



(21)申請案號：104109652

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07D519/00 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

(30)優先權：2014/03/26 歐洲專利局

14161756.3

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士(72)發明人：杭基克 丹尼爾 HUNZIKER, DANIEL (CH)；賀特 傑若米 (FR)；庫奈 賀爾
格 KUEHNE, HOLGER (DE)；麥堤 帕雷茲歐 MATTEI, PATRIZIO (CH)；路朵
夫 馬庫斯 RUDOLPH, MARKUS (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011/006569A1

WO 2011/151461A2

審查人員：蔡明秀

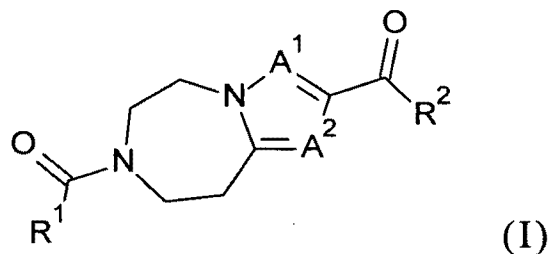
申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 90 頁

(54)名稱

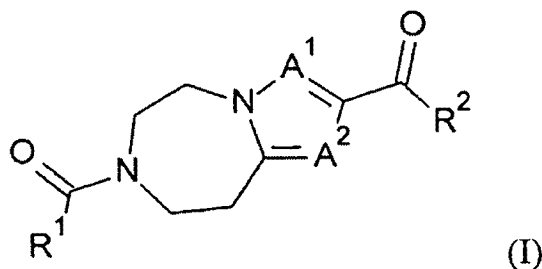
新穎 7 員雙環化合物

(57)摘要

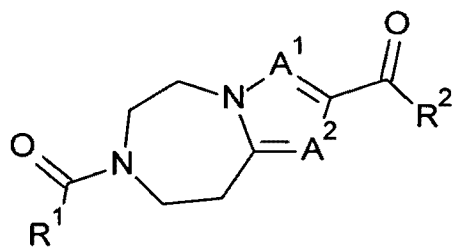
本發明提供具有通式(I)之新穎化合物

其中 R¹、R²、A¹ 及 A² 係如本文中所述，包括該等化合物之組合物及使用該等化合物之方法。

The invention provides novel compounds having the general formula (I)

wherein R¹, R², A¹ and A² are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

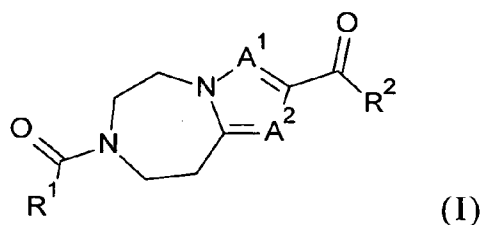
【發明名稱】

新穎7員雙環化合物

NEW 7 MEMBERED BICYCLIC COMPOUNDS

本發明係關於可於哺乳動物中用於治療或預防之有機化合物，且具體而言係關於奧特他新(autotaxin) (ATX)抑制劑，其係溶血磷脂酸(LPA)產生之抑制劑且因此係LPA含量及相關信號傳導之調節劑，其用於治療或預防腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、呼吸系統病況、血管及心血管病況、纖維化疾病、癌症、眼部病況、代謝病況、膽汁鬱積及其他形式之慢性瘙癢症及急性及慢性器官移植排斥。

本發明提供新穎式(I)化合物



其中

R¹ 係烷基、鹵烷基、經取代之環烷基、經取代之環烷基烷基、經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基烷氧基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，

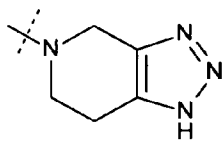
S

其中經取代之環烷基、經取代之環烷基烷基、經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基烷氧基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代；

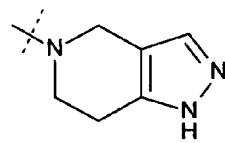
A^1 係-N-或- CR^7 -；

A^2 係-N-或- CR^8 -且 A^1 及 A^2 中之至少一者係-N-；

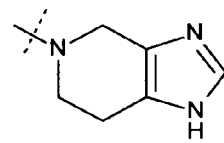
R^2 係選自環系統A、B、C、D、E、F、G、H、I、K及L



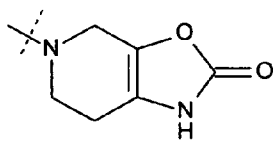
A



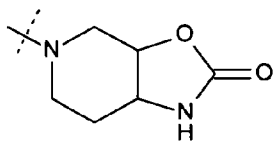
B



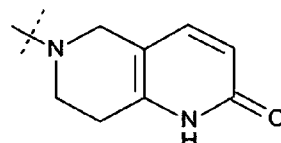
C



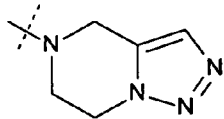
D



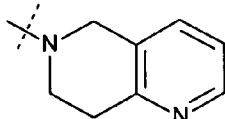
E



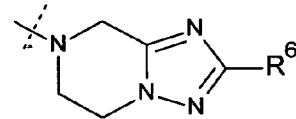
F



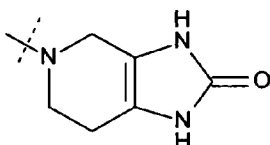
G



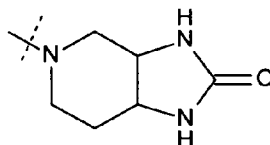
H



I



K



L

R^3 、 R^4 及 R^5 係獨立地選自H、烷基、羥基烷基、鹵烷基、羥基鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、烷氧基鹵烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、雜環烷基烷氧基、苯基、經取代之苯基、吡啶基、經取代之吡啶基、鹵素、羥基、氰基、烷基硫基、鹵烷基硫基、環烷基硫基、烷基亞磺醯基、鹵烷基亞磺醯基、環烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、鹵烷基磺醯基、環烷基磺醯基、烷基羰基胺基、經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基烷基，其中經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基烷基在氮原子上經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：H、烷基、環烷基、環烷基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、烷基羰基及環烷基羰基，且其中經取代之苯基及經取代之吡啶基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵素、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^6 係H、烷基、鹵烷基或環烷基；

R^7 及 R^8 係獨立地選自H、烷基、鹵烷基或環烷基；

或醫藥上可接受之鹽。

奧特他新(ATX)係亦稱作核苷酸內焦磷酸酶/磷酸二酯酶2或溶血磷脂酶D之分泌酶，其對於將溶血磷脂醯膽鹼(LPC)轉化成生物活性信號傳導分子溶血磷脂酸(LPA)至關重要。已顯示，血漿LPA含量與ATX活性充分相關且因此據信ATX係細胞外LPA之重要來源。利用原型ATX抑制劑之早期實驗已顯示該化合物能夠抑制小鼠血漿中之LPA合成活性。1970年代及早期1980年代實施之工作已證實LPA可引發多種細胞反應；包括平滑肌細胞收縮、血小板活化、細胞增殖、趨化作用及其他。LPA經由信號傳導至若干G蛋白偶聯受體(GPCR)介導其效應；首批成員最初表示為Edg (內皮細胞分化基因)受體或腦室區基因-1(vzg-1)，但現稱作LPA受體。原型組現由LPA1/Edg-2/VZG-1、5

LPA2/Edg-4及LPA3/Edg-7組成。最近，已闡述三種額外LPA受體LPA4/p2y9/GPR23、LPA5/GPR92及LPA6/p2Y5，其與核苷酸選擇性嘌呤型受體較與原型LPA1-3受體更緊密相關。ATX-LPA信號傳導軸參與多種生理及病理生理功能，包括(例如)神經系統功能、血管發育、心血管生理學、生殖、免疫系統功能、慢性發炎、腫瘤轉移及進展、器官纖維化以及肥胖症及/或其他代謝疾病(例如糖尿病)。因此，ATX之增加活性及/或LPA之增加含量、改變之LPA受體表現及對LPA之改變反應可促使與ATX/LPA軸有關之多種不同病理生理病況之起始、進展及/或結果。

根據本發明，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及酯可用於治療或預防與奧特他新之活性及/或溶血磷脂酸(LPA)之生物活性相關之疾病、病症或病況。

本文中之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及酯抑制奧特他新活性且因此抑制LPA產生並調節LPA含量及相關信號傳導。本文所述之奧特他新抑制劑可用作治療或預防ATX活性及/或LPA信號傳導參與、涉及疾病之病源或病理或以其他方式與疾病之至少一種症狀相關的疾病或病況的藥劑。ATX-LPA軸涉及(例如)血管生成、慢性發炎、自體免疫疾病、纖維化疾病、癌症及腫瘤轉移及進展、眼部病況、代謝病況(例如肥胖症及/或糖尿病)、諸如膽汁鬱積或其他形式之慢性瘙癢症以及急性及慢性器官移植排斥等病況。

本發明之標的物係式(I)化合物及上文所提及之其鹽及酯及其作為治療活性物質之用途；製造該等化合物之方法、中間體、含有該等化合物、其醫藥上可接受之鹽或酯之醫藥組合物、藥劑；該等化合物、鹽或酯之用途，其用於治療或預防與ATX之活性及/或溶血磷脂酸(LPA)之生物活性相關之病症或病況、具體而言用於治療或預防腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、呼吸系統病況、血管及心

血管病況、纖維化疾病、癌症、眼部病況、代謝病況、膽汁鬱積及其他形式之慢性瘙癢症及急性及慢性器官移植排斥；及該等化合物、鹽或酯之用途，其用於產生用於治療或預防以下疾病之藥劑：腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、呼吸系統病況、血管及心血管病況、纖維化疾病、癌症、眼部病況、代謝病況、膽汁鬱積及其他形式之慢性瘙癢症及急性及慢性器官移植排斥。

【圖式簡單說明】

無

術語「烯基」表示具有2至7個碳原子及至少一個雙鍵之單價直鏈或具支鏈烴基團。在特定實施例中，烯基具有2至4個碳原子與至少一個雙鍵。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丙-2-烯基、異丙烯基、正丁烯基及異丁烯基。特定烯基係乙烯基。

術語「烷氧基」表示式-O-R'之基團，其中R'係烷基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及第三丁氧基。特定烷氧基包括異丙氧基。

術語「烷氧基烷氧基」表示烷氧基之至少一個氫原子由另一烷氧基替代的烷氧基。烷氧基烷氧基之實例包括甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、甲氧基丙氧基及乙氧基丙氧基。特定烷氧基烷氧基包括甲氧基甲氧基及甲氧基乙氧基。

術語「烷氧基烷氧基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由烷氧基烷氧基替代的烷基。烷氧基烷氧基烷基之實例包括甲氧基甲氧基甲基、乙氧基甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、乙氧基乙氧基甲基、甲氧基丙氧基甲基、乙氧基丙氧基甲基、甲氧基甲氧基乙基、乙氧基甲氧基乙基、甲氧基乙氧基乙基、乙氧基乙氧基乙基、甲氧基丙氧基乙基及乙氧基丙氧基乙基。

術語「烷氧基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由烷氧基替代

的烷基。例示性烷氧基烷基包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丙基及異丙氧基甲基。特定烷氧基烷基包括甲氧基甲基、甲氧基乙基及異丙氧基甲基。

術語「烷氧基羰基」表示式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係烷氧基。烷氧基羰基之實例包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係甲氧基或乙氧基。特定烷氧基羰基包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係甲氧基。

術語「烷氧基鹵烷基」表示鹵烷基之至少一個氫原子由烷氧基替代的鹵烷基。例示性烷氧基烷基包括甲氧基三氟乙基、乙氧基三氟乙基、甲氧基三氟丙基及乙氧基三氟丙基。

術語「烷基」表示具有1至12個碳原子之單價直鏈或具支鏈飽和烴基團。在特定實施例中，烷基具有1至7個碳原子，且在更特定實施例中1至4個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基及戊基。特定烷基包括甲基、乙基、丙基及異丙基。更特定烷基係乙基及異丙基。

術語「烷基羰基」表示式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係烷基。烷基羰基之實例包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基或乙基。特定烷基羰基包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基。

術語「烷基羰基胺基」表示式 $-NH-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係烷基。烷基羰基胺基之實例包括式 $-NH-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基或戊基。特定烷基羰基胺基包括式 $-NH-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係第三丁基。

術語「烷基硫基」表示式 $-S-R'$ 之基團，其中 R' 係烷基。烷基硫基之實例包括式 $-S-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。特定烷基硫基包括式 $-S-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基。

術語「烷基亞磺醯基」表示式 $-S(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係烷基。烷基亞磺醯基之實例包括式 $-S(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。特定烷基亞磺醯基包括式 $-S(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基。

術語「烷基磺醯基」表示式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係烷基。烷基磺醯基之實例包括式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。特定烷基磺醯基包括式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基。

術語「烷基磺醯基胺基」表示式 $-NH-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係烷基。烷基磺醯基胺基之實例包括式 $-NH-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基或乙基。特定烷基磺醯基胺基包括式 $-NH-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係甲基。

術語「胺基」表示 $-NH_2$ 基團。

術語「胺基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由胺基替代的烷基。胺基烷基之實例包括胺基甲基、胺基乙基、胺基-1-甲基-乙基、胺基丙基、胺基甲基丙基及胺基丙基。特定實例係胺基甲基及胺基乙基。

術語「胺基磺醯基」表示 $-S(O)_2-NH_2$ 基團。

術語「羰基」表示 $-C(O)-$ 基團。

術語「羧基」表示 $-COOH$ 基團。

術語「氰基」表示 $-C\equiv N$ 基團。

術語「環烷氧基」表示式 $-O-R'$ 之基團，其中 R' 係環烷基。環烷氧基之實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊基氧基、環己基氧基、環庚基氧基及環辛基氧基。特定環烷氧基係環丙氧基。

術語「環烷氧基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由環烷氧基替代的烷基。環烷氧基烷基之實例包括環丙氧基甲基、環丙氧基乙基

基、環丁氧基甲基、環丁氧基乙基、環戊基氧基甲基、環戊基氧基乙基、環己基氧基甲基、環己基氧基乙基、環庚基氧基甲基、環庚基氧基乙基、環辛基氧基甲基及環辛基氧基乙基。

術語「環烷基」表示具有3個至10個環碳原子之單價飽和單環或雙環烴基團。在特定實施例中，環烷基表示具有3至8個環碳原子之單價飽和單環烴基團。雙環意指由兩個具有兩個共用碳原子之飽和碳環組成之環系統。單環環烷基之實例係環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。雙環環烷基之實例係雙環[2.2.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基。特定單環環烷基係環丙基、環丁基、環戊基及環己基。更特定單環環烷基係環丙基。

術語「環烷基烷氧基」表示烷氧基之至少一個氫原子由環烷基替代的烷氧基。環烷基烷氧基之實例包括環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、環己基甲氧基、環庚基甲氧基及環辛基甲氧基。

術語「環烷基烷氧基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由環烷基烷氧基替代的烷基。環烷基烷氧基烷基之實例包括環丙基甲氧基甲基、環丙基甲氧基乙基、環丁基甲氧基甲基、環丁基甲氧基乙基、環戊基甲氧基乙基、環戊基甲氧基乙基、環己基甲氧基甲基、環己基甲氧基乙基、環庚基甲氧基甲基、環庚基甲氧基乙基、環辛基甲氧基甲基及環辛基甲氧基乙基。

術語「環烷基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由環烷基替代的烷基。環烷基烷基之實例包括環丙基甲基、環丙基乙基、環丙基丁基、環丁基丙基、2-環丙基丁基、環戊基丁基、環己基甲基、環己基乙基、雙環[4.1.0]庚基甲基、雙環[4.1.0]庚基乙基、雙環[2.2.2]辛烷基甲基、雙環[2.2.2]辛烷基乙基、金剛烷基甲基及金剛烷基乙基。環烷基烷基之特定實例係環己基甲基、環己基乙基、雙環[4.1.0]庚基甲基、雙環[4.1.0]庚基乙基、雙環[2.2.2]辛烷基甲基、雙環[2.2.2]辛烷

基乙基、金剛烷基甲基及金剛烷基乙基。環烷基烷基之其他特定實例係環己基甲基、環己基乙基、雙環[4.1.0]庚基甲基、雙環[2.2.2]辛烷基甲基、金剛烷基甲基及金剛烷基乙基。

術語「環烷基羰基」表示式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係環烷基。環烷基羰基之實例包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係環丙基。

術語「環烷基硫基」表示式 $-S-R'$ 之基團，其中 R' 係環烷基。環烷基硫基之實例包括式 $-S-R'$ 之基團，其中 R' 係環丙基。

術語「環烷基亞磺醯基」表示式 $-S(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係環烷基。環烷基亞磺醯基之實例包括式 $-S(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係環丙基。

術語「環烷基磺醯基」表示式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係環烷基。環烷基磺醯基之實例包括式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係環丙基。

術語「鹵烷氧基」表示烷氧基之至少一個氫原子由相同或不同鹵素原子替代的烷氧基。術語「全鹵烷氧基」表示烷氧基之所有氫原子均由相同或不同鹵素原子替代的烷氧基。鹵烷氧基之實例包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、三氟甲基乙氧基、三氟二甲基乙氧基及五氟乙氧基。特定鹵烷氧基係三氟甲氧基。

術語「鹵烷基」表示烷基之至少一個氫原子由相同或不同鹵素原子替代的烷基。術語「全鹵烷基」表示烷基之所有氫原子均由相同或不同鹵素原子替代的烷基。鹵烷基之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲基乙基及五氟乙基。特定鹵烷基係三氟甲基。

術語「鹵烷基硫基」表示式 $-S-R'$ 之基團，其中 R' 係鹵烷基。鹵烷基硫基之實例包括式 $-S-R'$ 之基團，其中 R' 係三氟甲基。

術語「鹵烷基亞磺醯基」表示式 $-S(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係鹵烷基。鹵烷基亞磺醯基之實例包括式 $-S(O)-R'$ 之基團，其中 R' 係三氟甲

基。

術語「鹵烷基磺醯基」表示式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係鹵烷基。鹵烷基磺醯基之實例包括式 $-S(O)_2-R'$ 之基團，其中 R' 係三氟甲基。

術語「鹵素」及「鹵基」在本文中可互換使用且表示氟、氯、溴或碘。特定鹵素係氟。

術語「雜環烷基」表示具有4個至9個環原子且包含1、2或3個選自N、O及S之環雜原子而其餘環原子均為碳之單價飽和或部分不飽和單環-或雙環系統。雙環意指由兩個共用兩個環原子之環組成，即將兩個環分開之橋係單鍵或具有1個或2個環原子之鏈。單環狀飽和雜環烷基之實例係4,5-二氫-噁唑基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、吡咯啉基、2-側氧基-吡咯啉-3-基、四氫呋喃基、四氫-噻吩基、吡啶啉基、咪啶啉基、噁啶啉基、異噁啶啉基、噻啶啉基、六氫吡啶基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、1,1-二側氧基-硫嗎啉-4-基、氮雜環庚烷基、二氫雜環庚烷基、高六氫吡嗪基或氧氮雜環庚烷基。雙環飽和雜環烷基之實例係8-氮雜-雙環[3.2.1]辛基、奎寧環基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛基、9-氮雜-雙環[3.3.1]壬基、3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬基或3-硫雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬基。部分不飽和雜環烷基之實例係二氫呋喃基、咪啶啉基、二氫-噁啶基、四氫-吡啶基或二氫吡喃基。雜環烷基之特定實例係四氫吡喃基。

術語「雜環烷基烷氧基」表示烷氧基之至少一個氫原子由雜環烷基替代的烷氧基。雜環烷基烷氧基之實例包括四氫吡喃基甲氧基、四氫呋喃基甲氧基、氧雜環丁基甲氧基、四氫吡喃基乙氧基、四氫呋喃基乙氧基及氧雜環丁基乙氧基。特定雜環烷基烷氧基係四氫吡喃基甲氧基。

術語「羥基」表示-OH基團。

術語「羥基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由羥基替代的烷基。羥基烷基之實例包括羥基甲基、羥基乙基、羥基-1-甲基-乙基、羥基丙基、羥基甲基丙基及二羥基丙基。特定實例係羥基甲基及羥基乙基。

術語「羥基鹵烷基」表示鹵烷基之至少一個氫原子由羥基替代的鹵烷基。例示性羥基鹵烷基包括羥基三氟乙基及羥基三氟丙基。特定羥基鹵烷基包括羥基三氟乙基。

術語「萘基烯基」表示烯基之至少一個氫原子由萘基替代的烯基。特定萘基烯基係萘基乙烯基。

術語「萘基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由萘基替代的烷基。特定萘基烷基係萘基甲基、萘基乙基及萘基丙基。

術語「萘基氧基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由萘基氧基替代的烷基。例示性萘基氧基烷基包括萘基氧基甲基、萘基氧基乙基及萘基氧基丙基。

術語「苯氧基」表示式-O-R'之基團，其中R'係苯基。

術語「苯氧基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由苯氧基替代的烷基。例示性苯氧基烷基包括苯氧基甲基、苯氧基乙基及苯氧基丙基。特定烷氧基烷基係苯氧基甲基。

術語「苯基烯基」表示烯基之至少一個氫原子由苯基替代的烯基。特定苯基烯基係苯基乙烯基。

術語「苯基烷氧基」表示烷氧基之至少一個氫原子由苯基替代的烷氧基。苯基烷氧基之實例包括苯基甲氧基、苯基乙氧基及苯基丙氧基。特定苯基烷氧基係苯基甲氧基。

術語「苯基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由苯基替代的烷基。特定苯基烷基係苄基、苯乙基及苯基丙基。更特定苯基烷基係苄基

基及苯乙基。進一步特定苯基烷基係苯乙基。

術語「苯基炔基」表示炔基之至少一個氫原子由苯基替代的炔基。特定苯基炔基係苯基乙炔基。

術語「苯基環烷基」表示環烷基之至少一個氫原子由苯基替代的環烷基。特定苯基環烷基係苯基環丙基。

術語「吡啶基烯基」表示烯基之至少一個氫原子由吡啶基替代的烯基。特定吡啶基烯基係吡啶基乙烯基。

術語「吡啶基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由吡啶基替代的烷基。特定吡啶基烷基係吡啶基甲基、吡啶基乙基及吡啶基丙基。更特定吡啶基烷基係吡啶基乙基。

術語「吡啶基炔基」表示炔基之至少一個氫原子由吡啶基替代的炔基。特定吡啶基炔基係吡啶基乙炔基。

術語「噻吩基烯基」表示烯基之至少一個氫原子由噻吩基替代的烯基。特定噻吩基烯基係噻吩基乙烯基。

術語「噻吩基烷基」表示烷基之至少一個氫原子由噻吩基替代的烷基。特定噻吩基烷基係噻吩基甲基、噻吩基乙基及噻吩基丙基。更特定噻吩基烷基係噻吩基甲基。

術語「噻吩基炔基」表示炔基之至少一個氫原子由噻吩基替代的炔基。特定噻吩基炔基係噻吩基乙炔基。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指彼等保留游離鹼或游離酸之生物有效性及特性但並非在生物上或其他方面不期望之鹽。鹽係由無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類，具體而言鹽酸)及有機酸(例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯基半胱胺酸及諸如此類)形成。另外，該等鹽可藉由向游離酸中添加無機鹼或有機鹼

來製備。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽及諸如此類。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、包括天然經取代之胺在內的經取代之胺、環狀胺及鹼離子交換樹脂(例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基六氫吡啶、六氫吡啶、聚亞胺樹脂及諸如此類)。式(I)化合物之特定醫藥上可接受之鹽係鹽酸鹽、甲磺酸鹽及檸檬酸鹽。

「醫藥上可接受之酯」意指通式(I)之化合物可在官能基上加以衍生以提供能夠在活體內重新轉化成母體化合物之衍生物。該等化合物之實例包括生理上可接受且代謝不穩定之酯衍生物，例如甲氧基甲基酯、甲基硫甲基酯及新戊醯基氧基甲基酯。另外，類似於能夠在活體內產生通式(I)之母體化合物之代謝不穩定酯，通式(I)之化合物之任一生理上可接受之等效物在本發明範疇內。

術語「保護基團」(PG)表示具有在合成化學中習用之含義且可選擇性阻斷多官能基化合物中之反應性位點以在另一未經保護之反應性位點處選擇性地實施化學反應的基團。可在適當時刻移除保護基團。例示性保護基團係胺基-保護基團、羧基-保護基團或羥基-保護基團。特定保護基團係第三丁氧基羰基(Boc)、苄基氧基羰基(Cbz或Z)、苄基甲氧基羰基(Fmoc)及苄基(Bn)。其他特定保護基團係第三丁氧基羰基(Boc)及苄基甲氧基羰基(Fmoc)。更特定保護基團係第三丁氧基羰基(Boc)。

縮寫uM意指微莫耳濃度且等效於符號 μM 。

縮寫uL意指微升且等效於符號 μL 。

縮寫ug意指微克且等效於符號 μg 。

式(I)化合物可含有若干不對稱中心且可以光學純鏡像異構物、鏡像異構物混合物(例如外消旋物)、光學純非鏡像異構物、非鏡像異

構物混合物、非鏡像異構物外消旋物或非鏡像異構物外消旋物混合物之形式存在。

根據 Cahn-Ingold-Prelog 慣例，不對稱碳原子可具有「R」或「S」構形。

本發明之實施例亦係如本文中所述之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽或酯，具體而言如本文中所述之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽，更具體而言如本文中所述之式(I)化合物。

本發明之另一實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中

R^1 係烷基、鹵烷基、經取代之環烷基、經取代之環烷基烷基、經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基烷氧基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之環烷基、經取代之環烷基烷基、經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基烷氧基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代；

A^1 係-N-或- CR^7 -；

A^2 係-N-或- CR^8 -且 A^1 及 A^2 中之至少一者係-N-；

R^2 係選自環系統A、B、C、D、E、F、G、H、I、K及L。

R^3 、 R^4 及 R^5 係獨立地選自H、烷基、羥基烷基、鹵烷基、羥基鹵

烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、烷氧基鹵烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、苯基、經取代之苯基、吡啶基、經取代之吡啶基、鹵素、羥基、氰基、烷基硫基、鹵烷基硫基、環烷基硫基、烷基亞磺醯基、鹵烷基亞磺醯基、環烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、鹵烷基磺醯基、環烷基磺醯基、烷基羰基胺基、經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基烷基，其中經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基烷基在氮原子上經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：H、烷基、環烷基、環烷基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、烷基羰基及環烷基羰基，且其中經取代之苯基及經取代之吡啶基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵素、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^6 係H、烷基、鹵烷基或環烷基；

R^7 及 R^8 係獨立地選自H、烷基、鹵烷基或環烷基；

或醫藥上可接受之鹽。

本發明之另一實施例亦係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^1 係經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基或經取代之苯基烷氧基，其中經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基及經取代之苯基烷氧基經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代。

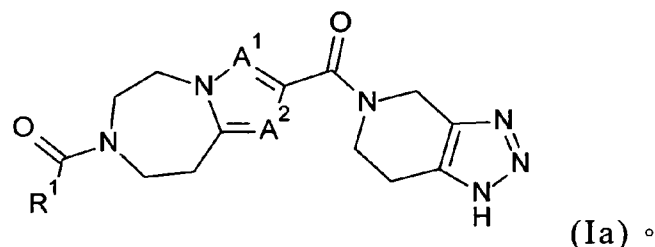
本發明之特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^1 係經取代之苯氧基烷基或經取代之苯基烷氧基，其中經取代之苯氧基烷基及經取代之苯基烷氧基經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代。

在本發明之又一特定實施例中係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^1 係經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代之苯基烷氧基。

本發明亦係關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^2 係選自環系統A及O。

S

本發明之特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^2 係環系統A且具有式(Ia)



本發明之又一實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 A^1 係-N-且 A^2 係-N-或- CR^8 。

本發明之再一實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^3 、 R^4 及 R^5 係獨立地選自H、烷基、環烷基、雜環烷基烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、氰基及烷基羰基胺基。

本發明之特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^3 、 R^4 及 R^5 係獨立地選自H、烷基、環烷基、鹵烷氧基、鹵素、氰基及烷基羰基胺基。

本發明之另一特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^3 係雜環烷基烷氧基、鹵烷氧基或氰基。

本發明之又一特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^3 係鹵烷氧基或氰基。

本發明之另一特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^4 係H、烷基、環烷基或鹵素。

本發明之又一特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^4 係H、烷基或鹵素。

本發明之實施例亦係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^5 係H。

本發明之另一實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^7 係H。

本發明之另一實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^8 係

H。

本發明之更特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其中

R¹ 係經R³、R⁴及R⁵取代之經取代之苯基烷氧基；

A¹ 係-N-；

A² 係-N-或-CR⁸-；

R² 係環系統A；

R³ 係鹵烷氧基或氰基；

R⁴ 係H或鹵素；

R⁵ 係H；

R⁸係H；

或醫藥上可接受之鹽。

如本文中所述之式(I)化合物之特定實例係選自

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氟基苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-5

4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基-3-氟苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基-2-氟苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸(4-氰基-2-丙-2-基苯基)甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-氰基-2-(2,2-二甲基丙醯基胺基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-氰基-2-(2,2-二甲基丙醯基胺基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-酮；

3-環丙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-基)乙氧基)苄腈；

3-乙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-基)乙氧基)苄腈；

3-第三丁基-4-[2-側氧基-2-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]乙氧基]苄腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

如本文中所述之式(I)化合物之特定實例亦係選自

3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮；

3-(4-甲氧基苯基)-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮；

1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-酮；

3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-基]丙-1-酮；

3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮；

3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-基]丙-1-酮；

(6-(2-環丙基-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)異菸鹼鹼基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-基)(6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)甲酮；

(E)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-2-烯-1-酮；

3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-甲氧基苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫

4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氟苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氟苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸(3,4-二氟苯基)甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-(二氟甲氧基)-3-氟苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氟-4-甲氧基苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-甲氧基-2-甲基苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-環丙基苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-甲基-4-(三氟甲氧基)苄基

酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-((3aR,7aR)-2-側氧基八氫噁唑并[5,4-c]吡啶-5-羰基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7(6H)-甲酸3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

及其醫藥上可接受之鹽。

進一步

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

3-第三丁基-4-[2-側氧基-2-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]乙氧基]苄腈；

及其醫藥上可接受之鹽。

如本文中所述之式(I)化合物之其他特定實例亦係選自

5

(6-(2-環丙基-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)異菸鹼醯基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-基)(6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)甲酮；

(E)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苄基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-2-烯-1-酮；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-(二氟甲氧基)-3-氟苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-甲基-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基酯；

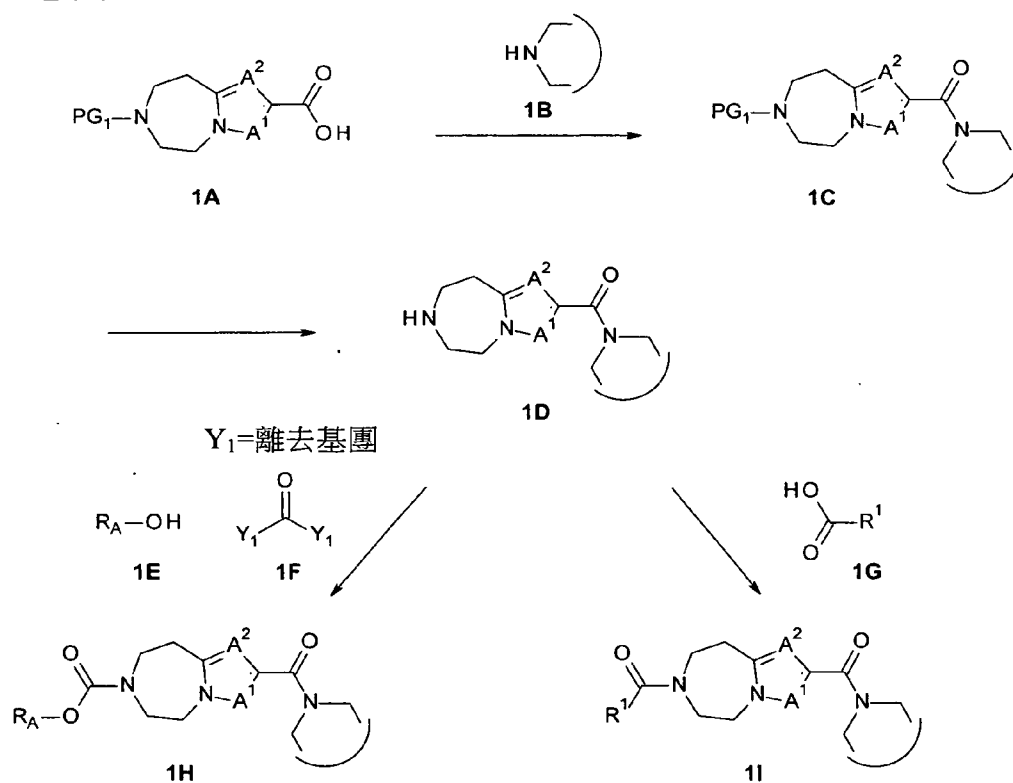
製造如本文中所述之式(I)化合物之方法係本發明之標的物。

本發明之式(I)化合物之製備可以連續或合併合成路徑實施。本發明之合成示於以下一般反應圖中。實施反應及純化所得產物所需之技術已為彼等熟習此項技術者已知。倘若在反應期間產生鏡像異構物或非鏡像異構物混合物，則該等鏡像異構物或非鏡像異構物可藉由本

文所述或熟習此項技術者已知之方法(例如(對掌性)層析或結晶)進行分離。該等方法之以下說明中所用之取代基及上下標具有本文所給出之含義。

本發明之一般說明於以下部分中給出且概述於反應圖1 - 4中。為獲得式(I)化合物，在適宜偶合試劑(例如EDC HCl、CDI、HATU或任何其他肽偶合試劑)存在下在適當溶劑(例如DMF、THF、CH₃CN或諸如此類)中於介於-20°C與100°C之間之溫度下用適當環狀二級胺**1B**處理適宜經保護之雙環羧酸**1A**，以提供經保護之醯胺**1C**。在後續步驟中，端視保護基團PG₁之性質而定，可施用彼等熟習此項技術者已知之各種去保護方法，以得到PG移除之中間體**1D**。舉例而言，BOC保護基團可藉由用有機或水性酸或其他已知方法移除，而Z基團經常藉由氫化移除。

反應圖1：



現可用醇**1E**處理中間體**1D**，其中R_A係經取代之苯基烷基，其中

1E之前在鹼(例如三乙胺、*N*-甲基嗎啉、Huenig鹼或諸如此類)存在下經(例如) CDI或任何其他類型之活化碳酸衍生物**1F** (例如碳酸酯*N,N'*-二琥珀醯亞胺基或光氣或諸如此類)適宜地活化，以得到具有一般結構**1H**之本發明之實例之第一類型。本發明中概述之實例之第二類型係由一般結構**1I**代表且可藉由在活化劑(例如CDI、EDC HCl或任何類型之肽偶合試劑)存在下在適宜鹼(例如三乙胺、*N*-甲基嗎啉、Huenig鹼、NaOH、Na₂CO₃或諸如此類)存在下在適宜溶劑系統(例如DMF、CH₃CN、THF、THF/水或類似物)中用任何類型之羧酸**1G**處理中間體**1D**製得(其中R_B係烷基、鹵烷基、經取代之環烷基、經取代之環烷基烷基、經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1*H*-異吡啶-2-基、經取代之1*H*-吡啶-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基)。或者，該反應中亦可使用任何適當活化羧酸衍生物(例如醯氯或醯溴、混合酸酐或對硝基酚鹽)。

具有結構**1A**之稠合雙環之中間體或其直接前體闡述於文獻中或可以類似於文獻中所述之方法製得或可藉由可由熟習此項技術之個體設計之合成獲得。作為該稠合雙環系統之合成之實例，6,7,8,9-四氫-5*H*-[1,2,4]三唑并[1,5-*d*][1,4]二氮吡-2-甲酸衍生物**1A** (其中A¹及A² = N (等於式**2I**之結構)之合成概述於反應圖2中。為獲得該材料，可於介於-20°C至溶劑之沸點範圍內之溫度下在溶劑(例如乙醇或甲醇)中用(例如)結構**2B**之經取代之胍處理硫代醯胺**2A** (其中R_C代表(例如)小的烷基)，以提供中間體**2C**。隨後，可在胺鹼(例如三乙胺、Huenig鹼、DMAP或諸如此類)存在下在溶劑(例如THF、DCM、二乙醚或類似物)

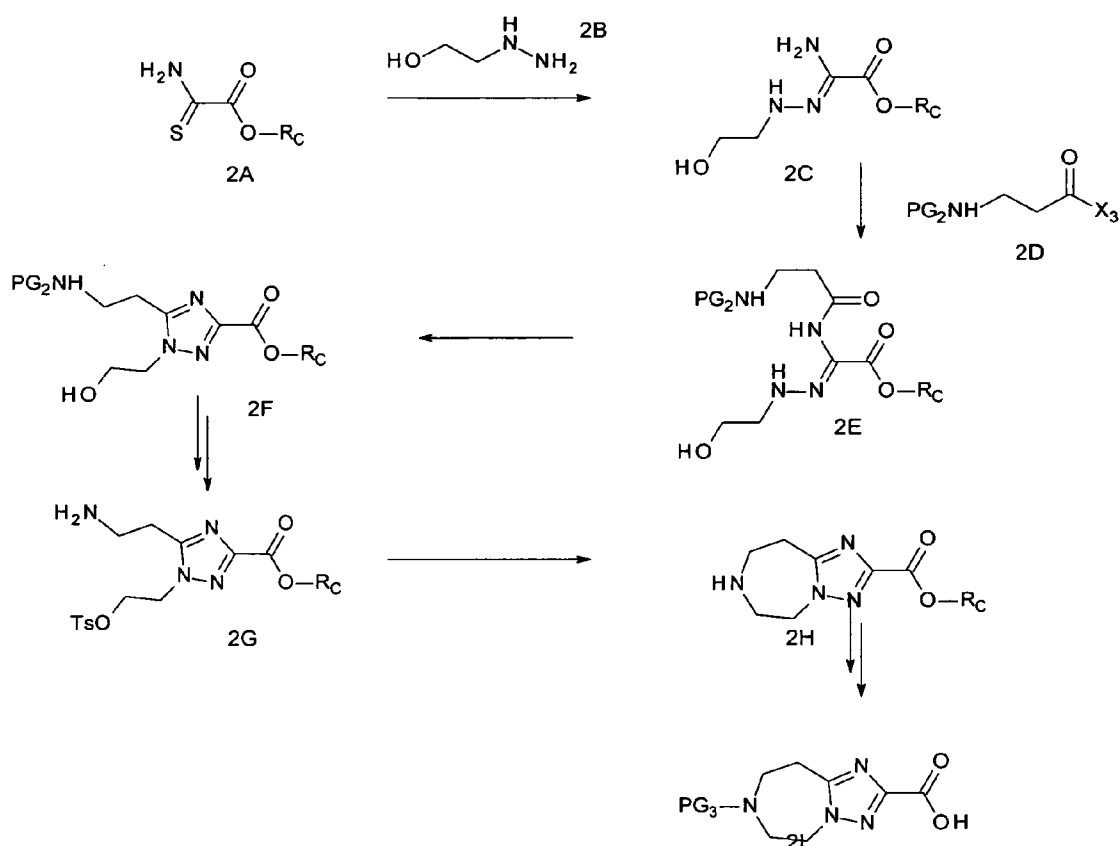
中用適宜保護之活化 β -胺基-甲酸衍生物**2D**修飾中間體**2C** (其中 X_3 代表鹵素或混合酸酐或類似物, 且 PG_2 代表保護基團), 以產生**2E**。可藉由在適當溶劑(例如tert-BuOH、n-BuOH或類似物)中於介於高達溶劑之沸點範圍內之溫度下或藉由使用微波設備加熱將脒衍生物**2E**縮合成三唑**2F**。該轉換之反應時間可介於數分鐘(即於升高溫度及壓力下在微波中)至在標準反應燒瓶中之若干天之範圍內。

中間體**2F**之隨後詳述包括藉由在鹼(例如吡啶、Huenig 鹼、DMAP或三乙胺或類似物)存在下在適當溶劑(例如THF、DCM或類似物(若根本需要))中於介於 -20°C 至溶劑之沸點範圍內之溫度下用適當試劑處理將**2F**之一級羥基修飾成較佳離去基團(例如甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基或諸如此類)。移除保護基團 PG_2 以得到三唑**2G**取決於 PG_2 之性質。若 PG_2 係(例如) BOC基團, 則其可藉由用有機或水性酸或其他已知方法處理移除; 若 PG_2 係Z基團, 則其通常可藉由氫化移除。倘若 PG_2 係再一N-保護基團, 則存在彼等熟習此項技術者已知之需要施用之其他適宜去保護條件。

自中間體**2G**開始, 環閉合以產生二氮吡**2H**可藉由在適宜溶劑(例如DMF、 CH_3CN 、THF或類似物)中於介於rt至溶劑之沸點範圍內之溫度下用鹼(例如三乙胺、DMAP、 K_2CO_3 或類似物)處理來完成。若需要, 現可再引入適宜N-保護基團 PG_3 (例如BOC基團、Z基團或任何其他適當保護基團)。相容基團以及引入及移除條件闡述於(例如) Green & Wuts., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons 中。最後, 若 R_C 係小烷基, 則藉由(例如)在鹼(例如NaOH、KOH或LiOH)存在下在溶劑(例如水、MeOH、EtOH、THF/水或諸如此類)中於介於 0°C 至溶劑之沸點範圍內之溫度下水解自酯前體**2H**獲得游離羧酸**2I**, 以產生結構**2I**之期望構造塊。端視保護基團 PG_3 之性質而定, 彼等熟習此項技術者已知之其他水解條件亦可適用。

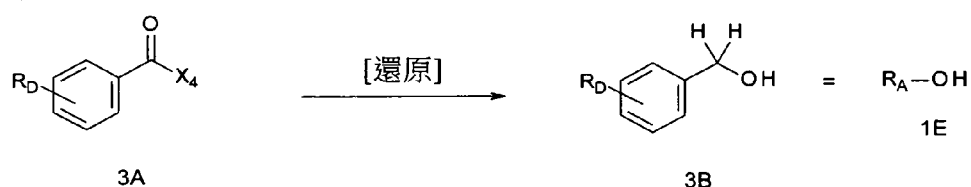
S

反應圖 2：



適宜取代之苯甲醇 **3B** (其中 R_D 係 R_3 、 R_4 及 R_5 ，作為醇 **1E** 之子集，其用於式 **1A** 之中心核心之隨後詳述) 有市售或可 (例如) 視情況在添加劑 (例如 $CeCl_3$ 、 $CaCl_2$ 或類似物) 存在下、在適宜溶劑 (例如甲醇、乙醇、THF) 中於介於 $-20^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 範圍內之溫度下自相應羧酸、羧酸酯或醛 **3A** ($X_4 =$ 分別 OH 、 OR 或 H) 藉由用適宜還原劑 (例如 LAH、 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 或諸如此類) 還原來製得 (反應圖 3)。

反應圖 3：

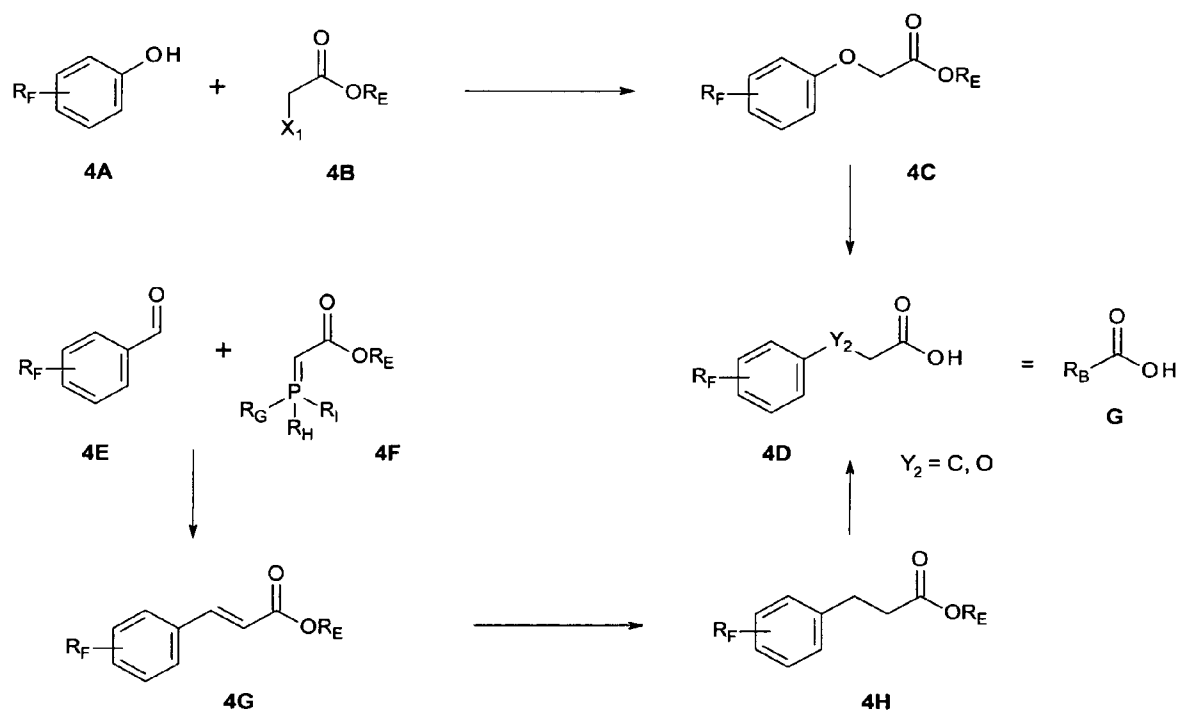


獲取結構 **4D** 之適宜取代之羧酸 (其中 R_F 係 R_3 、 R_4 及 R_5 ，作為羧酸 **1G** 之子集) 可以如反應圖 4 中所示之若干方式得到。苯氧基乙酸 **4D**

(其中 $Y_2 = O$)可自(例如)相應酚**4A** (反應圖4, 上分枝)藉由用適當乙酸衍生物**4B** (在 R_E 係小烷基時, 例如酯, 其中 X_1 係適宜離去基團(例如鹵素或對甲苯磺酸酯或類似物))烷基化獲得, 以產生中間體**4C**。該轉換通常係在鹼(例如碳酸鉀或碳酸鈉或諸如此類)存在下在適宜溶劑(例如DMF、丙酮或 CH_3CN)中於介於rt至溶劑之沸點範圍內之溫度下進行。類似於**2H**至**2I**之轉化, 可(例如)在鹼(例如NaOH、KOH或LiOH或諸如此類)存在下水解酯**4C**, 以產生結構**4D**之期望構造塊(其中 $Y_2 = O$)。

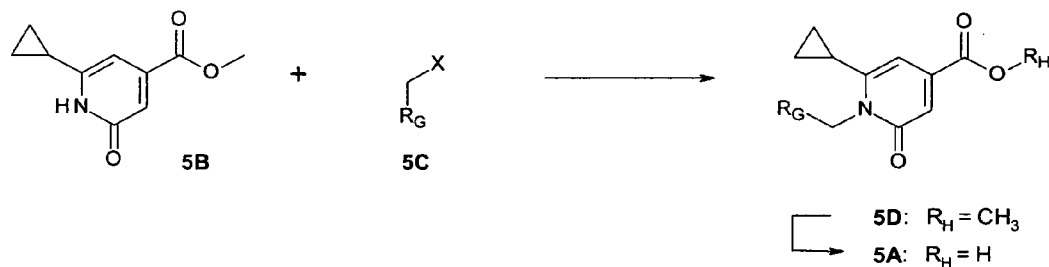
結構**4D**之適當取代之3-苯基丙酸(其中 $Y_2 = C$)有市售或可如反應圖4 (下分枝)中概述製得。若其需要製造, 則其(例如)可使用彼等熟習此項技術者熟知之條件自相應醛**4E**及Wittig試劑**4F** (可具有不同取代基 R_E 、 R_G 、 R_H 及 R_I 之磷光體內鎘鹽)獲得以產生肉桂酸衍生物**4G**。相應3-苯基丙酸衍生物**4H**係自肉桂酸衍生物**4G**藉由在觸媒(例如例如碳載鈀)存在下藉由(例如)氫化還原雙鍵來製得, 其中可使用不同溶劑或許多其他觸媒。隨後, 結構**4D**之游離羧酸(其中 $Y_2 = C$)係在如上文所述用於**4C**轉換成**4D**之水解條件下製得。

反應圖4:



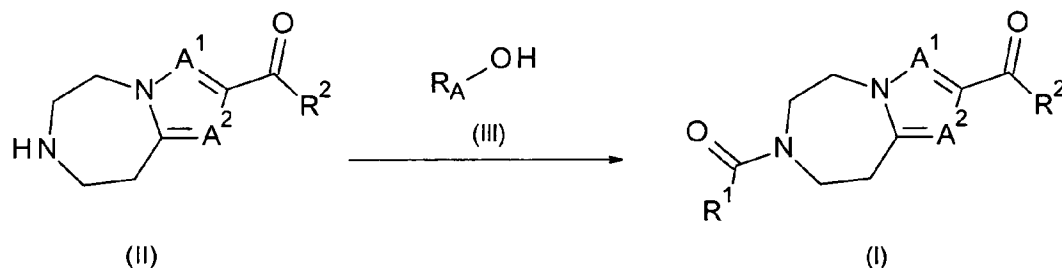
需要作為中間體以製備如本申請案中實例所示之一些奧特他新抑制劑的其他羧酸較難製得。反應圖5顯示適當取代之側氧基-吡啶-4-甲酸5A之合成之一般途徑：

反應圖5：



可在適宜鹼(例如氫化鈉、二異丙基醯胺鋰、碳酸鉀或碳酸鈉或諸如此類)存在下在適當溶劑(例如DMF、THF或類似物)存在下用適當烷基鹵化物5C (其中X係氯、溴或碘原子)烷基化6-環丙基-2-側氧基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(5B) (例如, 其有市售或可自相應羧酸藉由在彼等熟習此項技術者已知之條件下酯化來製得), 以提供經取代之吡啶酮中間體5D。此材料在如上文所述(例如)用於4C轉化成4D之水解條件下易於轉化成游離羧酸5A。

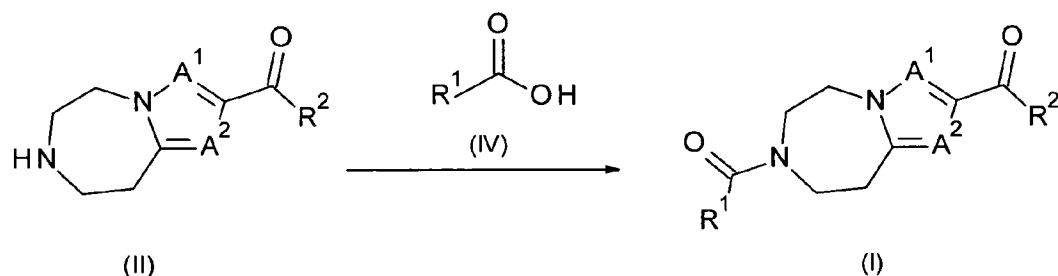
本發明之實施例亦係製備如上文所定義之式(I)化合物之方法，其包含式(II)化合物在式(III)化合物存在下反應；



其中 R^1 係經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代之苯基烷氧基， R_A 係經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代之苯基烷基且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 及 A^2 係如上文所定義。

具體而言，在活化劑(例如CDI、碳酸 N,N' -二琥珀醯亞胺基或光氣，較佳 N,N' -二琥珀醯亞胺基)存在下、在溶劑(例如乙腈)中、在鹼(例如三乙胺、 N -甲基嗎啉或Huenig鹼)存在下及在介於 -10°C 與室溫之間之溫度下。

本發明之另一實施例係一種製備如上文所定義之式(I)化合物之方法，其包含式(II)化合物在式(IV)化合物存在下反應；



其中 R^1 係烷基、鹵烷基、經取代之環烷基、經取代之環烷基烷基、經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之環烷基、

經取代之環烷基烷基、經取代之苯基、經取代之苯基烷基、經取代之苯氧基烷基、經取代之苯基環烷基、經取代之苯基烯基、經取代之苯基炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基烷基、經取代之吡啶基烯基、經取代之吡啶基炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基烷基、經取代之噻吩基烯基、經取代之噻吩基炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基經R³、R⁴及R⁵取代且R²、R³、R⁴、R⁵、A¹及A²係如上文所定義。

特別地，在活化劑(例如CDI、EDC HCl)存在下、在溶劑(例如DMF、CH₃CN、THF、THF/水)中、在鹼(例如三乙胺、N-甲基嗎啉、Huenig鹼、NaOH、Na₂CO₃)存在下。

本發明之標的物亦係如本文中所述之式(I)化合物，其用作治療活性物質。

同樣地，本發明之標的物係包含如本文中所述之式(I)化合物及治療惰性載劑之醫藥組合物。

本發明之標的物係如本文中所述之式(I)化合物之用途，其用於治療或預防腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、呼吸系統病況、血管及心血管病況、纖維化疾病、癌症、眼病況、代謝病況、膽汁鬱積及其他形式之慢性瘙癢症及急性及慢性器官移植排斥。

腎病況包括(但不限於)具有及無蛋白尿之急性腎損傷及慢性腎病，包括晚期腎病(ESRD)。更詳細地，此包括降低之肌酸酐清除率及降低之腎小球濾過率、微-白蛋白尿、白蛋白尿及蛋白尿、網狀腎小球系膜基質擴增且具有或無顯著細胞過多之腎小球硬化(特定而言糖尿病性腎病變及澱粉樣變性)、腎小球毛細血管之局灶血栓形成(特定而言血栓微血管病)、整體纖維蛋白樣壞死、局部缺血性病灶、惡性腎硬化(例如局部缺血性收縮、降低之腎血液流動及及腎動脈病)、如腎小球腎炎實體中之毛細血管內(內皮及腎小球系膜)及/或毛細血管

外細胞(新月體)腫脹及增殖、局灶節段性腎小球硬化症、IgA腎病變、血管炎/全身性疾病以及急性及慢性腎移植排斥。

肝病況包括(但不限於)肝硬化、肝充血、膽汁鬱積性膽病，包括搔癢症、非酒精性脂肪肝炎及急性及慢性肝移植排斥。

發炎病況包括(但不限於)關節炎、骨關節炎、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、發炎性腸病、異常排空性障礙及諸如此類，以及發炎性氣道疾病(例如特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)或慢性支氣管氣喘)。

其他呼吸系統病況包括(但不限於)不同病源學之其他彌漫性實質肺病，包括醫源性藥物誘導之纖維化、職業及/或環境誘導之纖維化、全身性疾病及血管炎、肉芽腫疾病(結節病、過敏性肺炎)、膠原血管疾病、肺泡蛋白沈積症、朗格漢斯細胞肉芽腫病(Langerhans cell granulomatosis)、淋巴管平滑肌增多症、遺傳疾病(Hermansky-Pudlak症候群、結節性硬化症、神經纖維瘤病、代謝儲存病症、家族間質性肺病)、輻射誘導之纖維化、矽肺、石棉誘導之肺纖維化或急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。

神經系統病況包括(但不限於)神經病性疼痛、精神分裂症、神經-發炎(例如星形膠質細胞增生)、周邊及/或自主(糖尿病性)神經病變及諸如此類。

血管病況包括(但不限於)動脈粥樣硬化、血栓血管疾病以及血栓微血管病、增殖性動脈病(例如由黏蛋白細胞外基質圍繞之腫脹肌內膜細胞及結節增厚)、動脈粥樣硬化、降低之血管順從性(例如僵硬、降低之心室順從性及降低之血管順從性)、內皮功能障礙及諸如此類。

心血管病況包括(但不限於)急性冠狀症候群、冠狀心臟病、心肌梗塞、動脈及肺高血壓、心律不整(例如心房原纖維化)、中風及其他s

血管損害。

纖維化疾病包括(但不限於)心肌及血管纖維化、腎纖維化、肝纖維化、肺纖維化、皮膚纖維化、硬皮症及被囊性腹膜炎。

在特定實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及酯可用於治療或預防器官或皮膚纖維化。

在另一實施例中，纖維化疾病係腎小管-間質纖維化或腎小球硬化。

在另一實施例中，纖維化疾病係非酒精性肝脂肪變性、肝纖維化或肝硬化。

在另一實施例中，纖維化疾病係特發性肺纖維化。

癌症及癌症轉移包括(但不限於)乳癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、間皮瘤、膠質瘤、肝癌、胃腸癌及其進展及轉移性侵犯。

眼部病況包括(但不限於)增殖性及非增殖性(糖尿病性)視網膜病變、乾型及濕型年齡相關性黃斑變性(AMD)、黃斑水腫、中心動脈/靜脈閉塞、創傷性損傷、青光眼及諸如此類。

代謝病況包括(但不限於)肥胖症及糖尿病。

在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及酯可用於治療或預防膽汁鬱積或非膽汁鬱積性慢性瘙癢症。

本發明亦係關於如本文中所述之式(I)化合物之用途，其用於治療或預防腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、纖維化疾病及急性及慢性器官移植排斥。

本發明亦係關於如本文中所述之式(I)化合物之用途，其用於治療或預防腎病況、肝病況及纖維化疾病。

本發明之特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其用於治療或預防腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、纖維化疾病及急性及慢性器官移植排斥。

本發明之特定實施例係如本文中所述之式(I)化合物，其用於治療或預防腎病況、肝病況及纖維化疾病。

本發明亦係關於如本文中所述之式(I)化合物之用途，其用於製備用於治療或預防腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、纖維化疾病及急性及慢性器官移植排斥之藥劑。

本發明亦係關於如本文中所述之式(I)化合物之用途，其用於製備用於治療或預防腎病況、肝病況及纖維化疾病之藥劑。

本發明之標的物亦係治療或預防腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、纖維化疾病及急性及慢性器官移植排斥之方法，該方法包含投與有效量之如本文中所述之式(I)化合物。

本發明之標的物亦係治療或預防腎病況、肝病況及纖維化疾病之方法，該方法包含投與有效量之如本文中所述之式(I)化合物。

在特定實施例中，腎病況係選自由以下組成之群：急性腎損傷、慢性腎病、糖尿病性腎病變、急性腎移植排斥及慢性同種異體移植腎病變。

在另一特定實施例中，腎病況係急性腎損傷。

在另一特定實施例中，腎病況係慢性腎病。

在又一特定實施例中，腎病況係糖尿病性腎病變。

在另一特定實施例中，腎病況係急性腎移植排斥。

在另一特定實施例中，腎病況係慢性同種異體移植腎病變。

在特定實施例中，肝病況係急性及慢性肝移植排斥。

在特定實施例中，發炎病況係關節炎。

在特定實施例中，神經系統病況係神經病性疼痛。

在另一實施例中，纖維化疾病係被囊性腹膜炎。

在另一實施例中，纖維化疾病係特發性肺纖維化。

在另一實施例中，纖維化疾病係非酒精性肝脂肪變性、肝纖維s

化或肝硬化。

本發明之實施例亦係如本文中所述之式(I)化合物，其係根據所述方法中之任一者製造。

分析程序

具有及無His標記之人類全長奧特他新(ATX)之產生：

奧特他新(ATX - ENPP2)選殖： cDNA係自市售人類造血細胞總RNA製備且在重疊PCR中用作模板以生成具有或無3'-6xHis標記之全長人類ENPP2 ORF。將該等全長插入物選殖至pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen)載體中。驗證若干單一純系之DNA序列。使用來自正確全長純系之DNA以轉染Hek293細胞用於蛋白質表現之驗證。經編碼ENPP2之序列與Swissprot條目Q13822一致，其中具有或無額外C末端6xHis標記。

ATX發酵： 在20 L控制攪拌罐生物反應器(Sartorius)中藉由大規模瞬時轉染產生重組蛋白。在細胞生長及轉染期間，將溫度、攪拌器速度、pH及溶解氧濃度分別維持於37°C、120 rpm、7.1及30% DO下。在FreeStyle 293培養基(Invitrogen)中之懸浮液中培養FreeStyle 293-F細胞(Invitrogen)並使用X-tremeGENE Ro-1539 (商業產品，Roche Diagnostics)作為複合試劑以 $1-1.5 \times 10^6$ 個細胞/mL經上述質體DNA轉染。向細胞餵入濃縮營養溶液(J Immunol 方法s 194 (1996), 19, 1-199 (第193頁))並在轉染後72 h由丁酸鈉(2 mM)誘導並在轉染後96 h收穫。藉由西方墨點、酶分析及/或分析型IMAC層析分析表現。在穿流熱交換器中將細胞懸浮液冷卻至4°C後，藉由經由Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno)及Sartopore 2 XLG (Sartorius)過濾器單元過濾實施上清液之細胞分離及無菌過濾。在純化之前將上清液儲存於4°C下。

ATX純化： 藉由添加Brij 35至0.02%之最終濃度並藉由使用1 M HCl調節pH至7.0控制20升培養上清液用於超濾。隨後，將上清液首



先經由0.2 μm Ultran-Pilot開放通道PES過濾器(Whatman)微過濾且其後經由具有30 kDa MWCO之Ultran-Pilot絲網通道PES過濾器(Whatman)濃縮至1升。在IMAC層析之前，添加 NiSO_4 至1 mM之最終濃度。隨後將清潔上清液施加至先前於pH 7.0之50 mM Na_2HPO_4 、0.5 M NaCl、10%甘油、0.3% CHAPS、0.02% NaN_3 中平衡之HisTrap管柱(GE Healthcare)。將管柱分別用含有20 mM、40 mM及50 mM咪唑之相同緩衝液逐步洗滌。隨後以15管柱體積使用至0.5 M咪唑之線性梯度溶析蛋白質。使用配備有30 kDa PES過濾膜之Amicon單元彙集並濃縮含有ATX之部分。藉由pH 8.5之20 mM二羥乙甘胺酸、0.15 M NaCl、10%甘油、0.3% CHAPS、0.02% NaN_3 中之Superdex S-200製備級(XK 26/100) (GE Healthcare)上之粒徑篩析層析進一步純化蛋白質。純化後之蛋白質之最終產率係5-10 mg ATX/升培養上清液。將蛋白質儲存於 -80°C 下。

人類ATX酶抑制分析

藉由螢光淬滅分析使用特異性標記之受質類似物(MR121受質)量測ATX抑制。為獲得此MR121受質，將BOC及TBS保護之6-胺基-己酸(R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-乙氧基)-丙醯基胺基]-乙氧基}-羥基-磷醯基氧基)-2-羥基-丙基酯(Ferguson等人，Org Lett 2006, 8 (10), 2023)在乙醇胺側之游離胺上用MR121螢光團(CAS 185308-24-1, 1-(3-羧基丙基)-11-乙基-1,2,3,4,8,9,10,11-八氫-二吡啶并[3,2-b:2',3'-i]吩噁嗪-13-鎘)標記且隨後在去保護後，隨後在胺基己酸側上用色胺酸標記。

分析工作溶液係如下製備：

分析緩衝液(50 mM Tris-HCl、140 mM NaCl、5 mM KCl、1 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 、0.01% Triton-X-100，pH 8.0；

ATX溶液：ATX (人類His標記)之原液(1.08 mg/mL，於pH 8.5之₅

20mM二羥乙甘胺酸、0.15 M NaCl、10%甘油、0.3% CHAPS、0.02% NaN₃中)，於分析緩衝液中稀釋至1.4 - 2.5×最終濃度；

MR121受質溶液：MR121受質原液(DMSO中之800 μM MR121受質)，於分析緩衝液中稀釋至2- 5×最終濃度。

在384孔試樣板(Corning Costar編號3655)中獲得測試化合物(10 mM儲存液，於DMSO中，8 μL)並用8 μL DMSO稀釋。藉由將8 μL化合物溶液轉移至下一行直至O行製備逐行連續稀釋物。將化合物及對照溶液混合五次並將2 μL轉移至384孔分析板(Corning Costar編號3702)。隨後，添加15 μL 41.7 nM ATX溶液(30 nM最終濃度)，混合五次且隨後於30°C下培育15分鐘。添加10 μL MR121受質溶液(1 μM最終濃度)，混合30次且隨後於30°C下培育15分鐘。隨後每2分鐘量測螢光持續1小時(Perkin Elmer板：視覺多模式讀取器)；光強度：2.5%；實驗時間：1.4 sec，過濾器：Fluo_630/690 nm)且根據該等讀數計算IC₅₀值。

下文給出本發明之實例針對ATX之抑制活性(IC₅₀)。

實例	IC50 (μM)
1	0.158
2	2.01
3	0.018
4	0.007
5	0.002
6	0.004
7	0.07
8	0.06
9	0.006
10	0.018
11	0.015
12	0.067
13	0.017
14	0.014
15	0.011

實例	IC50 (μM)
16	0.012
17	0.010
18	0.013
19	0.151
20	0.006
21	0.017
22	0.018
23	0.050
24	0.009
25	0.007
26	0.016
27	0.052
28	0.076
29	0.038

實例	IC50 (μM)
30	0.041
31	0.022
32	0.030
33	0.094
34	0.007
35	0.013
36	0.006
37	0.009
38	0.021
39	0.014
40	0.017
41	0.006
42	0.007
43	0.056

如本文中所述之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽或其酯具有介於0.00001 μM 與1000 μM 之間之 IC_{50} 值，特定化合物具有介於0.0005 μM 與500 μM 之間之 IC_{50} 值，其他特定化合物具有介於0.0005 μM 與50 μM 之間之 IC_{50} 值，更特定化合物具有介於0.0005 μM 與5 μM 之間之 IC_{50} 值。該等結果藉由使用上述酶分析獲得。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可用作藥劑(例如，呈醫藥製劑形式)。該等醫藥製劑可以(例如)經口(例如，以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式)、經鼻(例如，以鼻腔噴霧劑形式)、經直腸(例如，以栓劑形式)或局部經眼(例如，以溶液、軟膏、凝膠或水溶性聚合插入物形式)方式投與體內。然而，該投與亦可以非經腸(例如經肌內、經靜脈內或經眼內(例如，以無菌注射溶液形式)實現。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可經醫藥惰性之無機或有機佐劑處理用於產生錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠膠囊、注射溶液或局部調配物。可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽，例如，用於錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之佐劑。

軟明膠膠囊之適宜佐劑係(例如)植物油、石蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

用於產生溶液及糖漿之適宜佐劑係例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

用於注射溶液之適宜佐劑係例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

用於栓劑之適宜佐劑係例如天然油或硬化油、石蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等。

用於局部眼用調配物之適宜佐劑係例如環糊精、甘露醇或業內已知之許多其他載劑及賦形劑。

此外，該等醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、黏度增強物質、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他有治療價值之物質。

劑量可在寬範圍內變化且當然應適於各特定情形之個體需要。一般而言，在經口投與情形下，約0.1 mg至20 mg/kg體重、較佳約0.5 mg至4 mg/kg體重(例如約300 mg/人)之每日劑量較佳分成1至3劑，其可由例如相同量組成，如適當。在局部投與情形下，調配物可含有0.001重量%至15重量%之藥劑，且所需劑量可介於0.1 mg與25 mg之間，可藉由每天或每週單一劑量或藉由每天多個劑量(2至4)或藉由每週多個劑量投與。然而，應清楚，當顯示需要時，可超出本文中給出之上限或下限。

本發明係藉由實例闡釋於下文，該等實例並無限制特性。

在製備實例係以鏡像異構物混合物獲得之情形下，可藉由本文所述方法或藉由熟習此項技術者已知之方法(例如對掌性層析或結晶)獲得純鏡像異構物。

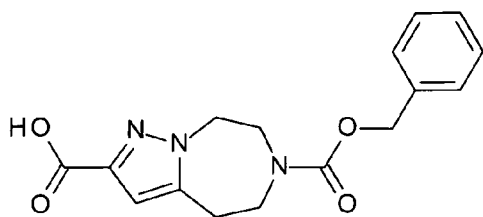
中間體

縮寫

aq. = 水性；CAS =化學文摘登記號；e.r. = 鏡像異構物比率；HPLC =高效液相層析；MS =質譜；NMR =核磁共振光譜；sat. = 飽和；rt = 室溫。其他縮寫(例如化學試劑或溶劑之縮寫)已為彼等熟習此項技術者已知。

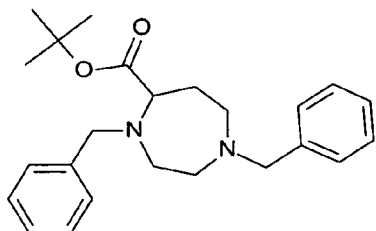
中間體1：

6-苯基甲氧基羰基-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮吡-2-甲酸



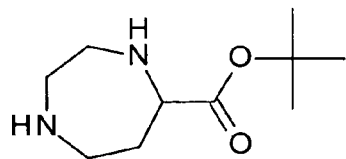
(4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮吡-2,6-二甲酸6-O-苄基酯2-O-乙基酯，CAS：1080027-19-5；於下文所述步驟1 - 7中合成)已於 Gerlach等人, PCT Int. Appl. (2008), WO 2008135526 A1中提及並類似於 Venkatesan M. A.等人, J. Med. Chem. 2006, 49, 4623合成。

步驟1：1,4-二苄基-1,4-二氮雜環庚烷-5-甲酸第三丁基酯



在 20 mL 圓底燒瓶中，將第三丁基-2,4-二溴丁酸酯 (500 mg, [CAS：77629-96-0])、N,N'-二苄基乙二胺 (372 mg, [CAS：140-28-3]) 及三乙胺 (460 mg) 溶解於二氯甲烷 (20 mL) 中以產生無色溶液。將混合物加熱至 40°C 並持續 15 小時。將反應混合物倒入冰/水中並用飽和 NaHCO₃ 溶液鹼化。隨後將水相用二氯甲烷萃取兩次。將合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將溶劑蒸發至乾燥。藉由急驟層析 (矽膠，庚烷中之乙酸乙酯之梯度) 純化粗物質，以產生淺褐色油狀標題化合物 (232 mg, 35%)。MS (EI): 380.0 [M⁺]。

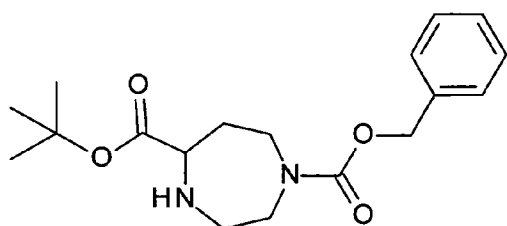
步驟2：1,4-二氮雜環庚烷-5-甲酸第三丁基酯



將 1,4-二苄基-1,4-二氮雜環庚烷-5-甲酸第三丁基酯 (3.40 g) 溶解於乙醇 (50 mL) 中，以產生淺褐色溶液。添加活性碳載鈣 (800 mg, 10%_S)

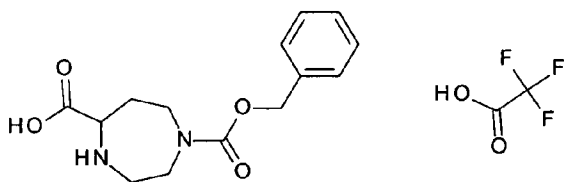
Pd)並於室溫下引入氫氣氛。將混合物在氫下於5巴下攪拌9小時。經矽藻土快速過濾器(Across Organics)過濾反應混合物並將溶劑蒸發至乾燥，以產生淺褐色油狀標題化合物(1.40 g, 77 %)。MS (m/e): 201.7 [M+H]⁺。

步驟3：1,4-二氮雜環庚烷-1,5-二甲酸1-O-苄基酯5-O-第三丁基酯



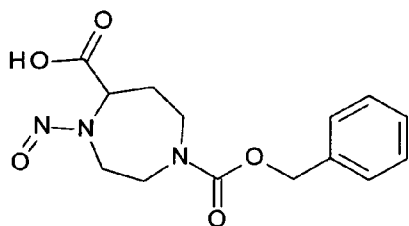
於室溫下在氫氣氛下將1,4-二氮雜環庚烷-5-甲酸第三丁基酯(1.055 g)溶解於二氯甲烷(20 mL)中以產生淺褐色溶液。將混合物冷卻至0°C並經10分鐘之時段逐滴添加二碳酸二苄基酯(1.51 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。將反應混合物於0°C下攪拌30分鐘且隨後升溫至rt並保持1.5小時。將混合物直接蒸發至乾燥並藉由急驟層析(矽膠，二氯甲烷中之甲醇之梯度)純化殘餘物，以產生淺褐色油狀標題化合物(960 mg, 52 %)。MS (m/e): 335.6 [M+H]⁺。

步驟4：1-苄基甲氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-5-甲酸2,2,2-三氟乙酸酯



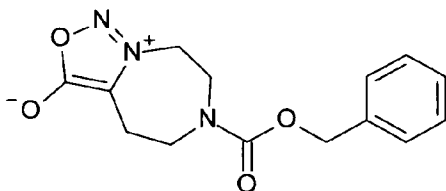
於室溫下在氫氣氛下將1,4-二氮雜環庚烷-1,5-二甲酸1-O-苄基酯5-O-第三丁基酯(9.0 g)溶解於二氯甲烷(90 mL)中。隨後經15分鐘之時段逐滴添加2,2,2-三氟乙酸(30.7 g, 20.70 mL)。將混合物於室溫下攪拌8小時。直接蒸發溶劑並將殘餘物於高真空下乾燥，以產生粗製淺褐色油狀標題化合物(11 g, 100 %, 純度95 %)。MS (m/e): 279.6 [M-TFA+H]⁺。

步驟5：4-亞硝基-1-苄基甲氧基羰基-1,4-二氮雜環庚烷-5-甲酸



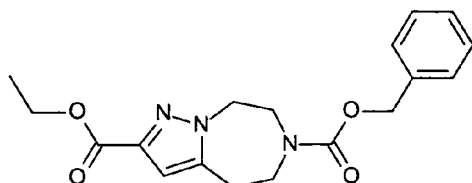
於室溫下將1-(苄基氧基羰基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-甲酸2,2,2-三氟乙酸(1.448 g)溶解於水(11.0 mL)及四氫呋喃(4.0 mL)中。隨後，經5分鐘之時段逐滴添加鹽酸(37%，337 μ L)。將淺褐色溶液冷卻至0 $^{\circ}$ C並添加亞硝酸鈉(251 mg)。將混合物升溫至室溫並繼續攪拌1小時。將反應混合物倒入冰/水中。隨後將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物於高真空下乾燥，以產生粗製淺褐色油狀標題化合物(966 mg，97%，純度80%)。MS (m/e): 308.5 [M+H]⁺。

步驟6：6-苄基甲氧基羰基-4,5,7,8-四氫氧雜二唑并[3,4-d][1,4]二氮吡-9-鎂-3-醇鹽



於室溫下在氬氣氛下將1-(苄基氧基羰基)-4-亞硝基-1,4-二氮雜環庚烷-5-甲酸(936 mg)溶解於乙腈(15 mL)中。將混合物冷卻至0 $^{\circ}$ C並經10分鐘之時段逐滴添加三氟乙酸酐(768 mg)。將混合物升溫至室溫並繼續攪拌3小時。隨後，添加碳酸鉀(505 mg)並將混合物攪拌30分鐘。將反應混合物倒入冰/水中。隨後將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由急驟層析(矽膠，庚烷中之乙酸乙酯之梯度)純化粗物質，以產生淺黃色膠狀標題化合物(300 mg，39%)。MS (m/e): 290.5 [M+H]⁺。

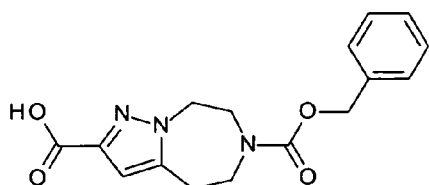
**步驟7：4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-2,6-二甲酸6-O-苄基酯
2-O-乙基酯**



於室溫下在氫氣氛下向6-(苄基氧基羰基)-5,6,7,8-四氫-4H-[1,2,3]氧雜二吡啶并[3,4-d][1,4]二氮呋-9-鎗-3-醇鹽(186 mg)於氯苯(4.0 mL)中之溶液中添加丙酸乙基酯(284 mg)。將混合物於150°C下在微波中加熱2小時。將反應混合物直接蒸發至乾燥。藉由急驟層析(矽膠，庚烷中之乙酸乙酯之梯度)純化粗物質，以產生淺黃色膠狀標題化合物(131 mg, 53%)。MS (m/e): 344.5 [M+H]⁺。

藉由急驟層析(矽膠，庚烷中之乙酸乙酯之梯度)分離出淺黃色膠狀區域異構物4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-3,6-二甲酸6-O-苄基酯3-O-乙基酯(36 mg, 16%)。MS (m/e): 344.5 [M+H]⁺。

步驟8：6-苄基甲氧基羰基-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-甲酸

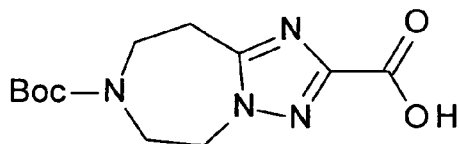


經10分鐘之時段於室溫下向7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-2,6(5H)-二甲酸6-苄基酯2-乙基酯(1.78 g)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中逐滴添加1M氫氧化鋰溶液(9.33 mL)。將混合物於室溫下攪拌18小時。將反應混合物倒入冰/水中並用HCl (2M)溶液酸化至pH=1。隨後將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物於高真空下乾燥，以產生黃

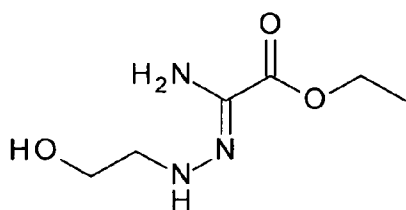
色固體狀標題化合物(1.64 g, 95%)。MS (m/e): 316.5 [M+H]⁺。

中間體2：

4,5,7,8-四氫-1,3,3a,6-四氮雜-萸-2,6-二甲酸6-第三丁基酯

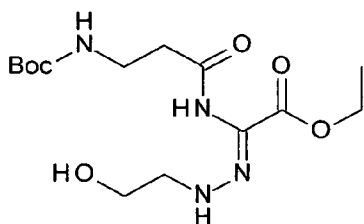


步驟1：(2Z)-2-胺基-2-(2-羥基乙基亞肼基)乙酸乙酯



於0°C下向胺基-硫酮基(thioxo)-乙酸乙基酯(5.0 g)於乙醇(160 mL)中之溶液中添加2-肼基-乙醇並將反應混合物於25°C下攪拌2h。隨後在真空中移除揮發性組份，以得到黃色黏性固體狀標題化合物(6.58 g)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: 175.8 [M+H]⁺。

步驟2：(2Z)-2-[3-(第三丁氧基羰基胺基)丙醯基胺基]-2-(2-羥基乙基亞肼基)乙酸乙酯

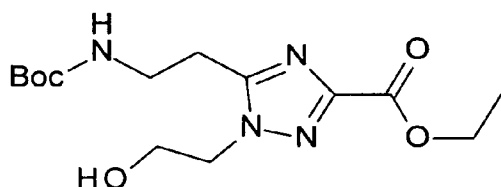


於-10°C下在氮氣氛下向3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸(7.73 g)於THF (100 mL)中之溶液中添加三乙胺(6.78 mL)及氯甲酸乙酯(4.64 mL)並將反應混合物於-10°C下攪拌0.5h。過濾反應混合物並隨後將濾液添加至(2Z)-2-胺基-2-(2-羥基乙基亞肼基)乙酸乙酯(6.57g)之溶液中並將混合物於25°C下攪拌16h。在真空中蒸發溶劑並將殘餘物分配在

5

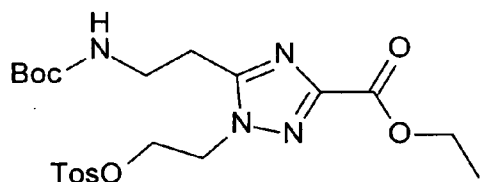
乙酸乙酯(150 mL)與水(100 mL)之間。分離有機層，並將水層用乙酸乙酯(2×100ml)重新萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由在正常矽膠上管柱層析(20-40%EtOAc/己烷)純化粗物質，以得到黃色黏性固體狀(3-第三丁氧基羰基胺基-丙醯基胺基)-[(2-羥基-乙基)-亞肼基]-乙酸乙基酯(5.81 g)。LC-MS: 346.9 [M+H]⁺。

步驟3：5-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基]-1-(2-羥基乙基)-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯



將(2Z)-2-[3-(第三丁氧基羰基胺基)丙醯基胺基]-2-(2-羥基乙基亞肼基)乙酸乙酯(5.8 g)於n-BuOH (400 mL)中之溶液回流18h。在真空中移除溶劑並藉由在正常矽膠上管柱層析使用(0-4%MeOH/DCM作為溶析劑)純化殘餘物，以得到5-(2-第三丁氧基羰基-胺基-乙基)-1-(2-羥基-乙基)-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸乙基酯與相應正丁基酯(4.22 g，不純)之黃色黏性固體狀混合物。LC-MS: 329.2及356.9 [M+H]⁺。

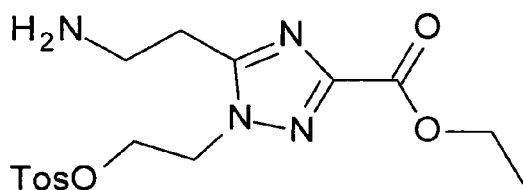
步驟4：5-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙基)-1-[2-(甲苯-4-磺醯基氧基)-乙基]-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸乙酯



於0°C下向5-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙基)-1-(2-羥基-乙基)-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸乙基酯(4.2 g)於DCM (100 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.70 mL)及對甲苯磺醯氯(2.92 g)並將反應混合物於25°C下攪拌16h。將反應混合物用DCM (50 mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液

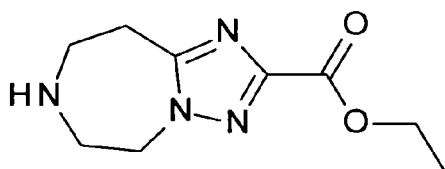
(100 mL)洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由在正常矽膠上管柱層析(10-30%EtOAc/己烷作為溶析劑)純化殘餘物，以得到作為乙基酯與相應丁基酯(1.98 g)之混合物之黃色黏性固體狀標題化合物。LC-MS: 482.9及511.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟5：5-(2-胺基-乙基)-1-(2-羥基-乙基)-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸乙酯



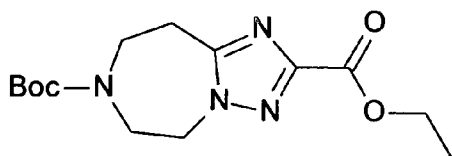
向5-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙基)-1-[2-(甲苯-4-磺醯基氧基)-乙基]-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸乙酯(5.17 g)於DCM (100mL)中之溶液中添加二噁烷(40 mL)中之4N HCl並將反應混合物於25°C下攪拌2h。隨後在真空中移除揮發性組份，以得到作為乙基酯與相應丁基酯鹽酸鹽之混合物之褐色黏性固體狀標題化合物(4.42 g，粗製)。LC-MS: 383.1及410.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟6：5,6,7,8-四氫-4H-1,3,3a,6-四氮雜-莖-2-甲酸乙酯



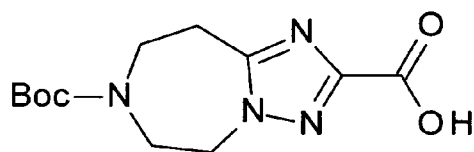
於0°C下向5-(2-胺基-乙基)-1-(2-羥基-乙基)-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸乙酯(4.4 g，粗製)於THF (200 mL)中之懸浮液中逐滴添加三乙胺(4.44 mL)並將反應混合物於60°C下攪拌18h。在真空中移除揮發物，以得到作為乙基酯與相應丁基酯以及其他雜質之混合物之褐色黏性固體狀標題化合物(2.23 g，粗製)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: 211.3及239.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟7：4,5,7,8-四氫-1,3,3a,6-四氮雜-莖-2,6-二甲酸6-第三丁基酯2-乙基酯



向5,6,7,8-四氫-4H-1,3,3a,6-四氮雜-莖-2-甲酸乙酯(2.2 g)於THF (100 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(2.21 mL)及碳酸二-第三丁基酯(3.6 mL)，並將反應混合物於25°C下攪拌2h。在真空中移除溶劑，並藉由在正常矽膠上管柱層析(0-5%MeOH/DCM作為溶析劑)純化殘餘物，以得到作為乙基酯與相應丁基酯之混合物之黃色黏性固體狀標題化合物(1.2 g，53.3%，來自5-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙基)-1-[2-(甲苯-4-磺醯基氧基)-乙基]-1H-[1,2,4] 三唑-3-甲酸乙酯，於步驟4中獲得)。LC-MS: 311.2及339.1 [M+H]⁺。

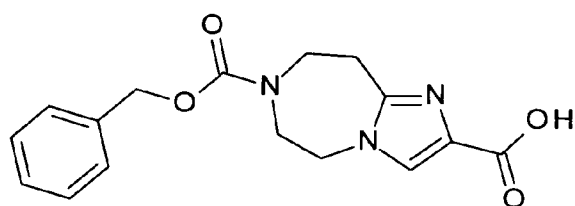
步驟8：4,5,7,8-四氫-1,3,3a,6-四氮雜-莖-2,6-二甲酸6-第三丁基酯



於25°C下向4,5,7,8-四氫-1,3,3a,6-四氮雜-莖-2,6-二甲酸6-第三丁基酯2-乙基酯(1.2 g)於THF (16 mL)中之溶液中添加LiOH H₂O (324 mg)於水(4 mL)中之溶液，並將反應混合物於25°C下攪拌1h。在真空中移除溶劑並將殘餘物溶解於水(30 mL)中並用乙酸乙酯洗滌。將水層用飽和檸檬酸水溶液酸化並用DCM (3×75 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC純化殘餘物，以得到米色固體狀標題化合物(228 mg, 21%)。LC-MS: 283.3 [M+H]⁺。

中間體3：

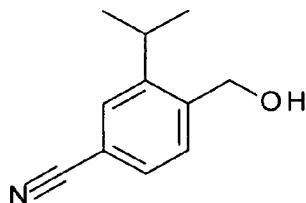
5,6,8,9-四氫-咪唑并[1,2-a][1,4]二氮呋-2,7-二甲酸7-苄基酯：



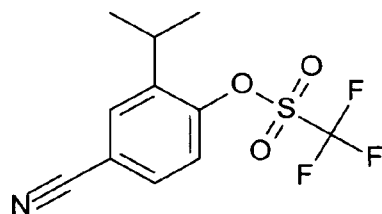
將根據Gerlach等人於PCT Int. Appl. (2008), WO 2008135526 A1 中所述之程序製得之2-甲醯基-5,6,8,9-四氫-咪唑并[1,2-a][1,4]二氮吡-7-甲酸苄基酯(500 mg)溶解於丙酮(15 mL)及水(15 mL)中。隨後，添加胺基磺酸(292 mg)及NaClO₂ (211 mg)，並將反應混合物於25°C下攪拌3h。在真空中移除丙酮，並將水層用DCM (3×50 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗物質與Et₂O一起研磨以提供米色固體，將其乾燥以產生5,6,8,9-四氫-咪唑并[1,2-a][1,4]二氮吡-2,7-二甲酸7-苄基酯(6) (425 mg, 81%)。LC-MS: 316.0 [M+H]⁺。

中間體4：

4-(羥基甲基)-3-異丙基-苄腈



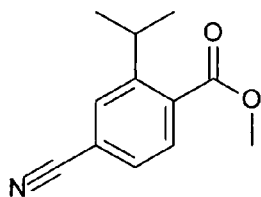
步驟1：三氟甲磺酸4-氰基-2-異丙基苯基酯



於0°C下向吡啶(915 μl)於二氯甲烷(70 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸酐(1.75 mL)。將白色懸浮液於0°C下攪拌10 min。逐滴添加4-羥基-3-異丙基苄腈(CAS : 1.52 g)於二氯甲烷(40 ml)中之溶液。移除

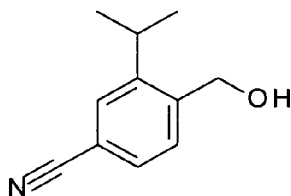
冰浴並於rt下攪拌深褐色澄清溶液。t = 75 min時之TLC顯示反應完全。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用水及鹽水洗滌。將水層用二氯甲烷反萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。藉由急驟層析(100 g, SiO₂；梯度庚烷 / 二氯甲烷9 : 1至庚烷 / 二氯甲烷4 : 6)純化殘餘物，以得到標題化合物(2.63 g, 95%)。黃色液體；MS: 292.1 [M-H]⁻。

步驟2：4-氰基-2-異丙基苯甲酸甲酯



向高壓釜中添加三氟甲磺酸4-氰基-2-異丙基苯基酯(2.30 g)並添加甲醇(46 mL)。將高壓釜設定於氬下且隨後添加三乙胺(2.73 mL)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(320 mg)。藉由重複(3次)抽真空引入CO氣氛並引入10巴CO。隨後將壓力增加至50巴並將高壓釜於110°C下保持20 hr。將反應混合物冷卻至rt並在真空中蒸發紅色溶液。經100 g SiO₂管柱(溶劑為二氯甲烷 / 庚烷1 : 1)過濾殘餘物，從而得到標題化合物(1.23 g, 77%)。淺黃色油狀物，MS : 218.5 (M+H)⁺。

步驟3：4-(羥基甲基)-3-異丙基-苄腈

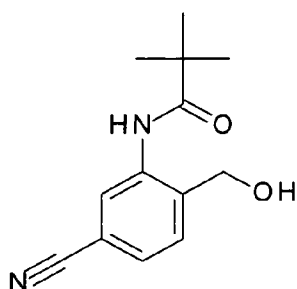


向4-氰基-2-異丙基苯甲酸甲酯(1.227 g)於四氫呋喃(15 mL)中之澄清淺黃色溶液中添加硼氫化鋰(2M，於THF中，9.06 mL)。加熱回流反應混合物。t = 1 h時之TLC (二氯甲烷 / 庚烷4 : 1)顯示反應完全。將反應冷卻至室溫並添加5 mL MeOH。30min後，將反應物用乙

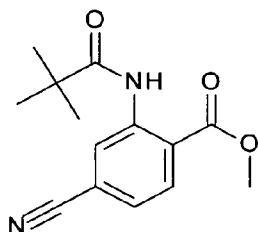
酸乙酯稀釋並用水及鹽水萃取。將水層用乙酸乙酯反萃取。將合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。實施層析(100 g, SiO₂；梯度二氯甲烷至二氯甲烷 / 甲醇 + 0.25 % NH₄OH水溶液19 : 1)，從而得到標題化合物(802 mg, 76 %)。淺黃色油狀物，MS: 176.2 [M+H]⁺。

中間體5：

N-[5-氰基-2-(羥基甲基)苯基]-2,2-二甲基-丙醯胺

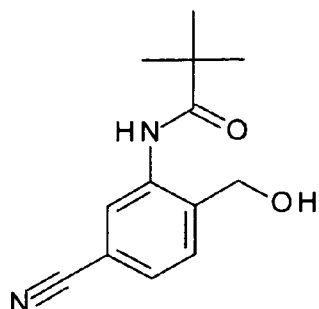


步驟1：4-氰基-2-新戊醯胺基苯甲酸甲酯



於0℃下向2-胺基-4-氰基苯甲酸甲酯(CAS：159847-83-3；776 mg)於吡啶(6 mL)中之澄清紅色溶液中逐滴添加新戊醯氯(650 μl)。固體沈澱。t = 2 h時之MS顯示反應完全。將反應混合物用1M HCl水溶液稀釋並用乙酸乙酯/ 2-甲基四氫呋喃萃取2次。將合併之有機層用水、50% Na₂CO₃溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中，以得到標題化合物(819 mg，白色固體)。蒸發母液並用tBME處理殘餘物，以得到另一批標題化合物(148 mg，白色固體)。合併產物，以得到標題化合物(967 mg, 84%)。白色固體。MS: 261.1 [M-H]⁻。

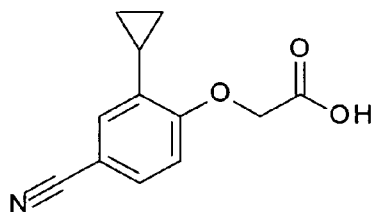
步驟2：N-[5-氰基-2-(羥基甲基)苯基]-2,2-二甲基-丙醯胺



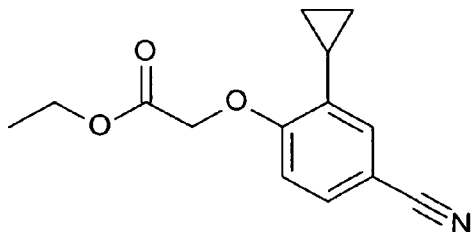
在氫下向4-氰基-2-新戊醯胺基苯甲酸甲酯(335 mg)於四氫呋喃(6.0 mL)中之白色懸浮液中添加氯化鈣(286 mg)於乙醇(6.0 mL)中之溶液。經20分鐘之時段分3批添加硼氫化鈉(195 mg)。t = 4 h時之TLC顯示反應完全。將反應混合物倒入冰/水及飽和 NH_4Cl 溶液中。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。實施層析(50 g, SiO_2 , 梯度二氯甲烷至二氯甲烷/ 甲醇 9:1)，從而得到標題化合物(257 mg, 86 %)。白色固體，MS: 233.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體6：

2-(4-氰基-2-環丙基苯氧基)乙酸



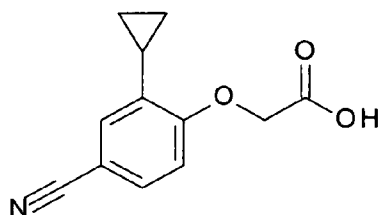
步驟1：2-(4-氰基-2-環丙基苯氧基)乙酸乙酯



於rt下在氫氣氛下將3-環丙基-4-羥基苄腈(140 mg)溶解於丙酮(5 mL)中。向混合物中連續添加碳酸鉀(122 mg)及2-溴乙酸乙酯(97

μL)。將反應混合物加熱回流3小時且隨後冷卻至rt。蒸發溶劑並將殘餘物倒入鹽水及乙酸乙酯中並分離各層。將水層用額外乙酸乙酯萃取兩次。合併有機層，用鹽水洗滌一次，經Na₂SO₄乾燥，過濾，蒸發並於高真空下乾燥，以產生黃色黏稠油狀粗製產物，其未經進一步純化即使用(210 mg, 88 %)。

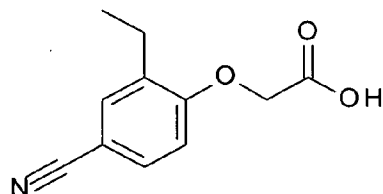
步驟2：2-(4-氰基-2-環丙基苯氧基)乙酸



於室溫下經5分鐘之時段向2-(4-氰基-2-環丙基苯氧基)乙酸乙酯(200 mg)於THF (4.0 ml)中之溶液中逐滴添加1M氫氧化鋰溶液(1.47 mL)。將混合物於室溫下攪拌5小時。將反應混合物倒入冰/水中並用HCl 2M溶液酸化至pH=1。隨後將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物於高真空下乾燥，以產生黃色固體狀標題化合物(170 mg, 96 %)。MS (m/e): 216.1 [M-H]⁻。

中間體7：

2-(4-氰基-2-乙基苯氧基)乙酸

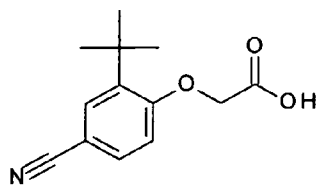


此物質係類似於中間體6自3-乙基-4-羥基苄腈(CAS：4997-55-1)製得

中間體8：

2-(2-第三丁基-4-氰基苯氧基)乙酸

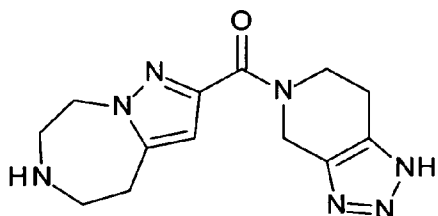
S



此物質係類似於中間體7自3-第三丁基-4-羥基苜腈(CAS：4910-04-7)製得

中間體9：

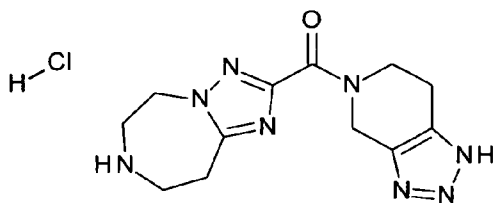
5,6,7,8-四氫-4*H*-吡啶并[1,5-*d*][1,4]二氮呷-2-基(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-*c*]吡啶-5-基)甲酮



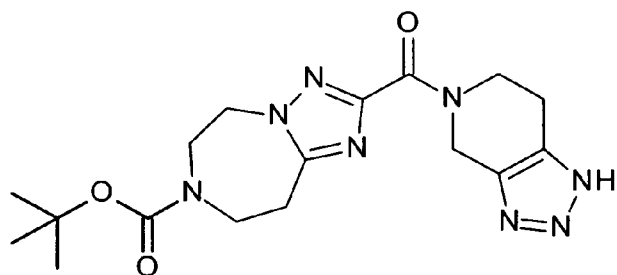
中間體9之合成闡述於實例3之步驟1中。

中間體10：

1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-*c*]吡啶-5-基(6,7,8,9-四氫-5*H*-[1,2,4]三唑并[1,5-*d*][1,4]二氮呷-2-基)甲酮鹽酸鹽

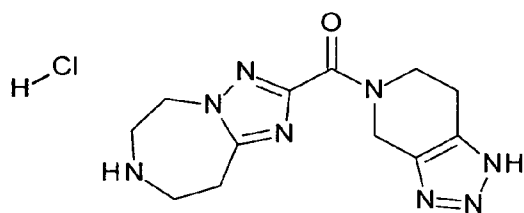


步驟1：2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-*c*]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*d*][1,4]二氮呷-7-甲酸第三丁基酯



在 20 mL 圓底燒瓶中，合併 7-(第三丁氧基羰基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-甲酸(中間體 9, 450 mg)及 4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(207 mg)與 DMF (12.9 mL)，以產生白色懸浮液。於室溫下經 2 分鐘之時段逐滴添加 N-乙基二異丙基胺 (587 mg)。隨後，添加 HATU (638 mg) 並將反應混合物於 rt 下攪拌 15 h。將混合物倒入冰/水中並將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸發。用甲苯再次蒸發殘餘物。藉由急驟層析(矽膠，20 g，0%至 10% CH₂Cl₂中之 MeOH)純化粗物質，以產生白色發泡體(310 mg)。MS: 389.3 [M+H]⁺。

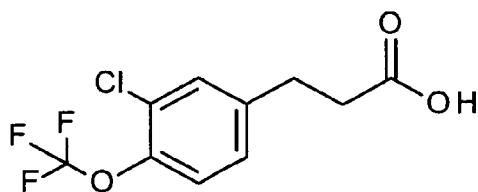
步驟 2：1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-基(6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-基)甲酮鹽酸鹽



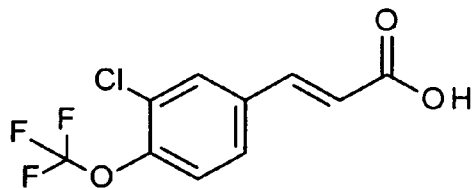
在 20 mL 圓底燒瓶中，合併 2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7(6H)-甲酸第三丁基酯(230 mg)與 2-丙醇中之 5N HCl (5 mL)，以產生白色懸浮液。在攪拌下將反應混合物加熱至 50°C 並保持 2 小時。隨後冷卻反應混合物並在真空中濃縮，以產生粗製鹽(190 mg)，其未經進一步純化即使用。MS: 289.1 [M+H]⁺。

中間體 11：

3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]丙酸

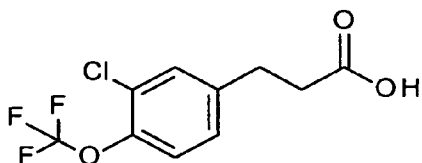


步驟1：(E)-3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-烯酸



在 20 mL 圓底燒瓶中，合併 3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲醛 (CAS：83279-39-4, 500 mg)、丙二酸 (510 mg) 及六氫吡啶 (22.0 μ L) 與吡啶 (3.0 mL)，以產生無色溶液。隨後將混合物加熱回流 5 h。將反應混合物冷卻，倒入冰/水中並用 2N HCl 酸化。將水相用乙酸乙酯萃取 2 次並將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。藉由急驟層析 (矽膠，20 g，0% 至 10% CH_2Cl_2 中之 MeOH) 純化粗物質，以提供白色固體狀標題化合物 (400 mg)。MS: 265.1 [M-H]⁻。

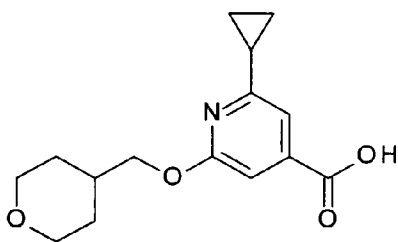
步驟2：3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]丙酸

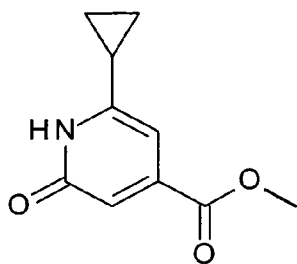


在 50 mL 三頸燒瓶中，合併 (E)-3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-烯酸 (300 mg) 與乙酸乙酯 (10 mL)，以產生無色溶液。添加活性碳載鈀 (10% Pd, 40 mg) 並隨後將混合物氫化 30 min，其中 TLC 分析顯示無殘餘起始材料。經由矽藻土過濾反應混合物並隨後在真空中濃縮，以產生淺黃色固體 (300 mg)，其未經進一步純化即使用。MS: 267.3 [M-H]⁻。

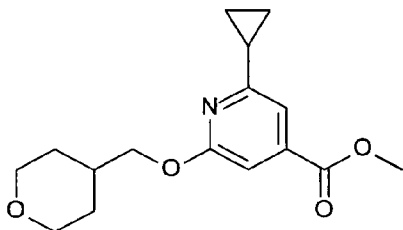
中間體 12：

2-環丙基-6-(噁烷-4-基甲氧基)吡啶-4-甲酸

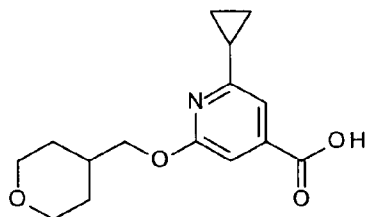


步驟1：6-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸甲酯

將6-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸(CAS：150190-28-6；400 mg)於甲醇(4 mL)及硫酸(12 μ L)中之懸浮液於70°C下加熱48 h。隨後在真空中濃縮混合物。將殘餘物懸浮於二氯甲烷(10 mL)中，隨後藉由過濾移除不溶性物質並蒸發濾液，以產生淺黃色半固體狀標題化合物(427 mg)。MS: 194.1 [M+H]⁺。

步驟2：2-環丙基-6-(噁烷-4-基甲氧基)吡啶-4-甲酸甲酯

在攪拌下向6-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸甲酯(212 mg)於乙腈(5 mL)中之懸浮液中添加碳酸鉀(455 mg)及4-(碘甲基)四氫-2H-吡喃(CAS：101691-94-5；744 mg)。將反應混合物於80°C下加熱16 h且隨後在真空中蒸發。藉由急驟層析(矽膠；庚烷-乙酸乙酯梯度)純化殘餘物，以產生無色油狀標題化合物(188 mg)。MS: 292.2 [M+H]⁺。

步驟3：2-環丙基-6-(噁烷-4-基甲氧基)吡啶-4-甲酸

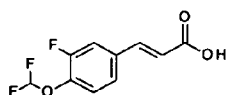
向2-環丙基-6-(噁烷-4-基甲氧基)吡啶-4-甲酸甲酯(184 mg)於四氫

S

呋喃(2 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(53.0 mg, 1.26 mmol)並將所得混合物於室溫下攪拌16 h。部分蒸發混合物以移除四氫呋喃。將水相分配在1 M鹽酸水溶液與乙酸乙酯之間。分離各層並將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發，以產生無色油狀標題化合物(218 mg)。MS: 276.1 [M-H]⁻。

中間體 13 :

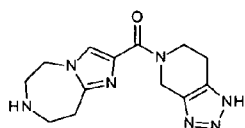
(E)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]丙-2-烯酸



此物質係類似於中間體 11 之步驟 1 自 4-(二氟甲氧基)-3-氟苯甲醛 (CAS : 1214379-56-2, 1.54 g) 製得。MS: 233.1 [M+H]⁺。

中間體 14 :

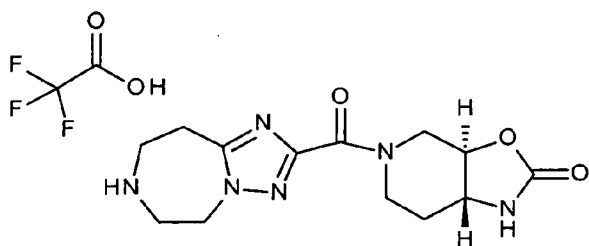
6,7,8,9-四氫-5H-咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-2-基(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲酮



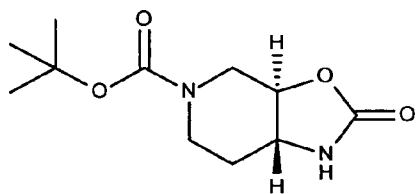
此物質係類似於實例 3 之步驟 1 藉由氫化 2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸苄基酯(於實例 2 中獲得)製得，以產生無色粉末狀標題化合物 6,7,8,9-四氫-5H-咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-2-基(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲酮。MS: 288.2 [M+H]⁺。

中間體 15 :

(3aR,7aR)-5-(6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-羰基)六氫-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2(1H)-酮 2,2,2-三氟乙酸酯

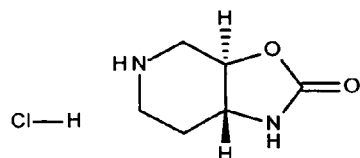


步驟 1：(3aR,7aR)-2-側氧基-1,3a,4,6,7,7a-六氫-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯



於室溫下在氫氣氛下向(3R,4R)-4-胺基-3-羥基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(CAS：1007596-95-3, 510 mg)於DMF (8.0 mL)中之溶液中添加咪唑(161 mg)且隨後添加1,1'-羰基二咪唑(382 mg)。將混合物於室溫下攪拌18小時。隨後，將反應混合物倒入冰/水中並將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌一次，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。用甲苯再次蒸發殘餘物。藉由急驟層析(矽膠，20g柱，0%至5%二氯甲烷中之甲醇)純化粗物質，以提供白色固體狀標題化合物(460 mg)。MS: 187.0 [M-56 (異丁烯) +H]⁺。

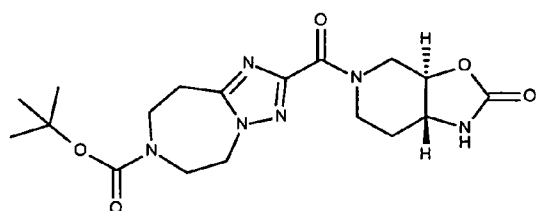
步驟 2：(3aR,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-酮鹽酸鹽



合併(3aR,7aR)-2-側氧基-1,3a,4,6,7,7a-六氫-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯(458 mg)與鹽酸(約5M - 6M，於異丙醇中，6.87 mL)並將混合物於室溫下攪拌19小時。隨後將反應混合物直接蒸發至乾燥。合併白色殘餘物與乙酸乙酯(8 mL)並將懸浮液於室溫下攪拌 5

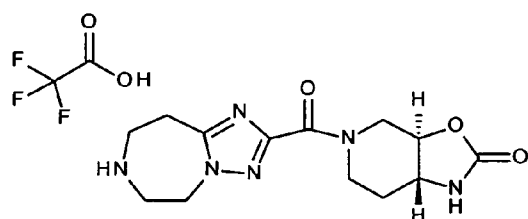
小時。藉由過濾分離無色固體，用乙酸乙酯洗滌並於高真空下乾燥，以提供標題化合物(279 mg)。MS: 143.0 [M+H]⁺ (游離鹼)。

步驟3： 2-[(3*aR*,7*aR*)-2-側氧基-1,3*a*,4,6,7,7*a*-六氫-[1,3]噁唑并[5,4-*c*]吡啶-5-羰基]-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*d*][1,4]二氮吡-7-甲酸第三丁基酯



在50 mL圓底燒瓶中，合併(3*aR*,7*aR*)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氫-1*H*-[1,3]噁唑并[5,4-*c*]吡啶-2-酮鹽酸鹽(225 mg)、4-甲基嗎啉(382 mg)及4,5,7,8-四氫-1,3,3*a*,6-四氮雜-莖-2,6-二甲酸6-第三丁基酯(中間體2，391 mg)與DMF (10.0 mL)，以產生淺黃色溶液。添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(483 mg)及1-羥基苯并三唑水合物(340 mg)並將反應混合物於室溫下攪拌16小時。將混合物倒入冰/水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。用甲苯再次蒸發殘餘物。藉由急驟層析(矽膠，50g柱，0%至10%二氯甲烷中之甲醇)純化粗物質，以提供無色固體狀標題化合物(491 mg)。MS: 351.2 [M-56 (異丁烯) +H]⁺。

步驟4： (3*aR*,7*aR*)-5-(6,7,8,9-四氫-5*H*-[1,2,4]三唑并[1,5-*d*][1,4]二氮吡-2-羰基)六氫-[1,3]噁唑并[5,4-*c*]吡啶-2(1*H*)-酮2,2,2-三氟乙酸酯



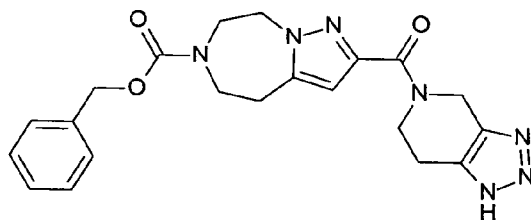
於室溫下在氫氣氛下將2-[(3*aR*,7*aR*)-2-側氧基-1,3*a*,4,6,7,7*a*-六氫-[1,3]噁唑并[5,4-*c*]吡啶-5-羰基]-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*d*][1,4]

二氮呋-7-甲酸第三丁基酯(50 mg)溶解於二氯甲烷(5.0 mL)中。隨後，經5分鐘之時段逐滴添加2,2,2-三氟乙酸(140 mg)並將混合物於室溫下攪拌3小時。緩慢添加更多2,2,2-三氟乙酸(42.1 mg)並於室溫下再繼續攪拌17小時。隨後，藉由蒸發移除溶劑並藉由添加並蒸發甲苯移除殘餘TFA。蒸發後，將殘餘物於高真空下乾燥，以提供淺黃色膠(68 mg)，其未經進一步純化即使用。MS: 307.2 [M +H]⁺ (游離鹼)。

實例

實例1

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸苄基酯



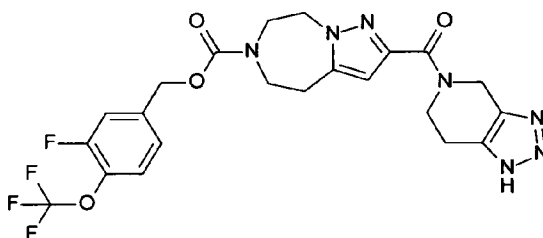
於室溫下在氬氣氛下經5分鐘之時段向6-(苄基氧基羰基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-甲酸(中間體1, 1.62 g)及4,5,6,7,8-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(702 mg, [CAS: 706757-05-3])於二甲基甲醯胺(20 mL)中之懸浮液中逐滴添加4-甲基嗎啉(1.56 g)。隨後，分四份添加HATU (2.17 g)。將混合物於室溫下攪拌17小時。將反應混合物倒入冰/水中。隨後將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。用甲苯再次蒸發殘餘物。藉由急驟層析(矽膠，0%至100%庚烷中之乙酸乙酯且隨後CH₂Cl₂/MeOH=96/4)純化粗物質，以產生米色發泡體狀標題化合物(1.40 g, 62%)。MS (m/e): 422.6 [M+H]⁺。

以下實例2係自適宜構造塊/中間體類似於實例1合成：

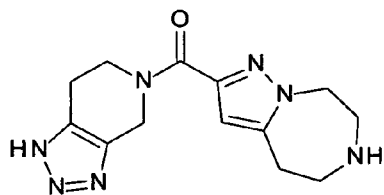
實例	系統名稱	構造塊 / 中間體	MS, m/e
2	2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮吡-7-甲酸苄基酯	中間體3	422.2 [M+H] ⁺

實例3

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮吡-6-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯



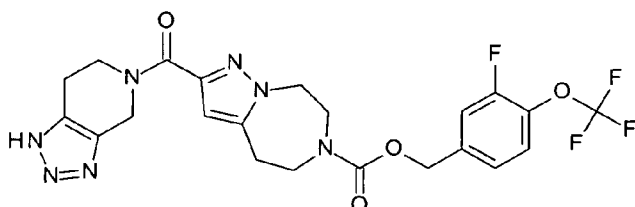
步驟1：5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮吡-2-基(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲酮



將2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮吡-6(5H)-甲酸苄基酯(1.40 g, 於實例1中獲得)溶解於甲醇(10 mL)中以產生無色溶液。添加活性碳載鈀(140 mg, 10% Pd)並於rt下引入氫氣氛。將混合物在氫下攪拌16小時。經矽藻土快速過濾器(Acros Organics)過濾反應混合物並將溶劑蒸發至乾燥，

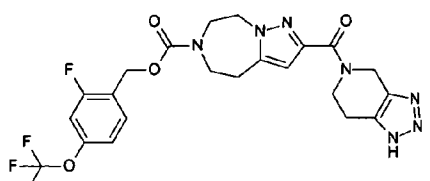
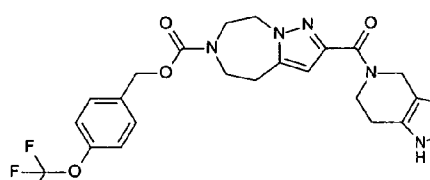
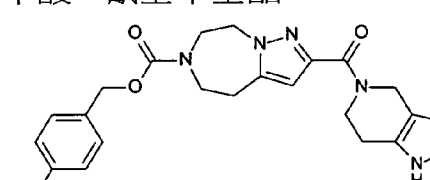
以產生無色油狀標題化合物 (910 mg, 94 %)。MS (m/e): 288.2 [M+H⁺]。

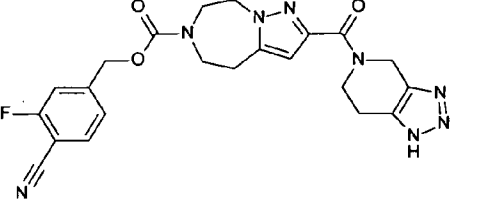
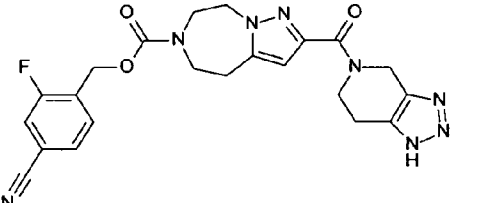
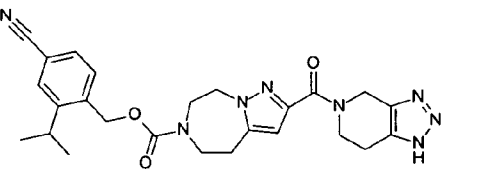
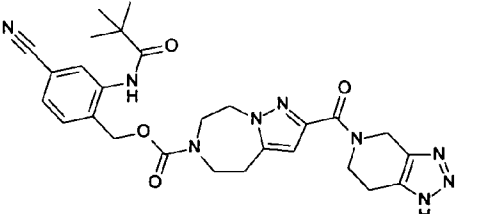
步驟2：2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯

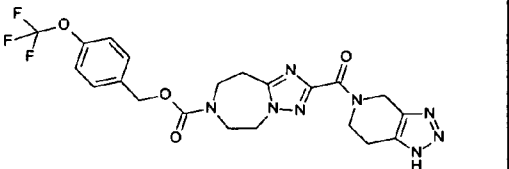
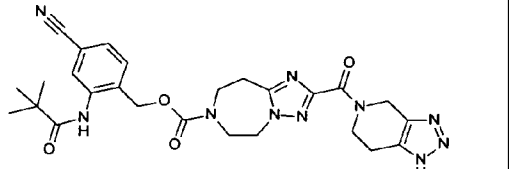
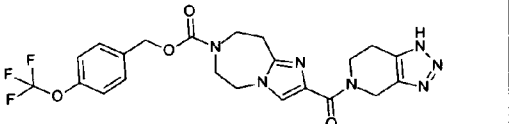


於室溫下在氫氣氛下向(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)甲醇(CAS : 886498-99-3, 98.7 mg)於乙腈(8.0 mL)中之溶液中添加三乙胺(31.7 mg)。隨後，添加碳酸N,N'-二琥珀醯亞胺基酯(120 mg)並將無色溶液於室溫下攪拌3小時，以產生活化醇。向無色溶液中添加(6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)(5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-基)甲酮(90 mg)及三乙胺(95.1 mg)並將混合物於室溫下攪拌18 h。將反應混合物倒入冰/水中並將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。添加甲苯并再次溶劑蒸發。藉由急驟層析(矽膠，庚烷中之乙酸乙酯之梯度)純化粗物質，以產生白色固體狀標題化合物(53 mg, 32 %)。MS (m/e): 524.6 [M+H]⁺。

以下實例4 - 13係自適宜構造塊及相應經取代之苯甲醇類似於實例2之步驟2合成：

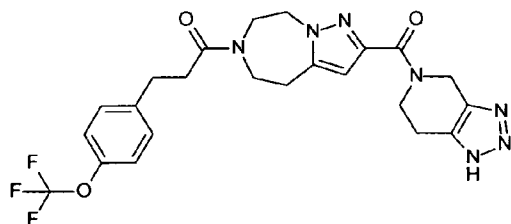
實例	系統名稱	構造塊 / 中間體	苯甲醇	MS, m/e
4	2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯 	中間體9	(2-氟-4-(三氟甲氧基)-苄基)-甲醇 CAS : 1240257-07-1	524.5 [M+H] ⁺
5	2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-(三氟甲氧基)苄基]甲基酯 	中間體9	(4-三氟甲氧基-苄基)甲醇 CAS : 1736-74-9	506.3 [M+H] ⁺
6	2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基苄基酯 	中間體9	4-(羟基甲基)-苄腈 CAS : 874-89-5	447.2 [M+H] ⁺

7	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基-3-氟苄基酯</p> 	中間體9	<p>2-氟-4-(羥基甲基)-苄腈 CAS : 222978-02-1</p>	<p>465.2 [M+H]⁺</p>
8	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基-2-氟苄基酯</p> 	中間體9	<p>3-氟-4-(羥基甲基)-苄腈 CAS : 219873-06-0</p>	<p>465.3 [M+H]⁺</p>
9	<p>2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸(4-氰基-2-丙-2-基苄基)甲基酯</p> 	中間體9	<p>4-(羥基甲基)-3-異丙基-苄腈 (中間體4)</p>	<p>489.4 [M+H]⁺</p>
10	<p>2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-氰基-2-(2,2-二甲基丙醯基胺基)苄基]甲基酯</p> 	中間體9	<p>N-[5-氰基-2-(羥基甲基)-苄基]-2,2-二甲基丙-醯胺 (中間體5)</p>	<p>546.4 [M+H]⁺</p>

11	2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮吡-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯 	中間體2	(4-三氟甲氧基-苯基)甲醇 CAS : 1736-74-9	507.3 [M+H] ⁺
12	2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮吡-7-甲酸[4-氰基-2-(2,2-二甲基丙醯基胺基)苯基]甲基酯 	中間體2	N-[5-氰基-2-(羥基甲基)-苯基]-2,2-二甲基丙-醯胺 (中間體5)	547.4 [M+H] ⁺
13	2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮吡-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯 	中間體3	(4-三氟甲氧基-苯基)甲醇 CAS : 1736-74-9	506.2 [M+H] ⁺

實例 14

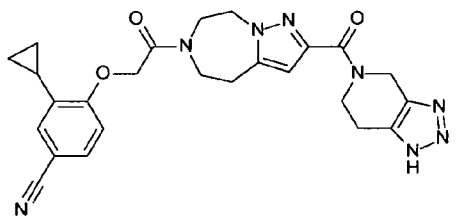
1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮吡-6-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-酮

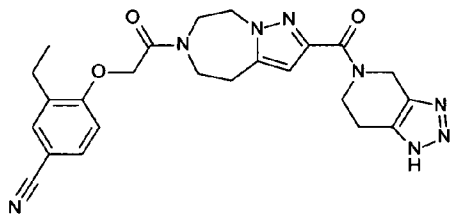
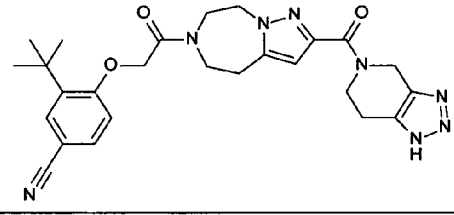
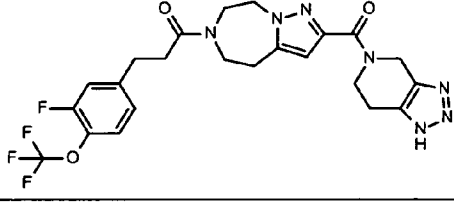
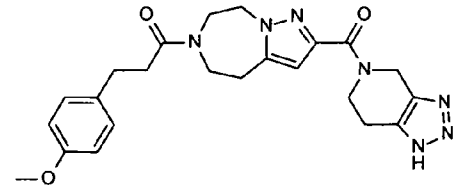


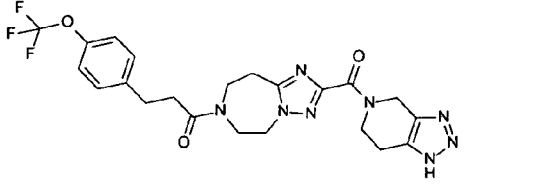
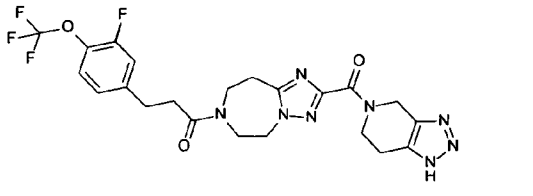
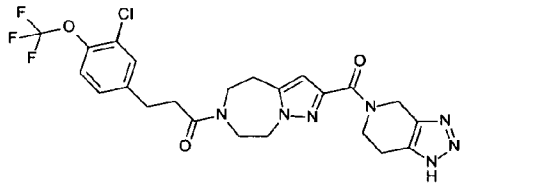
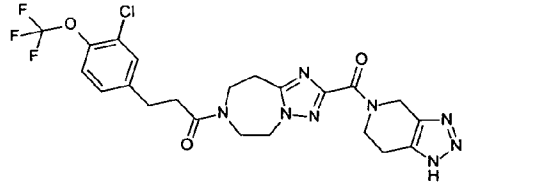
於室溫下在氫氣氛下經5分鐘之時段向(6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)(5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮吡-2-

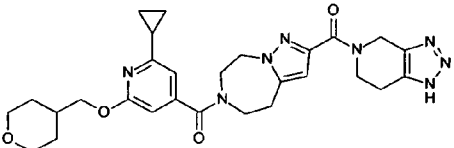
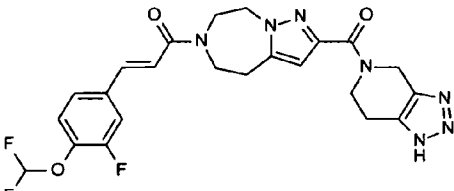
基)甲酮(中間體9, 80 mg)及3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙酸(CAS : 886499-74-7 ; 71.7 mg)於二甲基甲醯胺(4.0 mL)中之懸浮液中逐滴添加4-甲基嗎啉(84.5 mg)。將混合物冷卻至0°C並添加HATU (117 mg)。將混合物升溫至室溫並保持17 h。將反應混合物倒入冰/水中且隨後將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並蒸發。添加甲苯并再次蒸發混合物。藉由急驟層析(矽膠, 庚烷中之乙酸乙酯之梯度)純化粗物質, 以產生白色固體狀標題化合物(13 mg, 10%)。MS (m/e): 504.6 [M+H]⁺

以下實例15 - 17係類似於實例10自中間體9及相應經取代之羧酸合成:

實例	系統名稱	構造塊	羧酸	MS, m/e
15	3-環丙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呿-6(5H)-基)乙氧基)苄腈 	中間體9	2-(4-氰基-2-環丙基-苯氧基)乙酸 (中間體6)	487.4 [M+H] ⁺

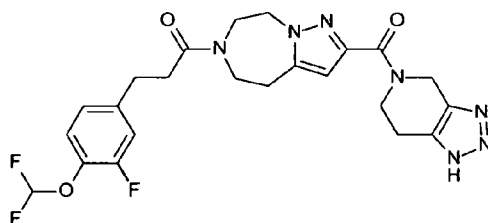
16	<p>3-乙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-基)乙氧基)苄腈</p> 	中間體9	2-(4-氰基-2-乙基苯氧基)-乙酸 (中間體7)	475.4 [M+H] ⁺
17	<p>3-第三丁基-4-[2-側氧基-2-(2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基)乙氧基]苄腈</p> 	中間體9	2-(2-第三丁基-4-氰基苯氧基)-乙酸 (中間體8)	503.4 [M+H] ⁺
18	<p>3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮</p> 	中間體9	3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]丙酸 CAS : 1261616-38-9 根據 WO2014048865 製得	522.2 [M+H] ⁺
19	<p>3-(4-甲氧基苯基)-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮</p> 	中間體9	3-(4-甲氧基苯基)丙酸 CAS : 1929-29-9	450.3 [M+H] ⁺

20	<p>1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-酮</p> 	中間體10	<p>3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙酸 CAS : 886499-74-7</p>	505.2 [M+H] ⁺
21	<p>3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-基]丙-1-酮</p> 	中間體10	<p>3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]丙酸 CAS : 1261616-38-9 根據 WO2014048865 製得</p>	523.3 [M+H] ⁺
22	<p>3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮</p> 	中間體9	<p>3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]丙酸 CAS : 1261873-29-3 中間體11</p>	538.3 [M+H] ⁺
23	<p>3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-基]丙-1-酮</p> 	中間體10	<p>3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]丙酸 CAS : 1261873-29-3 中間體11</p>	539.3 [M+H] ⁺

24	<p>(6-(2-環丙基-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)異菸鹼醯基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮吡-2-基)(6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)甲酮</p> 	中間體9	中間體12	547.3 [M+H] ⁺
25	<p>(E)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮吡-6-基]丙-2-烯-1-酮</p> 	中間體9	(E)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]丙-2-烯酸 中間體13 (CAS : 1262013-95-5)	502.2 [M+H] ⁺

實例 26

3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮吡-6-基]丙-1-酮

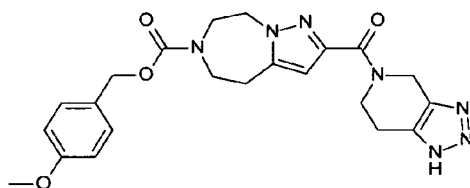


在 25 mL 三頸燒瓶中，合併 (E)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮吡-6-基]丙-2-烯-1-酮 (實例 25, 35 mg) 與 EtOH (5 mL) 以產生無色溶液。將混合物脫氣並在氬下添加 Pd/C (10% Pd, 20 mg)，之後引入氫氣氛。隨後，將混合物於室溫下攪拌過夜。隨後移除氬並經由矽藻土過濾反應混合物。蒸發濾液，以產生白色發泡體狀粗物質。

藉由急驟層析(矽膠，10g，0%至50% DCM中之MeOH)純化此殘餘物，以產生白色發泡體狀標題化合物(20 mg)。MS: 504.2 [M+H]⁺。

實例27

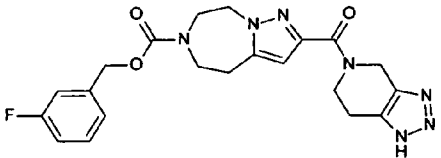
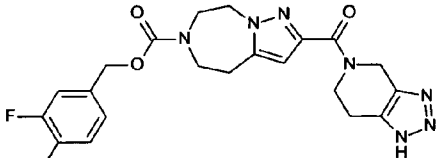
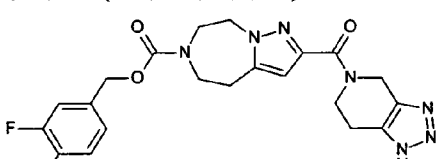
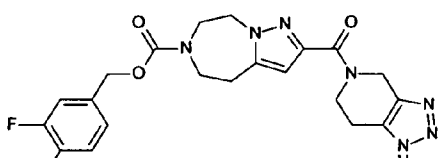
2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-甲氧基苄基酯

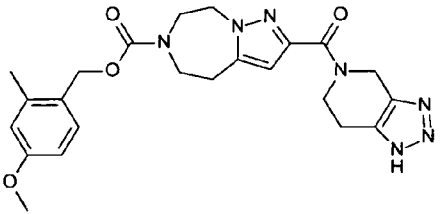
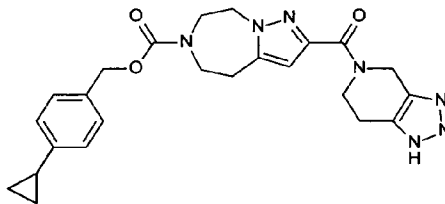
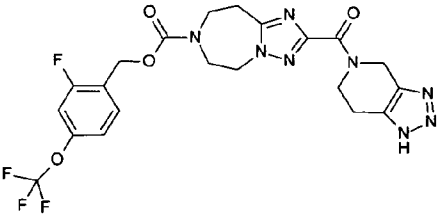
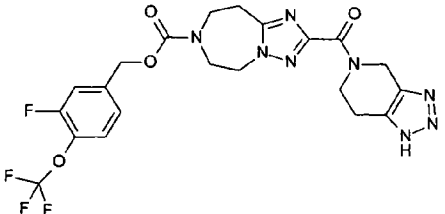


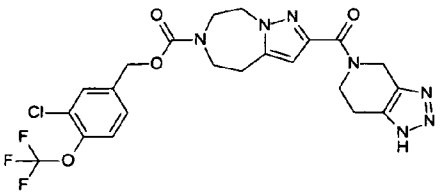
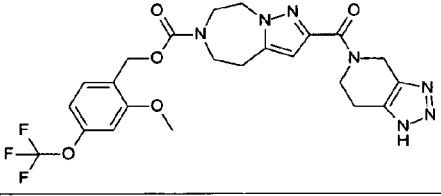
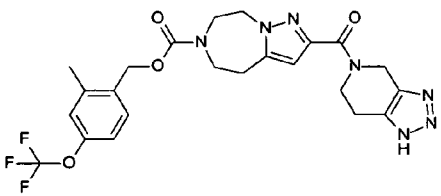
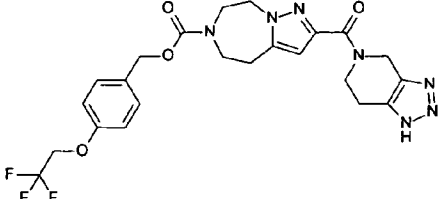
此物質係類似於實例3之步驟2自5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-基(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲酮(中間體9)及(4-甲氧基苄基)甲醇(CAS: 105-13-5)製得。MS: 452.3 [M+H]⁺。

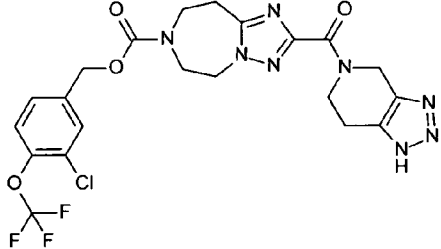
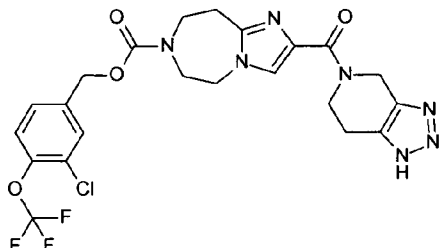
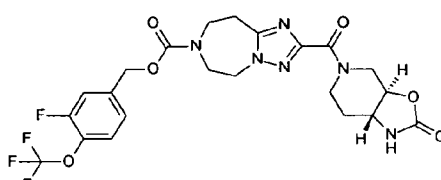
以下實例28 - 43係自適宜構造塊及相應經取代之苯甲醇類似於實例27合成：

實例	系統名稱	構造塊 / 中間體	苯甲醇	MS, m/e
28	2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氟苄基酯	中間體9	(4-氟苄基) 甲醇 CAS : 459-56-3	440.2 [M+H] ⁺

29	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氟苄基酯</p> 	中間體9	(3-氟苄基) 甲醇 CAS : 456-47-3	440.3 [M+H] ⁺
30	<p>2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸(3,4-二氟苄基)甲基酯</p> 	中間體9	(3,4-二氟苄基) 甲醇 CAS : 85118-05-4	458.3 [M+H] ⁺
31	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-(二氟甲氧基)-3-氟苄基酯</p> 	中間體9	[4-(二氟甲氧基)- 3-氟-苄基]甲醇 CAS : 1242252-59-0 根據WO 2014048865製得	506.3 [M+H] ⁺
32	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氟-4-甲氧基苄基酯</p> 	中間體9	[3-氟-4-甲氧基- 苄基]甲醇 CAS : 96047-32-4	470.3 [M+H] ⁺

33	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-甲氧基-2-甲基苄基酯</p> 	中間體9	<p>[4-(甲氧基)-2-甲基-苯基]甲醇 CAS : 52289-55-1</p>	466.4 [M+H] ⁺
34	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-環丙基苄基酯</p> 	中間體9	<p>(4-環丙基-苯基) 甲醇 CAS : 454678-87-6</p>	462.4 [M+H] ⁺
35	<p>2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯</p> 	中間體10	<p>[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲醇 CAS : 1240257-07-1</p>	525.3 [M+H] ⁺
36	<p>2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯</p> 	中間體10	<p>[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲醇 CAS : 886498-99-3</p>	525.2 [M+H] ⁺

37	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基酯</p> 	中間體9	<p>[3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基]甲醇 CAS : 56456-48-5</p>	540.2 [M+H] ⁺
38	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苄基酯</p> 	中間體9	<p>[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苄基]甲醇 CAS : 886500-30-7</p>	536.2 [M+H] ⁺
39	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-甲基-4-(三氟甲氧基)苄基酯</p> 	中間體9	<p>[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苄基]甲醇 CAS : 261951-94-4</p>	520.2 [M+H] ⁺
40	<p>2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基酯</p> 	中間體9	<p>[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基]甲醇 CAS : 1020949-12-5</p>	520.2 [M+H] ⁺

41	<p>2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯</p> 	中間體10	<p>[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲醇 CAS : 56456-48-5</p>	541.3 [M+H] ⁺
42	<p>2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯</p> 	中間體14	<p>[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲醇 CAS : 56456-48-5</p>	540.3 [M+H] ⁺
43	<p>2-((3aR,7aR)-2-側氧基八氫噁唑并[5,4-c]吡啶-5-羰基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7(6H)-甲酸3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯</p> 	中間體15	<p>[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲醇 CAS : 886498-99-3</p>	543.3 [M+H] ⁺

【符號說明】

無

I678370

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

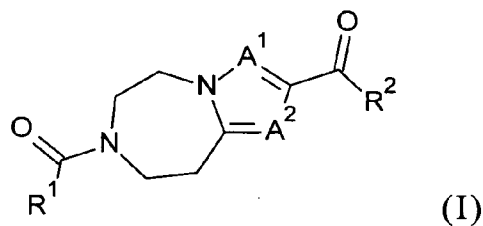
【發明名稱】

新穎7員雙環化合物

NEW 7 MEMBERED BICYCLIC COMPOUNDS

【中文】

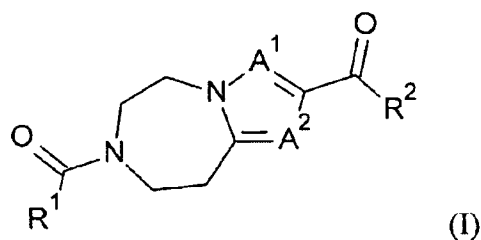
本發明提供具有通式(I)之新穎化合物



其中 R^1 、 R^2 、 A^1 及 A^2 係如本文中所述，包括該等化合物之組合物及使用該等化合物之方法。

【英文】

The invention provides novel compounds having the general formula (I)



wherein R^1 , R^2 , A^1 and A^2 are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds.

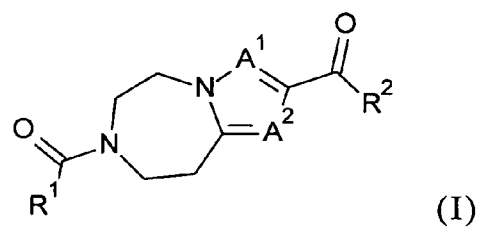
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

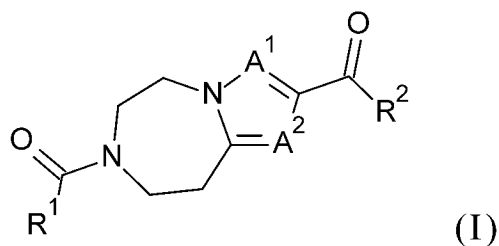
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經取代之 C_{3-8} 環烷基、經取代之 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯基、經取代之苯基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯氧基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯基 C_{1-6} 烷氧基、經取代之苯基 C_{3-8} 環烷基、經取代之苯基 C_{2-6} 烯基、經取代之苯基 C_{2-6} 炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基 C_{1-6} 烷基、經取代之吡啶基 C_{2-6} 烯基、經取代之吡啶基 C_{2-6} 炔基、經取代之噻吩基 (thiophenyl)、經取代之噻吩基 C_{1-6} 烷基、經取代之噻吩基 C_{2-6} 烯基、經取代之噻吩基 C_{2-6} 炔基、經取代之 2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之 1H-吲哚-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之 C_{3-8} 環烷基、經取代之 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯基、經取代之苯基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯氧基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯基 C_{1-6} 烷氧基、經取代之苯基 C_{3-8} 環烷基、經取代之苯基 C_{2-6} 烯基、經取代之苯基 C_{2-6} 炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基 C_{1-6} 烷基、經取代之吡啶基 C_{2-6} 烯基、經取代之吡啶基 C_{2-6} 炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基 C_{1-6} 烷基、經取代之噻吩基 C_{2-6} 烯基、經取代之噻吩基 C_{2-6} 炔基、經取代之 2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之 1H-吲哚-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代；

其中「雜環烷基」表示具有4個至9個環原子且包含1、2或3個選自N、O及S之環雜原子而其餘環原子均為碳之單價飽和或部分不飽和單環-或雙環系統，

或醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經取代之 C_{3-8} 環烷基、經取代之 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯基、經取代之苯基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯氧基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯基 C_{1-6} 烷氧基、經取代之苯基 C_{3-8} 環烷基、經取代之苯基 C_{2-6} 烯基、經取代之苯基 C_{2-6} 炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基 C_{1-6} 烷基、經取代之吡啶基 C_{2-6} 烯基、經取代之吡啶基 C_{2-6} 炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基 C_{1-6} 烷基、經取代之噻吩基 C_{2-6} 烯基、經取代之噻吩基 C_{2-6} 炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吡啶-2-基、經取代之1H-吡啶-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之 C_{3-8} 環烷基、經取代之 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯基、經取代之苯基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯氧基 C_{1-6} 烷基、經取代之苯基 C_{1-6} 烷氧基、經取代之苯基 C_{3-8} 環烷基、經取代之苯基 C_{2-6} 烯基、經取代之苯基 C_{2-6} 炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基 C_{1-6} 烷基、經取代之吡啶基 C_{2-6} 烯基、經取代之吡啶基 C_{2-6} 炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基 C_{1-6} 烷基、經取代之噻吩基 C_{2-6} 烯基、經取代之噻吩基 C_{2-6} 炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吡啶-2-基、經取代之1H-吡啶-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代；

A^1 係 -N- 或 - CR^7 -；

A^2 係 -N- 或 - CR^8 - 且 A^1 及 A^2 中之至少一者係 -N-；

R^2 係選自環系統 A 及 E，

R^3 、 R^4 及 R^5 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵

烷基、羥基C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷基C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈環烷氧基、C₃₋₈環烷氧基C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、苯基、經取代之苯基、吡啶基、經取代之吡啶基、鹵素、羥基、氰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆鹵烷基硫基、C₃₋₈環烷基硫基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆鹵烷基亞磺醯基、C₃₋₈環烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆鹵烷基磺醯基、C₃₋₈環烷基磺醯基、C₁₋₆烷基羰基胺基、經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基C₁₋₆烷基，其中經取代之胺基磺醯基、經取代之胺基及經取代之胺基C₁₋₆烷基在氮原子上經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷基C₁₋₆烷基、羥基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基及C₃₋₈環烷基羰基，且其中經取代之苯基及經取代之吡啶基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₆烷基、鹵素、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基及C₁₋₆鹵烷氧基；

R⁷及R⁸係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₃₋₈環烷基；
或醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之化合物，其中R¹係經取代之苯基C₁₋₆烷基、經取代之苯氧基C₁₋₆烷基或經取代之苯基C₁₋₆烷氧基，其中經取代之苯基C₁₋₆烷基、經取代之苯氧基C₁₋₆烷基及經取代之苯基C₁₋₆烷氧基經R³、R⁴及R⁵取代。
4. 如請求項1或2之化合物，其中R¹係經取代之苯氧基C₁₋₆烷基或經取代之苯基C₁₋₆烷氧基，其中經取代之苯氧基C₁₋₆烷基及經取代之苯基C₁₋₆烷氧基經R³、R⁴及R⁵取代。
5. 如請求項1或2之化合物，其中R¹係經R³、R⁴及R⁵取代之苯基C₁₋₆

烷氧基。

6. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係選自環系統E。
7. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係環系統A。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 A^1 係-N-且 A^2 係-N-或- CR^8 -。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 、 R^4 及 R^5 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、鹵素、氰基及 C_{1-6} 烷基羰基胺基，其中「雜環烷基」係如請求項1所定義。
10. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 、 R^4 及 R^5 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、鹵素、氰基及 C_{1-6} 烷基羰基胺基。
11. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係雜環烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或氰基，其中「雜環烷基」係如請求項1所定義。
12. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係 C_{1-6} 鹵烷氧基或氰基。
13. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 係H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或鹵素。
14. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 係H、 C_{1-6} 烷基或鹵素。
15. 如請求項1或2之化合物，其中 R^5 係H。
16. 如請求項1或2之化合物，其中 R^7 係H。
17. 如請求項1或2之化合物，其中 R^8 係H。
18. 如請求項1或2之化合物，其中

R^1 係經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代之經取代之苯基 C_{1-6} 烷氧基；

A^1 係-N-；

A^2 係-N-或- CR^8 -；

R^2 係環系統A；

R^3 係 C_{1-6} 鹵烷氧基或氰基；

R⁴ 係H或鹵素；

R⁵ 係H；

R⁸ 係H；

或醫藥上可接受之鹽。

19. 如請求項1或2之化合物，其係選自

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基-3-氟苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基-2-氟苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸(4-氰基-2-丙-2-基苯基)甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-氰基-2-(2,2-二甲基丙醯基胺基)苯

基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-氰基-2-(2,2-二甲基丙醯基胺基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-酮；

3-環丙基-4-(2-側氧基(oxo)-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-基)乙氧基)苄腈；

3-乙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-基)乙氧基)苄腈；

3-第三丁基-4-[2-側氧基-2-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]乙氧基]苄腈；

3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮；

3-(4-甲氧基苯基)-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮；

1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙

-1-酮；

3-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-基]丙-1-酮；

3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮；

3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-基]丙-1-酮；

(6-(2-環丙基-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)異菸鹼醯基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-基)(6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)甲酮；

(E)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-2-烯-1-酮；

3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-1-酮；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-甲氧基苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氟苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氟苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并

[1,5-d][1,4]二氮呷-6-甲酸(3,4-二氟苯基)甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呷-6(5H)-甲酸4-(二氟甲氧基)-3-氟苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呷-6(5H)-甲酸3-氟-4-甲氧基苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呷-6(5H)-甲酸4-甲氧基-2-甲基苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呷-6(5H)-甲酸4-環丙基苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呷-7-甲酸[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呷-7-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呷-6(5H)-甲酸3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呷-6(5H)-甲酸2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呷-6(5H)-甲酸2-甲基-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-((3aR,7aR)-2-側氧基八氫噁唑并[5,4-c]吡啶-5-羰基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7(6H)-甲酸3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

及其醫藥上可接受之鹽。

20. 如請求項1或2之化合物，其係選自

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氟基苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基-3-氟苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-氰基-2-氟苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸(4-氰基-2-丙-2-基苯基)甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-氰基-2-(2,2-二甲基丙醯基胺基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-氰基-2-(2,2-二甲基丙醯基胺基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-酮；

3-環丙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-基)乙氧基)苄腈；

3-乙基-4-(2-側氧基-2-(2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-基)乙氧基)苄腈；

3-第三丁基-4-[2-側氧基-2-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]乙氧基]苄

睛；

及其醫藥上可接受之鹽。

21. 如請求項1或2之化合物，其係選自

(6-(2-環丙基-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)異菸鹼醯基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-2-基)(6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)甲酮；

(E)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]丙-2-烯-1-酮；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸4-(二氟甲氧基)-3-氟苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸2-甲基-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

及其醫藥上可接受之鹽。

22. 如請求項1或2之化合物，其係選自

2-(4,5,6,7-四氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-7,8-二氫-4H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6(5H)-甲酸3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

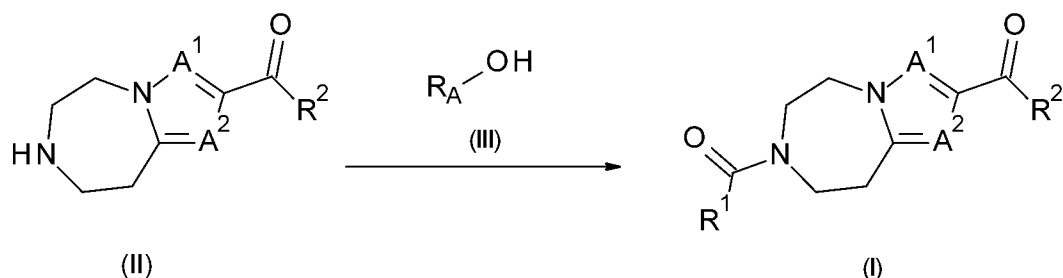
2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-5,6,8,9-四氫咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呋-7-甲酸[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基酯；

3-第三丁基-4-[2-側氧基-2-[2-(1,4,6,7-四氫三唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-4,5,7,8-四氫吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呋-6-基]乙氧基]苄腈；

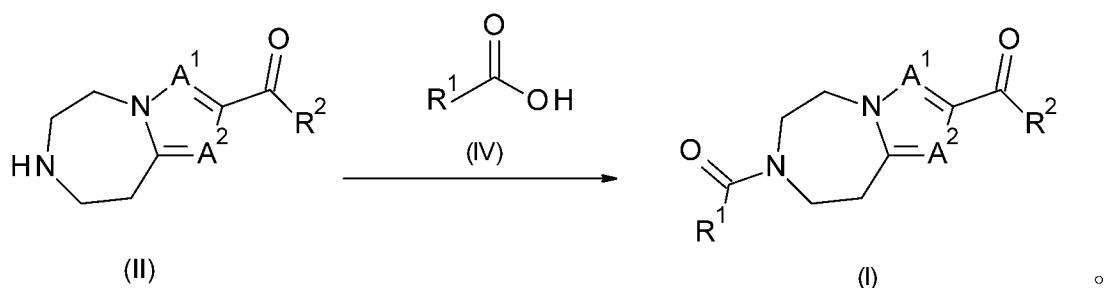
及其醫藥上可接受之鹽。

23. 一種製備如請求項1至22中任一項之化合物之方法，其包含使式(II)化合物在式(III)化合物存在下反應，其中 R^1 係經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代之苯基 C_{1-6} 烷氧基， R_A 係經 R^3 、 R^4 及 R^5 取代之苯基 C_{1-6} 烷基且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 及 A^2 係如請求項1至18中任一項中所定義



24. 一種製備如請求項1至22中任一項之化合物之方法，其包含使式(II)化合物在式(IV)化合物存在下反應，其中 R^1 係 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、經取代之 C_{3-8} 環烷基、經取代之 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、經

取代之苯基、經取代之苯基C₁₋₆烷基、經取代之苯氧基C₁₋₆烷基、經取代之苯基C₃₋₈環烷基、經取代之苯基C₂₋₆烯基、經取代之苯基C₂₋₆炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基C₁₋₆烷基、經取代之吡啶基C₂₋₆烯基、經取代之吡啶基C₂₋₆炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基C₁₋₆烷基、經取代之噻吩基C₂₋₆烯基、經取代之噻吩基C₂₋₆炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基或經取代之苯并呋喃-2-基，其中經取代之C₃₋₈環烷基、經取代之C₃₋₈環烷基C₁₋₆烷基、經取代之苯基、經取代之苯基C₁₋₆烷基、經取代之苯氧基C₁₋₆烷基、經取代之苯基C₃₋₈環烷基、經取代之苯基C₂₋₆烯基、經取代之苯基C₂₋₆炔基、經取代之吡啶基、經取代之吡啶基C₁₋₆烷基、經取代之吡啶基C₂₋₆烯基、經取代之吡啶基C₂₋₆炔基、經取代之噻吩基、經取代之噻吩基C₁₋₆烷基、經取代之噻吩基C₂₋₆烯基、經取代之噻吩基C₂₋₆炔基、經取代之2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基、經取代之1H-吲哚-2-基及經取代之苯并呋喃-2-基經R³、R⁴及R⁵取代且R²、R³、R⁴、R⁵、A¹及A²係如請求項1至18中任一項中所定義



25. 如請求項1或2之化合物，其用作治療活性物質。
26. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物及治療惰性載劑。
27. 如請求項1或2之化合物，其用於治療或預防腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、纖維化疾病及急性及慢性器官移植

排斥。

28. 一種如請求項1至22中任一項之化合物之用途，其用於製備用於治療或預防腎病況、肝病況、發炎病況、神經系統病況、纖維化疾病及急性及慢性器官移植排斥之藥劑。
29. 如請求項1或2之化合物，其係如請求項23或24之方法製造。