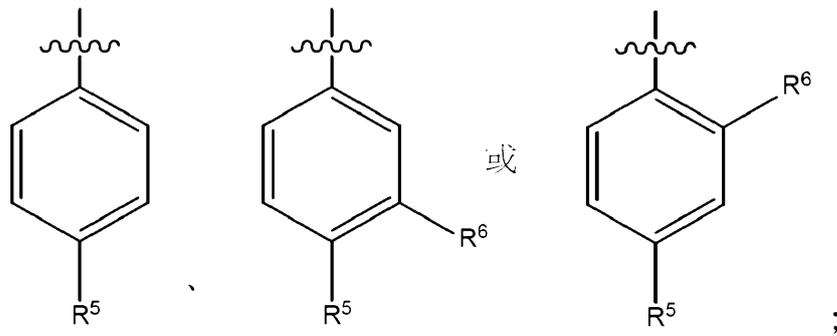
且其中該雜芳基包含1至3個各自獨立為氮、氧或硫之環雜原子；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第5項】

如請求項4之化合物，其中

A 為



R^5 係選自由以下組成之群：鹵基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷氧基；其中該 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵基或羥基之基團取代；其中該 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷氧基視情況經一至三個 R^7 取代；且其中該雜環烷基及雜環烷氧基包含1至3個各自獨立為氮、氧或硫之環雜原子；

R^6 為鹵基或 C_1 - C_3 烷基；

或 R^5 及 R^6 在連接至相鄰碳且與其所連接之相鄰碳一起時形成稠合5至6員雜環烷基環時，其視情況經一至三個 R^8 取代；其中該雜環烷基包含1至3個各自獨立為氮、氧或硫之環雜原子；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項5之化合物，其中

R^5 係選自由以下組成之群：氯、甲基、丙基、異丙基、二氟甲氧基、乙氧基、1-(甲氧基)乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、環戊氧基、四氫呋喃氧基及四氫吡喃氧基，其中該環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、環戊氧基、四氫呋喃氧基及四氫吡喃氧基各視情況

經一至兩個 R^7 取代；

R^6 為氟或甲基；

或 R^5 及 R^6 在連接至相鄰碳且與其所連接之相鄰碳一起時形成稠合四氫呋喃或稠合四氫哌喃時，其各視情況經一至兩個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氟、羥基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基及2-氟乙氧基；及

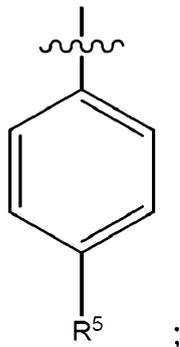
R^8 在每次出現時為氟或甲基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項6之化合物，其中

A為

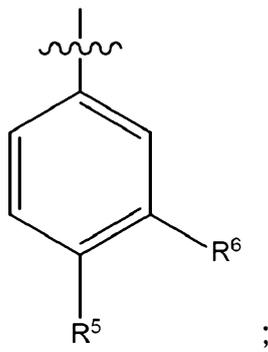


或其醫藥學上可接受之鹽。

【第8項】

如請求項6之化合物，其中

A為

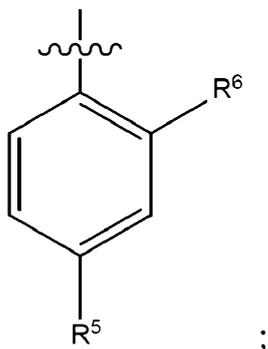


或其醫藥學上可接受之鹽。

【第9項】

如請求項6之化合物，其中

A為



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第10項】

如請求項7之化合物，其中

R^5 係選自由以下組成之群：甲基、環丁基、環戊基、四氫吡喃-4-基及四氫吡喃-2-基，其中該環丁基、環戊基、四氫吡喃-4-基及四氫吡喃-2-基各視情況經一至兩個 R^7 取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第11項】

如請求項4之化合物，其中

A為視情況經 R^6 取代之6員雜芳基；其中該雜芳基包含1至3個各自獨

立為氮、氧或硫之環雜原子；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第12項】

如請求項11之化合物，其中

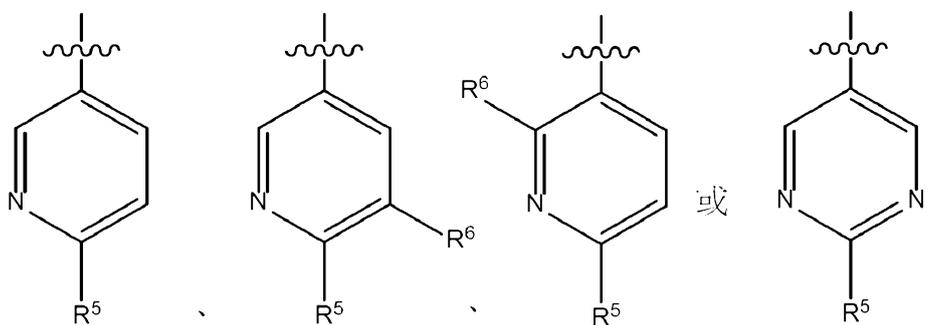
A為吡啶基或嘧啶基，其各視情況經 R^6 取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第13項】

如請求項12之化合物，其中

A為



R^5 係選自由以下組成之群：C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₃烷基、C₃-C₆環烷氧基、苯氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷氧基；其中該C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及C₁-C₄烷氧基C₁-C₄烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵基或羥基之基團取代；其中該C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₃烷基、C₃-C₆環烷氧基、苯氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷氧基視情況經一至三個 R^7 取代；且其中該雜環烷基及雜環烷氧基包含1至3個各自獨立為氮、氧或硫之環雜原子；及

R^6 為鹵基或C₁-C₃烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第14項】

如請求項13之化合物，其中

R^5 係選自由以下組成之群：第三丁氧基、環丁基、環戊基、環己基、環丁氧基、環戊氧基、苯氧基、環戊基甲基及四氫吡喃基，其中該環丁基、環戊基、環己基、環丁氧基、環戊氧基、苯氧基、環戊基甲基及四氫吡喃基視情況經一至兩個 R^7 取代；

R^6 為氟或甲基；及

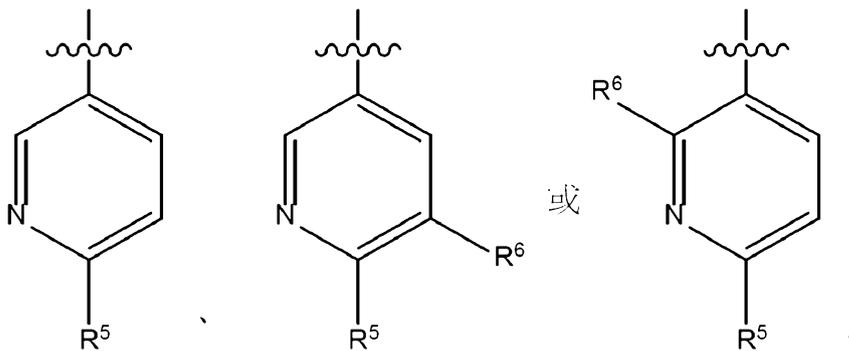
R^7 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氟、羥基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基及2-氟乙氧基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第15項】

如請求項14之化合物，其中

A為

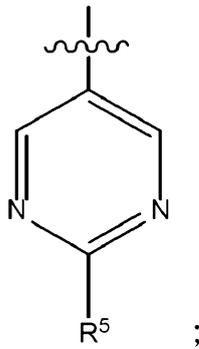


或其醫藥學上可接受之鹽。

【第16項】

如請求項14之化合物，其中

A為



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第17項】

如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

6-環己基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮吡-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮吡-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮吡-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮吡-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮吡-3-基)-4-甲基苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮吡-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮吡-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮吡-3-基)-4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

6-(1-氟環戊基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-甲基苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基]苯磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環戊基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環丁氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

2-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

6-(1-氟環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-[反

-3-(2-氟乙氧基)環丁基]苯磺醯胺；

4-(順-3-乙氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(反-3-乙氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-6-(順-1-羥基-3-甲氧基環丁基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環丁基-5-氟-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(順-1-氟-3-甲基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺；

4-氯-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-[2-甲氧基-7-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]苯磺醯胺；

4-環丙基-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-6-磺醯胺；

4-(1-甲氧基乙基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3-氟-4-甲基苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(四氫呋喃-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基氧基]苯磺醯胺；

4-(反-4-甲氧基環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

4-(順-1-氟-4-甲氧基環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

4-(4,4-二氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

4-((2*R*)-4,4-二氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

4-((2*S*)-4,4-二氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3-氟-

4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

4-環己基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

6-[環戊基(二氟)甲基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-(反-3-乙氧基-1-氟環丁基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-6-磺醯胺；

4-(二氟甲氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-6-苯氧基吡啶-3-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3,4-二甲基苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-丙基苯磺醯胺；

4-(環戊氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-6-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-2,4-二甲基苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-2,4-

二甲基苯磺醯胺；

N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基]-3,4-二氫-2*H*-吡啶-6-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(反-3-甲氧基環丁基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(四氫呋喃-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(順-3-甲氧基環丁基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-((2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-((2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

4-(反-3-甲氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基氧基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(順-3-甲氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-((3*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-((3*S*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(反-2-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

4-((4*R*)-2,2-二甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-((4*S*)-2,2-二甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(反

-2-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯磺醯胺；

4-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基氧基]苯磺醯胺；

4-(順-4-甲氧基環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(反-1-氟-4-甲氧基環己基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(1-氟-4-甲氧基環己基)苯磺醯胺；

4-(1-甲氧基環戊基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*S*)-四氫呋喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*R*)-四氫呋喃-2-基]苯磺醯胺；

6-(1-甲氧基環戊基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-6-(1-氟環戊基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環戊基-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-第三丁氧基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3-甲基-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3-甲基-4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-3-甲基-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺，非對映異構體-1；

4-(4-氟四氫-2*H*-哌喃-2-基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)苯磺醯胺，非對映異構體-2；

3-氟-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

3-氟-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呷-3-基)-

4-[(2*S*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-6-(1-氟環己基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環丁基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-環己基-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]-4-甲基苯磺醯胺；

2-(環丁氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

2-第三丁氧基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-丙基苯磺醯胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[順-3-(2-氟乙氧基)環丁基]苯磺醯胺；

4-(順-3-乙氧基環丁基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-(反-3-乙氧基環丁基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]吡啶-3-磺醯胺；

2-環戊基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺；

6-(環丁氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺醯胺；

2-環己基-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)嘧啶-5-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-2-甲基吡啶-3-磺醯胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)-6-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]吡啶-3-磺醯胺；

6-(環戊基甲基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-(反-3-乙氧基-1-氟環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)苯磺醯胺；

4-[反-1-氟-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)苯磺醯胺；

6-(反-3-乙氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呼-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(順-3-乙氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并

[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(反-1-氟-3-甲基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環戊氧基)-5-氟-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-乙氧基-*N*-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-氯-*N*-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺；

4-甲基-*N*-[7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基]苯磺醯胺；及

N-(2-乙基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第18項】

一種化合物6-(環戊氧基)-*N*-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第19項】

一種化合物4-[反-3-(2-氟乙氧基)環丁基]-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第20項】

一種化合物*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋

-3-基)-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第21項】

一種化合物*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-甲基苯磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第22項】

一種化合物*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)-4-[(2*R*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第23項】

一種化合物4-(反-1-氟-3-甲氧基環丁基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)苯磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第24項】

一種化合物6-(1-氟環戊基)-*N*-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]氮呋-3-基)吡啶-3-磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第25項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之媒劑、稀釋劑或載劑。

【第26項】

一種如請求項1至24中任一項所定義之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療選自由以下組成之群的疾病或病症之藥劑：帕金森氏病(Parkinson's disease)、精神分裂症、癡呆、精神病、抑鬱症、躁症、焦慮症、運動困難、物質濫用、物質成癮、性功能

障礙、腿不寧症候群、心血管疾病、代謝病症、激素病症、腎機能不全及糖尿病。

【第27項】

如請求項26之用途，其中該疾病或病症為物質成癮。

【第28項】

如請求項27之用途，其中該物質成癮為復發性物質成癮。

【第29項】

如請求項26之用途，其中該物質成癮為酒精、古柯鹼、安非他明(amphetamine)、甲基安非他明(methamphetamine)、類鴉片、大麻或菸鹼成癮。