



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I508957 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：103121727

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2013/06/27 美國

61/840,144

(71)申請人：輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：布羅尼 麥可 BRODNEY, MICHAEL AARON (US)；達威倫 珍妮佛 DAVOREN, JENNIFER ELIZABETH (US)；多奈 艾美 DOUNAY, AMY BETH (US)；艾菲莫夫 伊凡 EFREMOV, IVAN VIKTOROVICH (US)；格雷 大衛 GRAY, DAVID LAWRENCE FIRMAN (US)；格林 麥可 GREEN, MICHAEL ERIC (US)；韓德森 賈克琳 HENDERSON, JACLYN LOUISE (GB)；李 志華 LEE, CHEWAH (US)；門特 史考特 MENTE, SCOT RICHARD (US)；歐尼爾 史提芬 O'NEIL, STEVEN VICTOR (US)；羅傑斯 布魯斯 ROGERS, BRUCE NELSEN (US)；張 磊 ZHANG, LEI (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 200900065A

TW 201431857A

TW 201443026A

WO 2008/094909A2

WO 2013/030665A1

審查人員：李家旭

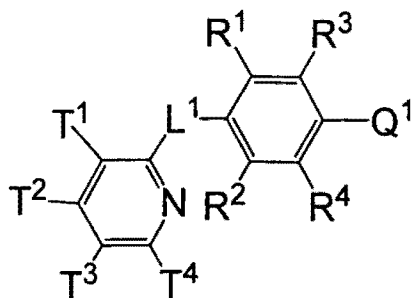
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 231 頁

(54)名稱

雜芳族化合物以及其作為多巴胺 D<sub>1</sub> 配體的用途HETEROAROMATIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS DOPAMINE D<sub>1</sub> LIGANDS

(57)摘要

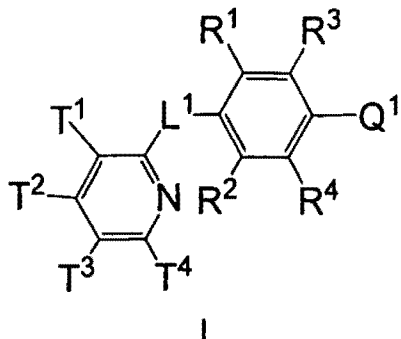
本發明一部分提供式 I 化合物：



I

及其藥學上可接受之鹽；彼等之製備方法；用於製備彼等之中間體；及含此化合物或鹽之組成物，及彼等於治療 D1-媒介性(或 D1-相關性)失調，包括(例如)精神分裂症(例如其認知及負面症狀)、認知損傷(例如與精神分裂症、AD、PD、或藥劑療法有關之認知損傷)、年齡相關性認知衰退、痴呆症、及帕金森氏症的用途。

The present invention provides, in part, compounds of Formula I:



and pharmaceutically acceptable salts thereof; processes for the preparation of; intermediates used in the preparation of; and compositions containing such compounds or salts, and their uses for treating D1-mediated (or D1-associated) disorders including, e.g., schizophrenia (e.g., its cognitive and negative symptoms), cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia, AD, PD, or pharmacotherapy therapy), age-related cognitive decline, dementia, and Parkinson's disease.

## 發明摘要

※申請案號：103121727

※申請日：103年06月24日

【發明名稱】(中文/英文)

雜芳族化合物以及其作為多巴胺 D1 配體的用途

Heteroaromatic compounds and their use as dopamine D1 ligands

※IPC 分類：

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

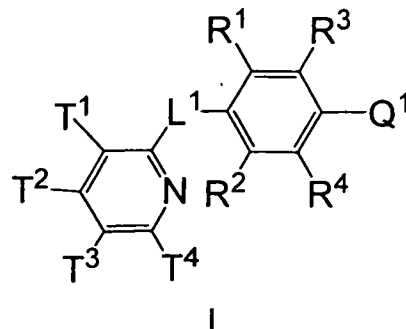
A61P25/16 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

【中文】

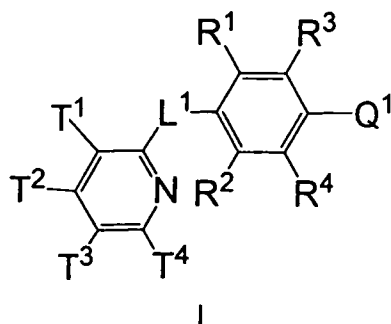
本發明一部分提供式 I 化合物：



及其藥學上可接受之鹽；彼等之製備方法；用於製備彼等之中間體；及含此化合物或鹽之組成物，及彼等於治療 D1-媒介性(或 D1-相關性)失調，包括(例如)精神分裂症(例如其認知及負面症狀)、認知損傷(例如與精神分裂症、AD、PD、或藥劑療法有關之認知損傷)、年齡相關性認知衰退、痴呆症、及帕金森氏症的用途。

## 【 英文 】

The present invention provides, in part, compounds of Formula I:



and pharmaceutically acceptable salts thereof; processes for the preparation of; intermediates used in the preparation of; and compositions containing such compounds or salts, and their uses for treating D1-mediated (or D1-associated) disorders including, e.g., schizophrenia (e.g., its cognitive and negative symptoms), cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia, AD, PD, or pharmacotherapy therapy), age-related cognitive decline, dementia, and Parkinson's disease.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

雜芳族化合物以及其作為多巴胺 D1 配體的用途

Heteroaromatic compounds and their use as dopamine D1 ligands

## 【技術領域】

本發明一般地關於雜芳族化合物，其為多巴胺 D1 配位體，例如多巴胺 D1 激動劑或部分激動劑。

## 【先前技術】

多巴胺經由兩個多巴胺受體家族，D1 樣受體(D1Rs)及 D2 樣受體(D2Rs)，作用至神經元上。D1 樣受體家族由 D1 及 D5 受體所組成，該 D1 及 D5 受體於腦部的許多部位表現。D1 mRNA 已(例如)於紋狀體及伏隔核中發現。例如參見 Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG “Dopamine receptors: from structure to function”, *Physiological Reviews* 78:189-225 (1998)。藥理學研究已報告指出，D1 及 D5 受體(D1/D5)，亦即 D1 樣受體，與腺苷酸環化酶的刺激作用有關，而 D2、D3、及 D4 受體，亦即 D2 樣受體，與 cAMP 製造的抑制作用有關。

多巴胺 D1 受體牽涉許多神經藥理學及神經生物學功能。例如，D1 受體涉及不同型式之記憶功能及突觸可塑性。例如參見 Goldman-Rakic PS 等人，“Targeting the

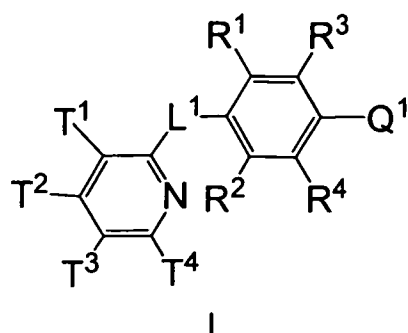
dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction”, *Psychopharmacology* 174(1):3-16 (2004)。而且，D1 受體已牽涉哺乳動物之各種精神病、神經學、神經發育、神經退化性、情緒、動機性、代謝性、心血管、腎、眼睛、內分泌、及/或其他本案中所述之失調包括精神分裂症(例如精神分裂症之認知及負面症狀)、與 D2 拮抗劑療法有關之認知損傷、注意力不足過動症(ADHD)、行為衝動、泛自閉症、輕度認知損傷(MCI)、年齡相關性認知衰退、阿滋海默氏痴呆症、帕金森氏症(PD)、亨丁頓氏舞蹈症、憂鬱症、焦慮症、難治型憂鬱症(TRD)、躁鬱症、慢性冷漠、快感缺乏、慢性疲勞、創傷後壓力症、季節性情感失調、社交焦慮症、產後憂鬱症、血清素症候群、物質濫用及藥物依賴、妥瑞氏症候群、遲發性運動不能、嗜睡、性功能障礙、偏頭痛、系統性紅斑性狼瘡(SLE)、高血糖、血脂異常、肥胖症、糖尿病、敗血症、缺血後腎小管壞死、腎衰竭、抗性水腫、發作性睡眠病、高血壓、充血性心臟衰竭、手術後眼壓過低、睡眠障礙、疼痛及其他失調。例如參見 Goulet M, Madras BK “D(1) dopamine receptor agonists are more effective in alleviating advanced than mild parkinsonism in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 292(2):714-24 (2000); Surmeier DJ 等人, “The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits”,

*Prog. Brain Res.* 183:149-67 (2010)。

需要可調節(諸如激動或部分激動)D1 之新穎或改善的藥劑以用於發展新穎且更有效的藥物以治療與 D1 之失調活化有關之疾病或病症，諸如本案中所述者。

### 【發明內容】

本發明一部分提供式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

$T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、及  $T^4$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$ 、 $-C(=O)-OR^c$ 、 $-C(=O)-R^d$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $-S-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $C_{3-7}$  環烷基、4-至 7-員雜環烷基、 $C_{3-7}$  環烷氧基、5-或 6-員雜芳基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $-S-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、及  $C_{1-6}$  烷氧基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、及  $-S-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；且其中  $T^1$ 、 $T^2$ 、及  $T^3$  之  $C_{3-7}$  環烷基、4-至 7-員雜環



烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷氧基、5-或 6-員雜芳基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基、-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)、-C(=O)OH、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、及 -S-(C<sub>1-4</sub> 烷基)；

L<sup>1</sup> 選自由以下所組成之群組：O、S、NH、N(C<sub>1-4</sub> 烷基)、N(-C<sub>1-2</sub> 烷基-C<sub>3-4</sub> 環烷基)、及 N(C<sub>3-6</sub> 環烷基)；

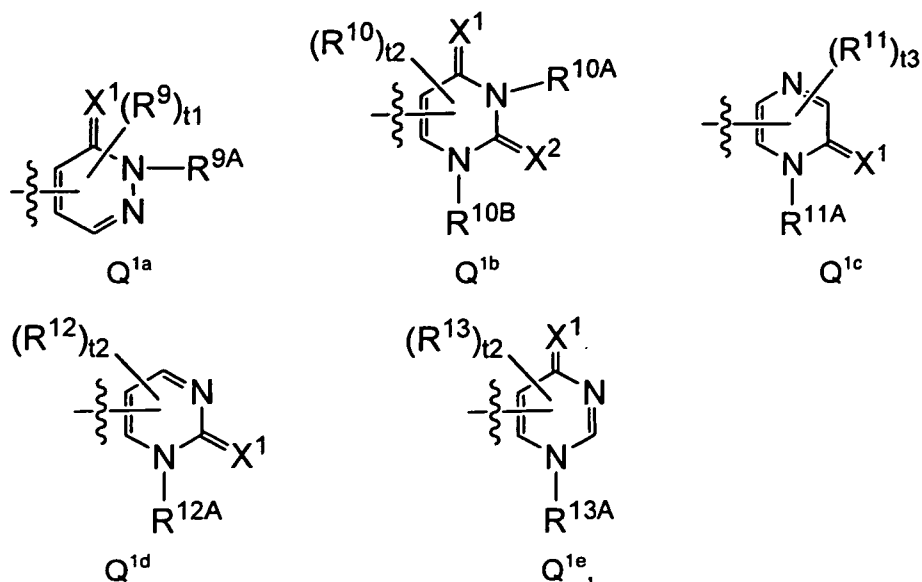
R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基(例如環丙基、環丁基、二環[1.1.1]戊-1-基、或二環[1.1.1]戊-2-基)、及環丙基甲基；

或者 R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 與彼等所連接之 N 原子一起形成經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基隨意取代之 4-至 7-員雜環烷基(例如氮雜環丁烷基、吡咯啉基、或 7-氮雜二環[2.2.1]庚-7-基)：鹵素、-OH、-CN、側氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-C(=O)-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-S-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>c</sup> 及 R<sup>d</sup> 各自獨立地為 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 環烷基-C<sub>1-2</sub> 烷基、或 C<sub>3-4</sub> 環烷基；

Q<sup>1</sup> 選自由以下所組成之群組：Q<sup>1a</sup>、Q<sup>1b</sup>、Q<sup>1c</sup>、Q<sup>1d</sup>、

及  $Q^{1e}$  :



前提是 (a)  $Q^1$  環之環碳原子連接至式 I 的苯環及 (b) 當  $L^1$  為 NH 時，則  $Q^1$  環經至少一個非 H 之  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{9A}$ 、 $R^{10A}$ 、 $R^{10B}$ 、 $R^{11A}$ 、 $R^{12A}$ 、或  $R^{13A}$  取代；

$X^1$  及  $X^2$  各自獨立地為 O 或 S；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及  $R^4$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CN、-SF<sub>5</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-SR<sup>8</sup>、及 -OR<sup>8</sup>，其中該 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、及雜環烷基各自隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-CN、側氧基、-OH、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)

、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-\text{SR}^8$ 、及 $-\text{OR}^8$ ；

或者  $\text{R}^2$  及  $\text{R}^4$  連同彼等所連接之兩個碳原子一起形成稠合 5-或 6-員雜芳基、稠合 5-或 6-員雜環烷基環、稠合 5-或 6-員環烷基環、或稠合苯環，其中該稠環各自隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、及  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基，且其中該稠合雜環烷基環或稠合環烷基環進一步隨意地經 1、2、或 3 個側氧基取代；

$\text{R}^5$  為  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、或  $\text{C}_{3-7}$  環烷基；

$\text{R}^6$  為  $\text{H}$  或選自由以下所組成之群組： $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-7}$  環烷基、4-至 10-員雜環烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、5-至 10-員雜芳基、 $(\text{C}_{3-7}$  環烷基)- $\text{C}_{1-4}$  烷基-、 $(4\text{-至 } 10\text{-員雜環烷基})-\text{C}_{1-4}$  烷基-、 $(\text{C}_{6-10}$  芳基)- $\text{C}_{1-4}$  烷基-、及  $(5\text{-至 } 10\text{-員雜芳基})-\text{C}_{1-4}$  烷基-，其中該選擇之基團各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-7}$  環烷基、 $\text{C}_{1-4}$  羥烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、及  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；

或者  $\text{R}^5$  及  $\text{R}^6$  連同彼等所連接之  $\text{N}$  原子一起形成 4-至 10-員雜環烷基或 5-至 10-員雜芳基，各自隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的

取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>7</sup> 選自由以下所組成之群組：H、C<sub>1-4</sub> 烷基、及 C<sub>3-7</sub> 環烷基；

R<sup>8</sup> 選自由以下所組成之群組：C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-7</sub> 環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、及(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-，其中該選擇之基團各自隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OH、側氧基、-S-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>9</sup> 及 R<sup>12</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：鹵素、-OH、-CN、-SF<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-7</sub> 環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、及 -OR<sup>8</sup>，其中該 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、4-至 10-員雜環烷

基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-7</sub> 環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、及(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-S-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、C<sub>6-10</sub> 芳氧基、[(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷氧基-隨意地經 1 或 2 個 C<sub>1-4</sub> 烷基取代]、側氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、C<sub>3-7</sub> 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> 及 R<sup>13</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：鹵素、-OH、-CN、-SF<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>6-10</sub> 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-7</sub> 環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、及 -OR<sup>8</sup>，其中該 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-7</sub> 環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、及(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所

組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-S-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、C<sub>6-10</sub> 芳氧基、[(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷氧基-隨意地經 1 或 2 個 C<sub>1-4</sub> 烷基取代]、側氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、C<sub>3-7</sub> 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

● R<sup>9A</sup> 及 R<sup>10A</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>15</sup>、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OH、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OS(=O)<sub>2</sub>H、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OR<sup>15</sup>、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OC(=O)-R<sup>15</sup>、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)，

R<sup>10B</sup>、R<sup>11A</sup>、R<sup>12A</sup>、及 R<sup>13A</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>3-6</sub> 烯基、C<sub>3-6</sub> 炔基、C<sub>6-10</sub> 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-7</sub> 環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、及 -C(=O)-OR<sup>8</sup>，其中該 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-7</sub> 環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-、及 (5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基-各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵

素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-S-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、C<sub>6-10</sub> 芳氧基、[(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷氧基-隨意地經 1 或 2 個 C<sub>1-4</sub> 烷基取代]、側氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-OC(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>14</sup> 各自獨立地為 H 或選自由以下所組成之群組：C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-14</sub> 環烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>6-10</sub> 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-14</sub> 環烷基)-C<sub>1-10</sub> 烷基-、(4-至 14-員雜環烷基)-C<sub>1-10</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-10</sub> 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-10</sub> 烷基-，其中該選擇之基團各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-OR<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>、C<sub>6-10</sub> 芳氧基、[(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷氧基-隨意地經 1 或 2 個 C<sub>1-4</sub> 烷基取代]、側氧基、-C(=O)H、-NHC(=O)H、C<sub>3-7</sub> 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>15</sup> 選自由以下所組成之群組：C<sub>1-20</sub> 烷基、C<sub>3-14</sub> 環烷基、C<sub>2-20</sub> 烯基、C<sub>2-20</sub> 炔基、C<sub>6-10</sub> 芳基、4-至 14-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-14</sub> 環烷基)-C<sub>1-20</sub> 烷基-、(4-至

10-員雜環烷基)-C<sub>1-20</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-20</sub> 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-20</sub> 烷基-，其中該選擇之基團各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-OR<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>、C<sub>6-10</sub> 芳氧基、[(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷氧基-隨意地經 1 或 2 個 C<sub>1-4</sub> 烷基取代]、側氧基、-C(=O)H、-NHC(=O)H、C<sub>3-7</sub> 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

t1 為 0、1、或 2；

t2 為 0 或 1；及

t3 為 0、1、或 2。

本發明亦提供一種組成物(例如藥學組成物)，其包含式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。

式 I 化合物及其藥學上可接受之鹽為 D1 調節劑(例如 D1 激動劑或部分激動劑)。因此本發明進一步提供治療 D1 媒介性(或 D1 相關性)失調(例如認知損傷諸如與精神分裂症有關的認知損傷或與阿滋海默氏症有關之認知損傷；精神分裂症；阿滋海默氏症；或帕金森氏症)的方法，其包含將有效調節(例如激動或部分激動)D1 之量的式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽投服予有此需求之哺乳動物(例如人類)。



本案例中所用之術語“n-員”(其中 n 為整數)典型地說明在其中成環原子數為 n 的部分中之成環原子的數目。例如，吡啶為 6 員雜芳基環的實例且噻吩為 5 員雜芳基的實例。

於本專利說明書之各處，本發明化合物之取代基以群組或以範圍揭示。本發明尤其意欲包括此群組及範圍之成員的各自及每一個別之次組合。例如，術語“C<sub>1-6</sub> 烷基”尤其意在包括 C<sub>1</sub> 烷基(甲基)、C<sub>2</sub> 烷基(乙基)、C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>5</sub> 烷基、及 C<sub>6</sub> 烷基。另一實例方面，術語“5-至 10-員雜芳基”尤其意在包括任何 5-、6-、7-、8-、9-或 10-員雜芳基。

本案例中所用之術語“烷基”經定義為包括飽和脂族烴包括直鏈及支鏈。一些實施例中，烷基具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、1 至 6 個碳原子、或 1 至 4 個碳原子。例如，術語“C<sub>1-20</sub> 烷基”意指具有 1 至 20 個碳原子之直或支鏈脂族烴鏈，術語“C<sub>1-10</sub> 烷基”意指具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈脂族烴鏈。另一實例方面，本案例所用之術語“C<sub>1-6</sub> 烷基”以及本案例提及之其他基團(例如 C<sub>1-6</sub> 烷氧基)的烷基部分意指具有 1 至 6 個碳原子之直或支鏈基團(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、或正己基)。又另一實例方面，術語“C<sub>1-4</sub> 烷基”意指具有 1 至 4 個碳原子之直或支鏈脂族烴鏈；術語“C<sub>1-3</sub> 烷基”意指具有 1 至 3 個碳原子之直或支鏈脂族烴鏈；術語“C<sub>1-2</sub> 烷基”意指具有 1 至 2 個碳

原子之直或支鏈脂族烴鏈；且術語“C<sub>1</sub> 烷基”意指甲基。烷基可隨意地經一或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。

本案中所用之術語“烯基”意指具有至少一個碳-碳雙鍵的脂族烴，包括具有至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或支鏈。一些實施例中，烯基具有 2 至 20 個碳原子、2 至 10 個碳原子、2 至 6 個碳原子、3 至 6 個碳原子、或 2 至 4 個碳原子。例如，本案所用之術語“C<sub>2-20</sub> 烯基”意指具有 2 至 20 個碳原子之直或支鏈不飽和基團(具有至少一個碳-碳雙鍵)；術語“C<sub>2-10</sub> 烯基”意指具有 2 至 10 個碳原子之直或支鏈不飽和基團(具有至少一個碳-碳雙鍵)；術語“C<sub>3-6</sub> 烯基”意指具有 3 至 6 個碳原子之直或支鏈不飽和基團(具有至少一個碳-碳雙鍵)；且術語“C<sub>2-4</sub> 烯基”意指具有 2 至 4 個碳原子之直或支鏈不飽和基團(具有至少一個碳-碳雙鍵)。另一實施例方面，術語“C<sub>2-6</sub> 烯基”意指具有 2 至 6 個碳原子之直或支鏈不飽和基團(具有至少一個碳-碳雙鍵)，包括(但不限定於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等等。烯基可隨意地經一或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。當式 I 化合物含有烯基時，該烯基可以純 E 形式、純 Z 形式、或以其混合物形式存在。

本案中所用之術語“炔基”意指具有至少一個碳-碳三鍵的脂族烴，包括具有至少一個碳-碳三鍵的直鏈或支鏈。一些實施例中，炔基具有 2 至 20 個、2 至 10 個、2 至 6 個、或 3 至 6 個碳原子。例如，本案所用之術語“C<sub>2-6</sub>

炔基”意指具有 2 至 6 個碳原子之如上所定義的直或支鏈烴鏈炔基。另一實例方面，本案所用之術語“C<sub>2-20</sub> 炔基”意指具有 2 至 20 個碳原子之如上所定義的直或支鏈烴鏈炔基；術語“C<sub>2-10</sub> 炔基”意指具有 2 至 10 個碳原子之如上所定義的直或支鏈烴鏈炔基；且術語“C<sub>3-6</sub> 炔基”意指具有 3 至 6 個碳原子之如上所定義的直或支鏈烴鏈炔基。炔基可隨意地經一或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。

本案中所用之術語“環烷基”意指飽和或不飽和、非芳族、單環或多環(諸如二環)烴環(例如單環諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基，或二環包括螺、稠合、或橋連系統(諸如二環[1.1.1]戊基、二環[2.2.1]庚基、二環[3.2.1]辛基或二環[5.2.0]壬基、十氫萘基等等)。環烷基具有 3 至 15 個碳原子。一些實施例中，環烷基可隨意地含有一、二或多個非累積、非芳族雙或三鍵及/或一至三個側氧基。一些實施例中，二環烷基具有 6 至 14 個碳原子。例如，術語“C<sub>3-14</sub> 環烷基”意指具有 3 至 14 個成環碳原子之飽和或不飽和、非芳族、單環或多環(諸如二環)烴環(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、二環[1.1.1]戊基、或環癸基)；且術語“C<sub>3-7</sub> 環烷基”意指具有 3 至 7 個成環碳原子之飽和或不飽和、非芳族、單環或多環(諸如二環)烴環(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、二環[1.1.1]戊-1-基、或二環[1.1.1]戊-2-基)。另一實例方面，術語“C<sub>3-6</sub> 環烷基”意指具有 3 至 6 個成環碳原子之飽和或不飽和、非芳族、單環或多環(諸如

二環)烴環。又另一實例方面，術語“C<sub>3-4</sub> 環烷基”意指環丙基或環丁基。亦包括於環烷基定義中者為稠合至環烷基環的具有一或多個芳族環(包括芳基及雜芳基)的部分，例如環戊烷、環戊烯、環己烷等等的苯並或噻吩基衍生物(例如 2,3-二氫-1*H*-茛-1-基、或 1*H*-茛-2(3*H*)-酮-1-基)。環烷基可隨意地經一或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。

本案中所用之術語“芳基”意指具有共軛  $\pi$  電子系統之全碳單環或稠環多環芳族基。芳基於環中具有 6 或 10 個碳原子。最常見的，芳基於環中具有 6 個碳原子。例如，本案所用之術語“C<sub>6-10</sub> 芳基”意指含有 6 至 10 個碳原子之芳族基諸如苯基或萘基。芳基可隨意地經一或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。

本案中所用之術語“雜芳基”意指單環或稠環多環芳族雜環基，其於至少一個環中具有一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之雜原子環員(成環原子)。雜芳基具有 5 至 14 個成環原子，包括 1 至 13 個碳原子，及 1 至 8 個選自 O、S 及 N 之雜原子。一些實施例中，雜芳基具有 5 至 10 個成環原子包括一至四個雜原子。雜芳基亦可含有一至三個側氧基或側硫基(亦即=S)。一些實施例中，雜芳基具有 5 至 8 個成環原子包括一、二或三個雜原子。例如，術語“5-員雜芳基”意指如上所定義之單環雜芳基，其於該單環雜芳基環中具有 5 個成環原子；術語“6-員雜芳基”意指如上所定義之單環雜芳基，其於該單環雜芳基環中具有 6 個成環原子；且術語“5-或 6-員雜芳基”意指如上所定義之單

環雜芳基，其於該單環雜芳基環中具有 5 或 6 個成環原子。另一實例方面，術語“5-至 10-員雜芳基”意指如上所定義之單環或二環雜芳基，其於該單環或二環雜芳基環中具有 5、6、7、8、9 或 10 個成環原子。雜芳基可隨意地經 1 或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。單環雜芳基之實例包括具有 5 個成環原子且包括一至三個雜原子者或者具有 6 個成環原子且包括一、二或三個氮雜原子者。稠合二環雜芳基之實例包括兩個稠合 5-及/或 6-員單環且包括一至四個雜原子。

雜芳基之實例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、噁吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、噁唑基(例如 1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、噻唑基(例如 1,2-噻唑基、1,3-噻唑基)、吡唑基、四唑基、三唑基(例如 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如 1,2,3-噁二唑基)、噻二唑基(例如 1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、異喹啉基、苯並噁吩基、苯並呋喃基、吲哚基、1*H*-咪唑並[4,5-*c*]吡啶基、咪唑並[1,2-*a*]吡啶基、1*H*-吡咯並[3,2-*c*]吡啶基、咪唑並[1,2-*a*]吡嗪基、咪唑並[2,1-*c*][1,2,4]三嗪基、咪唑並[1,5-*a*]吡嗪基、咪唑並[1,2-*a*]嘧啶基、1*H*-吲唑基、9*H*-嘌呤基、咪唑並[1,2-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑並[1,5-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑並[4,3-*b*]嗒嗪基、異噁唑並[5,4-*c*]嗒嗪基、異噁唑並[3,4-*c*]嗒嗪基、吡啶酮、嘧啶酮(pyrimidone)、吡嗪酮、嘧啶酮(pyrimidinone)、1*H*-咪唑-2(3*H*)-酮、1*H*-吡咯-2,5-二酮、3-側氧基-2*H*-嗒嗪基、1*H*-2-側氧基-嘧啶基、1*H*-2-側氧基

-吡啶基、2,4(1*H*,3*H*)-二側氧基-嘧啶基、1*H*-2-側氧基-吡啶基等等。雜芳基可隨意地經 1 或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。

本案所用之術語“雜環烷基”意指單環或多環[包括 2 或多個稠合在一起之環，包括螺、稠合、或橋連系統，例如二環系統]、飽和或不飽和、非芳族 4-至 15-員環系統(諸如 4-至 14-員環系統、4-至 10-員環系統、5-至 10-員環系統、4-至 7-員環系統、4-至 6-員環系統、或 5-至 6-員環系統)，包括 1 至 14 個成環碳原子及 1 至 10 個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子。例如，術語“4-至 14-員雜環烷基”意指單環或多環、飽和或不飽和、非芳族 4-至 14-員環系統，其包含一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子；且術語“4-至 10-員雜環烷基”意指單環或多環、飽和或不飽和、非芳族 4-至 10-員環系統，其包含一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子。另一實例方面，術語“4-至 6-員雜環烷基”意指單環或多環、飽和或不飽和、非芳族 4-至 6-員環系統，其包含一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子；且術語“5-至 6-員雜環烷基”意指單環或多環、飽和或不飽和、非芳族 5-至 6-員環系統，其包含一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子。雜環烷基可隨意地經 1 或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。雜環烷基亦可隨意地包括一至三側氧基或側硫基。

此雜環烷基環之實例包括氮雜環丁烷基、四氫呋喃

基、咪唑啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌啉基、嘧啉基、噻唑啉基、吡啉基、硫代嗎啉基、四氫噻吡啉基、四氫噻二吡啉基、嗎啉基、氧雜環丁烷基、四氫二吡啉基、嘧啉基、嘧噻吡啉基、吡啉基、吡咯啉基、異吡咯啉基、苯並嘧啉基、7-氮雜二環[2.2.1]庚-1-基、7-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基、7-氮雜二環[2.2.1]庚-7-基、2-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮-2-基、3-氮雜二環[3.1.0]己基、3-氮雜二環[4.1.0]庚基等等。雜環烷基環的其他實例包括四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、咪唑啉-1-基、咪唑啉-2-基、咪唑啉-4-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、哌啉-1-基、哌啉-2-基、哌啉-3-基、哌啉-4-基、哌啉-1-基、哌啉-2-基、1,3-嘧啉-3-基、1,4-氧雜氮雜環庚烷-1-基、異噻唑啉基、1,3-噻唑啉-3-基、1,2-吡啉-2-基、1,2-四氫噻吡啉-2-基、1,3-噻吡啉-3-基、1,2-四氫二吡啉-2-基、1,3-四氫二吡啉-1-基、1,4-嘧啉-4-基、嘧啉酮基、2-側氧基-哌啉基(例如 2-側氧基-哌啉-1-基)等等。亦包括於雜環烷基定義中者為具有稠合至非芳族雜環烷基環之一或多個芳族環(包括芳基或雜芳基)的部分，例如吡啉基、嘧啉基、噻吩基、吡啉基、酞醯亞胺基、羧醯亞胺基及非芳族雜環烷基環的苯並衍生物。此芳族稠合型雜環烷基的實例包括吡啉基、異吡啉基、異吡啉-1-酮-3-基、5,7-二氫-6*H*-吡咯並[3,4-*b*]吡啉-6-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯並[3,4-*d*]嘧啉-6-基、4,5,6,7-四氫噻吩並[2,3-*c*]吡啉-5-基、5,6-二氫噻吩並[2,3-*c*]吡啉-7(4*H*)-酮-5-基、1,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-*c*]吡啉-5-基、及 3,4-二氫異喹啉-

1(2*H*)-酮-3-基。雜環烷基隨意地經 1 或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。雜環烷基的實例包括 5-或 6-員單環及 9-或 10-員稠合二環。

本案所用之術語“鹵基”或“鹵素”基經定義為包括氟、氯、溴或碘。

本案所用之術語“鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之烷基(最高為全鹵烷基，亦即烷基的每一個氫原子均被鹵素原子替代)。例如，術語“C<sub>1-6</sub> 鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之 C<sub>1-6</sub> 烷基(最高為全鹵烷基，亦即烷基的每一個氫原子均被鹵素原子替代)。另一實例方面，術語“C<sub>1-4</sub> 鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之 C<sub>1-4</sub> 烷基(最高為全鹵烷基，亦即烷基的每一個氫原子均被鹵素原子替代)；術語“C<sub>1-3</sub> 鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之 C<sub>1-3</sub> 烷基(最高為全鹵烷基，亦即烷基的每一個氫原子均被鹵素原子替代)；且術語“C<sub>1-2</sub> 鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之 C<sub>1-2</sub> 烷基(亦即甲基或乙基)(最高為全鹵烷基，亦即烷基的每一個氫原子均被鹵素原子替代)。又另一實例方面，術語“C<sub>1</sub> 鹵烷基”意指具有一、二、或三個鹵素取代基之甲基。鹵烷基之實例包括 CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl 等等。

本案所用之術語“鹵環烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之環烷基(最高為全鹵環烷基，亦即環烷基的每一個氫原子均被鹵素原子替代)。例如，術語“C<sub>3-4</sub> 鹵環烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之環丙基或環丁基。鹵環烷基



之實例為 2-氟基環丙-1-基。

本案所用之術語“烷氧基”意指 -O-烷基。例如，術語“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”意指 -O-(C<sub>1-6</sub> 烷基)；且術語“C<sub>1-4</sub> 烷氧基”意指 -O-(C<sub>1-4</sub> 烷基)；另一實例方面，術語“C<sub>1-2</sub> 烷氧基”意指 -O-(C<sub>1-2</sub> 烷基)。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、三級丁氧基等等。烷氧基可隨意地經 1 或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。

本案所用之術語“鹵烷氧基”意指 -O-鹵烷基。例如，術語“C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基”意指 -O-(C<sub>1-6</sub> 鹵烷基)。另一實例方面，術語“C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基”意指 -O-(C<sub>1-4</sub> 鹵烷基)；且術語“C<sub>1-2</sub> 鹵烷氧基”意指 -O-(C<sub>1-2</sub> 鹵烷基)。又另一實例方面，術語“C<sub>1</sub> 鹵烷氧基”意指具有一、二、或三個鹵素取代基之甲氧基。鹵烷氧基之實例為 -OCF<sub>3</sub> 或 -OCHF<sub>2</sub>。

本案所用之術語“環烷氧基”意指 -O-環烷基。例如，術語“C<sub>3-7</sub> 環烷氧基”意指 -O-(C<sub>3-7</sub> 環烷基)。另一實例方面，術語“C<sub>3-6</sub> 環烷氧基”意指 -O-(C<sub>3-6</sub> 環烷基)。環烷基之實例包括 C<sub>3-6</sub> 環烷氧基(例如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等等)。環烷氧基可隨意地經 1 或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。

本案所用之術語“C<sub>6-10</sub> 芳氧基”意指 -O-(C<sub>6-10</sub> 芳基)。C<sub>6-10</sub> 芳氧基之實例為 -O-苯基[亦即苯氧基]。C<sub>6-10</sub> 芳氧基可隨意地經 1 或多個(例如 1 至 5 個)適當取代基取代。

本案所用之術語“氟烷基”意指具有一或多個氟取代基之烷基(最高為全氟烷基，亦即烷基的每一個氫原子均被

氟替代)。例如，術語“C<sub>1-2</sub> 氟烷基”意指具有一或多個氟取代基之 C<sub>1-2</sub> 烷基(最高為全氟烷基，亦即 C<sub>1-2</sub> 烷基的每一個氫原子均被氟替代)。另一實例方面，術語“C<sub>1</sub> 氟烷基”意指具有 1、2、或 3 個氟取代基之 C<sub>1</sub> 烷基(亦即甲基)。氟烷基之實例包括 CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F 等等。

本案所用之術語“氟烷氧基”意指 -O-氟烷基。例如，術語“C<sub>1-2</sub> 氟烷氧基”意指 -O-C<sub>1-2</sub> 氟烷基。另一實例方面，術語“C<sub>1</sub> 氟烷氧基”意指具有一、二、或三個氟取代基之甲氧基。C<sub>1</sub> 氟烷氧基之實例為 -OCF<sub>3</sub> 或 -OCHF<sub>2</sub>。

本案所用之術語“羥烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之烷基。術語“C<sub>1-6</sub> 羥烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之 C<sub>1-6</sub> 烷基。術語“C<sub>1-4</sub> 羥烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之 C<sub>1-4</sub> 烷基；術語“C<sub>1-3</sub> 羥烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之 C<sub>1-3</sub> 烷基；且術語“C<sub>1-2</sub> 羥烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之 C<sub>1-2</sub> 烷基。羥烷基之實例為 -CH<sub>2</sub>OH 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。

本案所用之術語“氰烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) -CN (亦即 -C≡N 或 氰基)取代基之烷基。例如，術語“C<sub>1-4</sub> 氰烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) -CN 取代基之 C<sub>1-4</sub> 烷基。氰烷基之實例為 -CH<sub>2</sub>-CN 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN。

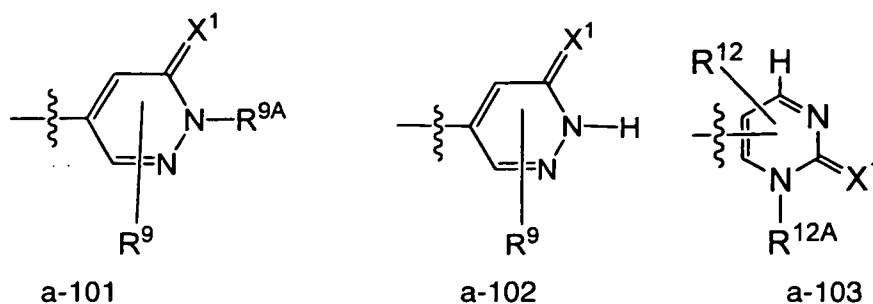
本案所用之術語“側氧基”意指=O。當側氧基於碳原子上經取代時，彼等一起形成羰基部分[-C(=O)-]。當側氧基於硫原子上經取代時，彼等一起形成亞磺醯基部分[-S(=O)-]；當兩個側氧基於硫原子上經取代時，彼等一起形成磺醯基部分[-S(=O)<sub>2</sub>-]。

本案所用之術語“隨意地經取代”意指取代為隨意的且因此包括未經取代及經取代的原子及部分。“經取代”原子或部分意指在指定原子或部分上的任何氫可被選擇之指定取代基替代(最高為指定原子或部分上的每一個氫原子均被選擇之指定取代基替代)，前提是不超過該指定原子或部分的常價，且該取代可得安定之化合物。例如，如果甲基(亦即 CH<sub>3</sub>)隨意地經取代，則碳原子上最高 3 個氫原子被取代基替代。

如非特定，否則本案中所用之取代基連接點可來自取代基的任何適當位置。例如，哌啶基可為哌啶-1-基(經由哌啶基的 N 原子連接)、哌啶-2-基(經由哌啶基第 2 位置的 C 原子連接)、哌啶-3-基(經由哌啶基第 3 位置的 C 原子連接)、或哌啶-4-基(經由哌啶基第 4 位置的 C 原子連接)。另一實例方面，吡啶基可為 2-吡啶基(或吡啶-2-基)、3-吡啶基(或吡啶-3-基)、或 4-吡啶基(或吡啶-4-基)。

除非另有特定或另於上下文中隱含，否則鍵結至取代基的鍵經顯示交叉越過連接環中兩個原子的鍵時，則此取代基可鍵結至彼環中之任何可取代的成環原子(亦即鍵結至一或多個氫原子)。例如，如以下式 a-101 所示，R<sup>9</sup> 可

鍵結至兩個各自帶有氫原子(但未示)之碳原子的任一者，但不鍵結至  $R^{9A}$  所鍵結之 N(即使其中  $R^{9A}$  為 H)。另一實例方面，如以下式 a-102 所示， $R^9$  可鍵結至各自帶有氫原子(但未示)之兩個環碳原子的任一者，但不鍵結至經顯示要鍵結至 H 原子的 N。又另一實例方面，如以下式 a-103 所示， $R^{12}$  可鍵結至各自帶有氫原子(但未示)之兩個環碳原子的任一者，但不鍵結至經顯示要鍵結至 H 原子的環碳原子。



當說明經取代或隨意地經取代的部分而未指出此部分鍵結至取代基所經由之原子時，則該取代基可經由此部分中的任何適當原子鍵結。例如於經取代芳烷基中，芳烷基[例如(C<sub>6-10</sub>芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基-]上的取代基可鍵結至芳烷基之烷基部分上或芳基部分上的任何碳原子。取代基及/或變數的組合是可允許的，只要此組合可得到安定的化合物即可。

如以上所提，式 I 化合物可以藥學上可接受之鹽諸如式 I 化合物之酸加成鹽及/或鹼加成鹽之形式存在。除非另有指定，否則本案所用之詞組“藥學上可接受之鹽”包括可存在於式 I 化合物中之酸加成或鹼鹽。

式 I 化合物可以藥學上可接受之鹽包括其酸加成及鹼

鹽。

適當之酸加成鹽係由可形成無毒性鹽之酸形成。實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽、氫氯酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘甲酸鹽、2-萘磺酸鹽、烟酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、蔗糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及辛那酸鹽。

適當之鹼鹽係由可形成無毒性鹽之鹼形成。實例包括鋁、精胺酸、苜星、鈣、膽鹼、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、甲葡胺、乙醇胺、鉀、鈉、胺基丁三醇及鋅鹽。

酸及鹼之半鹽亦可形成，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

欲回顧適當之鹽，請參見“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)。製造式 I 化合物之藥學上可接受之鹽的方法為熟諳此藝者已知。

本案所用之術語“式 I”、“式 I 或其藥學上可接受之

鹽”、“化合物之藥學上可接受之鹽或鹽[式 I]”經定義為包括式 I 化合物之所有形式，包括水合物、溶劑化物、異構物(包括例如旋轉立體異構物)、晶形及非晶形、類質同形物、多晶形物、代謝物、及其前藥。

如同熟諳此藝者已知，胺化合物(亦即包含一或多個氮原子者)，例如三級胺，可形成 *N*-氧化物(亦稱為氧化胺或胺 *N*-氧化物)。*N*-氧化物具有式  $(R^{100}R^{200}R^{300})N^+-O^-$ ，其中母胺  $(R^{100}R^{200}R^{300})N$  可例如為三級胺(例如， $R^{100}$ 、 $R^{200}$ 、 $R^{300}$  各自獨立地為烷基、芳烷基、芳基、雜芳基等等)、雜環或雜芳族胺[例如  $(R^{100}R^{200}R^{300})N$  一起形成 1-烷基哌啶、1-烷基吡咯啶、1-苄基吡咯啶、或吡啶]。例如，亞胺氮，尤其雜環或雜芳族亞胺氮、或吡啶型氮( $\overset{\cdot\cdot}{N}$ )原子[諸如吡啶、嗒吡、或吡嗪中的氮原子]，可被 *N*-氧化以形成包含基團( $\overset{O^-}{\underset{\cdot\cdot}{N}}$ )之 *N*-氧化物。因此，包含一或多個氮原子(例如亞胺氮原子)之根據本發明的化合物可形成其 *N*-氧化物(例如，單-*N*-氧化物、雙-*N*-氧化物或多-*N*-氧化物、或其混合物，依適合形成安定 *N*-氧化物的氮原子數而定)。

本案所用之術語“*N*-氧化物”意指本案所述胺化合物(例如包含一或多個亞胺氮原子之化合物)之所有可能的，及尤其所有安定的 *N*-氧化物形式，諸如單-*N*-氧化物(當胺化合物有大於一個之氮原子可形成單-*N*-氧化物時，包括不同的異構物)或多-*N*-氧化物(例如，雙-*N*-氧化物)，或其任何比率之混合物。

本案所述之式 I 化合物及其鹽進一步包括其 *N*-氧化物。

式 I 化合物(包括其鹽)可以範圍由完全非晶形至完全晶形的連續固體狀態存在。術語‘非晶形’係指一種狀態，其中該材料之分子層級缺乏長程有序且(依溫度而定)可顯現固體或液體的物理性質。典型地，此材料並不提供特色的 X-光繞射圖案且，雖然顯現固體的性質，但更形式地被描述成液體。加熱後，發生由明顯固體變化成具有液體性質的材料，其特徵為狀態的變化，典型地為二級(‘玻璃轉移’)。術語‘晶形’意指固相，其中該材料之分子層級具有規則有序之內部結構且提供具有定義峰之特色 X-光繞射圖案。此材料當充分加熱時亦會顯現液體性質，但由固體變化成液體的特徵為相的變化，典型地為一級(‘熔點’)。

式 I 化合物(包括其鹽)可以非溶劑化及溶劑化形式存在。當溶劑或水密切結合時，該複合物會具有不受濕度支配的充分定義之化學計量。然而，當溶劑或水微弱結合時(如同於通道溶劑化物及吸濕性化合物中者)，該水/溶劑含量將依濕度及乾燥條件而定。此情況下，非化學計量將為基準。

式 I 化合物(包括其鹽)可以晶籠化合物或其他複合物(例如共晶體)形式存在。包括於本發明範圍中者為複合物諸如晶籠化合物、藥物-宿主包含複合物，其中藥物及宿主以化學計量或非化學計量之量存在。亦包括者為含有二

或多種有機及/或無機組份之式 I 化合物的複合物，其可以化學計量或非化學計量之量存在。所得之複合物可予離子化、部分離子化、或非離子化。共晶體典型地定義為中性分子構份的晶形複合物，彼等經由非共價交互作用結合一起，但亦可為中性分子與鹽之複合物。共晶體可藉熔體結晶法、由溶劑中再結晶、或藉將組份物理研磨一起而製得；參見 O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* **2004**, *17*, 1889-1896. For a general review of multi-component complexes, see J. K. Haleblian, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 1269-1288。

當接受適當條件時，本發明化合物(包括其鹽)亦可以介晶態(介相或液晶)存在。介晶態為介於真晶態與真液態(熔體或溶液)間的中間態。因為溫度變化的結果所產生的介晶態被描述為‘向熱性’，而因為加入第二種組份諸如水或其他溶劑所產生者被描述為‘向液性’。具有形成向液性介相可能性的化合物被描述成‘兩親媒性’且由具有離子性(諸如  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 、或  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ )或非離子性(諸如  $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )極性頭基的分子所組成。欲得更多資訊，參見 *Crystals and the Polarizing Microscope* by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970)。

本發明亦關於式 I 化合物的前藥。故本身具有少許或不具有藥理學活性的式 I 化合物之某些衍生物當投服至體內或體上時，可藉由(例如)水解性裂解作用轉化成具有期



望活性的式 I 化合物。此衍生物稱之為“前藥”。有關於前藥使用的進一步資訊可見於 *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)中。

根據本發明之前藥可(例如)藉將式 I 化合物中存在的適當官能基以熟知技藝者已知的某些適當部分例如述於 *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)、或於 *Prodrugs: Challenges and Reward*, 2007 edition, edited by Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, pages 134-175 (Springer, 2007)中之“前部分”替代而製得。

又，某些式 I 化合物本身可作為其他式 I 化合物的前藥。

亦包括本發明範圍中者為式 I 化合物之代謝物，亦即投服藥物後於體內形成的化合物。

式 I 化合物(包括其鹽)包括所有立體異構物及互變異構物。式 I 之立體異構物包括式 I 化合物之順式及反式異構物、光學異構物諸如 *R* 及 *S* 鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物、旋轉異構物、阻轉異構物、及構象異構物，包括顯現大於一種型式異構現象的化合物；及其混合物(諸如消旋物及非鏡像異構配對)。亦包括者為酸加成或鹼加成鹽，其中相對離子為光學活性，例如 D-乳酸鹽或

L-離胺酸，或消旋物例如 DL-酒石酸鹽或 DL-精胺酸。

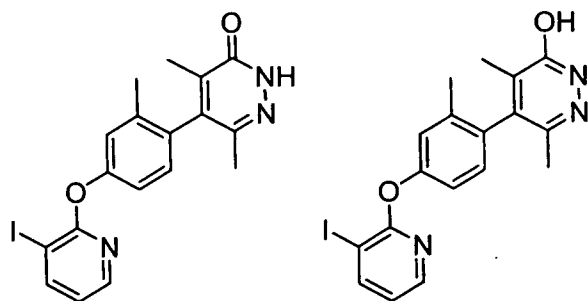
一些實施例中，式 I 化合物(包括其鹽)可具有不對稱碳原子。式 I 化合物的碳-碳鍵在本案中使用實線(——)、實楔形(▲)、或虛楔形(⋯⋯⋯)表示。使用實線來表示鍵結至不對稱碳原子的鍵意指於彼碳原子處的所有可能之立體異構物(例如特定鏡像異構物、消旋混合物等等)均包括。使用實楔形或虛楔形來表示鍵結至不對稱碳原子的鍵意指僅包括所示之立體異構物。可能的是，式 I 化合物可含有大於一個之不對稱碳原子。彼些化合物中，使用實線來表示鍵結至不對稱碳原子的鍵意指所有可能之立體異構物都應包括。例如，除非另有說明，否則式 I 化合物意欲可以鏡像異構物及非鏡像異構物或以消旋物及其混合物形式存在。於式 I 化合物中使用實線來表示鍵結至一或多個不對稱碳原子的鍵及於同一化合物中使用實楔形或虛楔形來表示鍵結至其他不對稱碳原子的鍵意指存在非鏡像異構物之混合物。

一些實施例中，式 I 化合物(包括其鹽)可以阻轉異構物(例如一或多種阻轉鏡像異構物)形式存在及/或分離出來。熟諳此藝者知道，阻轉異構現象可存在於具有二或多個芳族環之化合物(例如兩個芳族環經由單鍵鍵結)中。例如參見 Freedman, T. B.等人., *Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism*. *Chirality* **2003**, *15*, 743-758; 及 Bringmann, G.等人, *Atroposelective Synthesis*

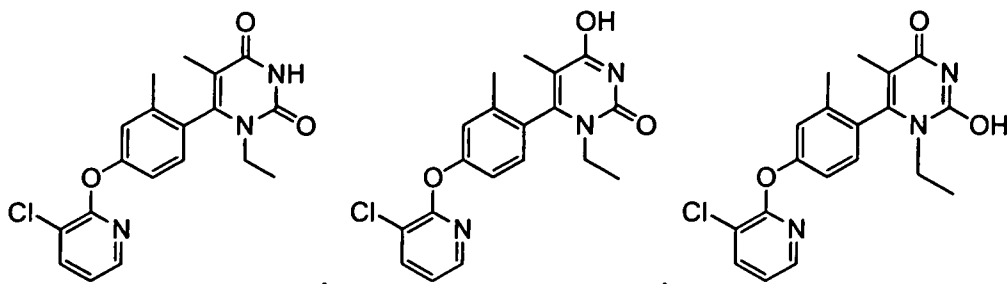
of Axially Chiral Biaryl Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.

當任何消旋物結晶時，可能有不同型式的結晶。一種型式為消旋化合物(真消旋物)，其中有一種含有等量鏡像異構物的勻相結晶形式產生。另一種型式為消旋混合物或混晶，其中有兩種形式之結晶以相等或不同莫耳量產生，且各自包含單一之鏡像異構物。

式 I 化合物(包括其鹽)可顯現互變異構現象及結構異構現象。例如，式 I 化合物可以數種互變異構形式存在，包括烯醇及亞胺形式、醯胺及亞醯胺酸形成、及酮基及烯胺形式及其幾何異構物與混合物。所有之此些互變異構形式均包括在式 I 化合物之範圍內。互變異構物可以互變異構套組於溶液中之混合物形式存在。固體形式中，通常有一種互變異構物佔優勢。即使可能僅描述一種互變異構物，但本發明包括式 I 化合物的所有互變異構物。例如，當本發明之下列兩種互變異構物中的一者被揭示於本案之實驗章節時，熟諳此藝者輕易知道本發明亦包括另一者。



另一實例方面，當本發明之下列三種互變異構物中的一者被揭示於本案之實驗章節時，熟諳此藝者輕易知道本發明亦包括其他之每一者。



本發明包括所有藥學上可接受之同位素標記式 I 化合物(包括其鹽)，其中一或多個原子被具有相同原子數但原子質量或質量數異於自然界中佔大多數之原子質量或質量數的原子替代。

適於包括在本發明化合物(包括其鹽)中的同位素實例包括氫之同位素，諸如  $^2\text{H}$  及  $^3\text{H}$ ；碳之同位素，諸如  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  及  $^{14}\text{C}$ ；氯之同位素，諸如  $^{36}\text{Cl}$ ；氟之同位素，諸如  $^{18}\text{F}$ ；碘之同位素，諸如  $^{123}\text{I}$  及  $^{125}\text{I}$ ；氮之同位素，諸如  $^{13}\text{N}$  及  $^{15}\text{N}$ ；氧之同位素，諸如  $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$  及  $^{18}\text{O}$ ；磷之同位素，諸如  $^{32}\text{P}$ ；及硫之同位素，諸如  $^{35}\text{S}$ 。

某些同位素標記之式 I 化合物，例如併入放射活性同位素者，可用於藥物及/或基質組織分佈研究中。放射活性同位素氚(亦即  $^3\text{H}$ )及碳-14(亦即  $^{14}\text{C}$ )特別可用於供此目的，因其易於併入且檢測方法方便之故。

以較重之同位素諸如氘(亦即  $^2\text{H}$ )取代則可能因為較大之代謝安定性，例如增加於體內之半生期或降低劑量需求而得到某些治療優勢，因此在一些狀況下可能較佳。

以正子發射同位素諸如  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  及  $^{13}\text{N}$  取代則可用於正子斷層造影(PET)研究中以檢查基質受體之佔有率。

同位素標記之式 I 化合物(包括其鹽)通常可藉熟諳技藝者已知之慣用技術或藉類似於附加之實例及製備例中所述之方法，使用適當之同位素標記試劑取代先前使用之未標記試劑製得。

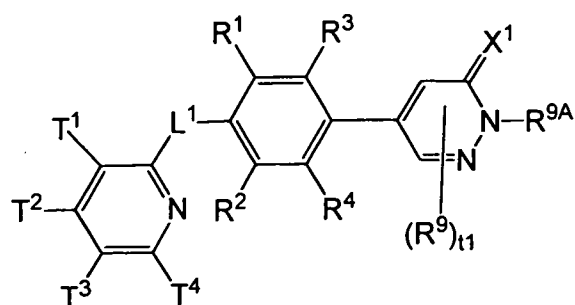
本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $L^1$  為 O。

本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $L^1$  為 S。

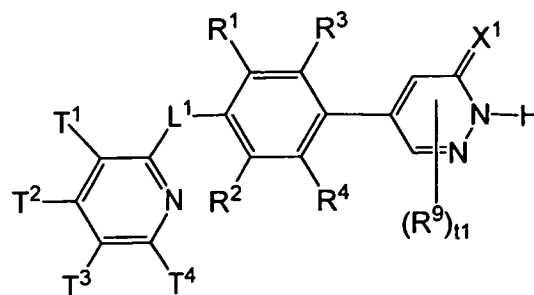
本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $L^1$  為 NH、N(C<sub>1-4</sub> 烷基)、N(-C<sub>1-2</sub> 烷基-C<sub>3-4</sub> 環烷基)、或 N(C<sub>3-6</sub> 環烷基)。另一實施例中， $L^1$  為 NH。

本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1a}$ 。另一實施例中， $X^1$  為 O。

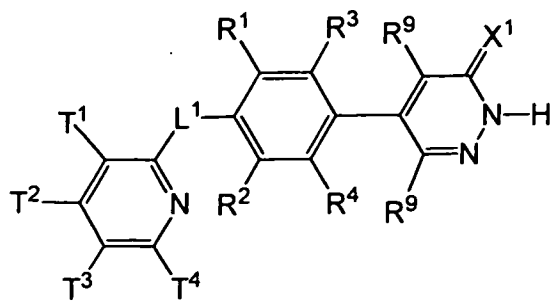
本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中式 I 化合物為式 IA-1、IA-2、IA-3、IA-4、IA-5、IA-6、IA-7、IA-8、IA-9、或 IA-10 化合物：



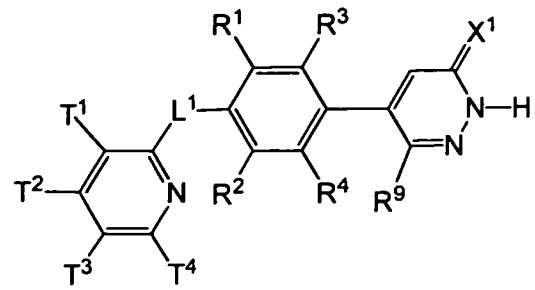
IA-1



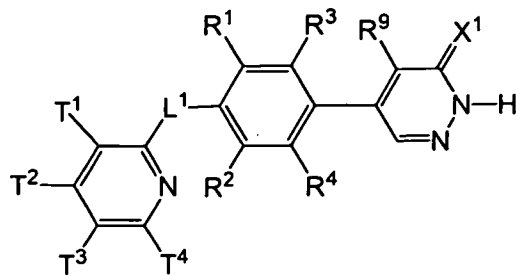
IA-2



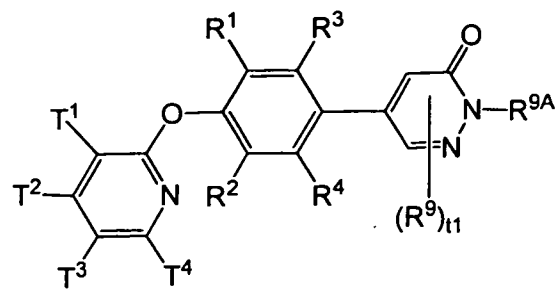
IA-3



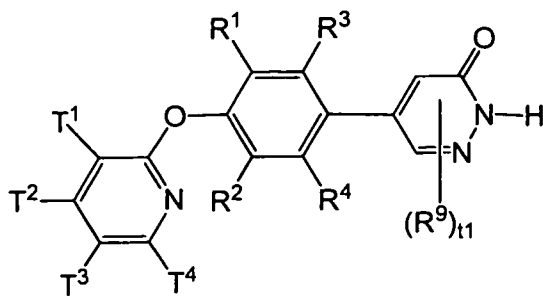
IA-4



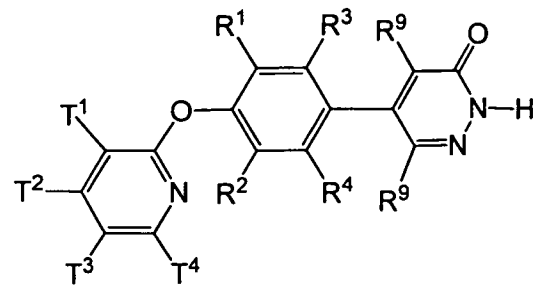
IA-5



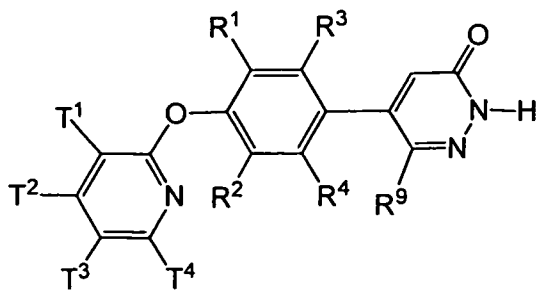
IA-6



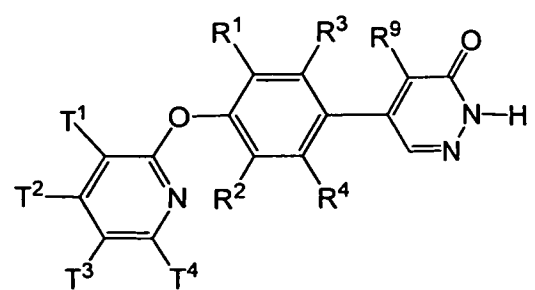
IA-7



IA-8



IA-9



IA-10

式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1a}$  之一實施例中，或式 IA-1、IA-2、IA-3、IA-4、IA-5、IA-6、IA-7、IA-8、IA-9、或 IA-10 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中， $R^9$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-4}$  環烷基、環丙基甲

基、及環丁基甲基，其中  $R^9$  之該  $C_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中該  $R^9$  之該  $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取化：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且  $R^{9A}$  選自由以下所組成之群組： $H$ 、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、烯丙基、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-C(R^{14})_2-OH$ 、 $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ 、 $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-C(R^{14})_2-OR^{15}$ 、及  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ 。另一實施例中， $R^9$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基。又另一實施例中， $R^9$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、及環丙基。又另一實施例中， $R^9$  各自獨立地選自甲基或乙基。又另一實施例中， $R^9$  各自為甲基。

式 IA-1 或 IA-6 化合物或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $R^{9A}$  選自由以下所組成之群組： $H$ 、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、及烯丙基。另一實施例中， $R^{9A}$  不為  $H$ 。

式 IA-1 或 IA-6 化合物或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $R^{9A}$  選自由以下所組成之群組： $H$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-C(R^{14})_2-OH$ 、 $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ 、 $-C(R^{14})_2-$

$OP(=O)(OH)_2$ 、 $-C(R^{14})_2-OR^{15}$ 、及  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ 。

另一實施例中， $R^{9A}$  選自由以下所組成之群組：H、

$-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、

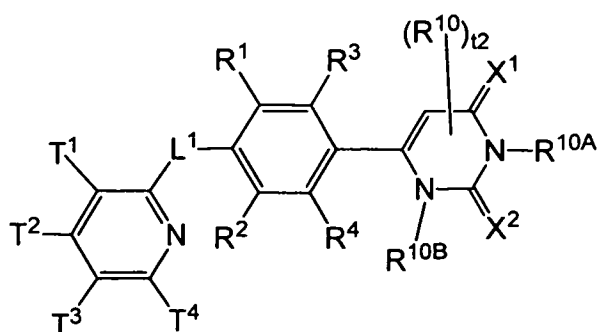
$-C(=O)-OR^8$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-OS(=O)_2H$ 、

$-CH_2-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-CH_2-OR^{15}$ 、及  $-CH_2-OC(=O)-R^{15}$ 。又

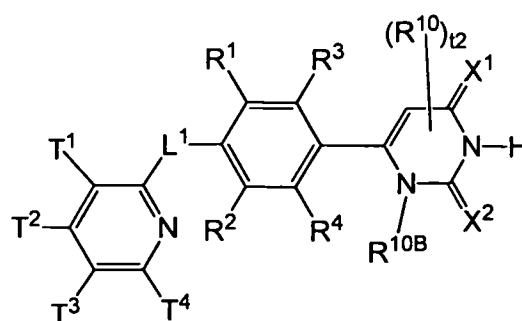
另一實施例中， $R^{9A}$  不為 H。

本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1b}$ 。另一實施例中， $X^1$  為 O。另一實施例中， $X^2$  為 O。又另一實施例中， $X^1$  及  $X^2$  各自為 O。

本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中式 I 化合物為式 IB-1、IB-2、IB-3、IB-4、或 IB-5、IB-6、IB-7、IB-8、IB-9、或 IB-10 化合物：

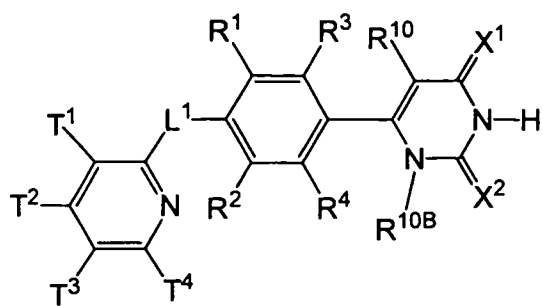


IB-1

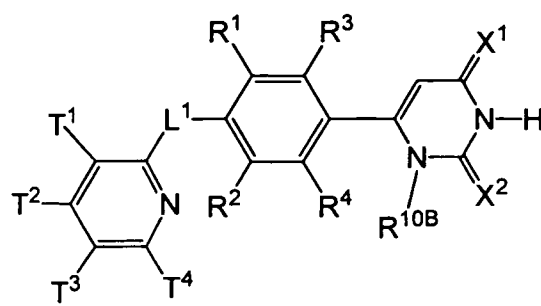


IB-2

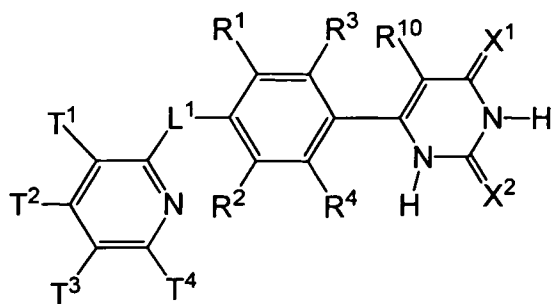




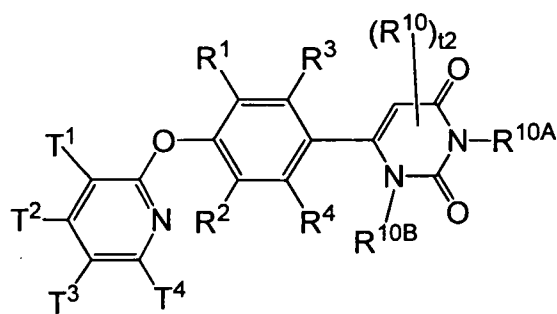
IB-3



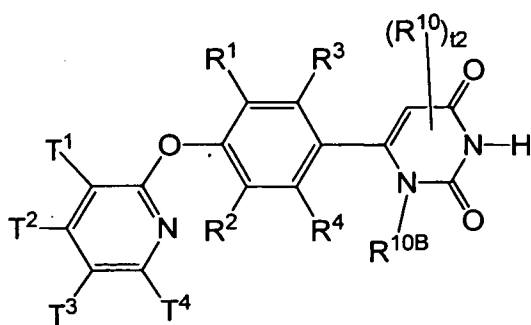
IB-4



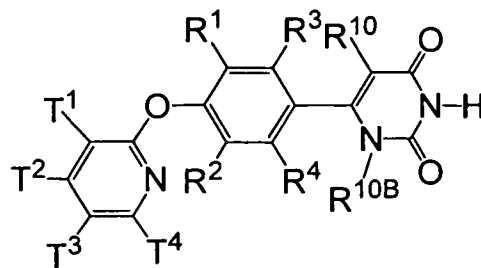
IB-5



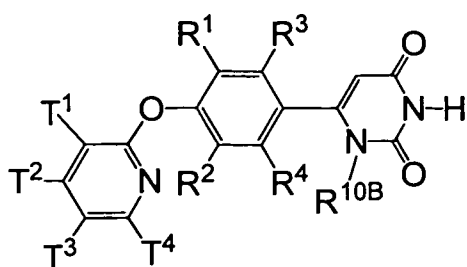
IB-6



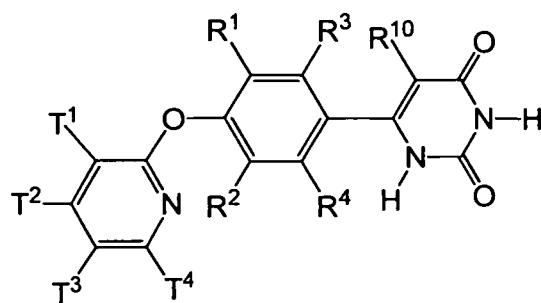
IB-7



IB-8



IB-9



IB-10。

本發明式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1b}$  之一實施例中，或本發明式 IB-1、IB-2、IB-3、IB-4、IB-5、IB-6、IB-7、IB-8、IB-9、或 IB-10 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中：

$R^{10}$  選自由以下所組成之群組：-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{10}$  之該  $C_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{10}$  之該  $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

$R^{10A}$  選自由以下所組成之群組：H、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-C(R^{14})_2-OH$ 、 $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ 、 $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-C(R^{14})_2-OR^{15}$ 、及  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ ；及

$R^{10B}$  選自由以下所組成之群組： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{10B}$  之該  $C_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{10B}$  之該  $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

上示式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為

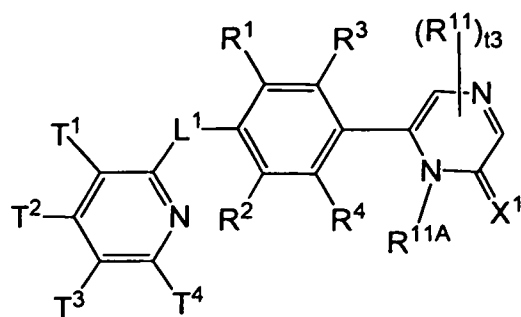
Q<sup>1b</sup> 之另一實施例中，或上示式 IB-1、IB-2、IB-3、IB-4、IB-5、IB-6、IB-7、IB-8、IB-9、或 IB-10 化合物或其藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R<sup>10</sup> 及 R<sup>10B</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、及環丙基。又另一實施例中，R<sup>10</sup> 及 R<sup>10B</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：C<sub>1-3</sub> 烷基及環丙基。又另一實施例中，R<sup>10</sup> 及 R<sup>10B</sup> 各自獨立地選自甲基或乙基。又另一實施例中，R<sup>10</sup> 及 R<sup>10B</sup> 各自為甲基。

式 IB-1 或 IB-6 化合物或其藥學上可接受之鹽的一實施例中，R<sup>10A</sup> 選自由以下所組成之群組：H、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 經烷基、及 C<sub>2-4</sub> 烯基(例如烯丙基)。另一實施例中，R<sup>10A</sup> 不為 H。

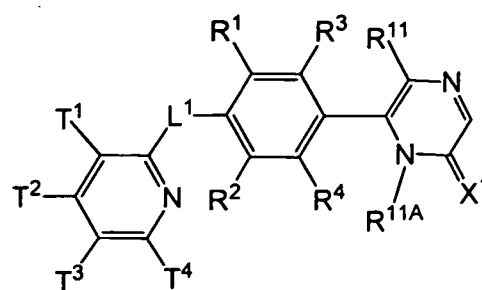
式 IB-1 或 IB-6 化合物或其藥學上可接受之鹽的一實施例中，R<sup>10A</sup> 選自由以下所組成之群組：H、  
 -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、  
 -C(=O)-OR<sup>8</sup>、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OH、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OS(=O)<sub>2</sub>H、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-  
 OP(=O)(OH)<sub>2</sub>、-C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OR<sup>15</sup>、及 -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OC(=O)-R<sup>15</sup>。  
 另一實施例中，R<sup>10A</sup> 選自由以下所組成之群組：H、  
 -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、  
 -C(=O)-OR<sup>8</sup>、-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>-OS(=O)<sub>2</sub>H、  
 -CH<sub>2</sub>-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OR<sup>15</sup>、及 -CH<sub>2</sub>-OC(=O)-R<sup>15</sup>。又  
 另一實施例中，R<sup>10A</sup> 不為 H。

本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 Q<sup>1</sup> 為 Q<sup>1c</sup>。另一實施例中，X<sup>1</sup> 為 O。

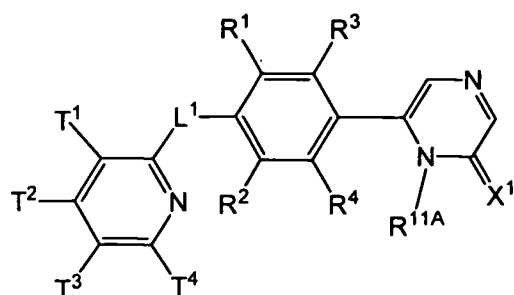
本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中式 I 化合物為式 IC-1、IC-2、IC-3、IC-4、IC-5、或 IC-6 化合物：



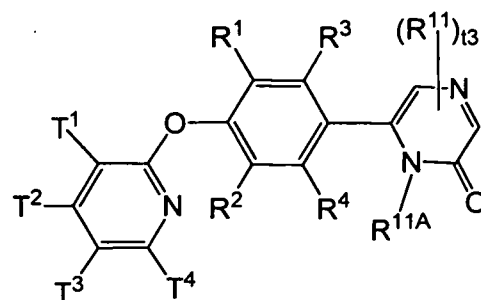
IC-1



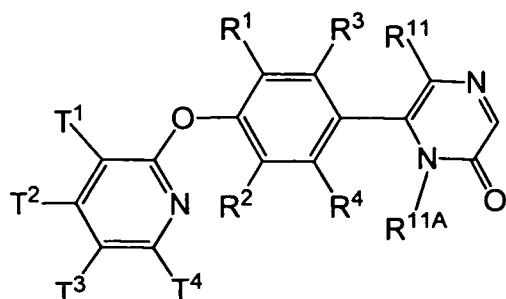
IC-2



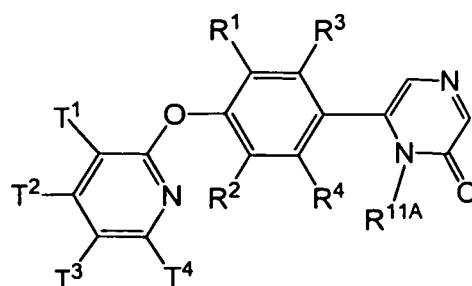
IC-3



IC-4



IC-5



IC-6

本發明式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1c}$  之一實施例中，或本發明式 IC-1、IC-2、IC-3、IC-4、IC-5、或 IC-6 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中：

$R^{11}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中

$R^{11}$  之該  $C_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{11}$  之該  $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

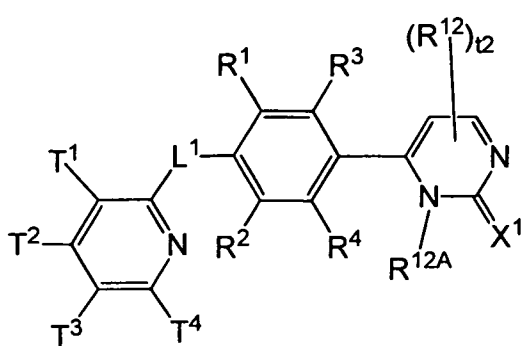
$R^{11A}$  選自由以下所組成之群組： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{11A}$  之該  $C_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{11A}$  之該  $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

上示式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1c}$  之另一實施例中，或上示式 IC-1、IC-2、IC-3、IC-4、IC-5、或 IC-6 化合物或其藥學上可接受之鹽之另一實施例中， $R^{11}$  及  $R^{11A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基。又另一實施例中， $R^{11}$  及  $R^{11A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基及環丙基。又另一實施例中， $R^{11}$  及  $R^{11A}$  各自獨立地選自甲基或乙基。又另一實施例中， $R^{11}$  及  $R^{11A}$  各自為甲

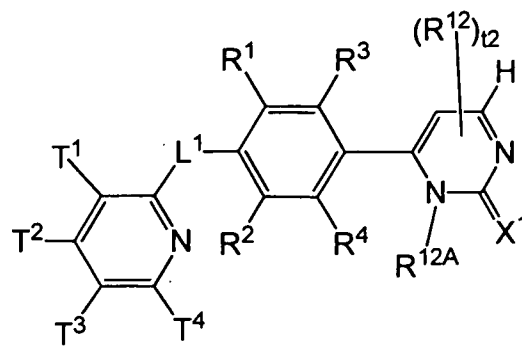
基。

本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1d}$ 。另一實施例中， $X^1$  為 O。

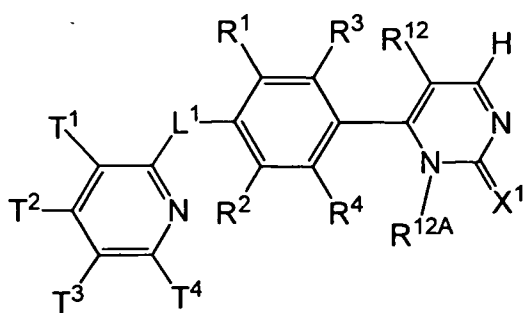
本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中式 I 化合物為式 ID-1、ID-2、ID-3、ID-4、ID-5、ID-6、ID-7、ID-8、ID-9、或 ID-10 化合物：



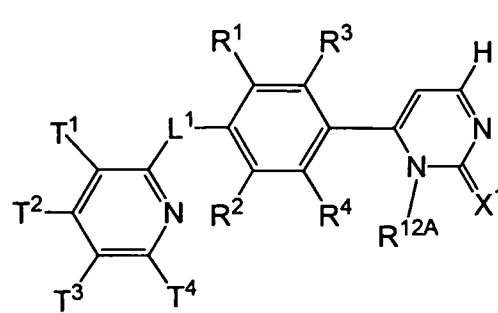
ID-1



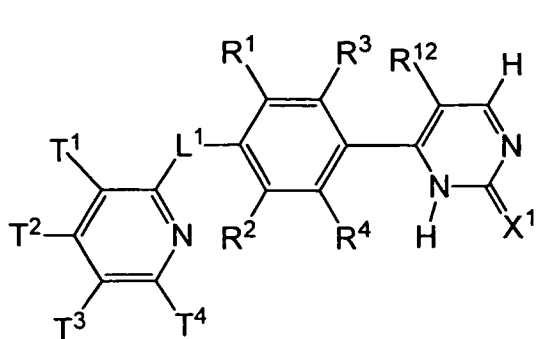
ID-2



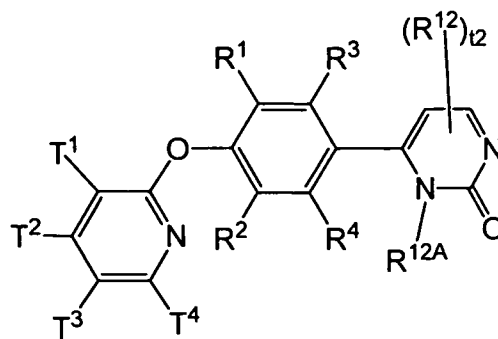
ID-3



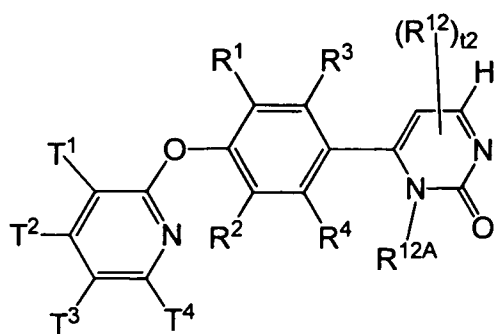
ID-4



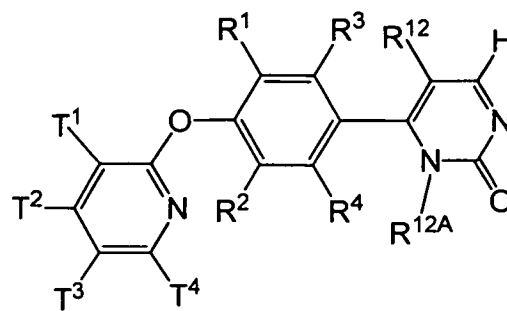
ID-5



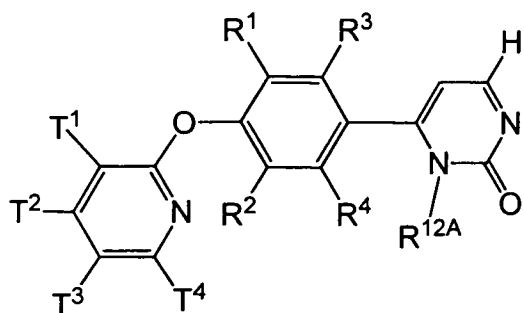
ID-6



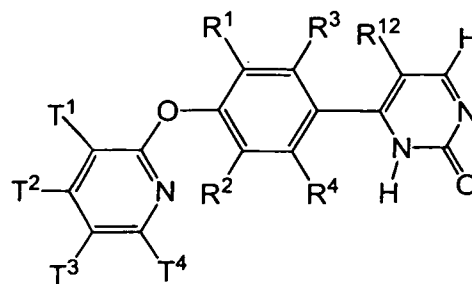
ID-7



ID-8



ID-9



ID-10。

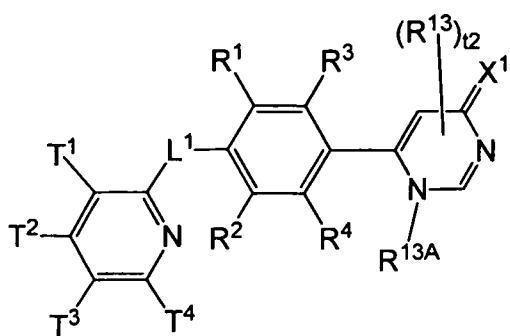
式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1d}$  之一實施例中，或式 ID-1、ID-2、ID-3、ID-4、ID-5、ID-6、ID-7、ID-8、ID-9、或 ID-10 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中， $R^{12}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{12}$  之該  $\text{C}_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、及  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{12}$  之該  $\text{C}_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-4}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-4}$  氰烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、及  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；且  $R^{12A}$  選自由以下所組成之群組： $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-4}$  環烷基、環丙

基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{12A}$  之該  $C_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{12A}$  之該  $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。另一實施例中， $R^{12}$  及  $R^{12A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基。又另一實施例中， $R^{12}$  及  $R^{12A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基及環丙基。又另一實施例中， $R^{12}$  及  $R^{12A}$  各自獨立地為甲基或乙基。又另一實施例中， $R^{12}$  及  $R^{12A}$  各自為甲基。

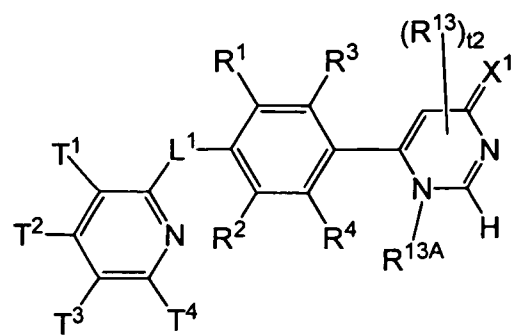
本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1e}$ 。另一實施例中， $X^1$  為 O。

本發明之實施例為式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中式 I 化合物為式 IE-1、IE-2、IE-3、IE-4、或 IE-5、IE-6、IE-7、IE-8、IE-9、或 IE-10 化合物：

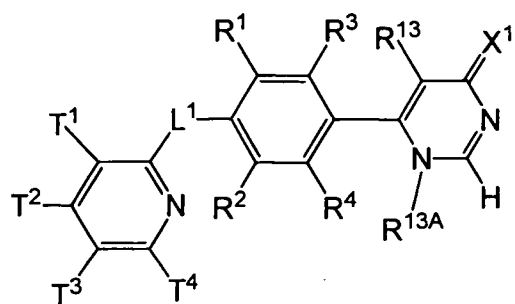




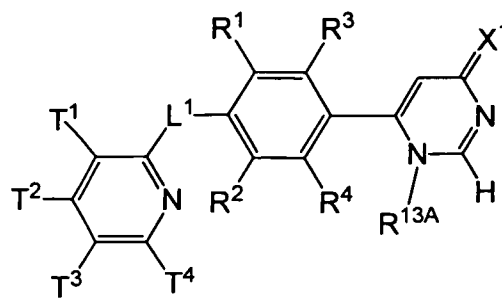
IE-1



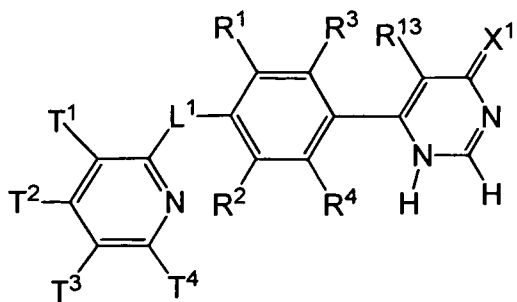
IE-2



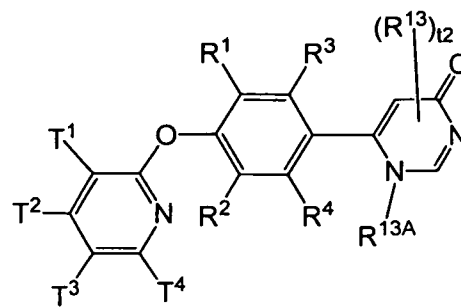
IE-3



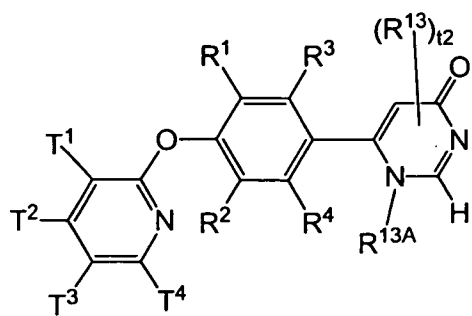
IE-4



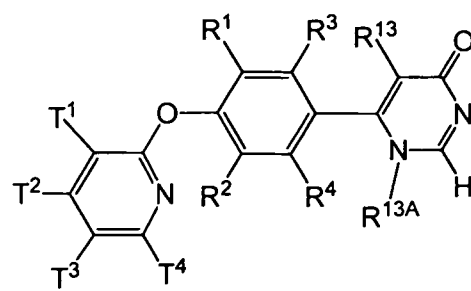
IE-5



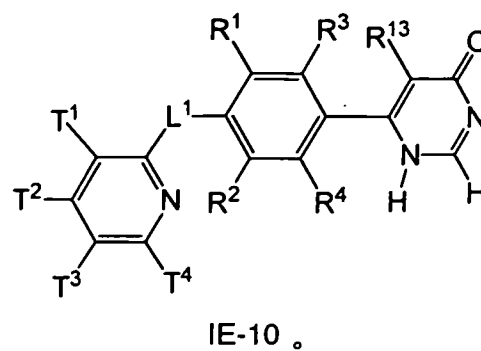
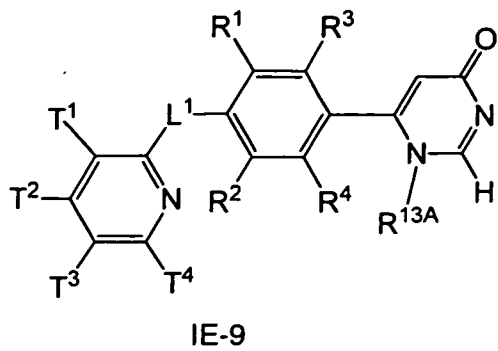
IE-6



IE-7



IE-8



式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $Q^1$  為  $Q^{1e}$  之一實施例中，或式 IE-1、IE-2、IE-3、IE-4、IE-5、IE-6、IE-7、IE-8、IE-9、或 IE-10 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中， $R^{13}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{13}$  之該  $\text{C}_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、及  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{13}$  之該  $\text{C}_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-4}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-4}$  氰烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、及  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；且  $R^{13A}$  選自由以下所組成之群組： $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{13A}$  之該  $\text{C}_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、及  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{13A}$  之該  $\text{C}_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、

$C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。另一實施例中， $R^{13}$  及  $R^{13A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基。又另一實施例中， $R^{13}$  及  $R^{13A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基及環丙基。又另一實施例中， $R^{13}$  及  $R^{13A}$  各自獨立地為甲基或乙基。又另一實施例中， $R^{13}$  及  $R^{13A}$  各自為甲基。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者，亦即，式 IA-1、IA-2、IA-3、IA-4、IA-5、IA-6、IA-7、IA-8、IA-9、IA-10、IB-1、IB-2、IB-3、IB-4、IB-5、IB-6、IB-7、IB-8、IB-9、IB-10、IC-1、IC-2、IC-3、IC-4、IC-5、IC-6、ID-1、ID-2、ID-3、ID-4、ID-5、ID-6、ID-7、ID-8、ID-9、ID-10、IE-1、IE-2、IE-3、IE-4、IE-5、IE-6、IE-7、IE-8、IE-9、或 IE-10 化合物)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、-CN、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基、-C(=O)-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-C(=O)OH、及 C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub> 烷基)，其中該  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-6}$  環烷基各自隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基之取代基取代。另一實施例中， $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{3-4}$  環烷基，其中

$R^1$  及  $R^2$  之該  $C_{1-4}$  烷基及  $C_{1-4}$  烷氧基各自隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自鹵素、-OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基之取代基取代；且其中  $R^1$  及  $R^2$  之該  $C_{3-4}$  環烷基隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自鹵素、-OH、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基之取代基取代。又另一實施例中， $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地為 H、甲基或鹵素(例如 F)。又另一實施例中， $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地為 H 或鹵素(例如 F)。又另一實施例中， $R^1$  及  $R^2$  各自為 H。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{3-4}$  環烷基，其中  $R^3$  及  $R^4$  之該  $C_{1-4}$  烷基及  $C_{1-4}$  烷氧基各自隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自鹵素、-OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基之取代基取代，且其中  $R^3$  及  $R^4$  之該  $C_{3-4}$  環烷基隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自鹵素、-OH、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基之取代基取代。另一實施例中， $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地為 H、F、Cl、CN、或甲基，其中該甲基隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及  $C_{1-4}$  烷氧基。又另一實施例中， $R^3$  為 H；且  $R^4$  為 H、鹵素、或甲基，其中該甲基隨意地經 1、2、或 3 個

各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及 C<sub>1-4</sub> 烷氧基。又另一實施例中，R<sup>3</sup> 為 H 且 R<sup>4</sup> 為甲基。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中，R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 各自獨立地為 H、甲基、或鹵素(例如 F 或 Cl)；且 R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 各自獨立地為 H、鹵素(例如 F 或 Cl)、CN、或甲基，其中該甲基隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及 C<sub>1-4</sub> 烷氧基。另一實施例中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及 R<sup>3</sup> 各自為 H，且 R<sup>4</sup> 為 H、鹵素、或甲基。又另一實施例中，R<sup>4</sup> 為 H 或甲基。又另一實施例中，R<sup>4</sup> 為甲基。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中，R<sup>1</sup> 及 R<sup>3</sup> 各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、或甲氧基，其中該甲基及甲氧基各自隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及 C<sub>1-4</sub> 烷氧基；且 R<sup>2</sup> 及 R<sup>4</sup> 連同彼等所連接之兩個碳原子一起形成稠合 5-或 6-員雜芳基、稠合 5-或 6-員雜環烷基環、稠合 5-或 6-員環烷基環、或稠合苯環，其中該稠環各自隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵基、-CN、-OH、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、

$C_{1-4}$  鹵烷基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基，且其中該稠合雜環烷基環或稠合環烷基環進一步隨意地經 1、2、或 3 個側氧基取代。另一實施例中， $R^1$  及  $R^3$  各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 $C_{1-4}$  氟烷基、甲氧基、或  $C_1$  氟烷氧基。又另一實施例中， $R^2$  及  $R^4$  連同彼等所連接之兩個碳原子一起形成隨意經取代之稠合 5-或 6-員雜芳基。又另一實施例中， $R^1$  及  $R^3$  各自 H。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中，其中  $T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、及  $T^4$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、及  $C_{3-4}$  環烷基，其中  $T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$  及  $T^4$  之該  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、及  $C_{1-4}$  烷氧基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、及  $T^4$  之該  $C_{3-4}$  環烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  經烷基、 $C_{1-4}$  氟烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。另一實施例中， $T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、及  $T^4$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  經烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{3-4}$  環烷基、及  $C_{3-4}$  鹵環烷基。另一實施例中， $T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、及  $T^4$  之至少一者不為

H。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $T^1$  不為 H。另一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、 $C_{3-4}$  環烷基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基，其中該  $C_{3-4}$  環烷基及  $C_{1-4}$  烷基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素及 -OH。又另一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、 $C_{3-4}$  環烷基、 $C_{3-4}$  鹵環烷基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。又另一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、環丙基、鹵環丙基、甲基、乙基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、甲氧基、乙氧基、及  $C_{1-2}$  鹵烷氧基。另一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、環丙基、鹵環丙基、甲基、 $C_1$  鹵烷基、甲氧基、及  $C_1$  鹵烷氧基。另一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組： $C_{3-4}$  環烷基、 $C_{3-4}$  鹵環烷基、 $C_{1-4}$  烷基、及  $C_{1-4}$  鹵烷基。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組： $C_{1-4}$  烷基及  $C_{1-4}$  鹵烷基。另一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組：甲基、乙基、及  $C_{1-2}$  鹵烷基。另一實施例中， $T^1$  為  $C_{1-2}$  鹵烷基(例如  $C_{1-2}$  氟烷

基)。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組： $C_{1-4}$  烷氧基及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。另一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組：甲氧基、乙氧基、及  $C_{1-2}$  鹵烷氧基。另一實施例中， $T^1$  為  $C_{1-2}$  鹵烷氧基(例如  $C_{1-2}$  氟烷氧基)。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $T^1$  為鹵素。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組： $C_{3-4}$  環烷基及  $C_{3-4}$  鹵環烷基。另一實施例中， $T^1$  為  $C_{3-4}$  環烷基。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $T^2$  選自由以下所組成之群組：H、鹵素、-CN、 $C_{3-4}$  環烷基、 $C_{3-4}$  鹵環烷基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基，其中該  $C_{3-4}$  環烷基及  $C_{1-4}$  烷基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素及 -OH。另一實施例中， $T^2$  選自由以下所組成之群組：



H、鹵素、-CN、C<sub>3-4</sub> 環烷基、C<sub>3-4</sub> 鹵環烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基。又另一實施例中，T<sup>2</sup> 選自由以下所組成之群組：H、鹵素、甲基、乙基、C<sub>1-2</sub> 鹵烷基、C<sub>1-2</sub> 羥烷基、C<sub>1-2</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-2</sub> 鹵烷氧基。又另一實施例中，T<sup>2</sup> 選自由以下所組成之群組：H、鹵素、甲基、-CH<sub>2</sub>OH、及 C<sub>1</sub> 鹵烷基。又另一實施例中，T<sup>2</sup> 為 H。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中，T<sup>3</sup> 選自由以下所組成之群組：H、鹵素、-CN、C<sub>3-4</sub> 環烷基、C<sub>3-4</sub> 鹵環烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基。另一實施例中，T<sup>3</sup> 選自由以下所組成之群組：H、鹵素、甲基、-CH<sub>2</sub>OH、及 C<sub>1</sub> 鹵烷基(例如 C<sub>1</sub> 氟烷基)。又另一實施例中，T<sup>3</sup> 為 H。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中，T<sup>4</sup> 為 H、鹵素、甲基、-CH<sub>2</sub>OH、及 C<sub>1</sub> 鹵烷基。另一實施例中，T<sup>4</sup> 為 H 或 F。又另一實施例中，T<sup>4</sup> 為 H。

式 I 化合物(例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者)或其藥學上可接受之鹽的一實施例中，T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、及 T<sup>3</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、C<sub>1-2</sub>

烷基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、 $C_{1-2}$  烷氧基、 $C_{1-2}$  鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基；且  $T^4$  為 H。另一實施例中， $T^1$ 、 $T^2$ 、及  $T^3$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、甲基、 $C_1$  鹵烷基、 $-CH_2OH$ 、環丙基、甲氧基、及  $C_1$  鹵烷氧基；且  $T^4$  為 H。又另一實施例中， $T^1$ 、 $T^2$ 、及  $T^3$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素 (F、Cl、Br、或 I)、甲基、 $C_1$  氟烷基 (例如  $CF_3$  或  $CHF_2$ )、 $-CH_2OH$ 、環丙基、甲氧基、及  $C_1$  氟烷氧基 (例如  $-OCF_3$  或  $-OCHF_2$ )；且  $T^4$  為 H。又另一實施例中， $T^1$  不為 H 且  $T^2$  及  $T^3$  之至少一者為 H。另一實施例中， $T^2$  及  $T^3$  各自為 H。

式 I 化合物 (例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者) 或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素 (F、Cl、Br、或 I)、甲基、 $-CH_2OH$ 、 $C_1$  氟烷基 (例如  $CF_3$  或  $CHF_2$ )、甲氧基、 $C_1$  氟烷氧基 (例如  $-OCF_3$  或  $-OCHF_2$ )、環丙基、及氟環丙基；且  $T^2$ 、 $T^3$ 、及  $T^4$  各自為 H。

式 I 化合物 (例如式 IA-1 至 IA-10、IB-1 至 IB-10、IC-1 至 IC-6、ID-1 至 ID-10、及 IE-1 至 IE-10 化合物之一者) 或其藥學上可接受之鹽的一實施例中， $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、 $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、 $C_{1-2}$  烷氧基、 $C_{1-2}$  鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基； $T^2$  及  $T^3$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵

素、 $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、 $C_{1-2}$  烷氧基、 $C_{1-2}$  鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基；且  $T^4$  為 H。一其他實施例中， $T^2$  及  $T^3$  之一者為 H 且另一者不為 H。另一實施例中， $T^2$  為 H 且  $T^3$  不為 H。又另一實施例中， $T^2$  不為 H 且  $T^3$  為 H。

一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-1 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-2 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-3 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-4 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-5 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-6 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-7 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-8 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-9 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IA-10 化合物或其鹽。

一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-1 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-2 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-3 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-4 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-5 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-6 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-7 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-8

化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-9 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IB-10 化合物或其鹽。

一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IC-1 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IC-2 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IC-3 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IC-4 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IC-5 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IC-6 化合物或其鹽。

一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-1 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-2 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-3 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-4 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-5 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-6 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-7 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-8 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-9 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 ID-10 化合物或其鹽。

一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-1 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-2 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-3 化合物或其

鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-4 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-5 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-6 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-7 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-8 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-9 化合物或其鹽。一實施例中，式 I 化合物或其鹽為式 IE-10 化合物或其鹽。

式 IA-1、IA-2、IA-3、IA-4、IA-5、IA-6、IA-7、IA-8、IA-9、或 IA-10 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中， $R^9$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地為 H、甲基、或鹵素(例如 F)； $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地為 H、F、Cl、CN、或甲基，其中該甲基隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及  $C_{1-4}$  烷氧基； $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、 $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、 $C_{1-2}$  烷氧基、 $C_{1-2}$  鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基； $T^2$  及  $T^3$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、 $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、 $C_{1-2}$  烷氧基、 $C_{1-2}$  鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基；且  $T^4$  為 H。另一實施例中， $R^9$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自為 H； $R^3$  為 H；且  $R^4$  為甲基。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IA-1 化合物或其鹽。又另一實施

例中，化合物或其鹽為式 IA-2 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IA-3 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IA-4 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IA-5 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IA-6 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IA-7 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IA-8 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IA-9 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IA-10 化合物或其鹽。

式 IB-1、IB-2、IB-3、IB-4、IB-5、IB-6、IB-7、IB-8、IB-9、或 IB-10 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中， $R^{10}$  及  $R^{10B}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地為 H、甲基、或鹵素(例如 F)； $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地為 H、F、Cl、CN、或甲基，其中該甲基隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及 C<sub>1-4</sub> 烷氧基； $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、C<sub>1-2</sub> 烷基、C<sub>1-2</sub> 鹵烷基、C<sub>1-2</sub> 羥烷基、C<sub>1-2</sub> 烷氧基、C<sub>1-2</sub> 鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基； $T^2$  及  $T^3$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、C<sub>1-2</sub> 烷基、C<sub>1-2</sub> 鹵烷基、C<sub>1-2</sub> 羥烷基、C<sub>1-2</sub> 烷氧基、C<sub>1-2</sub> 鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基；且  $T^4$  為 H。一其他實施例中， $R^{10}$  及  $R^{10B}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：C<sub>1-3</sub>

烷基及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自為 H； $R^3$  為 H；且  $R^4$  為甲基。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-1 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-2 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-3 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-4 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-5 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-6 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-7 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-8 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-9 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IB-10 化合物或其鹽。

式 IC-1、IC-2、IC-3、IC-4、IC-5、或 IC-6 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中， $R^{11}$  及  $R^{11A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地為 H、甲基、或鹵素(例如 F)； $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地為 H、F、Cl、CN、或甲基，其中該甲基隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及  $C_{1-4}$  烷氧基； $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、 $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、 $C_{1-2}$  烷氧基、 $C_{1-2}$  鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基； $T^2$  及  $T^3$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、 $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、 $C_{1-2}$  烷氧基、 $C_{1-2}$  鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基；且  $T^4$

為 H。一其他實施例中， $R^{11}$  及  $R^{11A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：C<sub>1-3</sub> 烷基及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自為 H； $R^3$  為 H；且  $R^4$  為甲基。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IC-1 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IC-2 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IC-3 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IC-4 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IC-5 化合物或其鹽。

式 ID-1、ID-2、ID-3、ID-4、ID-5、ID-6、ID-7、ID-8、ID-9、或 ID-10 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中， $R^{12}$  及  $R^{12A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地為 H、甲基、或鹵素(例如 F)； $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地為 H、F、Cl、CN、或甲基，其中該甲基隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及 C<sub>1-4</sub> 烷氧基； $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、C<sub>1-2</sub> 烷基、C<sub>1-2</sub> 鹵烷基、C<sub>1-2</sub> 羥烷基、C<sub>1-2</sub> 烷氧基、C<sub>1-2</sub> 鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基； $T^2$  及  $T^3$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、C<sub>1-2</sub> 烷基、C<sub>1-2</sub> 鹵烷基、C<sub>1-2</sub> 羥烷基、C<sub>1-2</sub> 烷氧基、C<sub>1-2</sub> 鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基；且  $T^4$  為 H。一其他實施例中， $R^{12}$  及  $R^{12A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：C<sub>1-3</sub> 烷基及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自為 H； $R^3$  為 H；且  $R^4$  為甲基。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-1 化合物或



其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-2 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-3 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-4 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-5 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-6 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-7 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-8 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-9 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 ID-10 化合物或其鹽。

式 IE-1、IE-2、IE-3、IE-4、IE-5、IE-6、IE-7、IE-8、IE-9、或 IE-10 化合物或其藥學上可接受之鹽之一實施例中， $R^{13}$  及  $R^{13A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地為 H、甲基、或鹵素(例如 F)； $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地為 H、F、Cl、CN、或甲基，其中該甲基隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及  $C_{1-4}$  烷氧基； $T^1$  選自由以下所組成之群組：鹵素、 $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、 $C_{1-2}$  烷氧基、 $C_{1-2}$  鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基； $T^2$  及  $T^3$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、 $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-2}$  鹵烷基、 $C_{1-2}$  羥烷基、 $C_{1-2}$  烷氧基、 $C_{1-2}$  鹵烷氧基、環丙基、及鹵環丙基；且  $T^4$  為 H。一其他實施例中， $R^{13}$  及  $R^{13A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$

烷基及環丙基； $R^1$  及  $R^2$  各自為 H； $R^3$  為 H；且  $R^4$  為甲基。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-1 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-2 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-3 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-4 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-5 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-6 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-7 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-8 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-9 化合物或其鹽。又另一實施例中，化合物或其鹽為式 IE-10 化合物或其鹽。

一實施例中，本發明亦提供本申請案之實例章節中的實例 1-81 所述的一或多種化合物，及化合物之藥學上可接受之鹽或 *N*-氧化物。

本發明之一實施例提供選自下列之化合物：

(-)-6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

(-)-6-{4-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-5-乙基-1-甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

(-)-1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

(-)-6-{4-[(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

(-)-6-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

(+)-5-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)巯基]-2-甲基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

5-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

5-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

5-{4-[(3-碘吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

(-)-6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

5-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

5-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

5-(4-{[4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

(+)-4,6-二甲基-5-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嗒吡-3(2*H*)-酮；

6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮；

6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2(1*H*)-酮；及

1-環丙基-6-(4-((3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲苯基)-5-甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供組成物(例如藥學組成物)，其包含式 I 化合物(包括其藥學上可接受之鹽)。因此，一實施例中，本發明提供藥學組成物，其包含(治療有效量之)式 I 化合物(或其藥學上可接受之鹽)及隨意地包含藥學上可接受之載體。一其他實施例中，本發明提供藥學組成物，其包含(治療有效量之)式 I 化合物(或其藥學上可接受之鹽)、隨意地包含藥學上可接受之載體且隨意地包含至少一種其他醫藥或藥學劑(諸如下述之抗精神病劑或抗精神分裂症劑)。一實施例中，該其他醫藥或藥學劑為如下所述之抗精神分裂症劑。

藥學上可接受之載體可包含任何慣用之藥學載體或賦形劑。適當之藥學載體包括惰性稀釋劑或填料、水及各種有機溶劑(諸如水合物及溶劑化物)。如有需要，藥學組成

物可含有其他成分諸如調味劑、黏合劑、賦形劑等等。故供口服方面，含有各種賦形劑諸如檸檬酸之片劑可連同各種崩解劑諸如澱粉、藻酸及某些複合矽酸鹽及與黏合劑諸如蔗糖、明膠及金合歡膠一起使用。此外，潤滑劑諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石經常用於壓片之目的。類似型式之固體組成物亦可用於軟及硬填充明膠膠囊中。因此，材料之非限制性實例包括乳糖或奶糖及高分子量聚乙二醇。當期望水性懸浮液或酞劑用於口服時，則其中之活性化合物可與各種甜味劑及調味劑、著色物質或染料，且如有需要，與乳化劑或懸浮劑、連同稀釋劑諸如水、乙醇、丙二醇、甘油、或其組合劑組合。

藥學組成物可(例如)為適於口服之形式如片劑、膠囊、丸劑、粉末、緩釋配方、溶液或懸浮液，適於非經腸部注射之形式如無菌溶液、懸浮液或乳膠，適於局部投服之形式如軟膏或乳油或適於直腸部投服之形式如坐藥。

示範之非經腸部投服形式包括活性成分於無菌水性溶液例如水性丙二醇或右旋糖溶液中之溶液或懸浮液。如有需要，此些劑型可予適當緩衝化。

藥學組成物可為適於精確劑量單一投服之單位劑型。熟諳此藝者知道，組成物可調配成亞治療劑量，因而預想為多劑量。

一實施例中，組成物包含治療有效量之式 I 化合物(或其藥學上可接受之鹽)及藥學上可接受之載體。

式 I 化合物(包括其藥學上可接受之鹽)為 D1 調節

劑。一些實施例中，式 I 化合物為 D1 激動劑[亦即結合(具有親合力)及活化 D1 受體]。一些實施例中，使用多巴胺作為參考之完全 D1 激動劑，式 I 化合物為超激動劑(亦即比內源性 D1 激動劑，多巴胺，對 D1 受體可產生更大之最大反應，故顯現大於約 100%，例如 120%之效力的化合物)。一些實施例中，使用多巴胺作為參考之完全激動劑，式 I 化合物為完全 D1 激動劑(亦即與多巴胺相比之下，具有約 100%，例如 90%-100%之效力)。一些實施例中，使用多巴胺作為參考之完全 D1 激動劑，式 I 化合物為部分激動劑[亦即雖然其結合且活化 D1 受體，然而與完全激動劑多巴胺相比之下，於 D1 受體僅具有部分效力(亦即小於 100%，例如 10%-80%或 50%-70%)之化合物]。D1 激動劑(包括超激動劑、完全激動劑、及部分激動劑)可激動或部分地激動 D1 之活性。一些實施例中，式 I 化合物有關於 D1 之  $EC_{50}$  小於約 10  $\mu$ M、5  $\mu$ M、2  $\mu$ M、1  $\mu$ M、500 nM、200 nM、100 nM、50、40、30、20、10、5、2、或 1 nM。

本發明進一步提供調節(諸如激動或部分地激動)D1 受體活性(體外或體內)之方法，其包含將該 D1 受體與式 I 化合物(諸如選自實例 1-81 者)或其藥學上可接受之鹽接觸(包括培育)。

本發明之另一實施例包括治療 D1-媒介性(或 D1-相關性)失調之方法，其包含將有效調節(例如激動或部分地激動)D1 之量的式 I 化合物(包括其藥學上可接受之鹽)投服

予有此需求的哺乳動物(例如人類)。

用於治療 D1-媒介性失調的式 I 化合物亦包括化合物之藥學上可接受之鹽。

D1-媒介性(或 D1-相關性)失調包括神經學失調[諸如妥瑞氏症候群；遲發性運動不能；帕金森氏症(包括例如與帕金森氏症(PD)有關之認知損傷)；認知失調{包括健忘症、年齡相關性認知衰退、痴呆症[例如老年痴呆症、阿滋海默氏相關性痴呆症、HIV 相關性痴呆症、亨丁頓氏相關性痴呆症、路易體痴呆症、血管性痴呆症、額顳葉痴呆症、藥物相關性痴呆症(例如與藥物療法諸如 D2 拮抗劑療法有關之痴呆症)]、譫妄、及認知損傷(例如與阿滋海默氏症(AD)有關之認知損傷或與帕金森氏症(PD)有關之認知損傷)、及輕度認知損傷}；亨丁頓氏舞蹈症/疾病；及不寧腿症候群(RLS)]；精神失調[諸如認知損傷(例如與精神分裂症有關之認知損傷或與藥物療法(例如 D2 拮抗劑療法)有關之認知損傷)；焦慮症(包括急性壓力失調、廣泛性焦慮症、社交焦慮症、恐慌症、創傷後壓力症、及強迫症)；人為性失調(包括急性幻覺性躁狂)；衝動控制失調/行為衝動(包括強迫性賭博及間歇性爆發性失調)；情緒失調(包括第 I 型躁鬱症、第 II 型躁鬱症、躁狂症、混合型情感狀態、憂鬱症{例如年齡相關性憂鬱症、重度憂鬱症、慢性憂鬱症、季節性憂鬱症、精神性憂鬱症、產後憂鬱症、及難治型憂鬱症(TRD)})；精神運動失調；精神失調[包括精神分裂症(包括，例如，精神分裂症之認知及負面症狀)、

分裂情感性失調、精神分裂樣、及妄想症]；物質濫用及藥物依賴(包括麻醉藥依賴、酗酒、安非他命依賴、古柯鹼成癮、尼古丁依賴及藥物戒除症候群)；藥物濫用復發、飲食失調(包括厭食症、暴食症、狂食症、飲食過度、過食症、及食冰癖)；泛自閉症(例如自閉症)；慢性冷漠、快感缺乏、慢性疲勞、季節性情感失調、及小兒科精神失調(包括注意力不足症、注意力不足過動症(ADHD)、品行失調、及自閉症)]、內分泌失調(諸如高乳促素血症)或其他失調包括嗜睡、白日過度嗜睡、惡病質、注意力不集中、性功能障礙(例如勃起功能障礙、SSRI 用後性功能障礙)、疼痛、偏頭痛、系統性紅斑性狼瘡(SLE)、高血糖、動脈粥狀硬化、血脂異常、肥胖症、糖尿病、敗血症、缺血後腎小管壞死、腎衰竭、低鈉血症、抗性水腫、發作性睡病、心血管疾病(例如高血壓)、充血性心臟衰竭、手術後眼壓過低、睡眠障礙、及血清素症候群。

● 本發明之另一實施例提供治療哺乳動物例如人類之神經學失調[諸如妥瑞氏症候群；遲發性運動不能；帕金森氏症；認知失調{包括健忘症、老年痴呆症、HIV 相關性痴呆症、阿滋海默氏相關性痴呆症、亨丁頓氏相關性痴呆症、路易體痴呆症、血管性痴呆症、藥物相關性痴呆症(例如與 D2 拮抗劑療法有關之認知損傷)、譫妄、及輕度認知損傷}]；不寧腿症候群(RLS)；及亨丁頓氏舞蹈症/疾病]；精神失調[諸如焦慮症(包括急性壓力失調、廣泛性焦慮症、社交焦慮症、恐慌症、創傷後壓力症、及強迫



症)；人為性失調 (包括急性幻覺性躁狂)；衝動控制失調/行為衝動(包括強迫性賭博及間歇性爆發性失調)；情緒失調(包括第 I 型躁鬱症、第 II 型躁鬱症、躁狂症、混合型情感狀態、重度憂鬱症、慢性憂鬱症、季節性憂鬱症、精神性憂鬱症、及產後憂鬱症)；精神運動失調；精神失調(包括精神分裂症、分裂情感性失調、精神分裂樣、及妄想症)；藥物依賴(包括麻醉藥依賴、酗酒、安非他命依賴、古柯鹼成癮、尼古丁依賴及藥物戒除症候群)；飲食失調(包括厭食症、暴食症、狂食症、過食症、及食冰癖)；及小兒科精神失調(包括注意力不足症、注意力不足/過動症、品行失調、及自閉症)]、或內分泌失調(諸如高乳促素血症)之方法，其包含將治療有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽投服予該哺乳動物。

本發明之另一實施例包括治療哺乳動物(例如人類)之失調的方法，此方法包含將治療有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽投服予該哺乳動物，其中該失調選自精神分裂症(例如精神分裂症之認知及負面症狀)、認知損傷[例如與精神分裂症有關之認知損傷、與阿滋海默氏症(AD)有關之認知損傷、與帕金森氏症(PD)有關之認知損傷、與藥物療法(例如 D2 拮抗劑療法)有關之認知損傷、及輕度認知損傷]、注意力不足過動症(ADHD)、行為衝動、強迫性賭博、飲食失調(例如厭食症、暴食症、狂食症、飲食過度、過食症、及食冰癖)、泛自閉症、輕度認知損傷(MCI)、年齡相關性認知衰退、痴呆症(例如老年痴

呆症、HIV 相關性痴呆症、阿滋海默氏相關性痴呆症、路易體痴呆症、血管性痴呆症、或額顳葉痴呆症)、不寧腿症候群(RLS)、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、焦慮症、憂鬱症(例如年齡相關性憂鬱症)、重度憂鬱症(MDD)、難治型憂鬱症(TRD)、躁鬱症、慢性冷漠、快感缺乏、慢性疲勞、創傷後壓力症、季節性情感失調、社交焦慮症、產後憂鬱症、血清素症候群、物質濫用及藥物依賴、藥物濫用復發、妥瑞氏症候群、遲發性運動不能、嗜睡、白日過度嗜睡、惡病質、注意力不集中、性功能障礙(例如勃起功能障礙、或 SSRI 用後性功能障礙)、偏頭痛、系統性紅斑性狼瘡(SLE)、高血糖、動脈粥狀硬化、血脂異常、肥胖症、糖尿病、敗血症、缺血後腎小管壞死、腎衰竭、低鈉血症、抗性水腫、發作性睡病、高血壓、充血性心臟衰竭、手術後眼壓過低、睡眠障礙、及疼痛。

本發明之另一實施例包括治療哺乳動物(例如人類)之精神分裂症(例如精神分裂症之認知及負面症狀、或與精神分裂症有關之認知損傷)或精神病之方法，其包含將治療有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽投服予該哺乳動物(例如人類)。

本發明之另一實施例包括治療哺乳動物(例如人類)之精神分裂症(例如精神分裂症之認知及負面症狀、或與精神分裂症有關之認知損傷)之方法，其包含將治療有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽投服予該哺乳動物。

本發明之另一實施例包括治療哺乳動物(例如人類)之

認知損傷[例如與精神分裂症有關之認知損傷、與阿滋海默氏症(AD)有關之認知損傷、或與帕金森氏症(PD)有關之認知損傷]之方法，其包含將治療有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽投服予該哺乳動物。

本發明之另一實施例包括治療哺乳動物(例如人類)之阿滋海默氏症(AD)(例如治療與阿滋海默氏症(AD)有關之認知損傷)、或帕金森氏症(PD)(例如治療與帕金森氏症(PD)有關之認知損傷)、不寧腿症候群(RLS)、憂鬱症、或重度憂鬱症(MDD)之方法，其包含將治療有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽投服予該哺乳動物。

本案所用之術語“治療有效量”意指可緩解待治療的失調之一或多種症狀達一些程度的化合物(包括其藥學上可接受之鹽)投服量。有關於治療 D1-媒介性失調(例如精神分裂症)方面，治療有效量意指具有緩解與 D1-媒介性失調有關之一或多種症狀(例如精神分裂症、或精神分裂症之認知及負面症狀、或與精神分裂症有關之認知損傷)達一些程度(或，例如將症狀消除)之效應的量。

除非另有指定，否則本案所用之術語“治療(treating)”意指逆轉、減輕、抑制(進展)、或預防此術語所應用之失調或病症、或此失調或病症之一或多種症狀。除非另有指定，否則本案所用之術語“治療(treatment)”意指如同本案所定義之“治療(treating)”的治療行動。術語“治療(treating)”亦包括對象之輔助及新輔助治療。

式 I 化合物之投服可藉由可將該化合物遞送至作用位

之任何方法達成。這些方法包括經口路徑、鼻內路徑、吸入路徑、十二指腸內路徑、非經腸部注射(包括靜脈內、皮下、肌內、血管內或輸注)、局部、及直腸部投服。

本發明之一實施例中，式 I 化合物可藉經口路徑投服/達成。

劑量方案可予調整以提供最理想之期望反應。例如，單一快速濃注可予投服，一些分劑量可隨著時間投服或者劑量可依治療狀況的迫切需要所指示而成比例地降低或增加。可能有利的是調配非經腸部組成物於單位劑型中以供易於投服及劑量均勻性。本案中所用之單位劑型意指適於以單位劑量形式供待治療哺乳動物對象用之物理分離單位；每一單位含有預定量之經計算可聯合所需之藥學載體產生理想療效之活性化合物量。本發明單位劑型的規範受各種因素諸如治療劑之獨特特性及欲達成之特定治療或預防效應所支配。本發明之一實施例中，式 I 化合物可用於治療人類。

值得注意的是，劑量值可隨著待減輕之病症的型式及嚴重度而變，且可包括單一或多重劑量。進一步應理解，對任何特定對象而言，具體劑量方案應該根據個別需求及投服或監督組成物投服之人員的職業判斷而隨著時間調整，且本案中所提出的劑量範圍僅供例示而非意在限制所申請專利之組成物的範圍或操作。例如，劑量可以藥物動力學或藥效學參數為基礎進行調整，該參數可包括臨床效應諸如毒性效應及/或實驗室值。故，本發明包含由熟知

技藝者決定的同一病患劑量增量。決定投服化療劑的適當劑量及方案為相關技藝中所詳知且一旦提供教示於本案中，則將清楚地將由熟知技藝者完成。

式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽的投服量係依待治療對象、失調或病症之嚴重度、投服率、化合物之配置及開處方醫師的判斷而定。通常，有效劑量在每天每公斤體重約 0.0001 至約 50 毫克之範圍內，例如約 0.01 至約 10 毫克/公斤/天，以單一或分劑量方式。對 70 公斤人類而言，此等於約 0.007 毫克至約 3500 毫克/天，例如約 0.7 毫克至約 700 毫克/天。一些情況下，低於上述範圍之下限的劑量水平可能就非常足夠，而其他情況下可能仍要使用不會導致任何有害副作用的更大劑量，前提是此更大劑量要先分成一些小劑量以供整日投服。

本案所用之術語“組合療法”意指式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽連同至少一種其他藥學或醫藥劑(例如抗精神分裂症劑)接續地或同時地投服。

本發明包括式 I 化合物(或其藥學上可接受之鹽)及一或多種其他藥學活性劑之醫藥組合的用途。如果投服活性劑之醫藥組合，則彼等可接續地或同時地、以個別劑型或組合於單一劑型中投服。因此，本發明亦包括藥學組成物，其含有一些量之：(a)包含式 I 化合物(包括其 *N*-氧化物或化合物或 *N*-氧化物之藥學上可接受之鹽)之第一種藥劑；(b)第二種藥學活性劑；及(c)藥學上可接受之載體、載劑或稀釋劑。

依待治療之疾病、失調、或病症而定，各種藥學活性劑可予選擇以供與式 I 化合物(包括其藥學上可接受之鹽)聯合使用。可與本發明組成物組合使用之藥學活性劑包括(但不限定於)：

(i) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑諸如多奈派齊氫氯酸鹽(donepezil hydrochloride、ARICEPT、MEMAC)；或腺嘌呤核苷 A<sub>2A</sub> 受體拮抗劑諸如 Preladenant (SCH 420814)或 SCH 412348；

(ii) 類澱粉蛋白-β (或其片段)，諸如 Aβ<sub>1-15</sub> 軛合至泛 HLA DR-結合表位(PADRE)及 ACC-001 (Elan/Wyeth)；

(iii) 抗類澱粉蛋白-β (或其片段)之抗體，諸如巴匹珠馬(bapineuzumab，亦稱為 AAB-001)及 AAB-002 (Wyeth/Elan)；

(iv) 類澱粉蛋白降低或抑制劑(包括可降低類澱粉蛋白之製造、累積及纖維化者)諸如初乳素及 bisnorcymserine (亦稱為 BNC)；

(v) α-腎上腺素激導性受體激動劑諸如克羅尼啉(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(cartelolol)；

(vii) 抗膽鹼激導劑諸如安米替林(amitriptyline、ELAVIL、ENDEP)；

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

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

(x) 鈣通道阻斷劑諸如尼伐他平(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因；

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

(xiv) 多巴胺受體激動劑諸如變嗎啡鹼(apomorphine、APOKYN)；

(xv) 多巴胺受體拮抗劑諸如丁苯喹啶(tetrabenazine、NITOMAN、XENAZINE、多巴胺 D2 拮抗劑諸如 Quetiapine)；

(xvi) 多巴胺再吸收抑制劑諸如氨苯甲異喹馬來酸鹽(nomifensine maleate、MERITAL)；

(xvii)  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受體激動劑諸如貝可芬(baclofen、LIORESAL、KEMSTRO)；

(xviii) 組織胺 3(H<sub>3</sub>)拮抗劑諸如賽普芬(ciproxifan)；

(xix) 免疫調節劑諸如格拉替雷乙酸鹽(glatiramer acetate，亦稱為共聚物-1；COPAXONE)；

(xx) 免疫抑制劑諸如胺甲蝶呤(methotrexate、TREXALL、RHEUMATREX)；

(xxi) 干擾素，包括干擾素  $\beta$ -1a (AVONEX，REBIF)

及干擾素  $\beta$ -1b (BETASERON, BETAFERON);

(xxii) 左旋多巴(或其甲酯或乙酯), 單獨地或與多巴脫羧酶抑制劑(例如碳多巴(carbidopa、SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)組合地;

(xxiii) *N*-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑諸如二甲金剛胺(memantine、NAMENDA、AXURA、EBIXA);

(xxiv) 單胺氧化酶(MAO)抑制劑諸如司來吉蘭(selegiline、EMSAM);

(xxv) 毒蕈鹼受體(尤其 M1 亞型)激動劑諸如氯化貝膽鹼(bethanechol chloride、DUVOID、URECHOLINE);

(xxvi) 神經保護藥諸如 2,3,4,9-四氫-1*H*-呋啶-3-酮肟;

(xxvii) 菸鹼受體激動劑諸如三色素蛙素(epibatidine);

(xxviii) 降腎上腺素再吸收抑制劑諸如阿托莫西汀(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(例如洛利普蘭(rolipram)), 及 (d) PDE5 抑制劑(例如西地那非(sildenafil、VIAGRA、REVATIO));



(xxxix) 喹啉諸如奎寧(包括其氫氨酸鹽、二氫氨酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽及葡萄糖酸鹽)；

(xxxix)  $\beta$ -分泌酶抑制劑諸如 WY-25105；

(xxxix)  $\gamma$ -分泌酶抑制劑諸如 LY-411575 (Lilly)；

(xxxix) 血清素(5-羥基色胺) 1A (5-HT<sub>1A</sub>)受體拮抗劑諸如螺環哌啶酮(spiperone)；

(xxxix) 血清素(5-羥基色胺) 4 (5-HT<sub>4</sub>)受體激動劑諸如 PRX-03140 (Epix)；

(xxxix) 血清素(5-羥基色胺) 6 (5-HT<sub>6</sub>)受體拮抗劑諸如米安色林(mianserin、TORVOL、BOLVIDON、NORVAL)；

(xxxix) 血清素(5-HT)再吸收抑制劑諸如阿拉丙酯(alaproclate)、西酞普蘭(citalopram、CELEXA、CIPRAMIL)；

(xxxix) 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)、神經營養素-3(NT-3)、心肌營養素-1，腦衍生性神經營養因子(BDNF)、神經胚活素(neublastin)、鎳紋蛋白(meteorin)、及膠質細胞衍生性神經營養因子(GDNF)、及可刺激營養因子製造的藥劑諸如丙戊托菲林(propentofylline)；  
等等。

式 I 化合物(包括其藥學上可接受之鹽)係隨意地與其他活性劑組合使用。此活性劑可(例如)包括非典型抗精神病或抗帕金森氏症劑或抗阿滋海默氏症劑。因此，本發明之另一實施例提供治療 D1-媒介性失調(例如與 D1 有關之

神經學及精神失調)之方法，其包含將有效量之式 I 化合物(包括其 *N*-氧化物或化合物或 *N*-氧化物之藥學上可接受之鹽)投服予哺乳動物且另包含投服其他活性劑。

本案所用之術語“其他活性劑”意指可用於治療主題失調之其他非式 I 化合物(包括其藥學上可接受之鹽)的任何治療劑。其他治療劑的實例包括抗憂鬱劑、抗精神病劑(諸如抗精神分裂症劑)、抗疼痛劑、抗帕金森氏症劑、抗-LID(左旋多巴誘導性運動不能)、抗阿滋海默氏症及抗焦慮劑。可與本發明化合物組合使用之特定類別的抗憂鬱劑實例包括降腎上腺素再吸收抑制劑、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、NK-1 受體拮抗劑、單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)、單胺氧化酶之可逆性抑制劑(RIMAs)、血清素及降腎上腺素再吸收抑制(SNRIs)、促腎上腺皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑、 $\alpha$ -腎上腺素受體拮抗劑、及非典型抗憂鬱劑。適當之降腎上腺素再吸收抑制包括三級胺三環素及二級胺三環素。適當三級胺三環素及二級胺三環素之實例包括阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、多塞平(doxepin)、丙咪吡(imipramine)、曲米帕明(trimipramine)、度硫平(dothiepin)、布替林(butriptyline)、伊普吲哚(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替林(protoxyline)、阿莫沙平(amoxapine)、地昔帕明(desipramine)及馬普替林(maprotiline)。適當選擇性血清素再吸收抑制劑之實例包括氟西汀(fluxetine)、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)、及強內心普羅明(tranylcyclopramine)。適當單胺氧化酶之可逆性抑制劑的實例包括嗎氯貝胺(moclobemide)。用於本發明中之適當血清素及降腎上腺素再吸收抑制的實例包括文拉法辛(venlafaxine)。適當非典型抗憂鬱劑之實例包括丁胺苯丙酮(bupropion)、鋰、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮(trazodone)及維洛沙吡(viloxazine)。抗阿滋海默氏症劑之實例包括 Dimebon、NMDA 受體拮抗劑諸如二甲金剛胺(memantine)；及膽鹼酯酶抑制劑諸如多奈哌齊(donepezil)及雪花蓮胺(galantamine)。可與本發明化合物組合使用的適當類別之抗焦慮劑實例包括苯並二氮平類及血清素 1A (5-HT1A)激動劑或拮抗劑、尤其 5-HT1A 部分激動劑、及促腎上腺皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑。適當之苯並二氮平類包括阿普唑侖(alprazolam)、氯二氮平(chlordiazepoxide)、氯硝西洋(clonazepam)、氯卓酸(chlorazepate)、地西洋(diazepam)、哈拉西洋(halazepam)、勞拉西洋(lorazepam)、奧沙西洋(oxazepam)、及普拉西洋(prazepam)。適當 5-HT1A 受體激動劑或拮抗劑包括丁螺環酮(buspirone)、妨克生(flesinoxan)、吉哌隆(gepirone)、及伊沙匹隆(ipsapirone)。適當非典型抗精神病劑包括帕利哌酮(paliperidone)、聯苯蘆諾(bifeprunox)、齊拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、奧氮平(olanzapine)、及喹硫平(quetiapine)

。適當菸鹼乙醯膽鹼激動劑包括伊普克林(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)、新狄斯明(neostigmine)、貝可芬(baclofen)、咪達唑侖(midazolam)、克他命(ketamine)及齊考諾肽(ziconotide)。適當抗帕金森氏症劑的實例包括 L-多巴(或其甲酯或乙酯)、多巴脫羧酶抑制劑(例如碳多巴(carbidopa、SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)、腺嘌呤核苷 A<sub>2A</sub> 受體拮抗劑[例如 Preladenant (SCH 420814)或 SCH 412348]、多巴絲肼(benserazide、(MADOPAR)、α-甲基多巴、單氟甲基多巴、二氟甲基多巴、溴克利辛(brocresine)或間-羥苄基肼)、多巴胺激動劑[諸如變嗎啡鹼(apomorphine、APOKYN)、溴麥角環肽(bromocriptine、PARLODEL)、卡麥角林(cabergoline、DOSTINEX)、二氫西汀(dihydroxidine)、二氫麥角隱亭(dihydroergocryptine)、非諾多泮(fenoldopam、CORLOPAM)、麥角乙脲(lisuride、DOPERGIN)、培高利特( pergolide、PERMAX)、吡貝地爾(piribedil、TRIVASTAL、TRASTAL)、普拉克索(pramipexole、MIRAPEX)、喹吡羅(quinpirole)、羅匹尼羅(ropinirole、REQUIP)、羅替伐汀(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(selegiline、EMSAM)、氫氨酸司來吉蘭(selegiline hydrochloride、L-deprenyl、ELDEPRYL、ZELAPAR)、二甲基司來吉蘭(dimethylselegilene)

、 溴法羅明 (brofaromine)、 苯乙肼 (phenelzine、 NARDIL)  
 、 強內心普羅明 (tranylcyromine、 PARNATE)、 嗎氯貝胺  
 (moclobemide、 AURORIX、 MANERIX)、 貝氟沙通  
 (befloxatone)、 沙芬醯胺 (safinamide)、 異卡波肼  
 (isocarboxazid、 MARPLAN)、 尼阿蜜 (nialamide、  
 NIAMID)、 雷沙吉蘭 (rasagiline、 AZILECT)、 異丙異菸肼  
 (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)、 脫氧鴨嘴花鹼 (desoxypeganine)、 駱駝蓬鹼  
 (harmine、 亦稱為去氫駱駝蓬鹼 (telepathine) 或巴那替林  
 (banasterine))、 二氫駱駝蓬鹼 (harmaline)、 惡唑啉酮  
 (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 (tolcapone、 TASMAR)、 恩他卡朋  
 (entacapone、 COMTAN)、 及托酚酮 (tropolone)]、 *N*-甲基-  
*D*-天冬胺酸鹽 (NMDA) 受體拮抗劑 [諸如金剛胺 (amantadine  
 、 SYMMETREL)]、 抗膽鹼激導劑 [諸如安米替林  
 (amitriptyline、 ELAVIL、 ENDEP)、 布替林 (butriptyline)  
 、 甲磺酸苯扎托品 (benztropine mesylate、 COGENTIN)、  
 苯海索 (trihexyphenidyl、 ARTANE)、 苯海拉明  
 (diphenhydramine、 BENADRYL)、 鄰甲苯海拉明  
 (orphenadrine、 NORFLEX)、 莨菪鹼 (hyoscyamine)、 阿托  
 品 (atropine、 ATROPEN)、 東莨菪鹼 (scopolamine、

TRANSDERM-SCOP)、甲溴東莨菪鹼 (scopolamine methylbromide、PARMINE)、雙環維林 (dicycloverine、BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE、托特羅定 (tolterodine、DETROL)、奧昔布寧 (oxybutynin、DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、溴化戊噻吩鉍酯 (penthienate bromide)、魯普本辛 (propantheline、PROBANTHINE)、噁克利吡 (cyclizine)、氫氯酸丙咪吡 (imipramine hydrochloride、TOFRANIL)、馬來酸丙咪吡 (imipramine maleate、SURMONTIL)、洛非帕明 (lofepramine)、地昔帕明 (desipramine、NORPRAMIN)、多塞平 (doxepin、SINEQUAN、ZONALON)、曲米帕明 (trimipramine、SURMONTIL)、及吡咯糖 (glycopyrrolate、ROBINUL)]、或其組合。抗精神分裂症劑實例包括齊拉西酮 (ziprasidone)、利培酮 (risperidone)、奧氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿塞那平 (asenapine)、布南色林 (blonanserin)、或伊潘利酮 (iloperidone)。

如上所述，式 I 化合物(包括其藥學上可接受之鹽)可與一或多種本案中所述之其他抗精神分裂症劑組合使用。當使用組合療法時，該一或多種其他抗精神分裂症劑可與本發明化合物接續地或同時地投服。一實施例中，該其他抗精神分裂症劑係於投服本發明化合物之前投服予哺乳動物(例如人類)。另一實施例中，該其他抗精神分裂症劑係於投服本發明化合物之後投服予哺乳動物。另一實施例

中，該其他抗精神分裂症劑係與本發明化合物(或其 *N*-氧化物或前述者之藥學上可接受之鹽)同時地投服予哺乳動物(例如人類)。

本發明亦提供用於治療哺乳動物包括人類之精神分裂症的藥學組成物，其包含一些量之式 I 化合物(或其藥學上可接受之鹽)，如上所定義(包含該化合物或其藥學上可接受之鹽的水合物、溶劑化物及多晶形物)，組合一或多種(例如一至三種)抗精神分裂症劑諸如齊拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、布南色林(blonanserin)、或伊潘利酮(iloperidone)，其中該活性劑及組合之量當視為整體時，為用於治療精神分裂症之治療有效量。

本發明亦提供用於治療哺乳動物包括人類之帕金森氏症(包括與帕金森氏症有關之認知損傷)的藥學組成物，其包含一些量之式 I 化合物(或其藥學上可接受之鹽)，如上所定義(包含該化合物或其藥學上可接受之鹽的水合物、溶劑化物及多晶形物)，組合一或多種(例如一至三種)抗帕金森氏症劑諸如 L-多巴，其中該活性劑及組合之量當視為整體時，為用於治療帕金森氏症之治療有效量。

應該理解的是，上述式 I 化合物並未限定於所示之特定立體異構物(例如鏡像異構物或阻轉異構物)，而是包括所有之立體異構物及其混合物。

## 發明詳細說明

本發明化合物，包括其鹽，可使用已知之有機合成技術製得且可根據許多可能之合成路徑的任一者合成。

用於製備本發明化合物之反應可於適當溶劑中進行，該溶劑可由熟諳有機合成技藝者輕易選出。適當溶劑於反應進行之溫度，例如可在溶劑冰點至溶劑沸點範圍內之溫度，可實質上不與起始材料(反應物)、中間體、或產物反應。給定的反應可於一種溶劑或多於一種以上之溶劑的混合物中進行。依特定的反應步驟而定，用於特定反應步驟的適當溶劑可由熟諳此藝者選定。

本發明化合物之製備可包括各種化學基之保護及脫保護。對保護及脫保護之需求，以及適當保護基的選擇可由熟諳此藝者輕易決定。保護基之化學可見於(例如) T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999) 中，其乃整體引述併入本案中。

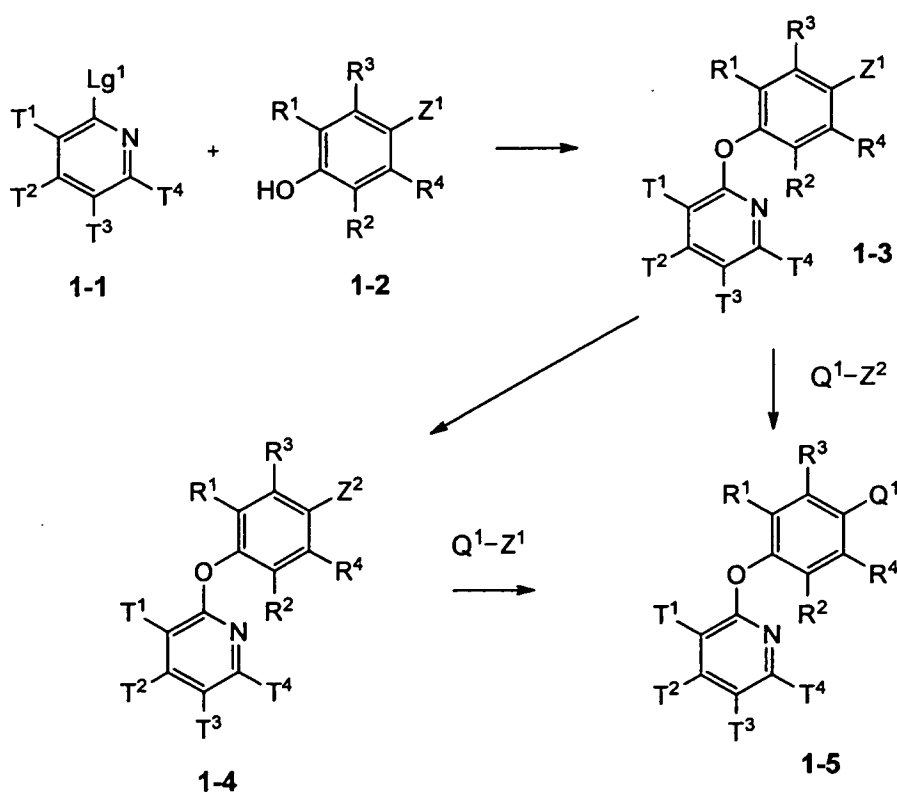
反應可根據技藝中已知之任何適當方法監測。例如，產物之形成可藉光譜方法諸如核磁共振光譜術(例如  $^1\text{H}$  或  $^{13}\text{C}$ )、紅外線光譜術、分光光度測定法(例如紫外光-可見光)、質譜術、或藉層析法諸如高效能液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)監測。

式 I 化合物及其中間體可根據下列反應圖及附加之討論製得。除非另有指定，否則下列反應圖及討論中的  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{10\text{B}}$ 、



$R^{11}$ 、 $R^{11A}$ 、 $T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、 $T^4$ 、 $Q^1$ 、及  $X^1$ 、及結構式 I 為如上所定義者。通常，本發明化合物可藉由方法(其包括類似於化學技藝中已知之方法)，尤其依照本案提供之說明製成。用於製造本發明化合物及其中間體的某些方法乃被提供以作為本發明之進一步特色且藉由下列反應圖闡述。其他方法則述於實驗章節中。本案所提供之反應圖及實例(包括相應之說明)僅供闡述之目的，而非意在限制本發明之範圍。

反應圖 1



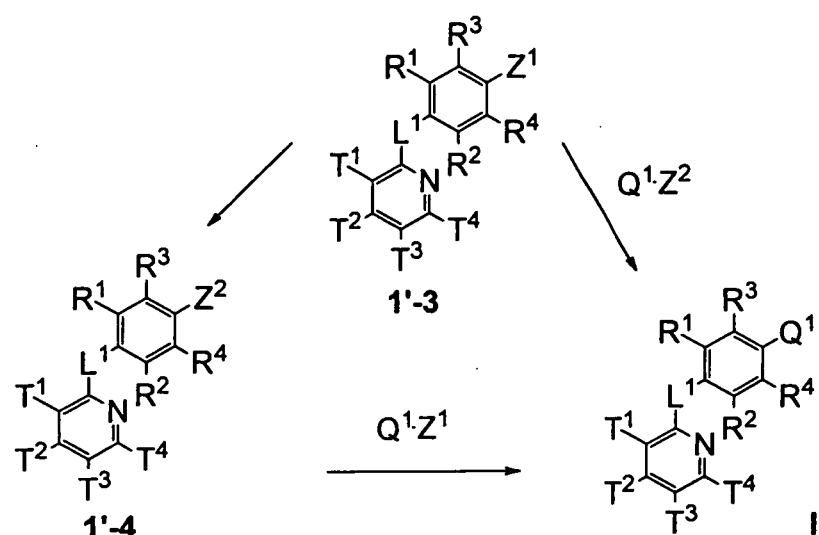
反應圖 1 係關於式 1-5 化合物(亦即式 I 化合物，其中  $L^1$  為 O)之製備。有關於反應圖 1 方面，式 1-1 化合物[其中  $Lg^1$  為適當離基諸如鹵基(例如 F、Cl 或 Br)]及 1-2 化合物[其中  $Z^1$  可例如為鹵素(例如 Br 或 I)或三氟甲磺酸酯]為

市售或可藉本案中所述之方法或熟諳此藝者詳知之其他方法製得。式 1-3 化合物可藉將式 1-1 化合物與式 1-2 化合物於適當條件下偶合製得。該偶合反應可(例如)藉將式 1-1 化合物與式 1-2 化合物於鹼諸如碳酸鈉之存在下、於適當溶劑諸如二甲亞砜(DMSO)中加熱完成。另外，金屬催化性(諸如使用鈀或銅催化劑)偶合反應可予使用以完成上述之偶合。於此偶合反應變體中，式 1-1 化合物與式 1-2 化合物之混合物可於鹼(諸如碳酸鈉)、金屬催化劑[諸如鈀催化劑，例如  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ]、及配位體[諸如 1,1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯膦) (BINAP)]之存在下、於適當溶劑諸如 1,4-二噁烷中加熱。式 1-3 化合物可隨後地與式  $\text{Q}^1\text{-Z}^2$  化合物[其中  $\text{Z}^2$  可為  $\text{Br}$ ； $\text{B}(\text{OH})_2$ ； $\text{B}(\text{OR})_2$ ，其中  $\text{R}$  各自獨立地為  $\text{H}$  或  $\text{C}_{1-6}$  烷基，或者其中兩個(OR)基連同彼等所連接之  $\text{B}$  原子一起形成隨意地經一或多個  $\text{C}_{1-6}$  烷基取代之 5-至 10-員雜環烷基；三烷基錫部分；等等]藉金屬催化性(諸如使用鈀催化劑)偶合反應進行反應以得式 I 化合物。式  $\text{Q}^1\text{-Z}^2$  化合物為市售或可藉本案中所述之方法或藉類似於化學技藝中所述之方法製得。另外，式 1-3 化合物可轉化成式 1-4 化合物(其中  $\text{Z}^2$  為如上所定義者)。例如，式 1-3 化合物(其中  $\text{Z}^1$  為鹵素諸如  $\text{Br}$  或  $\text{I}$ )可藉本案所述之方法或藉熟諳此藝者詳知之其他方法轉化成式 1-4 化合物[其中  $\text{Z}^2$  為  $\text{B}(\text{OH})_2$ ； $\text{B}(\text{OR})_2$ ，其中  $\text{R}$  各自獨立地為  $\text{H}$  或  $\text{C}_{1-6}$  烷基，或者其中兩個(OR)基連同彼等所連接之  $\text{B}$  原子一起形成隨意地經一或多個  $\text{C}_{1-6}$  烷基取代之 5-至 10-員雜環烷

基或雜芳基]。此實例中，此反應可(例如)藉將式 1-3 化合物(其中  $Z^1$  為鹵素諸如 Br)與 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜環戊硼烷、適當鹼(諸如乙酸鉀)、及鈹催化劑{諸如 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)}於適當溶劑諸如 1,4-二噁烷中反應完成。另一實例中，式 1-3 化合物(其中  $Z^1$  為鹵素諸如 Br)可藉本案所述之另外方法或熟諳此藝者詳知之其他方法轉化成式 1-4 化合物(其中  $Z^2$  為三烷基錫部分)。此實例中，此反應可(例如)藉將式 1-3 化合物(其中  $Z^1$  為鹵素諸如 Br)與六烷基二錫烷(諸如六甲基二錫烷)於鈹催化劑[諸如肆(三苯膦)鈹(0)]之存在下、於適當溶劑諸如 1,4-二噁烷中反應完成。然後式 1-4 化合物可與式  $Q^1-Z^1$  化合物(其中  $Z^1$  為如上所定義者)藉金屬催化性(諸如使用鈹催化劑)偶合反應進行反應以得式 I 化合物。 $Q^1-Z^1$  化合物為市售或可藉本案例中所述之方法或藉類似於化學技藝中所述之方法製得。所用之反應型式依  $Z^1$  及  $Z^2$  之選擇而定。例如，當  $Z^1$  為鹵素或三氟甲磺酸酯且  $Q^1-Z^2$  試劑為硼酸或硼酸酯時，可使用鈴木(Suzuki)反應[A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 147-168; N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483; A. F. Littke 等人, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4020-4028]。一些具體實施例中，式 1-3 之芳族碘化物、溴化物、或三氟甲磺酸酯與式  $Q^1-Z^2$  之芳基或雜芳基硼酸或硼酸酯、及適當鹼諸如磷酸鉀、於適當有機溶劑諸如四氫呋喃(THF)中結合。將鈹催化劑諸如 S-Phos 預催化劑{亦稱

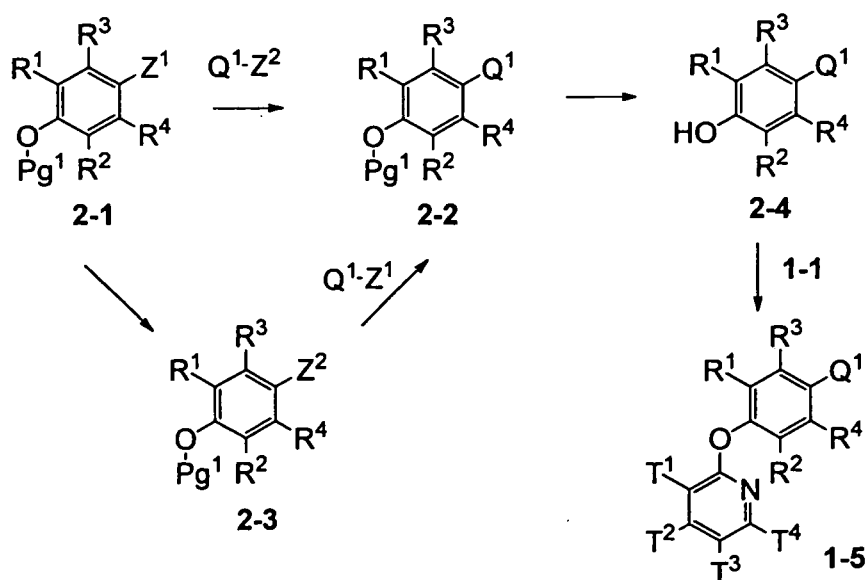
之為氯(2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺乙基苯基)]鈀(II)-三級丁基甲基醚加成物}加入，再將反應混合物加熱。另外，當  $Z^1$  為鹵素或三氟甲磺酸酯且  $Z^2$  為三烷基錫時，可使用史帝勒(Stille)偶合反應[V. Farina 等人, *Organic Reactions* 1997, 50, 1-652]。更尤其地，式 1-3 化合物(其中  $Z^1$  為 Br、I、或三氟甲磺酸酯)可與式  $Q^1-Z^2$  化合物(其中  $Q^1-Z^2$  化合物為  $Q^1$ -錫烷化合物)於鈀催化劑諸如二氯雙(三苯膦)鈀(II)之存在下、於適當有機溶劑諸如甲苯中結合，且反應可予加熱。當  $Z^1$  為 Br、I、或三氟甲磺酸酯且  $Z^2$  為 Br 或 I 時，可使用根岸(Negishi)偶合反應[E. Erdik, *Tetrahedron* 1992, 48, 9577-9648]。更尤其地，式 1-3 化合物(其中  $Z^1$  為 Br、I、或三氟甲磺酸酯)可藉以 1 至 1.1 當量烷基鋰試劑，其後以 1.2 至 1.4 當量氯化鋅於適當溶劑諸如四氫呋喃中之溶液、於  $-80^\circ\text{C}$  至  $-65^\circ\text{C}$  之溫度範圍處理予以轉移金屬化。加溫至  $10^\circ\text{C}$  至  $30^\circ\text{C}$  間之溫度後，反應混合物可以式  $Q^1-Z^2$  化合物(其中  $Z^2$  為 Br 或 I)處理，再邊加入催化劑諸如肆(三苯膦)鈀(0)邊於  $50^\circ\text{C}$  至  $70^\circ\text{C}$  加熱。反應可進行 1 至 24 小時之時間範圍，即得式 1-5 化合物。

反應圖 1'



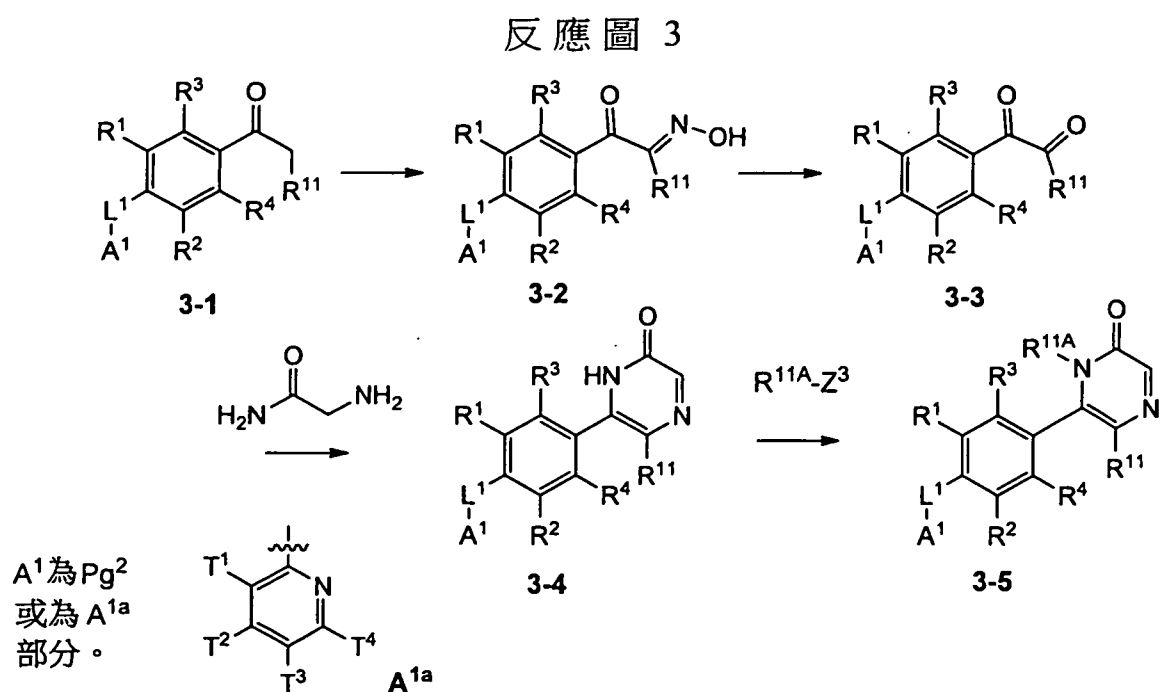
類似於反應圖 1 所述之化學變換，式 I 化合物可根據反應圖 1'，由式 1'-3 化合物起始而製得。

反應圖 2



反應圖 2 亦關於式 1-5 化合物之製備。有關於反應圖 2 方面，式 1-5 化合物可利用類似於反應圖 1 所述之化學變換，但以不同之步驟順序製得。式 2-1 化合物 [其中 Pg<sup>1</sup> 為適當保護基諸如甲基、苄基、四氫吡喃基 (THP)、或三級丁基二甲基 (TBS)] 為市售或可藉本案中所述之方法或熟

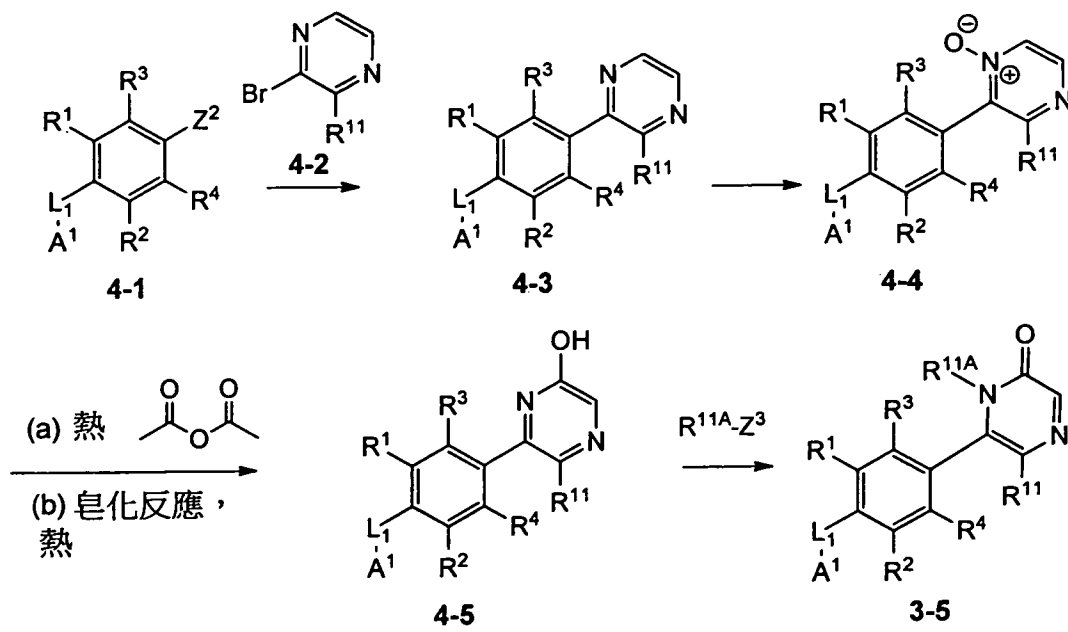
諳此藝者詳知之其他方法製得。式 2-1 化合物可使用類似於反應圖 1 中所述之方法，直接地或於轉化成式 2-3 化合物之後轉化成式 2-2 化合物。然後可依所選擇之  $Pg^1$  基，將式 2-2 化合物使用適當條件予以脫保護以得式 2-4 化合物，其接著可與反應圖 1 之式 1-1 化合物偶合，即得式 1-5 化合物。所用之偶合條件可類似於反應圖 1 中用於製備式 1-3 化合物所述者。



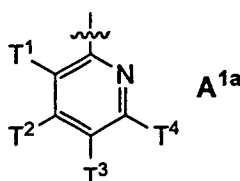
反應圖 3 係關於式 3-5 化合物之製備，其中  $A^1$  為  $A^{1a}$  部分或為適當保護基  $Pg^2$  (例如甲基、苄基、四氫吡喃基 (THP)、或三級丁基二甲基 (TBS))。有關於反應圖 3 方面，式 3-1 化合物為市售或可藉本案中所述之方法或熟諳此藝者詳知之其他方法製得。式 3-2 化合物可藉將式 3-1 之芳基酮與亞硝酸烷酯 (例如亞硝酸異戊酯) 於酸 (諸如氫氯酸) 之存在下反應製得。所得之式 3-2 的肟可於酸 (諸如水

性氫氰酸溶液)之存在下以甲醛(或其同等物諸如三聚甲醛或聚甲醛)處理後轉化成式 3-3 之二酮。式 3-3 之二酮可與甘胺醯胺或其鹽(諸如乙酸鹽)於鹼諸如氫氧化鈉之存在下反應以得式 3-4 之吡啶酮。將吡啶酮之氮予以烷基化以得式 3-5 化合物的反應可藉將式 3-4 化合物以鹼[諸如二異丙基胺化鋰(LDA)、雙(三甲基矽基)胺化鋰(LHMDS)等等]及式  $R^{11A}-Z^3$  化合物[其中  $Z^3$  為可接受之離基諸如 Cl、Br、I、甲磺酸酯等等且其中  $R^{11A}$  為例如  $C_{1-3}$  烷基(例如甲基)]處理達成。適當之反應溶劑典型地可選自極性質子惰性溶劑諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、1,4-二噁烷或四氫呋喃(THF)。

反應圖 4



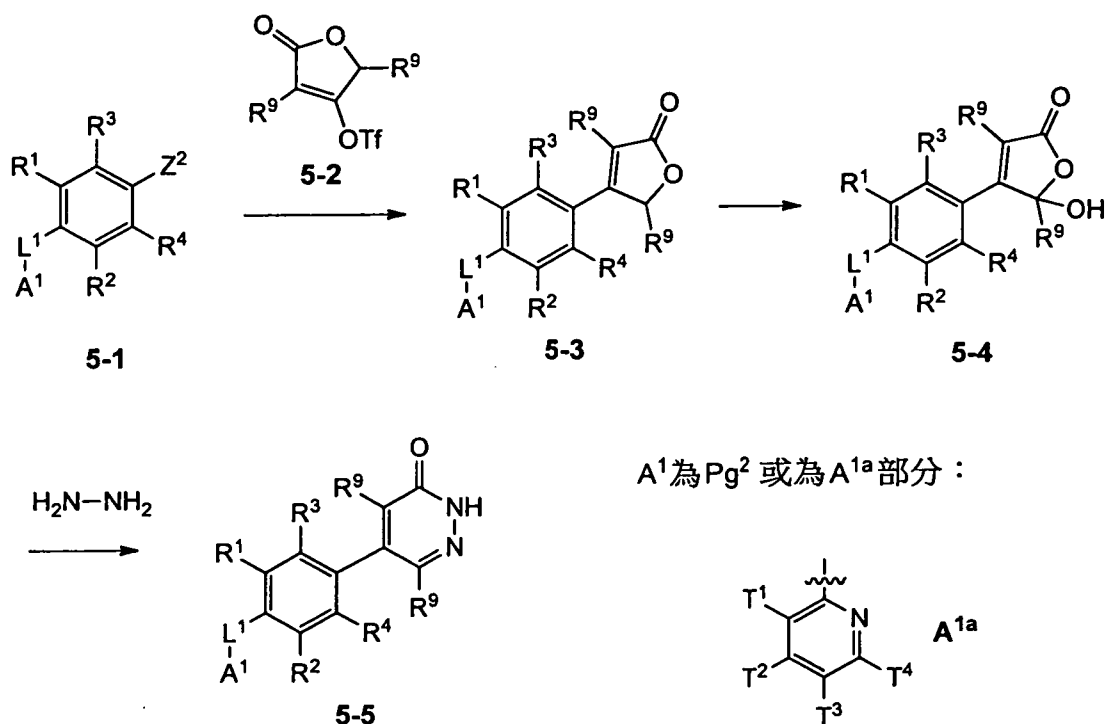
$A^1$  為  $Pg^2$  或為  $A^{1a}$  部分:



另外，式 3-5 化合物可如同反應圖 4 地製得，其中  $L^1$  為 O、NH、N(C<sub>1-4</sub> 烷基)及 N(C<sub>3-6</sub> 環烷基)。有關於反應圖 4 方面，式 4-1 及 4-2 化合物為市售或可藉本案中所述之方法或熟諳此藝者詳知之其他方法製得。式 4-3 化合物可藉將式 4-1 化合物與式 4-2 化合物偶合製得。上述偶合反應可藉將式 4-1 化合物與式 4-2 化合物於適當鹼(諸如碳酸鉀)、適當催化劑[諸如肆(三苯膦)鈀(0)]、及適當溶劑(諸如乙醇)之存在下反應完成。式 4-3 化合物可與馬來酸酐及過氧化氫於溶劑(諸如二氯甲烷)中反應以得式 4-4 化合物，其可含有 N-氧化物區域異構體混合物。式 4-5 化合物可由式 4-4 化合物中藉與乙酸酐加熱製備；初產物可使用鹼(諸如氫氧化鈉)於適當極性溶劑(諸如水或甲醇)中皂化。式 3-5 化合物可由式 4-5 化合物中藉與適當鹼(諸如二異丙基胺化鋰(LDA)、雙(三甲基矽基)胺化鋰(LHMDS)等等)、溴化鋰、及式 R<sup>11A</sup>-Z<sup>3</sup> 化合物(其中 Z<sup>3</sup> 為可接受之離基諸如 Cl、Br、I、甲磺酸酯等等)反應製得。適當之反應溶劑典型地可選自極性質子惰性溶劑諸如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、1,4-二噁烷或四氫呋喃(THF)。



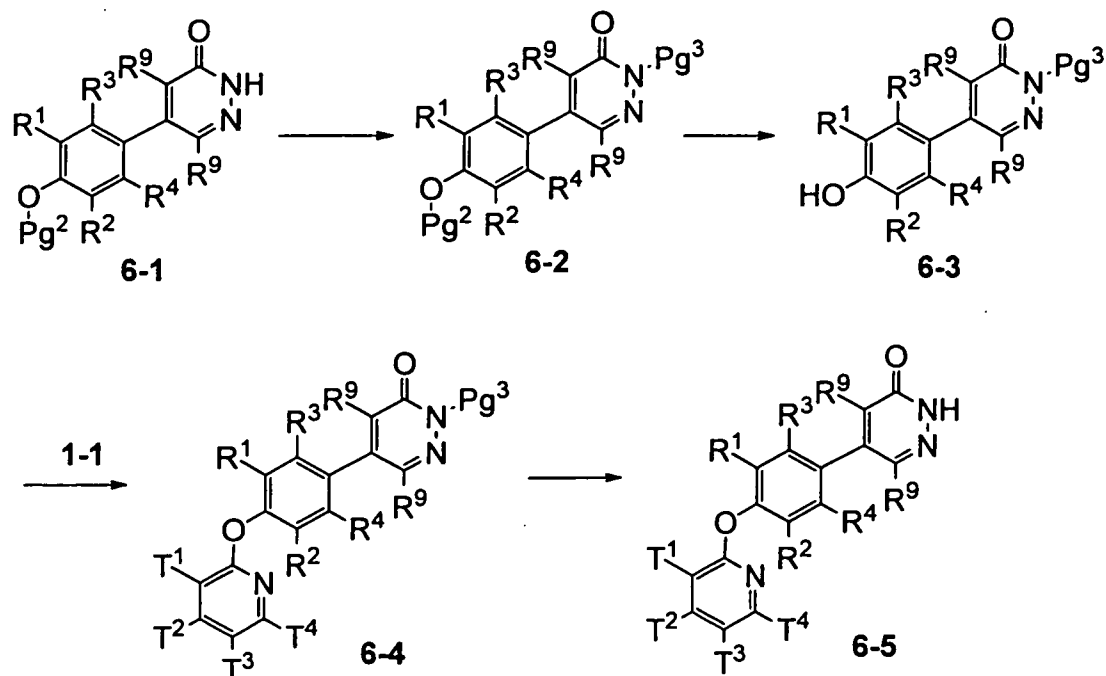
反應圖 5



反應圖 5 係關於式 5-5 化合物之製備，其中 L<sup>1</sup> 為 O、NH、N(C<sub>1-4</sub> 烷基)及 N(C<sub>3-6</sub> 環烷基)且 A<sup>1</sup> 為式 A<sup>1a</sup> 部分或為 Pg<sup>2</sup> (諸如苄基)。有關於反應圖 5 方面，式 5-1 及 5-2 化合物為市售或可藉本案中所述之方法或熟諳此藝者詳知之其他方法製得。式 5-3 化合物可藉將式 5-1 化合物與式 5-2 之烯醇三氟甲磺酸酯偶合製得。上述之偶合反應可藉將式 5-1 化合物與式 5-2 之三氟甲磺酸酯於適當鹼(諸如碳酸鉀或碳酸鈉)、適當催化劑[諸如乙酸鈮(II)]、隨意地適當配位體(諸如三環己膦)、及隨意地適當相轉移催化劑諸如氯化四丁銨之存在下反應完成。適當之反應溶劑典型地可選自極性質子惰性溶劑諸如 1,4-二噁烷或四氫呋喃。式 5-3 化合物可與 1 至 5 當量適當鹼[諸如 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)]於氧氣氛下反應以得式 5-4 化合

物。適當之反應溶劑典型地可選自極性質子惰性溶劑諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺 (DMF)、1,4-二噁烷或四氫呋喃 (THF)。式 5-5 化合物可藉將式 5-4 化合物與肼於適當溶劑諸如 1-丁醇中反應而得。

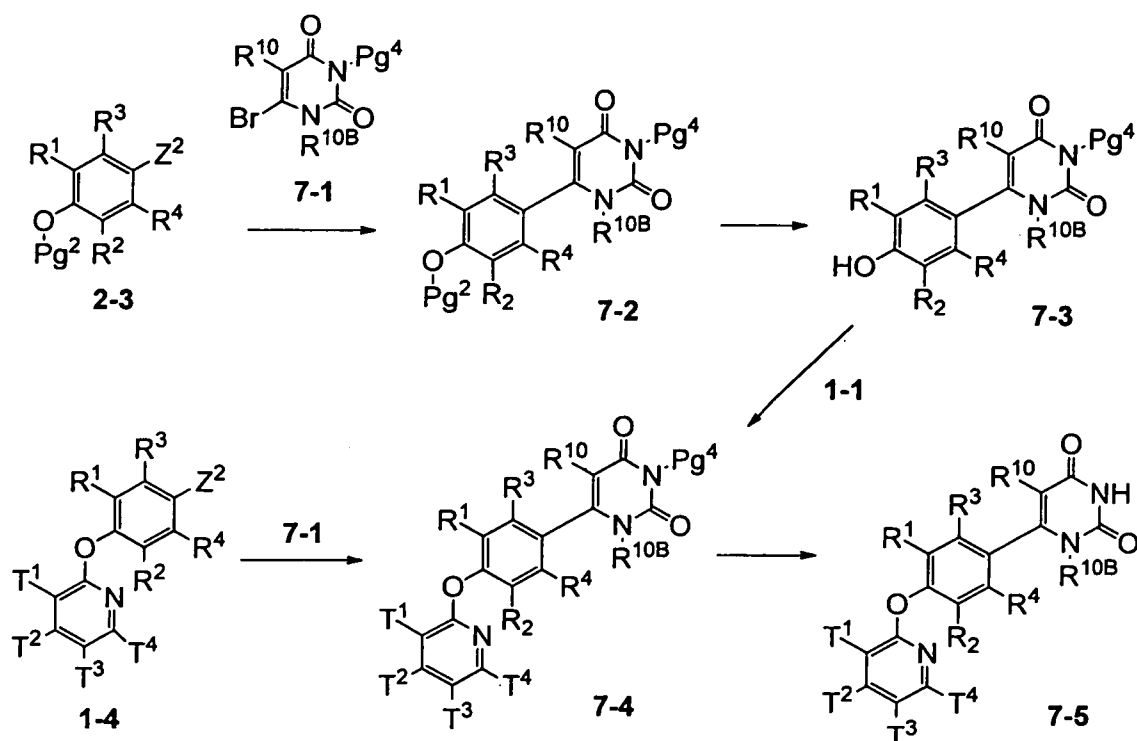
反應圖 6



反應圖 6 係關於式 6-5 化合物之製備。有關於反應圖 6 方面，式 6-1 化合物可如反應圖 5 所述地製得，其中  $Pg^2$  為適當保護基(諸如苄基)。式 6-1 化合物可使用本案中所述之方法或熟諳此藝者詳知之其他方法轉化成適當經保護之式 6-2 化合物，其中  $Pg^3$  為適當保護基(諸如四氫吡喃基 (THP))，其可於對  $Pg^2$  為正交之反應條件下被移除。式 6-3 化合物可藉依所選擇之  $Pg^2$  而於適當脫保護條件下選擇性地移除  $Pg^2$  製得。例如，當  $Pg^2$  為苄基時，其可藉以鈹 (10% 鈹/碳) 於氫化反應條件下、於適當溶劑諸如甲醇及乙酸乙酯中處理而移除。使用反應圖 1 中所述之上述反應

條件，式 6-3 化合物可與式 1-1 試劑偶合以得式 6-4 化合物。式 6-5 化合物可藉依所選擇之  $Pg^3$  而於適當脫保護條件下移除  $Pg^3$  獲得。例如，當  $Pg^3$  為四氫吡喃基 (THP) 時，其可於酸性條件諸如氯化氫下、於適當溶劑諸如二氯甲烷中移除。

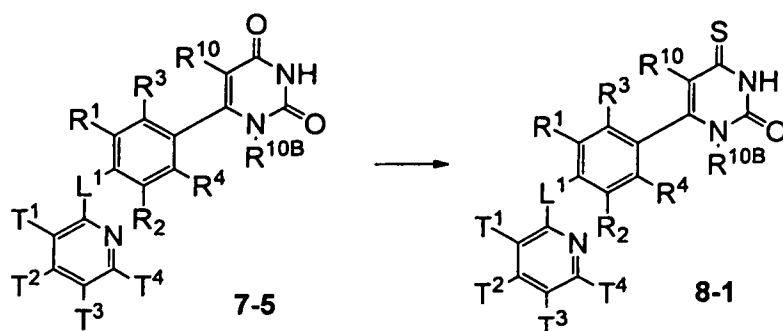
反應圖 7



反應圖 7 係關於式 7-5 化合物之製備 [其中  $R^{10}$  為 (例如)  $C_{1-3}$  烷基 (例如 甲基)； $R^{10B}$  為 (例如)  $H$  或  $C_{1-3}$  烷基 (例如 甲基)；且  $Pg^4$  為適當保護基 [例如 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基 (SEM)、三級丁氧羰基 (Boc)、或 苄氧基甲基縮醛 (BOM)]。有關於反應圖 7 方面，式 2-3 及 7-1 化合物為市售或可藉本案中所述之方法或熟諳此藝者詳知之其他方法製得。式 7-2 化合物可藉將式 2-3 化合物與式 7-1 化合物於適當鹼 (諸如碳酸鉀) 及適當催化劑 {諸如 [1,1'-雙(二苯膦

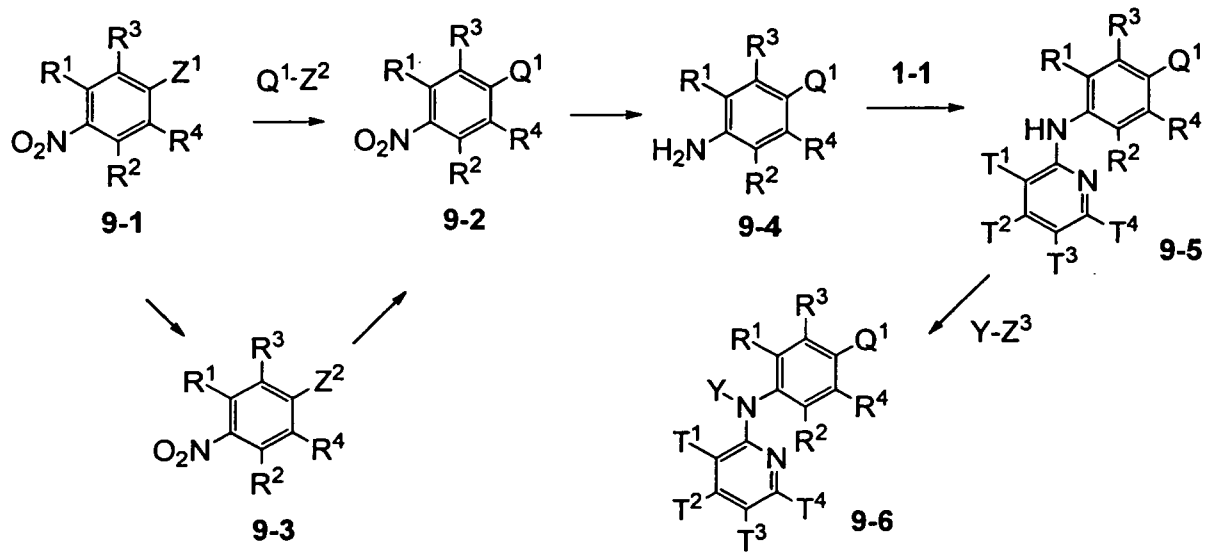
基)二茂鐵]二氯鈮(II)}之存在下偶合製得。式 7-3 化合物可藉依所選擇之  $Pg^2$  而於適當脫保護條件下選擇性地移除  $Pg^2$  製得。例如，當  $Pg^2$  為苄基時，其可藉以鈮(10%鈮/碳)於氫化反應條件下、於適當溶劑諸如甲醇及乙酸乙酯中處理而移除。使用反應圖 1 中所述之上述反應條件，式 7-3 化合物可與式 1-1 試劑偶合以得式 7-4 化合物。另外，式 7-4 化合物可遵循反應圖 1 所述之偶合條件由中間體 1-4 中製得。式 7-5 化合物可然後於熟諳此藝者已知之適當脫保護條件下由式 7-4 化合物中移除  $Pg^4$  獲得。

反應圖 8



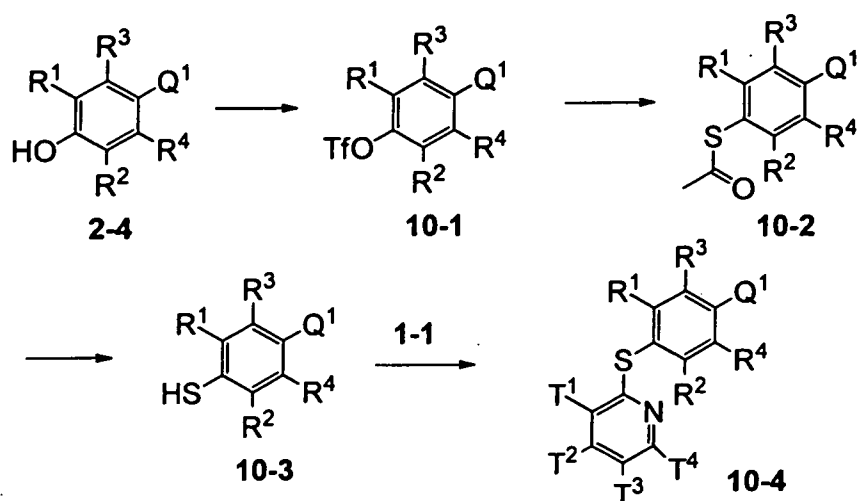
反應圖 8 係關於式 8-1 化合物之製備[其中  $R^{10}$  為(例如)  $C_{1-3}$  烷基(例如甲基);  $R^{10B}$  為(例如) H 或  $C_{1-3}$  烷基(例如甲基)]。有關於反應圖 8 方面，式 8-1 化合物可藉將式 7-5 化合物以適當硫化試劑諸如勞森(Lawesson's)試劑[2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫酮]或五硫化二磷於適當溶劑諸如甲苯中處理製得。

反應圖 9



反應圖 9 係關於式 9-5 及 9-6 化合物之製備。有關於反應圖 9 方面，式 9-1 化合物為市售或可藉本案中所述之方法或熟諳此藝者詳知之其他方法製得。式 9-1 化合物可使用類似於反應圖 1 所述之方法，直接地或於轉化成式 9-3 化合物之後轉化成式 9-2 化合物。式 9-2 化合物之硝基可繼而於適當催化劑諸如鈀(10%鈀/碳)之存在下經由氫化反應轉化成胺，以得式 9-4 化合物。式 9-4 化合物可繼而與反應圖 1 中之式 1-1 化合物偶合以得式 9-5 化合物。所用之偶合條件可類似於反應圖 1 中用於製備式 1-3 化合物所述者。式 9-6 化合物可使用 Y-Z<sup>3</sup> 試劑(其中 Y 為 C<sub>1-4</sub> 烷基、或 C<sub>3-6</sub> 環烷基；且 Z<sup>3</sup> 為可接受之離基諸如 Cl、Br、I、甲磺酸酯等)經由式 9-5 化合物之 N-烷基化反應製得。

反應圖 10



反應圖 10 係關於式 10-4 化合物之製備。有關於反應圖 10 方面，式 10-1 化合物可經由使用適當試劑諸如三氟甲磺酸酐於適當鹼諸如三乙胺之存在下進行式 2-4 化合物 (反應圖 2) 之三氟甲磺醯化製得。式 10-1 化合物可藉與硫代乙酸鉀於適當金屬催化劑諸如肆(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)、及適當配位體諸如 (*R*)-(-)-1-[(*S<sub>P</sub>*)-2-(二環己磷基)二茂鐵基]乙基二-三級丁基磷之存在下，於適當溶劑諸如甲苯中偶合而轉化成式 10-2 化合物。式 10-2 化合物可繼而水解以得式 10-3 化合物，其接著可與反應圖 1 之式 1-1 化合物偶合以得式 10-4 化合物。所用之偶合反應可類似於反應圖 1 中用於製備式 1-3 化合物所述者。式 10-4 化合物可然後依所選擇之  $Pg^1$  基而使用適當條件予以脫保護，即得式 I 化合物。

可用於製備本發明化合物的其他初始材料及中間體可得自化學商家諸如 Sigma-Aldrich 或可根據化學技藝中所述之方法製得。

熟諳此藝者可認知，所有本案所述之反應圖中，如果有官能(反應)基存在於化合物結構之一部分諸如取代基例如  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10B}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{11A}$ 、 $T^1$ 、 $T^2$ 、 $T^3$ 、 $T^4$ 、 $Q^1$ 、及  $X^1$  等等上，則如適當及/或有需要，可使用熟諳此藝者詳知之方法進行修飾。例如， $-CN$  基可水解以得醯胺基；羧酸可轉化成醯胺；羧酸可轉化成酯，其接著可還原成醇，其接著可進一步修飾。另一實例方面， $OH$  基可轉化成較佳之離基諸如甲磺酸酯，其接著適於進行親核性取代反應，諸如藉氰離子( $CN^-$ )進行。另一實例方面， $-S-$ 可氧化成 $-S(=O)-$ 及/或 $-S(=O)_2-$ 。又另一實例方面，不飽和鍵諸如  $C=C$  或  $C\equiv C$  可藉氫化反應還原成飽和鍵。一些實施例中，一級胺或二級胺部分(存在於取代基諸如  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  等等上)可藉將其與適當試劑諸如醯基氯、磺醯氯、異氰酸酯、或硫異氰酸酯化合物反應而轉化成醯胺、磺醯胺、脲、或硫脲部分。熟諳此藝者將進一步認知此修飾。因此，具有取代基且該取代基含有官能基的式 I 化合物可轉化成具有不同取代基的其他式 I 化合物。

同樣地，熟諳此藝者亦可認知，所有本案所述之反應圖中，如果有官能(反應)基存在於取代基例如  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  等等上，則如適當及/或有需要，這些官能基可在此處所述之合成反應圖過程中予以保護/脫保護。例如， $OH$  可被苄基、甲基、或乙醯基保護，其可於稍後之合成法階段脫保護及反轉化回  $OH$  基。另一實例方面， $NH_2$  基

可被苄氧羰基(Cbz)或 Boc 基團保護；反轉化回  $\text{NH}_2$  基之反應可於稍後之合成法階段經由脫保護進行。

本案所述之“反應”意指將指定之化學反應物集合一起以致於發生化學變換而產生異於任何最初置入系統中者之化合物。反應可於溶劑之存在或缺乏下進行。

式 I 化合物可以立體異構物形式諸如阻轉異構物、消旋物、鏡像異構物、或非鏡像異構物形式存在。用於製備/分離出個別鏡像異構物的慣用技術包括由適當光學純先質中進行之手性合成法或使用(例如)手性高壓液相層析(HPLC)進行之消旋物的解析。另外，消旋物(或消旋先質)可與適當光學活性化合物例如醇，或者在當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-苯基乙胺反應。所得之非鏡像異構混合物可藉層析法及/或分步結晶法分離以及非鏡像異構物之一者或二者均可藉熟諳此藝者詳知之方法轉化成相應之純鏡像異構物。手性式 I 化合物(及其手性先質)可使用於不對稱樹脂上以由含有 0%至 50%2-丙醇、典型地 2%至 20%、及 0%至 5%烷胺、典型地 0.1%二乙胺之烴、典型地庚烷或己烷所組成之流動相進行層析法，典型地 HPLC，而以鏡像異構物富集形式獲得。將洗提液濃縮以得富集混合物。立體異構混晶可藉熟諳此藝者已知之慣用技術分離。例如參見 *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994)，其揭示內容乃整體引述併入本案例中。適當之立體選擇技術為熟諳此藝者所詳



知。

當式 I 化合物含有烯基或伸烯基(亞烷基)時，則幾何順式/反式(或 Z/E)異構物為可能。順式/反式異構物可藉熟諳此藝者詳知之慣用技術例如層析法及分步結晶法分離。本發明之鹽可根據熟諳此藝者已知之方法製備。

性質為鹼性之式 I 化合物可以各種無機及有機酸形成廣泛之各種鹽類。雖然此些鹽類必需為藥學上可接受的以供投服予動物，然而實際上經常合乎需要的是先將本發明化合物由反應混合物中以藥學上不可接受之鹽形式分離出來，然後再簡單地藉以鹼試劑處理以將後者反轉化成游離鹼化合物，繼而再將後者之游離鹼轉化成藥學上可接受之酸加成鹽。本發明鹼性化合物之酸加成鹽可藉將該鹼性化合物以實質地等量之所選擇的無機或有機酸於水性溶劑介質中或於適當有機溶劑諸如甲醇或乙醇中處理製得。將溶劑蒸發後，即得期望固狀鹽。期望之酸鹽亦可由溶於有機溶劑之游離鹼溶液中藉將適當無機或有機酸加至該溶液中而沈澱出。

如果本發明化合物為鹼，則期望之藥學上可接受之鹽可藉技藝中可利用之任何適當方法製得，例如將游離鹼以無機酸諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等，或以有機酸諸如乙酯、馬來酸、琥珀酸、苦杏仁酸、富馬酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、異菸鹼酸、乳酸、泛酸、酒石氫酸(bitartric acid)、抗壞血酸、2,5-二羥基苯甲酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、甲酸、甲磺

酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸及帕莫酸[亦即 4,4'-甲  
 烷二基雙(3-羥基萘-2-羧酸)]酸、吡喃糖苷酸諸如葡萄糖  
 醛酸或半乳糖醛酸、 $\alpha$ -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、  
 磺酸諸如乙磺酸等等處理。

性質為酸性之彼些式 I 化合物可以各種藥理學上可接  
 受之陽離子形成鹼鹽。此鹽類之實例包括鹼金屬或鹼土金  
 屬鹽，且尤其為鈉及鉀鹽。這些鹽均藉慣用技術製得。可  
 用作為製備本發明藥學上可接受之鹼鹽的試劑之化學鹼為  
 可與式 I 之酸性化合物形成無毒性鹼鹽者。這些鹽可藉任  
 何適當方法製得，例如將游離酸以無機或有機鹼諸如胺  
 (一級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化  
 物等等處理。這些鹽亦可藉將相應之酸性化合物以含有期  
 望藥理學上可接受之陽離子之水性溶液處理，然後將所得  
 溶液蒸發至乾(例如於減壓下)製得。另外，彼等亦可藉將  
 酸性化合物之低級烷醇性溶液與期望之鹼金屬醇化物混合  
 一起，然後將所得溶液以如同之前相同之方式蒸發至乾製  
 得。任一情況下，試劑化學計量之量乃予(例如)使用以確  
 保反應完全及得到最大產量之期望終產物。

式 I 化合物(包括式 Ia 或 Ib 化合物)之藥學上可接受  
 之鹽可藉下列三種方法中之一或多種方法製得：

- (i) 藉將式 I 化合物與期望之酸或鹼反應；
- (ii) 藉由式 I 化合物之適當先質中移除酸或鹼不  
 穩定性保護基或藉將適當環狀先質例如內酯或醯胺使用期

望之酸或鹼進行開環；或

(iii) 藉將式 I 化合物之一種鹽與適當酸或鹼反應或藉由適當離子交換管柱而轉化成另一種鹽。

所有之三種反應典型地於溶液中進行。所得之鹽可沈澱出及藉過濾法收集或者可藉將溶劑蒸發而復收。所得鹽之離子化程度可由完全離子化至幾乎未離子化。

多晶形物可根據熟諳此藝者詳知之技術例如藉結晶法製得。

當任何消旋物結晶時，可能有兩種不同型式之結晶。第一種型式為如上所述之消旋化合物(真消旋物)，其中產生一種均質形式的結晶，該結晶含有等莫耳量之兩種鏡像異構物。第二種型式為消旋混合物或混晶，其中產生兩種形式之結晶，兩種結晶為等莫耳量且各自含有單一之鏡像異構物。

雖然消旋混合物中存在的兩種結晶形式可能具有幾乎相同的物理性質，然而彼等與真消旋物相比之下可能具有不同的物理性質。消旋混合物可藉熟諳此藝者已知之慣用技術分離-例如參見 *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994)。

本發明亦包括式 I 之同位素標記化合物，其中一或多個原子被具有相同原子數但原子質量或質量數異於自然界所一般發現之原子質量或質量數的原子所替代。式 I 之同位素標記化合物(或其藥學上可接受之鹽或 N-氧化物)通常可藉熟諳此藝者已知之慣用技術或藉類似於本案所述之方

法，使用適當同位素標記試劑取代在其他地方使用的未標記試劑製得。

根據本發明之前藥可(例如)藉將式 I 化合物中存在之適當官能基如同(例如)*Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述地，以熟諳此藝者已知之某些部分作為“前部分”地予以替代而製得。

式 I 化合物應予評估其生物藥學性質，諸如溶解度及溶液安定性(橫跨 pH)、滲透性等等，以求選出最適當的劑型及投服路徑以供治療所提出之適應症。

欲達藥學用途的本發明化合物可以晶態或非晶態產物形式投服。彼等可藉諸如沈澱、結晶、凍乾、噴霧乾燥、或蒸發乾燥等方法(例如)以固體塞、粉末、或薄膜形式獲得。微波或射頻乾燥法可用以達此目的。

彼等可單獨地或與一或多種其他本發明化合物組合地或與一或多種其他藥物組合地(或以其任何醫藥組合形式)投服。通常，彼等係以與一或多種藥學上可接受之賦形劑聯合地形成配方形式投服。本案所用之術語‘賦形劑’係指除了本發明化合物以外的任何成分。賦形劑之選擇在很大程度上將依諸如特定投服模式、賦形劑對溶解度及安定性之效應，及劑型之特性等因素而定。

適於供遞送本發明化合物(或其藥學上可接受之鹽)之藥學組成物及其製備方法將會是熟諳此藝者顯而易見的。此組成物及其製備方法可見於(例如) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition (Mack Publishing

Company, 1995)中。

本發明化合物(包括其藥學上可接受之鹽及其 *N*-氧化物)可經口投服。經口投服可包括吞嚥，故化合物進入胃腸道中，及/或頰部、舌部、或舌下投服，化合物可藉此而由口部直接進入血流中。

適於經口投服之配方包括固體、半固體及液體系統諸如片劑；含有多重-或奈米-微粒、液體、或粉末之軟或硬膠囊；錠劑(包括填充液體之錠劑)；咀嚼錠；凝膠；快速分散劑型；薄膜；卵狀小體；噴霧；及頰部/黏膜黏附貼片。

液體配方包括懸浮液，溶液，糖漿或酏劑。此些配方可用以作為軟或硬膠囊(例如由明膠或羥丙基甲基纖維素中製成)中之填料且典型包含載體，例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適當的油，及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體配方亦可藉將(例如)來自小藥囊中之固體予以再構成而製得。

本發明化合物亦可用於速溶性、速崩性劑型中諸如述於 Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* **2001**, *11*, 981-986 中者。

有關片劑劑型方面，依劑量而定，藥物可配製成佔劑型之 1 重量%至 80 重量%，更常佔劑型之 5 重量%至 60 重量%。除了藥物之外，片劑通常含有崩解劑。崩解劑之實例包括乙醇酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯

吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、低級烷基-取代之羥丙基纖維素、澱粉、預明膠化澱粉及藻酸鈉。通常，崩解劑佔劑型之 1 重量%至 25 重量%，較佳為 5 重量%至 20 重量%。

黏結劑通常用以賦予片劑配方黏著性質。適當黏結劑包括微晶纖維素、明膠、糖類、聚乙二醇、天然及合成膠、聚乙烯吡咯烷酮、預明膠化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。片劑亦可含有稀釋劑，諸如乳糖(單水合物、噴霧乾燥化單水合物、無水等等)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及磷酸氫鈣二水合物。

片劑亦可隨意地含有表面活化劑，諸如月桂基硫酸鈉及聚山梨酯-80，及助流劑諸如二氧化矽及滑石。當存在時，表面活化劑可佔片劑之 0.2 重量%至 5 重量%，且助流劑可佔片劑之 0.2 重量%至 1 重量%。

片劑一般亦含有潤滑劑諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂富馬酸鈉、及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑一般佔片劑之 0.25 重量%至 10 重量%，較佳佔 0.5 重量%至 3 重量%。

其他可能的成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑及遮味劑。

例示片劑含有至多約 80%藥物，約 10 重量%至約 90 重量%黏結劑，約 0 重量%至約 85 重量%稀釋劑，約 2 重量%至約 10 重量%崩解劑，及約 0.25 重量%至約 10 重量%

%潤滑劑。

片劑摻合物可直接壓縮或藉輥壓縮以形成片劑。片劑摻合物或部分摻合物可於壓片之前另予濕粒化、乾粒化、熔體造粒化，熔體凍凝化、或擠壓。最終配方可包含一或多層且可予包衣或未包衣；甚至可將其裝入膠囊中。

片劑之配方於 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)中討論。

供人類或獸醫學使用之消耗性口服薄膜典型為順滑之水溶性或水可膨脹性薄膜劑型，其可快速溶解或黏膜黏附且典型包含式 I 化合物、薄膜形成性聚合物、黏結劑、溶劑、保濕劑、塑化劑、安定劑或乳化劑、黏度改善劑及溶劑。配方之一些組份可執行一種以上的功能。

式 I 化合物(或其藥學上可接受之鹽或 *N*-氧化物)可為水溶性或非水溶性。水溶性化合物典型地包含 1 重量%至 80 重量%，更典型地 20 重量%至 50 重量%之溶質。較不可溶之化合物可包含較小比例之組成物，典型地最多 30 重量%之溶質。另外，式 I 化合物可為多重微粒珠的形式。

薄膜形成性聚合物可選自天然多醣類、蛋白質、或合成親水膠質，且其典型地以 0.01 至 99 重量%範圍內，更典型地 30 至 80 重量%範圍內之量存在。

其他可能之成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑及增香劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、助溶劑(包括油

類)、軟化劑、膨脹劑、防泡劑、表面活性劑及遮味劑。

根據本發明之薄膜典型地係藉將包衣在可撕性背載體或背紙上之水性薄膜蒸發乾燥製得。此可於乾燥烘箱或烘道中，典型地於組合式包衣乾燥器中，或藉凍乾法或真空法進行。

用於口服之固體配方可調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、脈衝-、控制-、靶向-及程序化-釋放。

供本發明目的用之適當調控釋放配方乃述於美國專利號 6,106,864 中。其他適當釋放技術之細節諸如高能量分散術以及滲透及包衣微粒等可見於 Verma 等人, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001) 中。咀嚼膠在達到控制性釋放之用途則述於 WO 00/35298 中。

本發明化合物(包括其藥學上可接受之鹽)亦可直接投服至血流中，至肌肉中，或至內部器官中。供非經腸部投服之適當方法包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內及皮下。供非經腸部投服之適當裝置包括針(包括微針)注射器、無針頭注射器及輸注技術。

非經腸部配方典型地為水性溶液，其可含有賦形劑諸如鹽類、醣類及緩衝劑(例如至 3-9 之 pH)，但在一些應用方面，彼等更適於調配成無菌非水性溶液形式或乾燥形式以待與適當載劑諸如無菌、無熱原之水一起使用。



非經腸部配方於無菌條件下(例如)藉低壓凍乾法之製備可使用熟諳此藝者詳知之標準藥學技術輕易完成。

非經腸部溶液製備中所用之式 I 化合物(包括其藥學上可接受之鹽)之溶解度可藉使用適當調配技術，諸如置入溶解度增強劑而增加。

用於非經腸部投服之配方可調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、脈衝-、控制-、靶向-及程序化-釋放。因此本發明化合物可調配成懸浮液或調配成固體、半固體、或搖變性液體以供以植入補給站之形式投服以提供活性化合物之調控釋放。此配方之實例包括包含藥物裝載型聚(DL-乳酸-乙醇酸)(PGLA)微球體的藥物塗佈支架及半固體及懸浮液。

本發明化合物(包括其藥學上可接受之鹽)亦可局部、皮部(皮內)或經皮地投服至皮膚或黏膜。供此目的之典型配方包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、撒布劑、敷料、泡沫、薄膜、皮膚貼布、糯米紙、植入物、藥棉、纖維、繃帶及微乳膠。微脂體亦可使用。典型載體包括酒精、水、礦油、液體石蠟、白凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇。滲透增強劑可併入。例如參見 *Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 955-958。

供局部投服之其他方法包括藉電穿孔法、離子電滲法、聲泳法、超音波導入法及微針或無針頭(例如 Powderject™、Bioject™ 等)注射法遞送。

用於局部投服之配方可調配成立即釋放及/或調控釋

放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、脈衝-、控制-、靶向-及程序化-釋放。

本發明化合物(包括其藥學上可接受之鹽)亦可由鼻內或藉吸入法投服，典型地以乾燥粉末形式(單獨地，以混合物形式，例如於與乳糖之乾燥摻合物中，或以混合型組份微粒形式，例如與磷脂諸如磷脂醯膽鹼混合)由乾燥粉末吸入器中投服或以氣溶膠噴霧形式由加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(例如使用電動力學以產生細水霧之霧化器)、或氣霧器中，伴隨或不伴隨使用適當推進劑諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷投服，或以鼻部滴劑形式投服。供鼻內用途方面，粉末可包含生物黏附劑，例如甲殼素或環糊精。

加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或氣霧器含有本發明化合物之溶液或懸浮液，其包含(例如)乙醇、水性乙醇、或適當之供將活性成分分散、溶解或延長釋放的其他製劑、作為溶劑之推進劑、以及隨意之表面活性劑諸如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸或寡乳酸。

在用於乾燥粉末或懸浮液配方之前，先將藥產物微粒化成適於供藉吸入法遞送之尺寸(典型地小於5微米)。其可藉任何適當粉碎方法諸如螺旋噴射磨法、流體床噴射磨法、超臨界流體法以形成奈米微粒、高壓均質法、或噴霧乾燥法達成。

用於吸入器或吹入器中之膠囊(例如由明膠或羥丙基甲基纖維素中製得)、鋁塑包及藥筒可予調配以含有本發

明化合物、適當粉末藥基諸如乳糖或澱粉及效能改良劑諸如 L-亮胺酸、甘露糖醇、或硬脂酸鎂之粉末混合物。乳糖可為無水或為單水合物形式。其他適當賦形劑包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

用於使用電動力學以產生細水霧之霧化器中的適當溶液配方可含有每次驅動 1 微克至 20 毫克之本發明化合物且驅動量可在 1 微升至 100 微升間變化。典型配方可包含式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可用以取代丙二醇之其他溶劑包括甘油及聚乙二醇。

適當調味劑諸如薄荷醇及左旋薄荷醇，或甜味劑諸如糖精或糖精鈉，可加至欲供吸入/鼻內投服之彼些本發明配方中。

用於吸入/鼻內投服之配方可使用(例如) PGLA 調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、脈衝-、控制-、靶向-及程序化-釋放。

如為乾燥粉末吸入器及氣溶膠，則劑量單位係藉由可遞送計量之量的閥來決定。根據本發明之單位典型地安排成投服含有 0.01 至 100 毫克式 I 化合物的計量之量或“吸入(puff)”。整體每日劑量典型地在 1 微克至 200 毫克範圍內，其可在整日當中以單一劑量投服或者更常以分劑量投服。

本發明化合物可由直腸部或陰道部，例如以坐藥、子

宮托、灌腸劑形式投服。可可脂為傳統之坐藥藥基，但視情況可使用各種替代品。

用於直腸部/陰道部投服之配方可調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、脈衝-、控制-、靶向-及程序化-釋放。

本發明化合物(包括其藥學上可接受之鹽)亦可直接投服予眼部或耳部，典型地以於等張、酸鹼值經調整、無菌鹽水中之微粒化懸浮液或溶液的滴劑形式投服。適於眼部及耳部投服之其他配方包括軟膏、凝膠、可生物降解性(例如可吸收性凝膠藥棉、膠原)及非可生物降解性(例如矽酮)植入物、糯米紙、透鏡、及微粒或囊泡系統諸如泡囊體或微脂體。聚合物諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素、或雜多醣聚合物例如結冷膠可與防腐劑諸如苯甲烷氯化銨一起併入。此些配方亦可藉離子電滲法遞送。

用於眼部/耳部投服之配方可調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、脈衝-、控制-、靶向-及程序化-釋放。

本發明化合物(包括其藥學上可接受之鹽)可與可溶性大分子實體諸如環糊精及其適當衍生物或含聚乙二醇之聚合物組合地用於上述任何投服模式中改善其溶解度、溶解速率、遮味、生物利用率及/或安定性。

藥物-環糊精複合物(例如)經發現通常可用於大多數劑

型及投服路徑。包涵體及非包涵體複合物均可使用。除了直接與藥物複合之外，環糊精亦可用作為輔助添加劑，亦即作為載體、稀釋劑、或溶解劑。最常用於此目的者為  $\alpha$ -、 $\beta$ -及  $\gamma$ -環糊精，其實例可見於國際專利申請案案號 WO 91/11172、WO 94/02518 及 WO 98/55148 中。

既然本發明具有關於以可個別投服之活性成分的組合來治療本案所述疾病/病症之觀點，故本發明亦關於將個別藥學組成物組合於套組形式中。套組包含兩種個別之藥學組成物：式 I 化合物、其前藥或此化合物或前藥之鹽及如上所述之第二種化合物。套組包含供容納個別組成物之工具諸如容器、分隔瓶、分隔箔包。通常，套組包括個別組份之投服指引。當個別組份例如以不同劑型投服時(例如經口及非經腸部)、於不同給藥間隔投服時、或當組合中之個別組份的滴定係由處方醫師所期望時，則以套組形式特別有利。

此套組之實例為所謂的單板包裝。單板包裝已於包裝工業中詳知且廣泛用於藥學單位劑型(片劑、膠囊等等)之包裝。單板包裝通常由較堅硬材質之薄板覆蓋上透明塑膠材質的箔所組成。包裝過程期間，凹槽係於塑膠箔中形成。凹槽具有待包裝片劑或膠囊之尺寸及形狀。其後，將片劑或膠囊置於凹槽內，再將較堅硬材質之薄板緊靠著塑膠箔於與凹槽形成的方向相反之箔面密封。結果，片劑或膠囊被密封在介於塑膠箔與薄板間之凹槽內。一些實施例中，薄板之強度為可藉由以手施壓至凹槽上因而於凹槽處

之薄板中形成開口，故可將片劑或膠囊由單板包裝中移出者。然後將片劑或膠囊經由該開口移出。

可能合乎需要的是於套組上提供記憶輔助工具，例如緊鄰片劑或膠囊之數字形式，該些數字相當於所具體指定的片劑或膠囊必需予攝服之方案天數。此記憶輔助工具的另一實例為印於卡片上的行事曆，例如如下“第一個星期，星期一，星期二，等等...第二個星期，星期一，星期二，...”等等。記憶輔助工具的其他變化將輕易可知。“每日劑量”可為於特定日攝取之單一片劑或膠囊或一些丸劑或膠囊。又，式 I 化合物之每日劑量可由一粒片劑或膠囊所組成，而第二種化合物之每日劑量可由一些片劑或膠囊所組成且反之亦然。記憶輔助工具必需反應此。

本發明之另一具體實施例中，係提供經設計以將每日劑量依其所欲之用途一次一份地分配之分配器。例如，分配器備有記憶輔助工具，以進一步幫助對給藥方式之順從性。此記憶輔助工具之實例為機械計數器，其顯示已分配之每日劑量數。此記憶輔助工具之另一實例為電池供電式微晶片記憶體連接著液晶讀出器或聲音提示信號，其(例如)可讀出已攝取之最後每日劑量的日期及/或提醒下一劑量在何時攝服。

本發明將藉由具體實例更詳細地說明。下列實例僅供闡述之目的，而非意在以任何方式限制本發明。熟諳此藝者輕易知道各種可予變化或修飾以得實質地相同結果之非關鍵性參數。本發明範圍內之其他化合物可使用這些實例

中所闡述之方法，單獨地或與技藝中一般已知之技術組合地製得。下列實例及製備例中，“DMSO”意指二甲亞砜，與濃度有關之“N”意指標準，“M”意指莫耳，“mL”意指毫升，“mmol”意指毫莫耳，“ $\mu\text{mol}$ ”意指微莫耳，“eq.”意指當量，“ $^{\circ}\text{C}$ ”意指攝氏度數，“MHz”意指兆赫，“HPLC”意指高效能液相層析。

## 【實施方式】

### 實例

實驗通常於惰性氣氛(氮或氬)下進行，尤其在當使用氧-或濕氣敏感性試劑或中間體的情況下。市售溶劑及試劑通常不必進一步純化地使用。無水溶劑視情況使用，通常為得自 Acros Organics 的 AcroSeal®產品或得自 EMD Chemicals 的 DriSolv®產品。其他情況下，將市售溶劑通過填充  $4\text{\AA}$  分子篩之管柱中直至得到下列之水的品管(QC)標準為止：a) 二氯甲烷、甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺及四氫呋喃  $<100\text{ ppm}$ ；b) 甲醇、乙醇、1,4-二噁烷及二異丙胺  $<180\text{ ppm}$ 。對每一種敏感性反應，乃將溶劑於使用前不久進一步以金屬鈉、氫化鈣或分子篩處理，再將其蒸餾。產物通常於真空下乾燥，其後帶至進一步的反應或用於進行生物學測試。質譜術數據的報告得自液相層析-質譜術(LCMS)、大氣壓化學離子化(APCI)或氣相層析-質譜術(GCMS)的儀器配置。核磁共振(NMR)數據的化學位移以參照所用之氘代溶劑殘峰的百萬分點(ppm,  $\delta$ )表示。一些

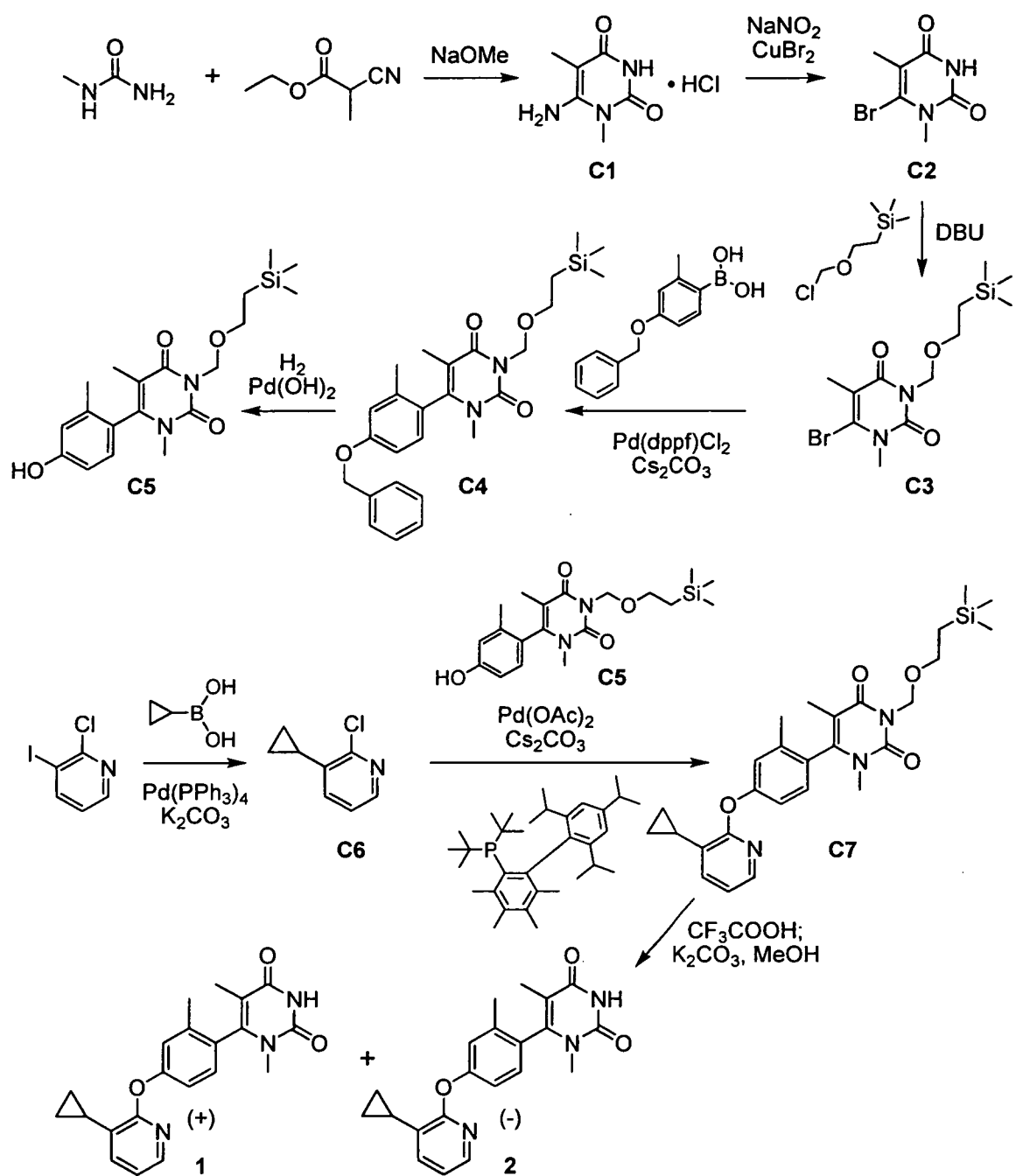
實例中，進行手性分離以分離本發明某些化合物之阻轉異構物(或阻轉鏡像異構物)。一些實例中，阻轉異構物之旋光度係使用偏光計測量。根據其觀測旋光度數據(或其比旋光度數據)，具有順時針方向旋轉之阻轉異構物(或阻轉鏡像異構物)以(+)-阻轉異構物[或(+)-阻轉鏡像異構物]表示，且具有反時針方向旋轉之阻轉異構物(或阻轉鏡像異構物)以(-)-阻轉異構物[或(-)-阻轉鏡像異構物]表示。

● 經由可檢出之中間體持續進行之反應通常後面跟隨著 LCMS，且在加入接續之試劑之前令其持續進行以充分轉化。在其他實例或方法中之合成參照步驟方面，反應條件(反應時間及溫度)可予變化。通常，反應之後跟隨著薄層層析或質譜術，且視情況進行逐步處理。純化步驟可在實驗之間變化；通常，用於洗提液/梯度之溶劑及溶劑比乃予選擇以提供適當的  $R_f$  或滯留時間。

### ● 實例 1 及 2

(+)-6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1)及(-)-6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2)





步驟 1. 6-胺基-1,5-二甲基咪啶-2,4(1H,3H)-二酮, 氫氨酸鹽(C1)之合成。

將甲醇鈉之甲醇溶液(4.4 M, 27 毫升, 119 毫莫耳)加至 2-氰基丙酸乙酯(95%, 13.2 毫升, 99.6 毫莫耳)及 1-甲基脲(98%, 8.26 克, 109 毫莫耳)之甲醇(75 毫升)溶液中, 再將反應混合物於迴流加熱 18 小時, 然後冷卻至室

溫。於真空中移除溶劑後，將殘留物與乙腈(3×50 毫升)於減壓下重覆地蒸發，然後分配於乙腈(100 毫升)與水(100 毫升)之間。將 6M 水性氫氯酸徐緩加入直至 pH 到達約 2 為止；將所得混合物攪拌 1 小時。將沈澱物經由過濾法收集，再以三級丁基甲基醚清洗，即得白色固狀產物。產量：15.2 克，79.3 毫莫耳，80%。LCMS  $m/z$  156.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.38 (br s, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)。

步驟 2. 6-溴-1,5-二甲基嘍啶-2,4(1H,3H)-二酮(C2)之合成。

將 1:1 乙腈與水之混合液(120 毫升)加至 C1 (9.50 克，49.6 毫莫耳)、亞硝酸鈉(5.24 克，76 毫莫耳)、及溴化銅(II)(22.4 克，100 毫莫耳)之混合物中{注意：起泡及輕微放熱!}，再令反應混合物於室溫攪拌 66 小時。將水性硫酸(1N，200 毫升)及乙酸乙酯(100 毫升)加入以得沈澱物，將其經由過濾法收集，再以水及乙酸乙酯清洗，即得淡黃色固狀產物(7.70 克)。將濾液之有機層濃縮成較小量，此期間形成另外的沈澱物；將其經由過濾法分離出來，再以 1:1 乙酸乙酯/庚烷清洗，即得另外之產物(0.4 克)。總產量：8.1 克，37 毫莫耳，75%。GCMS  $m/z$  218, 220  $[M^+]$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.58 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

步驟 3. 6-溴-1,5-二甲基-3-{{[2-(二甲基矽基)乙氧基]甲基}嘍啶-2,4(1H,3H)-二酮(C3)之合成。

將 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU, 18.3 克, 120 毫莫耳) 加至 C2 (21.9 克, 99.8 毫莫耳) 及 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 (20 克, 120 毫莫耳) 之乙腈 (400 毫升) 混合液中, 再將此反應混合物於 60°C 攪拌 18 小時。將另外的 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 (5 克, 30 毫莫耳) 及 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯 (4.6 克, 30 毫莫耳) 加入, 再於 60°C 連續攪拌 18 小時。將混合物於真空中濃縮後, 將殘留物以水 (500 毫升) 稀釋, 再以乙酸乙酯 (3 × 300 毫升) 萃取。將結合之有機層濃縮; 於矽膠上使用層析法 (梯度: 20% 至 50% 乙酸乙酯之石油醚液) 予以純化, 即得無色油狀產物。產量: 22.5 克, 64.4 毫莫耳, 64%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41 (s, 2H), 3.61-3.72 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 0.93-1.02 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步驟 4. 6-[4-(苄氧基)-2-甲苯基]-1,5-二甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (C4) 之合成。

將 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹 (II) (2.2 克, 3.0 毫莫耳) 加至 C3 (10 克, 29 毫莫耳)、[4-(苄氧基)-2-甲苯基]膦酸 (10.4 克, 43.0 毫莫耳) 及碳酸銫 (28 克, 86 毫莫耳) 之 1,4-二噁烷 (400 毫升) 混合液中。將反應混合物於迴流加熱 4 小時, 然後過濾。將濾液濃縮, 再將殘留物藉矽膠層析 (梯度: 10% 至 20% 乙酸乙酯之石油醚液) 予以純化, 即得淡黃色固狀產物。產量: 10 克, 21 毫莫耳, 72%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.49 (m, 5H),

7.00 (d, AB 四重峰的一半,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.50 (AB 四重峰,  $J_{AB}=9.2$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=4.1$  Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

步驟 5. 6-(4-羥基-2-甲基)-1,5-二甲基-3-{{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基}吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(C5)之合成。

將 C4 (10 克, 21 毫莫耳)及氫氧化鈣(2 克, 無水)之甲醇(300 毫升)混合液於室溫、於 40 psi 氫下攪拌 24 小時。將反應混合物過濾後, 將濾液濃縮, 即得淡黃色固狀產物。產量: 8.0 克, 21 毫莫耳, 100%。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (d, AB 四重峰的一半,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 5.52 (AB 四重峰,  $J_{AB}=9.5$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=2.7$  Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.99-1.05 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

步驟 6. 2-氯-3-環丙基吡啶(C6)之合成。

將肆(三苯膦)鈣(0)(1.16 克, 1.00 毫莫耳)加至 2-氯-3-碘吡啶(2.39 克, 9.98 毫莫耳)、環丙基膦酸(860 毫克, 10 毫莫耳)及碳酸鉀(4.14 克, 30.0 毫莫耳)之 1,4-二噁烷(50 毫升)混合液中。將反應混合物於 120°C 攪拌 4 小時, 然後以乙酸乙酯(50 毫升)稀釋, 再過濾。將濾液濃縮, 再將殘留物藉矽膠層析(梯度: 10%至 30%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化, 即得無色油狀產物。產量: 1 克, 6 毫莫耳, 60%。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (dd,  $J=4.7, 1.8$

Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.14 (br dd,  $J=7.6, 4.8$  Hz, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.04-1.11 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H)。

步驟 7. 6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基-3-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C7)之合成。

將乙酸鈣(II)(61 毫克, 0.27 毫莫耳)及二-三級丁基[3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷(130 毫克, 0.27 毫莫耳)加至 C6 (615 毫克, 4.00 毫莫耳)、C5 (1.0 克, 2.6 毫莫耳)及碳酸銫(2.6 克, 8.0 毫莫耳)之 1,4-二噁烷(25 毫升)混合液中。將反應混合物於 120°C、於微波照射下攪拌 5 小時, 然後以乙酸乙酯(50 毫升)稀釋, 再過濾。於真空中移除溶劑後, 將殘留物經由矽膠層析(梯度: 0%至 25%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化, 即得黃色膠狀產物。產量: 900 毫克, 1.8 毫莫耳, 69%。LCMS  $m/z$  494.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (dd,  $J=4.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J=7.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.01 (dd,  $J=7.5, 4.8$  Hz, 1H), 5.51 (AB 四重峰,  $J_{AB}=9.3$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=3.8$  Hz, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 4H), 0.74-0.79 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

步驟 8. (+)-6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1)及 (-)-6-{4-[(3-環

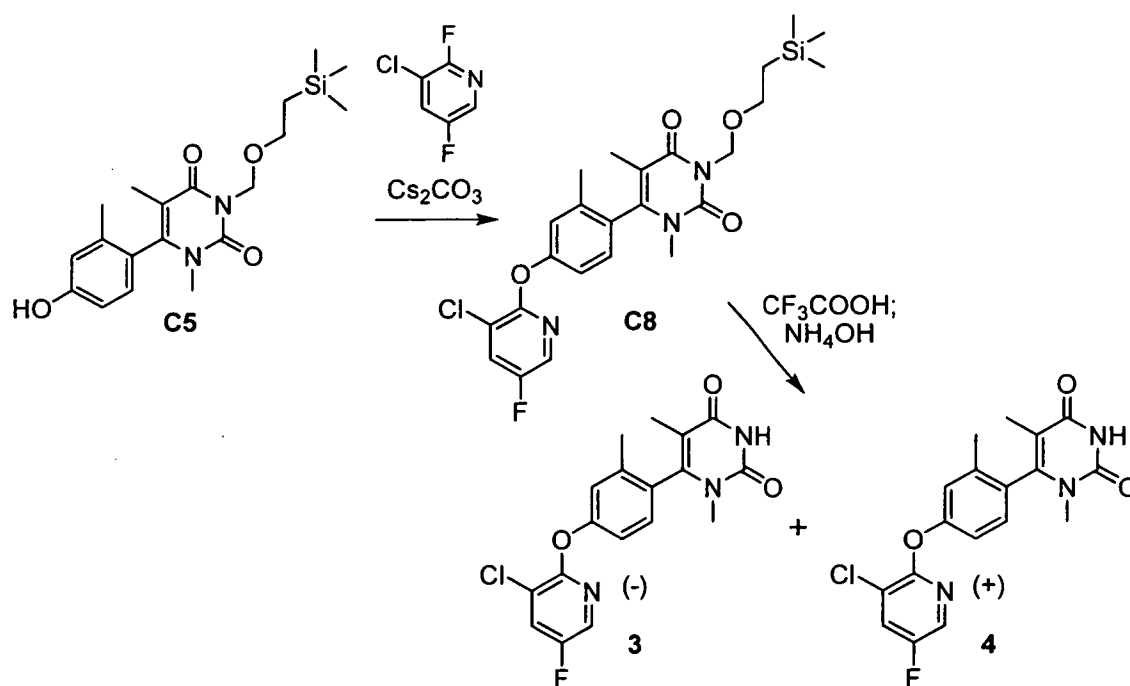
丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2)之合成。

將三氟乙酸(1.5 毫升)加至 C7 (875 毫克, 1.77 毫莫耳)之二氯甲烷(8 毫升)溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 2 小時, 再於真空中濃縮; 將殘留物溶於甲醇(10 毫升)中, 以碳酸鉀(1.22 克, 8.83 毫莫耳)處理, 再於室溫攪拌 18 小時。經由過濾法移除固狀物後, 將濾液於減壓下濃縮, 再分配於乙酸乙酯與水之間。將水性層以乙酸乙酯萃取三次, 再將結合之有機層接續地以水及以飽和水性氯化鈉溶液清洗, 於硫酸鈉上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。經由矽膠層析(梯度: 0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化以得 1 及 2 之混合物, 將其經由逆相手性層析(柱: Chiral Technologies, Chiralpak IA; 梯度: 庚烷之乙醇液)予以分離。首先洗提出的阻轉鏡像異構物, 以顯現正(+)旋轉之固狀物形式獲得, 以實例 1 表示。產量: 210 毫克, 0.578 毫莫耳, 33%。其次洗提出的阻轉鏡像異構物, 亦以固狀物形式獲得但顯現負(-)旋轉, 以實例 2 表示。產量: 190 毫克, 0.523 毫莫耳, 30%。1: LCMS  $m/z$  364.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.94 (br d,  $J=5$  Hz, 1H), 7.48 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.75-0.82 (m, 2H)。2: LCMS  $m/z$  364.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.94 (dd,  $J=4.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=7.5,$

1.8 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J=8.4, 2.3$  Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.75-0.82 (m, 2H)。

### 實例 3 及 4

(-)-6-{4-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3)及(+)-6-{4-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4)



步驟 1. 6-{4-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C8)之合成。

將碳酸銫(476 毫克, 1.46 毫莫耳)加至 3-氯-2,5-二氟吡啶(97%, 150 毫克, 0.97 毫莫耳)及 C5 (366 毫克,

0.972 毫莫耳)之二甲亞碘(5 毫升)混合液中，再將反應混合物於 80°C 攪拌 6 小時。將水加入，再將混合物以乙酸乙酯萃取三次；將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。矽膠層析(梯度：10%至 40%乙酸乙酯之庚烷液)後，即得黏滯固狀產物。產量：414 毫克，0.818 毫莫耳，84%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 5.51 (AB 四重峰, *J*<sub>AB</sub>=9.3 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub>=3.4 Hz, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

步驟 2. (-)-6-{4-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲基基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3)及(+)-6-{4-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲基基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4)之合成。

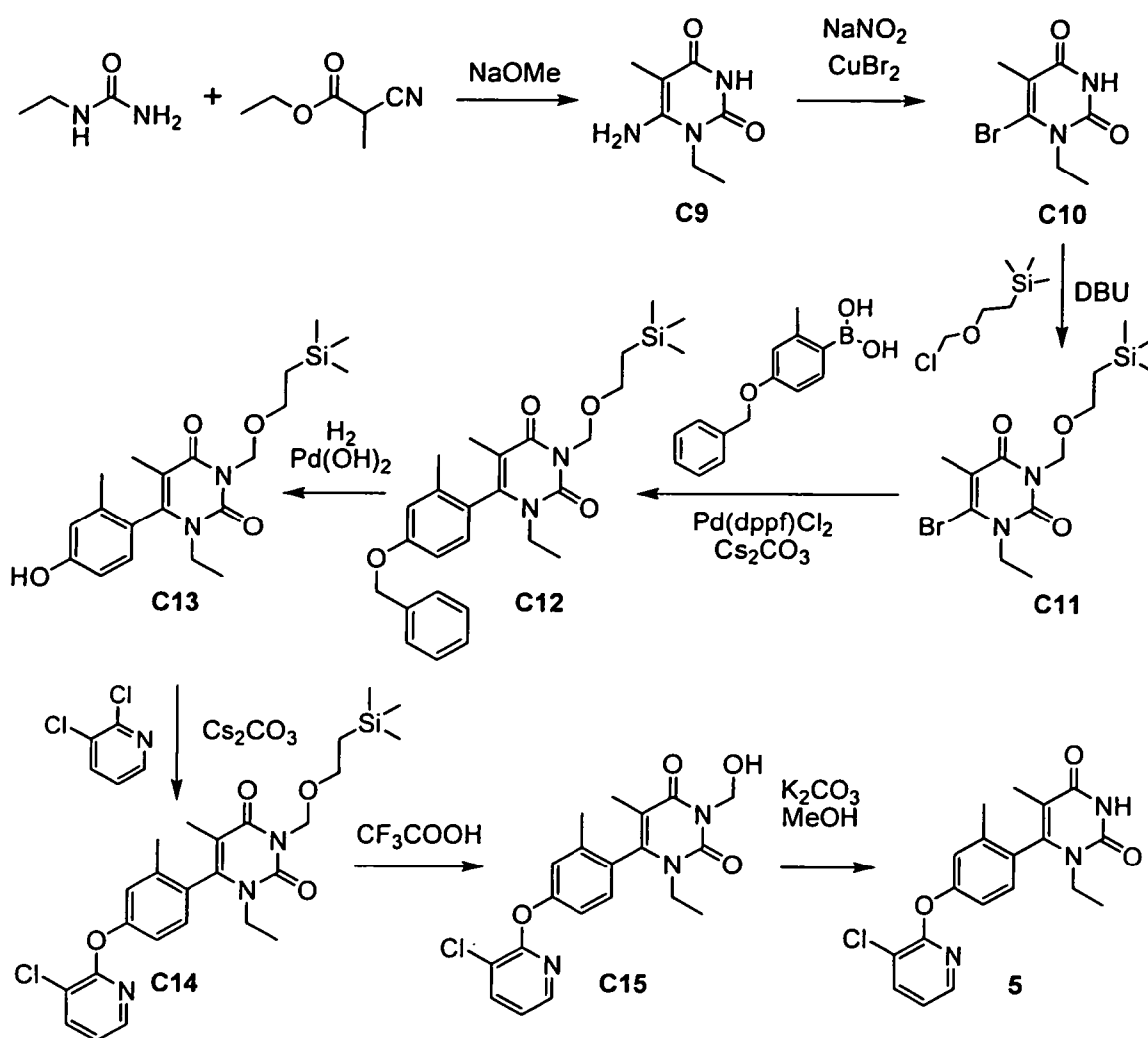
將三氟乙酸(812 微升，10.9 毫莫耳)加至 C8 (187 毫克，0.370 毫莫耳)之二氯甲烷(3.0 毫升)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將溶劑於真空中移除，再將殘留物置於四氫呋喃(4.5 毫升)中，再以濃水性氫氧化銨(9 毫升)處理。4 小時後，將反應混合物於減壓下濃縮，與對 C8 進行相同反應所得之粗產物(200 毫克，0.395 毫莫耳)結合，再經由於矽膠上進行層析(梯度：20%至 40%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化，以得白色固狀之消旋產物。產量：219 毫克，0.583 毫莫耳，76%。將其經由手性層析



(柱：Phenomenex Lux Cellulose-1；梯度：50%至 100%乙醇之庚烷液)分離成其阻轉鏡像異構物。首先洗提出的阻轉鏡像異構物，其以白色固狀物形式獲得，顯現負(-)旋轉且以實例 3 表示。產量：25 毫克，66 微莫耳，9%。其次洗提出的阻轉鏡像異構物亦為白色固狀物，但顯現正(+)旋轉；其以實例 4 表示。產量：62 毫克，160 微莫耳，21%。3: LCMS  $m/z$  376.1, 378.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.35 (br s, 1H), 7.97 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J=7.1, 2.8$  Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)。4: LCMS  $m/z$  376.2, 378.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.46 (br s, 1H), 7.97 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J=7.1, 2.7$  Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H)。

### 實例 5

6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1-乙基-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(5)



步驟 1. 6-胺基-1-乙基-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C9)之合成。

將氫化鈉(1.84 克, 76.7 毫莫耳)分次地加至已冷卻至 0 至 5°C 之 1-乙基脲(5.7 克, 65 毫莫耳)及 2-氰基丙酸乙酯(7.5 克, 59 毫莫耳)之甲醇(60 毫升)溶液中。將反應混合物攪拌 18 小時, 然後於真空中濃縮。將乙腈(200 毫升)加入, 再將混合物再度地濃縮至乾。將殘留物以乙腈(100 毫升)與水(30 毫升)之混合液稀釋; 將 12M 水性氫氯酸逐滴加入直至 pH 約 1-2 為止。將混合物攪拌 1 小時後, 將沈澱物經由過濾法收集, 再以三級丁基甲基醚清洗, 即得

白色固狀產物。產量：8.15 克，48.2 毫莫耳，82%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.84 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

**步驟 2.** 6-溴-1-乙基-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (C10) 之合成。

將亞硝酸鈉 (3.8 克，55 毫莫耳) 及溴化銅 (II) (16.4 克，73.4 毫莫耳) 加至 C9 (6.2 克，36.6 毫莫耳) 之 1:1 乙腈與水混合液 (70 毫升) 之溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。將 1N 水性硫酸 (100 毫升) 及乙酸乙酯 (50 毫升) 之混合液加入，再連續攪拌 1 小時，此時將有機層分離出，再將水性層以二氯甲烷 (2×100 毫升) 萃取。將結合之有機層於真空中濃縮；矽膠層析 (梯度：0% 至 50% 乙酸乙酯之石油醚液) 後，即得綠色固狀產物。產量：5.0 克，21 毫莫耳，57%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (br s, 1H), 4.21 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

**步驟 3.** 6-溴-1-乙基-5-甲基-3-{{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (C11) 之合成。

使用實例 1 及 2 中用於合成 C3 所述之方法將化合物 C10 轉化成產物。所得產物為黃色膠狀。產量：1.28 克，3.52 毫莫耳，17%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41 (s, 2H), 4.24 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步驟 4. 6-[4-(苄氧基)-2-甲苯基]-1-乙基-5-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C12)之合成。

使用實例 1 及 2 中用於合成 C4 所述之方法將化合物 C11 轉化成產物。所得產物為黃色膠狀。產量：1.09 克，2.27 毫莫耳，78%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.49 (m, 5H), 7.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.00-1.07 (m, 5H), 0.03 (s, 9H)。

步驟 5. 1-乙基-6-(4-羥基-2-甲苯基)-5-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C13)之合成。

使用實例 1 及 2 中用於合成 C5 所述之方法，由 C12 中合成綠色固狀產物。產量：800 毫克，2.05 毫莫耳，90%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 5H), 0.02 (s, 9H)。

步驟 6. 6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1-乙基-5-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C14)之合成。

將 2,3-二氯吡啶(38 毫克，0.26 毫莫耳)之二甲亞砷(3 毫升)溶液加至碳酸鈉(127 毫克，0.390 毫莫耳)及 C13 (50

毫克，0.13 毫莫耳)中，再將反應混合物於 80°C 加熱 18 小時。經由過濾法移除固狀物後，將濾液分配於乙酸乙酯 (20 毫升)與水 (20 毫升)之間，再將水性層以乙酸乙酯 (2x 20 毫升)萃取。將結合之有機層於真空中濃縮，再將殘留物藉於矽膠上進行製備薄層層析 (洗提液：3:1 石油醚/乙酸乙酯)予以純化，即得黃色膠狀產物。產量：31 毫克，62 微莫耳，48%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.05 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.81-3.93 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.98-1.10 (m, 5H), 0.02 (s, 9H)。

步驟 7. 6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-1-乙基-3-(羥甲基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (C15) 之合成。

將化合物 C14 (31 毫克，62 微莫耳)以三氟乙酸 (3 毫升)處理，再將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。於真空中移除溶劑後，即得產物 (24.8 毫克)，其係用於下一步驟而不必進一步純化。

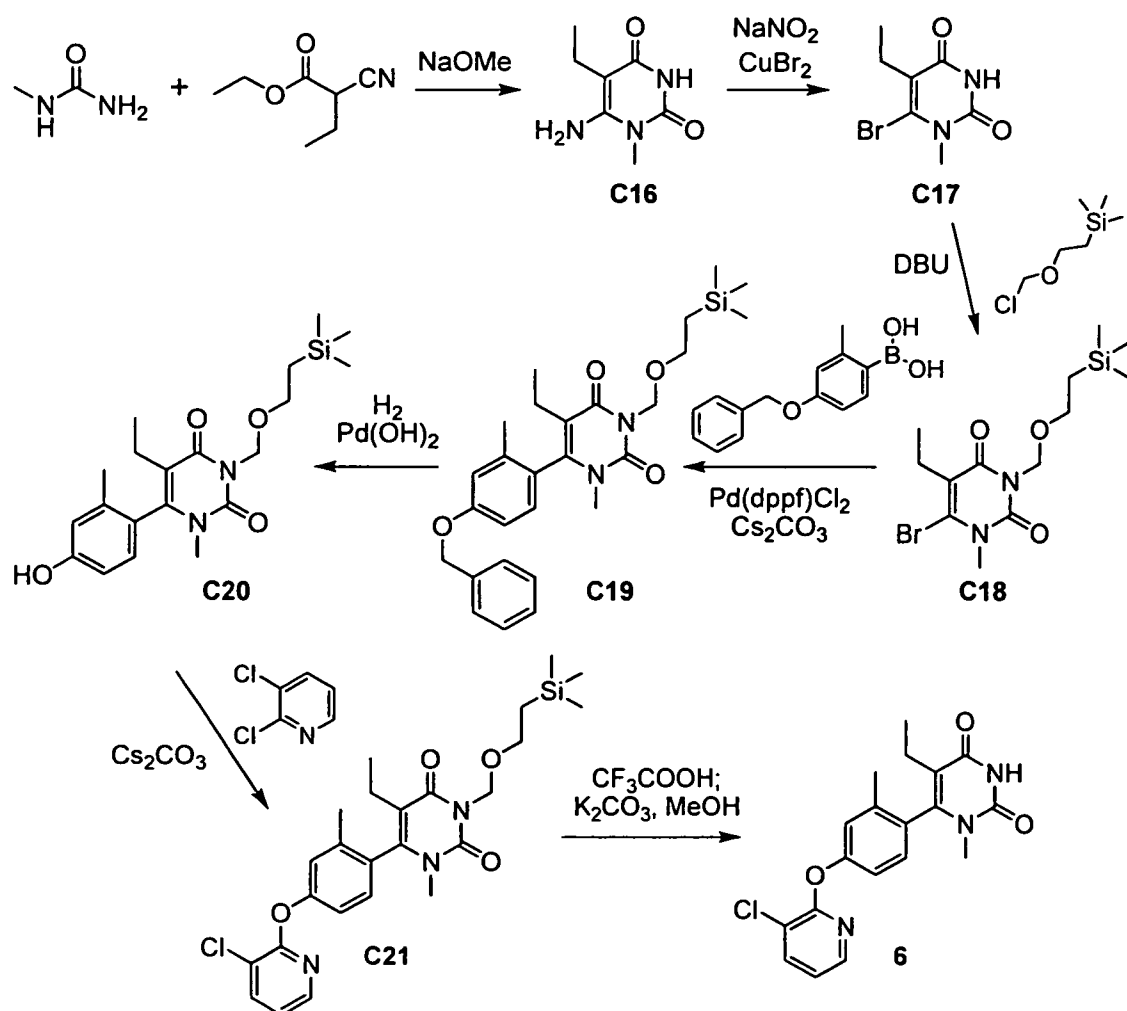
步驟 8. 6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-1-乙基-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (5) 之合成。

將碳酸鉀 (83 毫克，0.60 毫莫耳)加至 C15 (得自前一步驟，24.8 毫克，≤62 微莫耳)之甲醇 (5 毫升)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。經由過濾法移除固狀物後，將濾液濃縮，再將殘留物藉於矽膠上進行製備薄層層

析(洗提液：20:1 二氯甲烷/甲醇)予以純化，即得白色固狀產物。產量：7.7 毫克，21 微莫耳，兩步驟得 34%。LCMS  $m/z$  372.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.07 (dd,  $J=4.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J=7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H, 推測的；被溶劑峰所部分遮蔽), 2.21 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.07 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

### 實例 6

6- $\{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲基\}$ -5-乙基-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (6)



步驟 1. 6-胺基-5-乙基-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C16)之合成。

根據實例 5 中用於合成 C9 所述之方法，將 2-氰基丁酸乙酯與 1-甲基脲反應。即得白色固狀產物。產量：5.95 克，35.2 毫莫耳，66%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.36 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.22 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.87 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

步驟 2. 6-溴-5-乙基-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C17)之合成。

將亞硝酸鈉(3.6 克，52 毫莫耳)及溴化銅(II)(15.7 克，70.3 毫莫耳)加至 C16 (5.95 克，35.2 毫莫耳)之 1:1 乙腈與水之混合液(80 毫升)之溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。將 1N 水性硫酸(100 毫升)及乙酸乙酯(50 毫升)之混合液加入，再連續攪拌 1 小時。將所得固狀物經由過濾法收集，再將濾塊以水性乙酸乙酯清洗以得白色固狀產物(4 克)。將濾液之有機層分離出，再將水性層以二氯甲烷(2×100 毫升)萃取；將結合之有機層於真空中濃縮，即得綠色固狀之另外產物(3 克)。產量：7 克，30 毫莫耳，85%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (br s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.09 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

步驟 3. 6-溴-5-乙基-1-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C18)之合成。

使用實例 1 及 2 中用於合成 C3 所述之方法，將化合

物 **C17** 轉化成產物。所得產物為黃色膠狀。產量：3.1 克，8.5 毫莫耳，28%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.72 (m, 2H), 2.61 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.09 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.95-1.01 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步驟 4. 6-[4-(苜氧基)-2-甲苜基]-5-乙基-1-甲苜基-3-{[2-(三甲苜矽基)乙氧基]甲苜}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (**C19**)之合成。

使用實例 1 及 2 中用於合成 **C4** 所用之方法，將化合物 **C18** 轉化成產物。所得產物為黃色膠狀。產量：1.26 克，2.62 毫莫耳，59%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.49 (m, 5H), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.47-5.54 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 0.99-1.07 (m, 2H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.03 (s, 9H)。

步驟 5. 5-乙基-6-(4-羶基-2-甲苜基)-1-甲苜基-3-{[2-(三甲苜矽基)乙氧基]甲苜}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (**C20**)之合成。

使用實例 1 及 2 中用於合成 **C5** 所述之方法，由 **C19** 中合成灰色固狀產物。產量：850 毫克，2.18 毫莫耳，83%。LCMS *m/z* 413.2 [M+Na<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.79-6.86 (m, 2H), 5.48-5.54 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.18-2.30



(m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.90 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.02 (s, 9H)。

步驟 6. 6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-5-乙基-1-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C21)之合成。

將 C20 (80 毫克, 0.20 毫莫耳)、2,3-二氯吡啶(45 毫克, 0.30 毫莫耳)及碳酸銨(199 毫克, 0.611 毫莫耳)之二甲亞砷(8 毫升)混合液於 120°C 加熱 18 小時。將水及乙酸乙酯加入後, 將混合物以乙酸乙酯萃取。將結合之有機層乾燥, 過濾, 再於減壓下濃縮。於矽膠上進行製備薄層層析(洗提液: 1:1 石油醚/乙酸乙酯), 即得無色油狀產物。產量: 82 毫克, 0.16 毫莫耳, 80%。

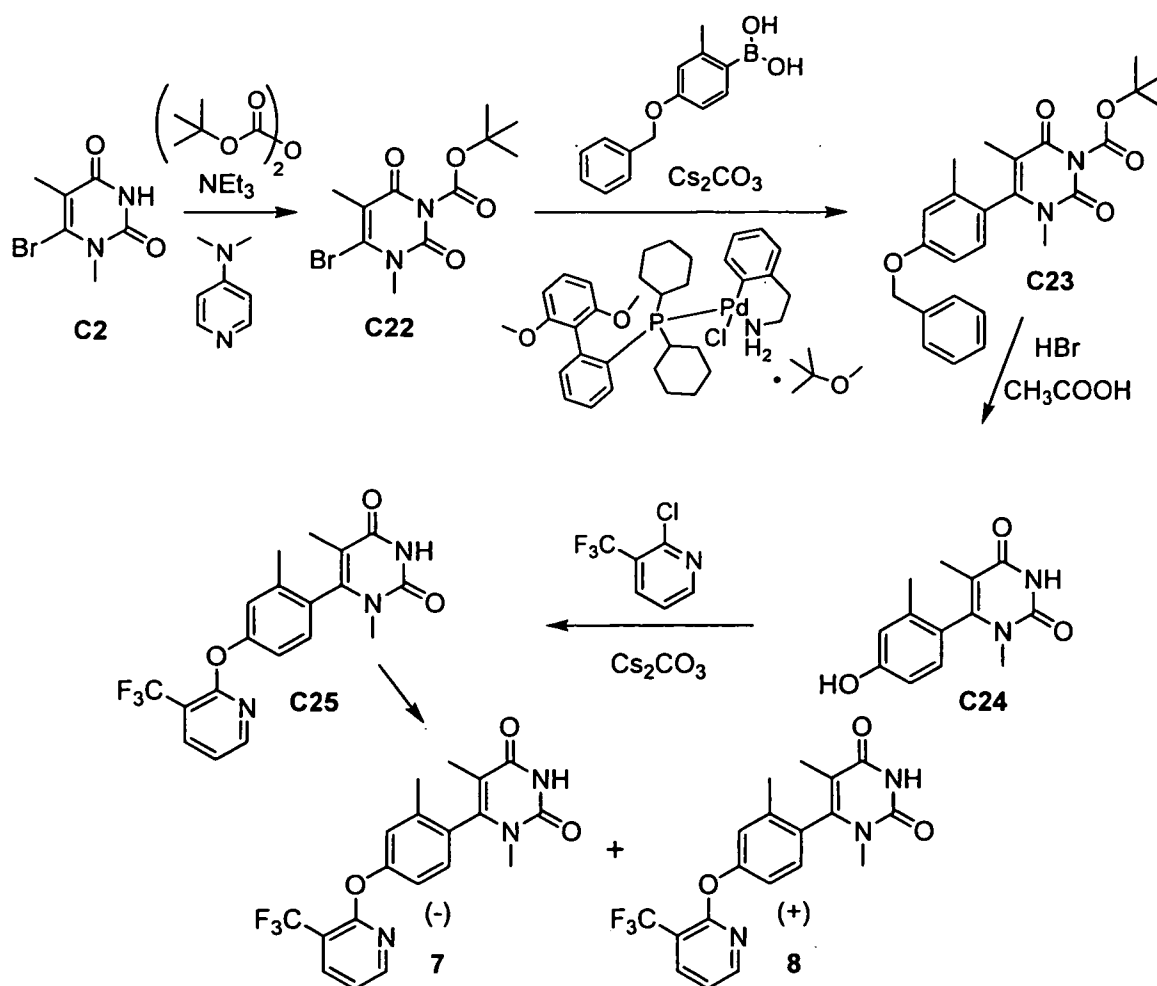
步驟 7. 6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-5-乙基-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6)之合成。

將 C21 (82 毫克, 0.16 毫莫耳)之三氟乙酸(3 毫升)溶液於 80°C 加熱 1 小時。於真空中移除溶劑後, 將殘留物溶於甲醇(5 毫升)中, 以碳酸鉀(68 毫克, 0.49 毫莫耳)處理, 再於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物過濾, 再將濾液濃縮; 經由製備薄層層析(洗提液: 乙酸乙酯)予以純化, 即得白色固狀產物。產量: 28 毫克, 75 微莫耳, 47%。  
LCMS  $m/z$  372.0  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.07 (br d,  $J=4$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.27 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 0.93 (t,  $J=7.3$

Hz, 3H)。

## 實例 7 及 8

(-)-1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(7)及(+)-1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8)



步驟 1. 4-溴-3,5-二甲基-2,6-二側氧基-3,6-二氫嘧啶-1(2H)-羧酸三級丁酯(C22)之合成。

將化合物 C2 (800 毫克, 3.65 毫莫耳)、二碳酸二第三丁酯(99%, 966 毫克, 4.38 毫莫耳)、三乙胺(0.62 毫

升，4.4 毫莫耳)及 4-(二甲胺基)吡啶(45 毫克，0.36 毫莫耳)於四氫呋喃(15 毫升)中結合，再加熱至 70°C 1 小時，然後令其於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物於真空中濃縮，再將殘留物經由於矽膠上進行層析(梯度：10%至 25% 乙酸乙酯之庚烷液)予以純化，即得白色固狀產物。產量：1.10 克，3.45 毫莫耳，94%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.64 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.61 (s, 9H)。

步驟 2. 4-[4-(苄氧基)-2-甲基]-3,5-二甲基-2,6-二側氧基-3,6-二氫嘧啶-1(2H)-羧酸三級丁酯(C23)之合成。

將 C22 (1.00 克，3.13 毫莫耳)、[4-(苄氧基)-2-甲基]膦酸(98%，1.16 克，4.68 毫莫耳)、氯(2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺乙基苯基)]鈣(II) - 三級丁基甲基醚加成物(S-Phos 預催化劑) (119 毫克，0.156 毫莫耳)、及碳酸銨(3.06 克，9.39 毫莫耳)之 2-甲基四氫呋喃(10 毫升)及水(3 毫升)混合液於 50°C 加熱 66 小時。將反應混合物以水及乙酸乙酯稀釋，然後過濾以移除懸浮之固狀物。將濾液以乙酸乙酯萃取數次，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將所得固狀物懸浮於 1:3 乙酸乙酯與庚烷之混合液中，攪拌數分鐘，再過濾，即得白色固狀產物。產量：970 毫克，2.22 毫莫耳，71%。LCMS *m/z* 337.2 [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.48 (m, 5H), 6.91-7.01 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 3.01 (s, 3H),

2.16 (br s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.64 (s, 3H)。

步驟 3. 6-(4-羥基-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C24)之合成。

將化合物 C23 (250 毫克, 0.573 毫莫耳)與 30%溴化氫之乙酸溶液(1 毫升, 5 毫莫耳)混合, 再令其於室溫攪拌 18 小時。於減壓下移除乙酸後, 將殘留物溶於最小量之乙醇中, 再以 4M 水性氫氯酸稀釋以得略微混濁之混合物; 將其蒸發至乾, 再將所得固狀物懸浮於 4N 水性氫氯酸中, 攪拌數分鐘, 再過濾, 即得黃色固狀產物。產量: 125 毫克, 0.508 毫莫耳, 89%。LCMS  $m/z$  247.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.36 (br s, 1H), 9.71 (v br s, 1H), 6.99 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J=8.1, 2.3$  Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)。

步驟 4. 1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{{3-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C25)之合成。

將 2-氯-3-(三氟甲基)吡啶(98%, 269 毫克, 1.45 毫莫耳)、C24 (325 毫克, 1.32 毫莫耳)及碳酸鈹(521 毫克, 1.60 毫莫耳)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(6 毫升)中結合, 再將所得懸浮液於 100°C 加熱 18 小時。將其冷卻至室溫後, 將反應混合物以水性 1M 氫氯酸稀釋, 再以乙酸乙酯萃取數次。將結合之有機層以水清洗兩次及以飽和水性氯化鈉溶液清洗一次, 於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。將所得固狀物懸浮於 1:1 乙酸乙酯與庚烷之混合液中, 攪

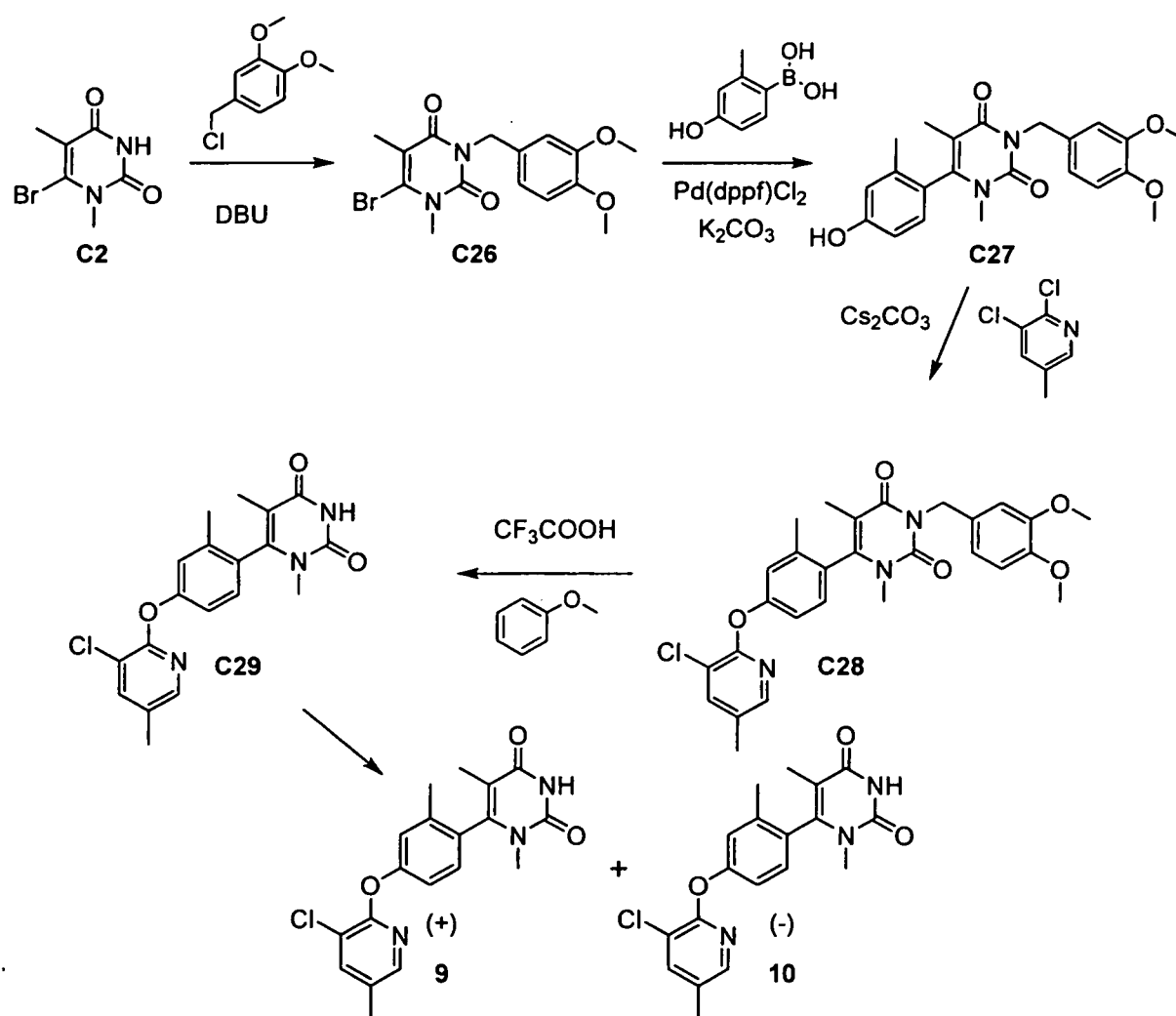
拌數分鐘，再藉過濾法收集，即得白色固狀產物。產量：440 毫克，1.12 毫莫耳，85%。LCMS  $m/z$  392.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.31-8.36 (m, 2H), 8.05 (br d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。

步驟 5. (-)-1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(7)及 (+)-1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8)之分離。

將消旋物 C25 (1.30 克，3.32 毫莫耳)經由手性層析法(柱：Phenomenex Lux Cellulose-2；梯度：庚烷/乙醇)將其分離成其阻轉鏡像異構物。首先洗提出的阻轉鏡像異構物，以顯現負(-)旋轉之棕褐色固狀物形式獲得，以實例 7 表示。產量：536 毫克，1.37 毫莫耳，41%。其次洗提出的阻轉鏡像異構物，亦以棕褐色固狀物形式獲得但顯現正(+)旋轉，以實例 8 表示。產量：553 毫克，1.41 毫莫耳，42%。7: LCMS  $m/z$  392.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.34 (ddq,  $J=4.9, 1.9, 0.6$  Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.05 (ddq,  $J=7.6, 1.9, 0.7$  Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.69 (s, 3H)。8: LCMS  $m/z$  392.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.34 (br d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.05 (br d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.69 (s, 3H)。

## 實例 9 及 10

(+)-(6-{4-[(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9)及(-)-6-{4-[(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10)



步驟 1. 6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C26)之合成。

將 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(98%, 5.57 毫升, 36.5 毫莫耳)加至 C2 (4.00 克, 18.3 毫莫耳)及 4-(氯

甲基)-1,2-二甲氧基苯(5.16 克, 27.6 毫莫耳)之乙腈(80 毫升)懸浮液中, 再將反應混合物於 60°C 加熱 18 小時。於真空中移除溶劑後, 將殘留物經由矽膠層析(梯度: 25%至 50%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化, 即得白色固狀產物。產量: 5.70 克, 15.4 毫莫耳, 84%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08-7.12 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

**步驟 2.** 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(4-羥基-2-甲苄基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C27)之合成。

將水性碳酸鉀溶液(3.0 M, 14 毫升, 42 毫莫耳)加至 C26 (5.00 克, 13.5 毫莫耳)、(4-羥基-2-甲苄基)膦酸(4.12 克, 27.1 毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II), 二氯甲烷複合物(98%, 1.13 克, 1.36 毫莫耳)及 1,4-二噁烷(120 毫升)之混合物中。將反應混合物於 100°C 加熱 18 小時後, 將其冷卻至室溫, 以乙酸乙酯及水稀釋, 再通過矽藻土中過濾。將濾液之有機層接續地以飽和水性碳酸氫鈉溶液及以飽和水性氯化鈉溶液清洗, 於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。使用矽膠層析(梯度: 25%至 75%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化, 即得白色泡沫狀產物。產率: 2.71 克, 6.84 毫莫耳, 51%。LCMS *m/z* 397.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.76-6.80 (m,

1H), 5.16 (AB 四重峰,  $J_{AB}=13.3$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=19.2$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.11 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

步驟 3. 6-{4-[(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苄基}-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C28)之合成。

將 2,3-二氯-5-甲基吡啶(735 毫克, 4.54 毫莫耳)、C27 (1.5 克, 3.8 毫莫耳)及碳酸銨(2.46 克, 7.55 毫莫耳)之二甲亞砷(36 毫升)混合液於 100°C 攪拌 40 小時, 再於 120°C 攪拌另 48 小時。將反應混合物以水(300 毫升)稀釋, 再以乙酸乙酯(3×200 毫升)萃取; 將結合之有機層乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。矽膠層析(梯度: 10%至 60% 乙酸乙酯之石油醚液)後, 即得黃色固狀產物。產量: 1.7 克, 3.2 毫莫耳, 84%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.89-7.92 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.23 (br d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.20 (br dd,  $J=8.2, 1.9$  Hz, 1H), 7.10-7.12 (br s, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 5.16 (AB 四重峰,  $J_{AB}=13.4$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=20.4$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。

步驟 4. 6-{4-[(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苄基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C29)之合成。

此實驗係以三批次進行。將 C28 (600 毫克, 1.15 毫莫耳)及甲氧基苯(622 毫克, 5.75 毫莫耳)之三氟乙酸(20 毫升)混合液於 120°C 攪拌 48 小時, 然後於 125°C 攪拌另



48 小時。將三批次結合，於減壓下濃縮，再經由於矽膠上進行層析(梯度：10%至 70%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化。即得淡棕色固狀產物。產量：690 毫克，1.86 毫莫耳，54%。LCMS  $m/z$  371.8, 373.9  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.90-7.92 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.23 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.14 (br d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.08 (br dd,  $J=8.2, 2.2$  Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.33 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

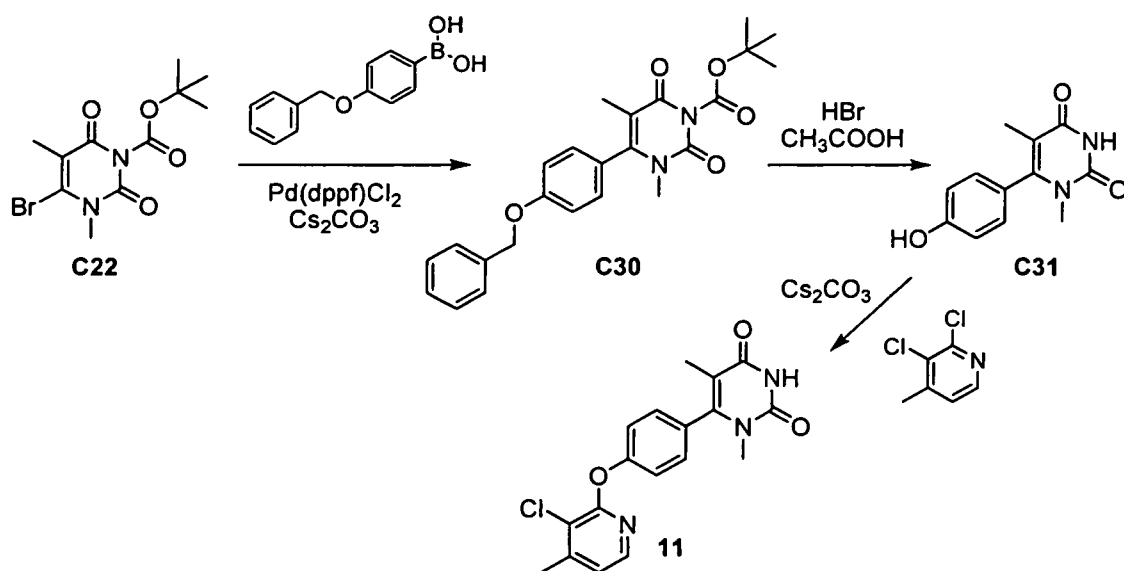
步驟 5. (+)-(6-{4-[(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9)及(-)-6-{4-[(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10)之分離。

經由超臨界流體層析法(柱：Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 微米；洗提液：7:3 二氧化碳/甲醇)將化合物 C29 (690 毫克，1.86 毫莫耳)分離成其阻轉鏡像異構物。首先洗提出的阻轉鏡像異構物，以顯現正(+)旋轉之固狀物形式獲得，以實例 9 表示。產量：240 毫克，0.645 毫莫耳，35%。其次洗提出的阻轉鏡像異構物，亦以固狀物形式獲得但顯現負(-)旋轉，以實例 10 表示。產量：250 毫克，0.672 毫莫耳，36%。9: LCMS  $m/z$  372.1, 374.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.36 (br s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.32-2.34 (m, 3H), 2.18-2.19 (m, 3H), 1.67 (s, 3H)。10: LCMS  $m/z$  372.1,

374.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (br s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.33 (dd, *J*=0.7, 0.7 Hz, 3H), 2.19 (d, *J*=0.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)。

### 實例 11

6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(11)



步驟 1. 4-[4-(苄氧基)苯基]-3,5-二甲基-2,6-二側氧基-3,6-二氫嘧啶-1(2H)-羧酸三級丁酯(C30)之合成。

將 C22 (23.3 克, 73.0 毫莫耳)、[4-(苄氧基)苯基]膦酸(25 克, 110 毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氫鈣(II) (2.68 克, 3.66 毫莫耳)、及碳酸鈉(95.2 克, 292 毫莫耳)之 2-甲基四氫呋喃(360 毫升)與水(120 毫升)溶液以氬吹洗, 再加熱至 50°C 5 小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物於室溫攪拌 18 小時, 然後以水及乙酸乙酯稀釋。

將混合物過濾，再將濾液以乙酸乙酯萃取數次。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將所得固狀物與由初始過濾中收集的固狀物結合，再以熱乙酸乙酯萃取數次；將結合之乙酸乙酯萃取物於減壓下濃縮。將殘留物懸浮於 1:3 乙酸乙酯與庚烷之混合液中，攪拌數分鐘，再過濾，即得灰色固狀產物，其係直接使用而不必另外純化。產量：21.8 克，51.6 毫莫耳，71%。LCMS  $m/z$  323.1 [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)，特徵峰： $\delta$  7.46-7.51 (m, 2H), 7.42 (br dd,  $J=7.5, 7.4$  Hz, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.18 (br d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

步驟 2. 6-(4-羥苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C31)之合成。

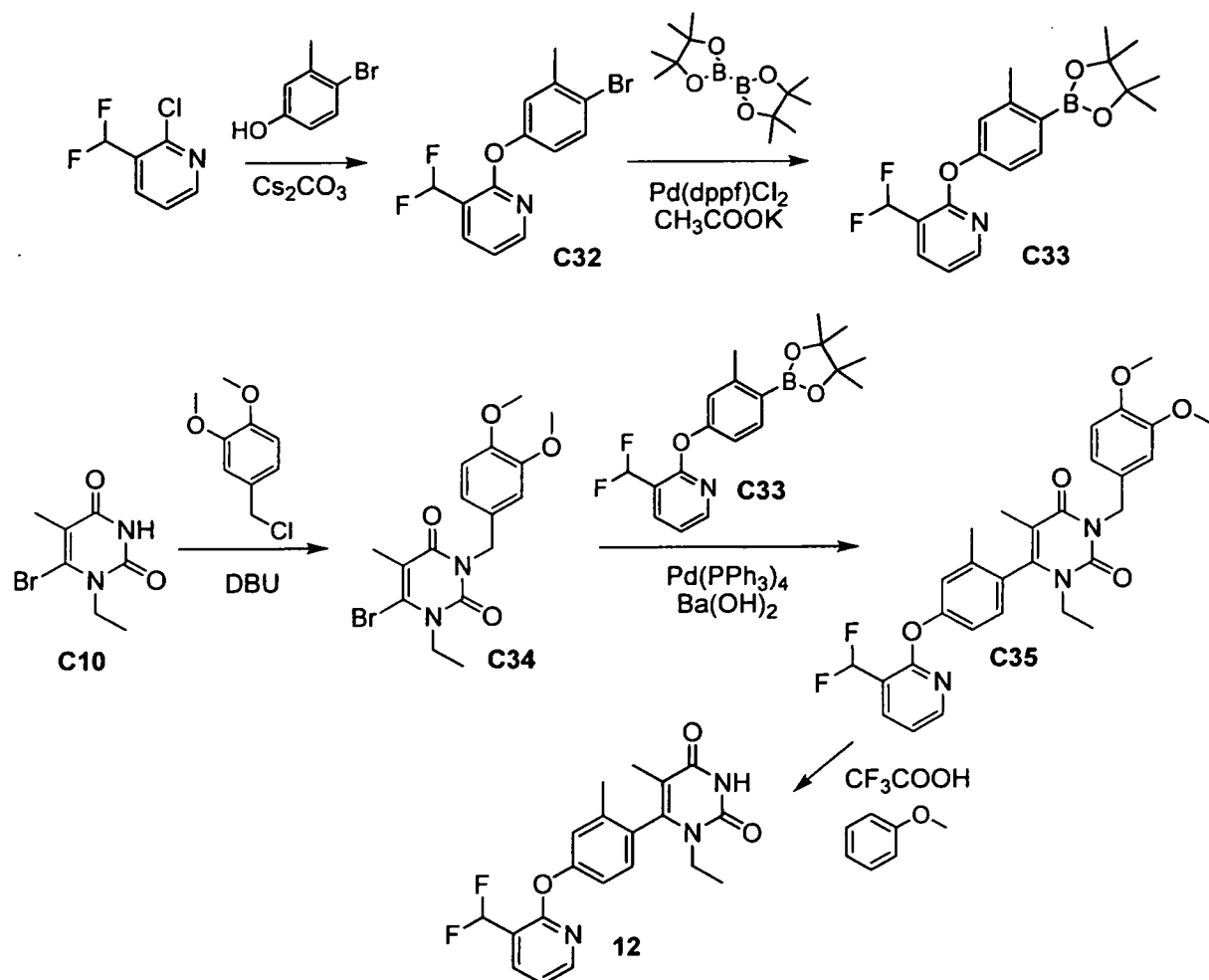
將化合物 C30 (21.8 克，51.6 毫莫耳)與 30% 溴化氫之乙酸溶液(100 毫升，520 毫莫耳)混合，再於室溫攪拌 4 小時。將乙酸於減壓下移除，再將所得油狀物溶於最小量之乙醇中，再以水稀釋以得略微混濁之混合物。將其蒸發至乾後，將所得固狀物懸浮於水中，再攪拌數分鐘。過濾後，即得棕褐色固狀產物，其係直接使用而不必另外純化。產量：11.4 克，49.1 毫莫耳，95%。LCMS  $m/z$  233.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.34 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 7.14 (br d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6.89 (br d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

步驟 3. 6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(11)之合成。

將碳酸鈉(32.6 克, 100 毫莫耳)加至 C31 (11.4 克, 49.1 毫莫耳)及 2,3-二氯-4-甲基吡啶(11.9 克, 73.4 毫莫耳)之 1-甲基吡咯啶-2-酮(100 毫升)混合液中, 再將反應混合物於 140°C 加熱 24 小時。將另外之 2,3-二氯-4-甲基吡啶(4.0 克, 25 毫莫耳)加入, 再連續加熱 24 小時。將反應混合物冷卻至約 50°C, 再倒至冰水(500 毫升)中; 將所得懸浮液攪拌 5 分鐘, 然後過濾。將收集之固狀物溶於熱乙醇(600 毫升)中, 以木炭及硫酸鎂處理, 再於加熱下攪拌 10 分鐘。將此熱混合物通過矽藻土中過濾, 再邊攪拌邊將熱濾液以庚烷(400 毫升)稀釋, 然後冷卻至 0°C。於 0°C 攪拌 45 分鐘後, 將混合物過濾以得灰白色固狀之粗產物(11.75 克)。將濾液於減壓下濃縮, 懸浮於乙醚中, 再過濾以得固狀物, 將其以熱乙酸乙酯萃取數次; 將結合之乙酸乙酯萃取物於真空中濃縮以得另外之粗產物(2 克)。將兩批粗產物結合, 再由乙酸乙酯/庚烷中再結晶, 即得白色固狀之終產物。產量: 11.1 克, 31.0 毫莫耳, 63%。LCMS  $m/z$  358.2, 360.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.42 (br s, 1H), 8.00 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.42 (br d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.30 (br d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.21 (br d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

## 實例 12

6-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-1-乙基-5-  
 甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(12)



步驟 1. 2-(4-溴-3-甲基苯氧基)-3-(二氟甲基)吡啶  
 (C32)之合成。

將 4-溴-3-甲基酚(19.8 克, 106 毫莫耳)加至 2-氯-3-(二氟甲基)吡啶(15 克, 92 毫莫耳)及碳酸鈉(90 克, 280 毫莫耳)之二甲亞礬(300 毫升)混合液中。將反應混合物於  $100^\circ\text{C}$  攪拌 18 小時, 然後以水(1 升)稀釋, 再以乙酸乙酯(5x200 毫升)萃取。將結合之有機層乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。矽膠層析(洗提液: 40:1 石油醚/乙酸乙酯)後, 即得白色固狀產物。產量: 27 克, 86 毫莫耳, 93%。 $^1\text{H}$

NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.19 (br d,  $J=4$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.10 (br d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J_{\text{HF}}=54.8$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J=8.6, 2.6$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H)。

步驟 2. 3-(二氟甲基)-2-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯氧基]吡啶(C33)之合成。

將[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (6.3 克, 8.6 毫莫耳)加至 C32 (27 克, 86 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(32.8 克, 129 毫莫耳)及乙酸鉀(25.8 克, 263 毫莫耳)之 1,4-二噁烷(500 毫升)混合液中。將混合物於 100°C 攪拌 18 小時, 然後過濾。將濾液於減壓下濃縮後, 將殘留物經由矽膠層析(洗提液: 石油醚)予以純化, 即得黃色油狀產物。產量: 16 克, 44 毫莫耳, 51%。LCMS  $m/z$  362.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.18-8.22 (m, 1H), 8.07 (br d,  $J=7$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J=7.6, 5.0$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J_{\text{HF}}=55.0$  Hz, 1H), 6.93 (br d,  $J=2$  Hz, 1H), 6.90 (br dd,  $J=8, 2$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。

步驟 3. 6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-乙基-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C34)之合成。

根據實例 9 及 10 用於合成 C26 之方法, 將化合物 C10 轉化成產物。所得產物為淡黃色油狀物。產量: 720 毫克, 1.88 毫莫耳, 84%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.07-7.14 (m, 2H), 6.80 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H),

4.23 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

步驟 4. 6-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲  
苯基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-乙基-5-甲基嘧啶-  
2,4(1H,3H)-二酮(C35)之合成。

將氫氧化鋇(77 毫克, 0.45 毫莫耳)加至 C34 (57.5 毫  
克, 0.150 毫莫耳)、C33 (108 毫克, 0.299 毫莫耳)、及肆  
(三苯膦)鈦(0)(17 毫克, 15 微莫耳)之 1,4-二噁烷(3 毫升)  
及水(20 滴)混合液之混合液中。將反應混合物於 60°C 攪  
拌 20 小時, 然後以飽和水性氯化銨溶液(20 毫升)稀釋,  
再以乙酸乙酯(3×20 毫升)萃取。將結合之有機層乾燥, 過  
濾, 再於真空中濃縮。製備高效能液相層析後, 即得白色  
固狀產物。產量: 30 毫克, 56 微莫耳, 37%。LCMS  $m/z$   
538.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.28 (br d,  
 $J=4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 6H),  
7.02 (t,  $J_{HF}=55.1$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 5.17 (s,  
2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.9 (m, 1H), 3.27-3.38  
(m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t,  $J=7.0$  Hz,  
3H)。

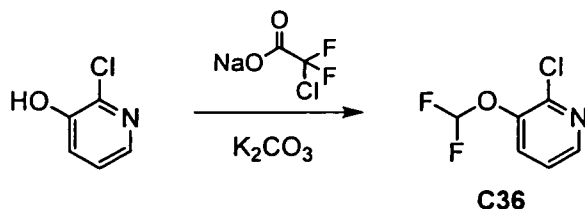
步驟 5. 6-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲  
苯基)-1-乙基-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(12)之合成。

使用實例 9 及 10 中用於合成 C29 所述之方法, 將化  
合物 C35 脫保護。此情況下, 純化作用係經由逆相高效能  
液相層析(柱: Waters Sunfire C18, 5 微米; 流動相 A:

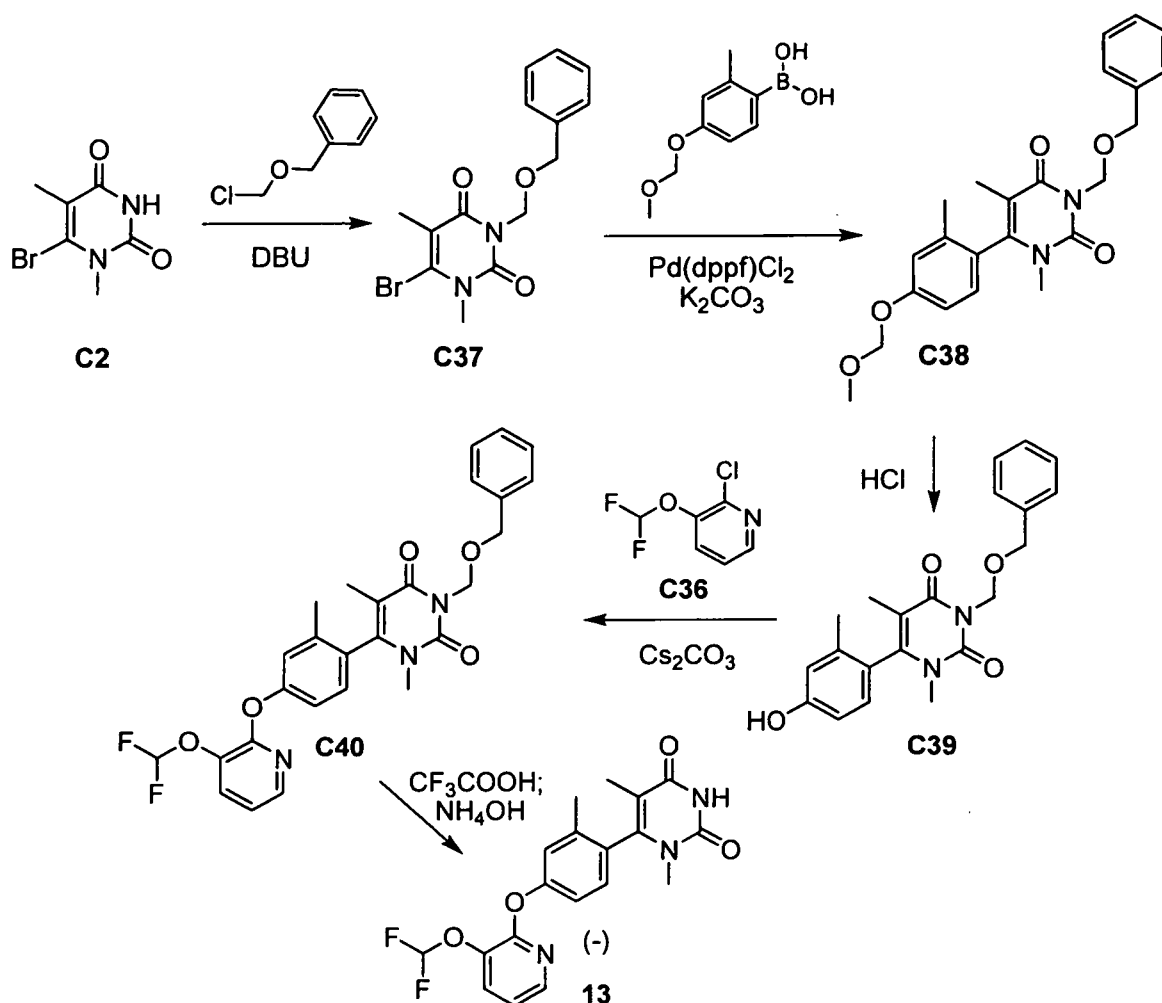
0.05%三氟乙酸之水液(v/v)；流動相 B：0.05%三氟乙酸之乙腈液(v/v)；梯度：30%至50% B)進行。LCMS  $m/z$  388.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.34 (br d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.13 (br d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J=7.4, 5.0$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J_{HF}=54.4$  Hz, 1H), 7.24 (br d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.18 (br dd,  $J=8.2, 2.3$  Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.95 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

### 實例 13

(-)-6-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(13)







步驟 1. 2-氯-3-(二氟甲氧基)吡啶(C36)之合成。

此反應係進行 3 次。將碳酸鉀(282 克, 2.04 莫耳)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(750 毫升)之混合物加熱至 100°C, 再以逐滴方式於 1 小時期間以 2-氯吡啶-3-醇(66.7 克, 515 毫莫耳)及氯(二氟)乙酸鈉(200 克, 1.31 莫耳)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(750 毫升)溶液徐緩地處理。完全加入後, 將反應混合物於 100°C 攪拌 1 小時, 然後冷卻至 25°C, 再分配於水(10 升)與三級丁基甲基醚(5 升)之間。將水性層以乙酸乙酯(4×2.5 升)萃取, 再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(6×2.5 升)清洗, 於硫酸鈉上乾燥, 過濾, 再於真

空中濃縮。將三次反應結合之粗產物經由於減壓下(30-40 °C, 1-5 毫米汞柱)蒸餾予以純化, 即得無色油狀產物。產量: 192 克, 1.07 莫耳, 69%。LCMS  $m/z$  180.0  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.26-8.30 (m, 1H), 7.60 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.28 (br dd,  $J=8.0, 4.8$  Hz, 1H), 6.60 (t,  $J_{HF}=72.5$  Hz, 1H)。

步驟 2. 3-[(苄氧基)甲基]-6-溴-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C37)之合成。

將 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(6.00 毫升, 40.2 毫莫耳)加至 C2 (8.00 克, 36.5 毫莫耳)及苄基氯甲基醚(95%, 5.86 毫升, 40.2 毫莫耳)之乙腈(100 毫升)懸浮液中。於室溫 90 小時後, 將反應混合物於真空中濃縮, 以水稀釋, 再以乙酸乙酯萃取數次。將結合之有機層接續地以水及以飽和水性氯化鈉溶液清洗, 於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於減壓下濃縮。矽膠層析(梯度: 10%至 25%乙酸乙酯之庚烷液)後, 即得白色固狀產物。產量: 10.1 克, 29.8 毫莫耳, 82%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.24-7.39 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

步驟 3. 3-[(苄氧基)甲基]-6-[4-(甲氧基甲氧基)-2-甲苄基]-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C38)之合成。

將[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)、二氯甲烷複合物(1.3 克, 1.6 毫莫耳)加至 C37 (10.5 克, 31.0 毫莫耳)、[4-(甲氧基甲氧基)-2-甲苄基]膦酸(7.58 克, 38.7 毫

莫耳)及碳酸鉀(13 克，94 毫莫耳)之 1,4-二噁烷(170 毫升)混合液中。將反應混合物於 80°C 攪拌 18 小時，再過濾；將濾液於真空中濃縮。經由矽膠層析(梯度：0%至 30%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化，即得黃色油狀產物。產量：10.5 克，25.6 毫莫耳，83%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.46 (m, 5H), 6.93-7.02 (m, 3H), 5.60 (AB 四重峰,  $J_{AB}=9.4$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=9.7$  Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H)。

步驟 4. 3-[(苄氧基)甲基]-6-(4-羥基-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C39)之合成。

將水性氫氯酸(8M, 70 毫升)加至 C38 (9.0 克, 22 毫莫耳)之四氫呋喃(70 毫升)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以乙酸乙酯(5×100 毫升)萃取後，將結合之有機層於真空中濃縮；矽膠層析(梯度：0%至 50%乙酸乙酯之石油醚液)後，即得白色固狀產物。產量：6.3 克，17 毫莫耳，77%。LCMS  $m/z$  389.0 [M+Na<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (br d,  $J=7$  Hz, 2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 6.91 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 5.61 (AB 四重峰,  $J_{AB}=9.4$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=9.2$  Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。

步驟 5. 3-[(苄氧基)甲基]-6-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C40)之合成。

將 **C39** (10 克, 27 毫莫耳)、**C36** (5.88 克, 32.7 毫莫耳)、及碳酸銫(99%, 13.5 克, 41.0 毫莫耳)之二甲亞砷(200 毫升)懸浮液加熱至 80°C 18 小時。將化合物 **C36** (2.9 克, 16 毫莫耳)加入, 再將反應混合物於 90°C 加熱 3 小時, 然後於 80°C 加熱 66 小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物以水稀釋, 再以乙酸乙酯萃取三次。將結合之有機層以水(5×300 毫升)清洗, 以飽和水性氯化鈉溶液(200 毫升)清洗, 於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。經由矽膠層析(梯度: 25%至 50%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化, 即得黏滯淡黃色油狀產物。產量: 10.8 克, 21.2 毫莫耳, 78%。LCMS  $m/z$  510.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.05 (dd,  $J=4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.10 (dd,  $J=7.9, 4.9$  Hz, 1H), 7.08 (br d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.70 (t,  $J_{HF}=73.5$  Hz, 1H), 5.61 (AB 四重峰,  $J_{AB}=9.5$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=9.2$  Hz, 2H), 4.79 (br s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

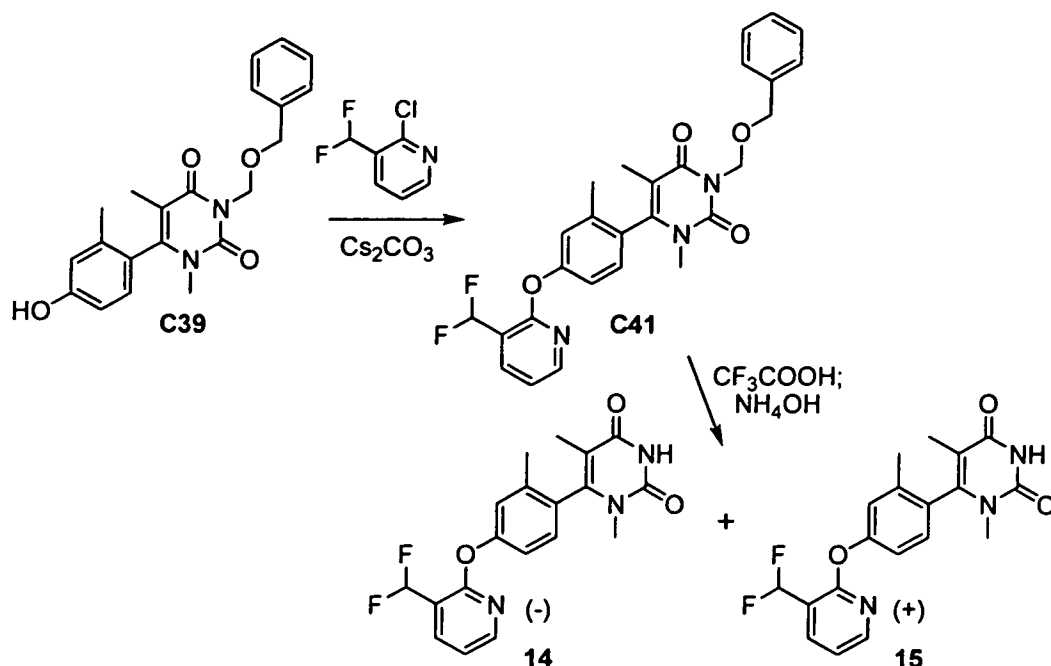
步驟 6. (-)-6-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**13**)之合成。

將 **C40** (10.8 克, 21.2 毫莫耳)及三氟乙酸(110 毫升)之混合物於 80°C 加熱 1 小時。將反應混合物於真空中濃縮, 以二氯甲烷處理且再度濃縮, 然後以四氫呋喃處理, 於減壓下濃縮, 再於高度真空下乾燥。將殘留物以四氫呋喃(50 毫升)稀釋, 於冰浴中冷卻, 再以濃氫氧化銨(50 毫

升)處理。將燒瓶由冰浴中移出，再將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘；於真空中移除溶劑後，經由矽膠層析(梯度：25%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化，即得 **13** 之消旋混合物及其阻轉鏡像異構物。將其與由 **C40** (15.3 克，30.0 毫莫耳)進行類似反應所得之材料結合，再經由超臨界流體層析法(柱：Phenomenex Lux Cellulose-2，5 微米；洗提液：3:2 二氧化碳/甲醇)分離。首先洗提出的阻轉鏡像異構物，其顯現負(-)旋轉，以阻轉鏡像異構物 **13** 表示。產量：4.8 克，12 毫莫耳，23%。將此材料溶於熱乙酸乙酯(200 毫升)中，再邊保持混合物於迴流邊以庚烷(100 毫升)徐緩地處理。徐緩地冷卻至室溫後，將混合物於室溫攪拌 18 小時，然後冷卻至 0°C，再攪拌 30 分鐘。過濾後，即得粉末白色固狀產物。再結晶後所得產量：4.17 克，10.7 毫莫耳，89%。LCMS  $m/z$  390.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.45 (br s, 1H), 8.06 (dd,  $J=4.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.81 (br d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J_{HF}=73.4$  Hz, 1H), 7.12-7.31 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。

#### 實例 14 及 15

(-)-6-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**14**)及(+)-(6-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**15**)



步驟 1. 3-[(苄氧基)甲基]-6-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-1,5-二甲基咪啶-2,4(1H,3H)-二酮 (C41) 之合成。

使用實例 13 中用於合成 C40 所述之方法，將化合物 C39 與 2-氯-3-(二氟甲基)吡啶反應。即得白色固狀產物。產量：17.3 克，35.1 毫莫耳，86%。LCMS  $m/z$  494.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.27-8.31 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 4H), 7.03 (t,  $J_{\text{HF}}=55.1$  Hz, 1H), 5.62 (AB 四重峰,  $J_{\text{AB}}=9.5$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}}=9.5$  Hz, 2H), 4.80 (br s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.17 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H)。

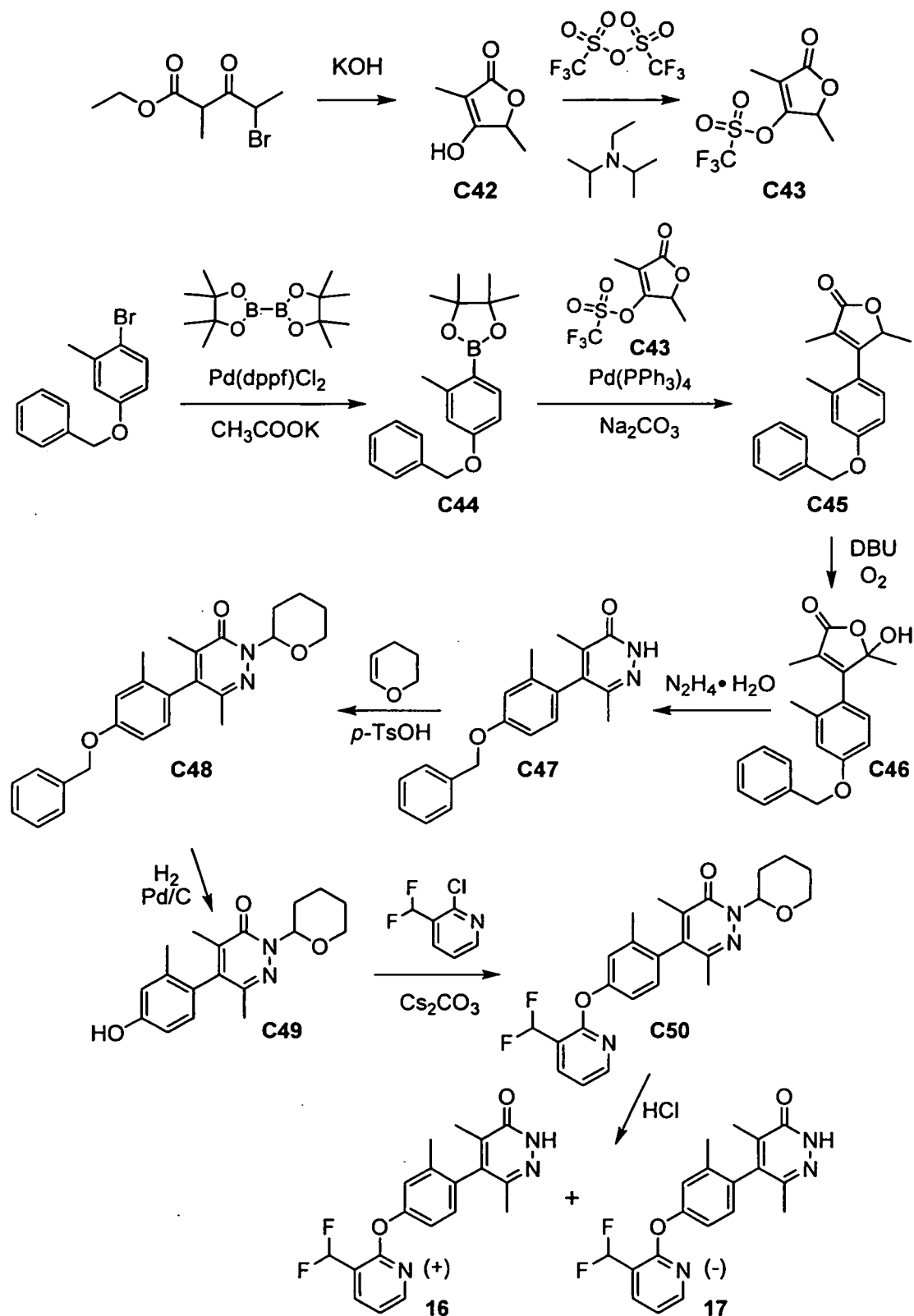
步驟 2. (-)-6-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-1,5-二甲基咪啶-2,4(1H,3H)-二酮(14)及(+)-6-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-1,5-二甲基咪啶-2,4(1H,3H)-二酮(15)之合成。

使用實例 13 中用於合成 13 所述之方法，將化合物 C41 轉化成產物之消旋混合物。所得之此消旋混合物為灰白色固狀。產量：12.1 克，32.4 毫莫耳，92%。經由超臨界流體層析法(柱：Phenomenex Lux Cellulose-2，5 微米；洗提液：55:45 二氧化碳/甲醇)將其分離成其組份阻轉鏡像異構物。首先洗提出的阻轉鏡像異構物顯現負(-)旋轉，且以實例 14 表示(5.15 克)。將此材料溶於熱乙酸乙酯中，濃縮成 50 毫升之量，再令其於室溫結晶，即分離出白色固狀之 14，3.35 克。將濾液濃縮且類似地再結晶以得白色固狀物(450 毫克)。14 之結合產量：3.8 克，10 毫莫耳，28%。第二種洗提出之以顯現正(+)旋轉的灰白色固狀物形式獲得的阻轉鏡像異構物，以實例 15 表示。產量：4.9 克，13.1 毫莫耳，37%。14: LCMS  $m/z$  374.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.47 (br s, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 4H), 7.03 (t,  $J_{HF}=55.0$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H)。15: LCMS  $m/z$  374.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.98 (br s, 1H), 8.29 (br d,  $J=4.7$  Hz, 1H), 8.04 (br d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.03 (t,  $J_{HF}=55.1$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。

### 實例 16 及 17

(+)-5-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-4,6-二

甲基嗒吡-3(2H)-酮(16)及(-)-5-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-4,6-二甲基嗒吡-3(2H)-酮(17)





步驟 1. 4-羥基-3,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮(C42)之合成。

根據 D. Kalaitzakis 等人, *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 2418-2426 之方法將 3-側氧基戊酸乙酯予以甲基化以得 2-甲基-3-側氧基戊酸乙酯；繼而以 1 當量溴之氯仿液處理以得 4-溴-2-甲基-3-側氧基戊酸乙酯。將此粗材料(139 克, 586 毫莫耳)徐緩地加至 0°C 氫氧化鉀(98.7 克, 1.76 莫耳)之水(700 毫升)溶液中。添加期間內部反應溫度升至 30°C。然後將反應混合物於冰浴中接受強烈攪拌 4 小時, 於此時點將其經由徐緩加入濃氫氯酸予以酸化。以乙酸乙酯萃取後, 將水性層以固態氯化鈉飽和, 再以乙酸乙酯萃取另三次。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗, 於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於減壓下濃縮以得油狀物與固狀物之混合物(81.3 克)。將此材料懸浮於氯仿(200 毫升)中；將固狀物經由過濾法移出並以氯仿(2×50 毫升)清洗。將結合之濾液於真空中濃縮, 再以 3:1 庚烷與乙醚之混合液(300 毫升)處理。將混合物強烈渦動直至一些油狀物開始固化為止。然後將其於減壓下濃縮以得油性固狀物(60.2 克)。加入 3:1 庚烷與乙醚之混合液(300 毫升)再強烈攪拌 10 分鐘後, 過濾, 即得灰白色固狀產物。產量: 28.0 克, 219 毫莫耳, 37%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.84 (br q, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

步驟 2. 三氟甲磺酸 2,4-二甲基-5-側氧基-2,5-二氫

咪喃-3-酯(C43)之合成。

於 -20°C、以足以保持內部反應溫度低於 -10°C 之速率，將三氟甲磺酸酐(23.7 毫升，140 毫莫耳)分次地加至 C42 (15.0 克，117 毫莫耳)及 *N,N*-二異丙基乙胺(99%，24.8 毫升，140 毫莫耳)之二氯甲烷(500 毫升)溶液中。將反應混合物於 5 小時期間由 -20°C 逐漸加溫至 0°C。然後將其通過矽膠塞中，於硫酸鎂上乾燥，再於真空中濃縮。將殘留物懸浮於乙醚中，再過濾；將濾液於減壓下濃縮。使用矽膠層析(梯度：0%至 17%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化，即得淺黃色油狀產物。產量：21.06 克，80.94 毫莫耳，69%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.09-5.16 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 3H), 1.56 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

步驟 3. 2-[4-(苄氧基)-2-甲苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(C44)之合成。

使用實例 12 中用於合成 C33 所述之方法，將苄基 4-溴-3-甲苯基醚轉化成產物。分離出之產物為黃色凝膠狀。產量：15 克，46 毫莫耳，67%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 6.76-6.82 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

步驟 4. 4-[4-(苄氧基)-2-甲苯基]-3,5-二甲基咪喃-2(5H)-酮(C45)之合成。

將化合物 C43 (5.0 克，19 毫莫耳)、C44 (7.48 克，23.1 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0) (2.22 克，1.92 毫莫耳)、及碳酸鈉(4.07 克，38.4 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(100 毫升)及

水(5 毫升)中結合，再於迴流加熱 2 小時。將反應混合物過濾，再將濾液於真空中濃縮。使用矽膠層析(洗提液：10:1，然後 5:1 石油醚/乙酸乙酯)予以純化，即得白色固狀產物。產量：5.8 克，19 毫莫耳，100%。NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.49 (m, 5H), 6.98 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.94 (br d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 6.88 (br dd,  $J=8.3, 2.5$  Hz, 1H), 5.20 (qq,  $J=6.7, 1.8$  Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.78 (d,  $J=1.8$  Hz, 3H), 1.31 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)。

步驟 5. 4-[4-(苄氧基)-2-甲苯基]-5-羥基-3,5-二甲基咪喃-2(5H)-酮(C46)之合成。

將 C45 (5.4 克，18 毫莫耳)及 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(13.3 克，87.4 毫莫耳)之乙腈(100 毫升)溶液冷卻至  $-60^\circ\text{C}$ 。於  $-60^\circ\text{C}$  將氧成泡入反應混合物中 20 分鐘；然後將溶液於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 18 小時。將反應混合物於真空中濃縮，再經由矽膠層析(洗提液：5:1 石油醚/乙酸乙酯)予以純化，即得無色油狀產物。產量：3.5 克，11 毫莫耳，61%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )，特徵峰： $\delta$  7.33-7.49 (m, 5H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.88 (dd,  $J=8.5, 2.5$  Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。

步驟 6. 5-[4-(苄氧基)-2-甲苯基]-4,6-二甲基嗒吡-3(2H)-酮(C47)之合成。

將 C46 (3.5 克，11 毫莫耳)及水合肼(85%之水液，1.9 克，32 毫莫耳)之正丁醇(60 毫升)混合液於迴流加熱 18 小時。於減壓下移除揮發物後，將殘留物與乙酸乙酯

(20 毫升)攪拌 30 分鐘，其後過濾，即得白色固狀產物。  
產量：2.0 克，6.2 毫莫耳，56%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.93 (br s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

步驟 7. 5-[4-(苄氧基)-2-甲苯基]-4,6-二甲基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡-3(2H)-酮(C48)之合成。

將 C47 (17.8 克，55.6 毫莫耳)、3,4-二氫-2H-吡喃 (233 克，2.77 莫耳)及對-甲苯磺酸單水合物(2.1 克，11 毫莫耳)之四氫吡喃(800 毫升)混合液於迴流加熱 18 小時。將三乙胺(10 毫升，72 毫莫耳)加入，再將混合物於真空中濃縮。矽膠層析(梯度：0%至 25%乙酸乙酯之石油醚液)後，即得固狀產物，由其 <sup>1</sup>H NMR 光譜推測為非鏡像異構之阻轉異構物混合物。產量：20 克，49 毫莫耳，88%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),特徵峰：δ 7.32-7.50 (m, 5H), 6.82-6.96 (m, 3H), 6.15 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.01 及 2.04 (2 s, 共 3H), 1.97 及 1.98 (2 s, 共 3H), 1.89 及 1.89 (2 s, 共 3H)。

步驟 8. 5-(4-羥基-2-甲苯基)-4,6-二甲基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡-3(2H)-酮(C49)之合成。

將鈀(10%於碳上，1.16 克，1.09 毫莫耳)加至 C48 (1.47 克，3.63 毫莫耳)之甲醇(30 毫升)及乙酸乙酯(10 毫升)溶液中，再將混合物於帕爾(Parr)搖動器上於室溫氫化

(50 psi) 18 小時。將反應混合物通過矽藻土中過濾，再將濾墊以乙酸乙酯潤洗；將結合之濾液於真空中濃縮，再以庚烷研磨以得白色固狀產物，由其  $^1\text{H}$  NMR 光譜判斷為非鏡像異構之阻轉異構物混合物。產量：1.01 克，3.21 毫莫耳，88%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )，特徵峰： $\delta$  6.74-6.85 (m, 3H), 6.12-6.17 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.99 及 2.01 (2 s, 共 3H), 1.97 及 1.98 (2 s, 共 3H), 1.89 及 1.89 (2 s, 共 3H)。

步驟 9. 5-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡-3(2H)-酮 (C50) 之合成。

使用實例 3 及 4 中用於合成 C8 所述之方法，將化合物 C49 與 2-氯-3-(二氟甲基)吡啶反應。即得白色固狀產物，由其  $^1\text{H}$  NMR 光譜推斷為非鏡像異構之阻轉異構物混合物。產量：17.5 克，39.6 毫莫耳，82%。LCMS  $m/z$  358.2 [(M - 四氫吡喃)+1]。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.31-8.35 (m, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 7.29 (t,  $J_{\text{HF}}=54.5$  Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 5.92-5.98 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.02 及 2.03 (2 br s, 共 3H), 1.93-2.0 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 2H)。

步驟 10. (+)-5-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-

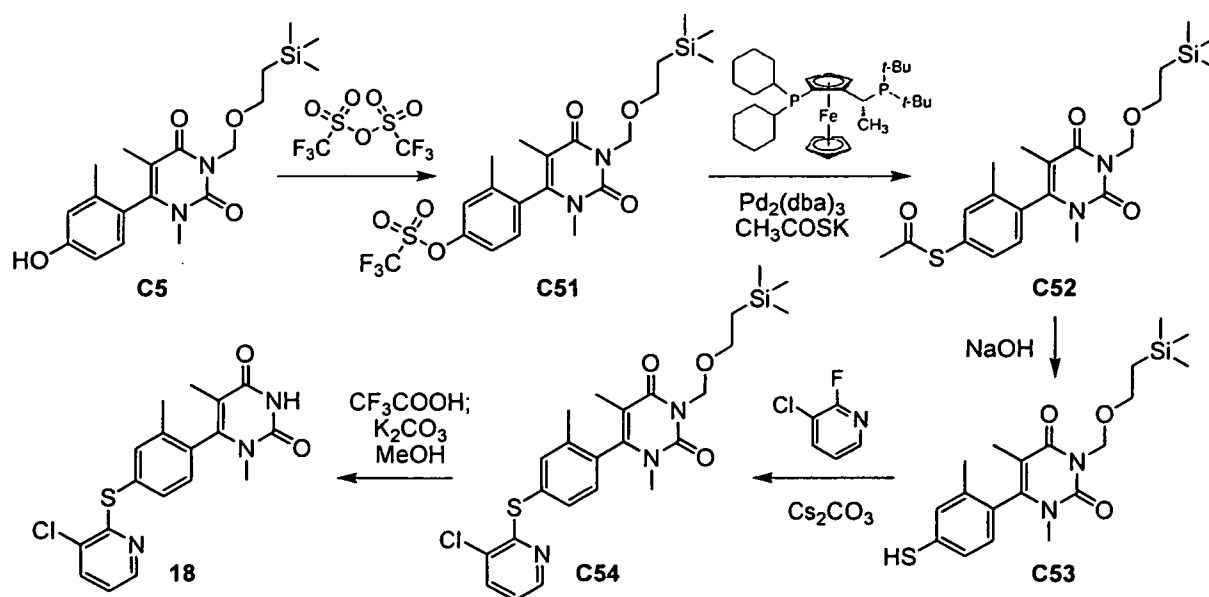
2-甲苄基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2H)-酮(16)及(-)-5-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苄基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2H)-酮(17)之合成。

將氯化氫之 1,4-二噁烷液(4 M, 198 毫升, 792 毫莫耳)加至 C50 (17.5 克, 39.6 毫莫耳)之二氯甲烷(200 毫升)及 1,4-二噁烷(200 毫升)溶液中, 再將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。將溶劑於真空中移除後, 將殘留物懸浮於乙醚(200 毫升)中, 再以半飽和水性碳酸氫鈉溶液徐緩地處理。將懸浮液強烈攪拌 15 分鐘, 然後過濾; 將收集之固狀物以水清洗兩次及以乙醚清洗兩次。然後將固狀物懸浮於乙醇(200 毫升)中, 濃縮至乾, 再懸浮於乙醇(200 毫升)中且再度濃縮一次。將殘留物同樣地以乙醚及以庚烷處理, 以得白色固狀之消旋產物。產量: 12.0 克, 33.6 毫莫耳, 85%。LCMS  $m/z$  358.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.82 (br s, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 7.29 (t,  $J_{HF}=54.2$  Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。將消旋物分離成其組份阻轉鏡像異構物係經由超臨界流體層析法(柱: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 微米; 洗提液: 85:15 二氧化碳/甲醇)進行。首先洗提出的阻轉鏡像異構物, 以顯現正(+)旋轉之白色固狀物形式獲得, 以實例 16 表示。產量: 5.22 克, 14.6 毫莫耳, 37%。第二種洗提出之阻轉鏡像異構物亦以白色固狀物形式獲得, 但顯現負(-)旋轉, 其

以實例 17 表示。產量：5.31 克，14.8 毫莫耳，37%。16: LCMS  $m/z$  358.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.23-8.27 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.26 (dd,  $J=7.5, 4.9$  Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.12 (t,  $J_{HF}=55$  Hz, 1H), 2.09 (br d,  $J=0.4$  Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。17: LCMS  $m/z$  358.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.23-8.27 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.26 (dd,  $J=7.6, 5.0$  Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.12 (t,  $J_{HF}=55$  Hz, 1H), 2.09 (br d,  $J=0.5$  Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

### 實例 18

6- $\{4-[(3-氯吡啶-2-基)巰基]-2-甲基\}$ -1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(18)



步驟 1. 三氟甲磺酸 4-(3,5-二甲基-2,6-二側氧基-1- $\{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基\}$ -1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)-3-

甲苯酯(C51)之合成。

將三氟甲磺酸酐(1.3 克, 4.6 毫莫耳)徐緩地加至 0°C 之 C5 (600 毫克, 1.6 毫莫耳)之吡啶(15 毫升)溶液中, 再將反應混合物於室溫攪拌 3 小時。將溶劑於減壓下移除後, 將殘留物藉矽膠層析(梯度: 5%至 17%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化, 即得黃色油狀產物。產量: 790 毫克, 1.55 毫莫耳, 97%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.33 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 5.50 (AB 四重峰,  $J_{AB}=9.2$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=4.1$  Hz, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.26 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

步驟 2. 硫代乙酸 S-[4-(3,5-二甲基-2,6-二側氧基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)-3-甲苯酯](C52)之合成。

將參(二亞苺基丙酮)二鈹(0)(27 毫克, 29 微莫耳)及 (R)-(-)-1-[(S<sub>P</sub>)-2-(二環己膦基)二茂鐵基]乙基二-三級丁膦 (Josiphos 配位體, 33 毫克, 60 微莫耳)加至 C51 (305 毫克, 0.600 毫莫耳)之脫氣甲苯(7 毫升)溶液中, 再將混合物於室溫攪拌 5 分鐘。將硫代乙酸鉀(274 毫克, 2.40 毫莫耳)加入, 再將反應混合物於 120°C 加熱 24 小時。然後將其通過矽藻土墊中過濾, 再將此墊以乙酸乙酯清洗, 將結合之濾液於真空中濃縮。矽膠層析(梯度: 0%至 30%乙酸乙酯之石油醚液)後, 即得棕色膠狀產物。產量: 172 毫克, 0.396 毫莫耳, 66%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ



7.38-7.44 (m, 2H), 7.15 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 5.48-5.53 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

步驟 3. 1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-巰基苯基)-3-{{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C53)之合成。

將 C52 (300 毫克, 0.69 毫莫耳)及氫氧化鉀(168 毫克, 2.99 毫莫耳)之甲醇(10 毫升)與水(3 滴)混合液之溶液於室溫攪拌 3 小時。以 1M 水性氫氯酸中和後, 將混合物於真空中濃縮。於矽膠上進行製備薄層層析(洗提液: 3:1 石油醚/乙酸乙酯), 即得黃色漿狀產物。產量: 170 毫克, 0.433 毫莫耳, 63%產率。

步驟 4. 6-{{4-[(3-氯吡啶-2-基)巰基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基-3-{{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C54)之合成。

使用實例 3 及 4 中用於合成 C8 所述之方法, 將化合物 C53 與 3-氯-2-氟吡啶反應。即得白色固狀產物。產量: 20 毫克, 40 微莫耳, 40%。

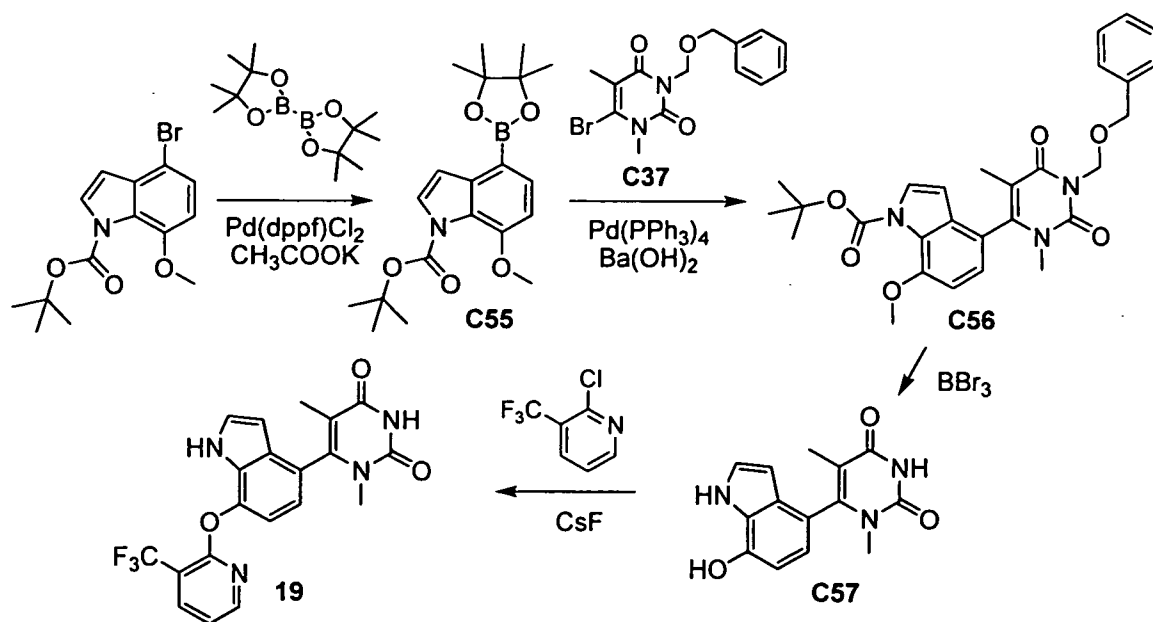
步驟 5. 6-{{4-[(3-氯吡啶-2-基)巰基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(18)之合成。

將 C54 (20 毫克, 40 微莫耳)之三氟乙酸(5 毫升)溶液於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物於真空中濃縮, 再將殘留物溶於甲醇(5 毫升)中。將碳酸鉀(69 毫克, 0.50 毫莫耳)加入, 再將反應混合物於室溫攪拌 3 小時, 再過濾;

將濾液於真空中濃縮，再經由於矽膠上進行製備薄層層析(洗提液：1:2 石油醚/乙酸乙酯)予以純化，即得白色固狀產物。產量：7.5 毫克，20 微莫耳，50%。LCMS  $m/z$  374.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.25 (dd,  $J=4.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.64 (dd,  $J=7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.15 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J=7.9, 4.6$  Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H)。

### 實例 19

1,5-二甲基-6-(7-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-吲哚-4-基)嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮(19)



步驟 1. 7-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-1-羧酸三級丁酯(C55)之合成。

將 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜環戊

硼烷(1.46 克, 5.75 毫莫耳)、乙酸鉀(902 毫克, 9.19 毫莫耳)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II),二氯甲烷複合物(498 毫克, 0.610 毫莫耳)加至 4-溴-7-甲氧基-1*H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(其可經由 4-溴-7-甲氧基-1*H*-吡啶之三級丁氧羰基保護製得)(1.0 克, 3.1 毫莫耳)之 1,4-二噁烷(20 毫升)溶液中。將反應混合物於 120°C 攪拌 5 小時, 然後冷卻並再過濾; 將濾液於減壓下濃縮, 再經由矽膠層析(梯度: 0%至 6%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化, 即得黃色固狀產物。產量: 520 毫克, 1.4 毫莫耳, 45%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.37 (s, 12H)。

**步驟 2.** 4-{1-[(苄氧基)甲基]-3,5-二甲基-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基}-7-甲氧基-1*H*-吡啶-1-羧酸三級丁酯(C56)之合成。

將 C37 (600 毫克, 1.8 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈣(0)(186 毫克, 0.161 毫莫耳)及氫氧化鋇(830 毫克, 4.8 毫莫耳)加至 C55 (600 毫克, 1.6 毫莫耳)之 1,4-二噁烷(20 毫升)溶液中。將反應混合物於 60°C 攪拌 18 小時, 然後冷卻並過濾; 將濾液於真空中濃縮, 再接受矽膠層析(梯度: 0%至 35%乙酸乙酯之石油醚液), 即得黃色膠狀產物。產量: 310 毫克, 0.61 毫莫耳, 38%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.45 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.27-7.39 (m, 3H, 推測的; 被溶劑峰所部分遮蔽), 6.94 (AB 四

重峰,  $J_{AB}=8.2$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=35.2$  Hz, 2H), 6.24 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 5.63 (AB 四重峰,  $J_{AB}=9.4$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=6.7$  Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.64 (s, 3H)。

步驟 3. 6-(7-羥基-1H-吡啶-4-基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C57)之合成。

將三溴化硼(1.5 克, 6.0 毫莫耳)逐滴加至  $-78^{\circ}\text{C}$  之 C56 (310 毫克, 0.61 毫莫耳)之二氯甲烷(10 毫升)溶液中, 再將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。加入甲醇(10 毫升)及碳酸氫鈉(1 克)後, 將混合物過濾, 再將濾液於真空中濃縮。矽膠層析(梯度: 0%至 4%甲醇之二氯甲烷液)後, 即得黃色膠狀產物。產量: 40 毫克, 0.15 毫莫耳, 24%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.70 (AB 四重峰,  $J_{AB}=7.7$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=41.9$  Hz, 2H), 6.18 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。

步驟 4. 1,5-二甲基-6-(7-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(19)之合成。

將 2-氯-3-(三氟甲基)吡啶(133 毫克, 0.733 毫莫耳)及氟化銫(12 毫克, 79 微莫耳)加至 C57 (20 毫克, 74 微莫耳)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 毫升)溶液中。將反應混合物於  $100^{\circ}\text{C}$  攪拌 18 小時, 然後冷卻並過濾。將濾液於減壓下濃縮, 再將殘留物藉於矽膠上進行製備薄層層析(洗提液: 10:1 二氯甲烷/甲醇)予以純化, 即得白色固狀產物。產量: 9.2 毫克, 22 微莫耳, 30%。LCMS  $m/z$  417.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

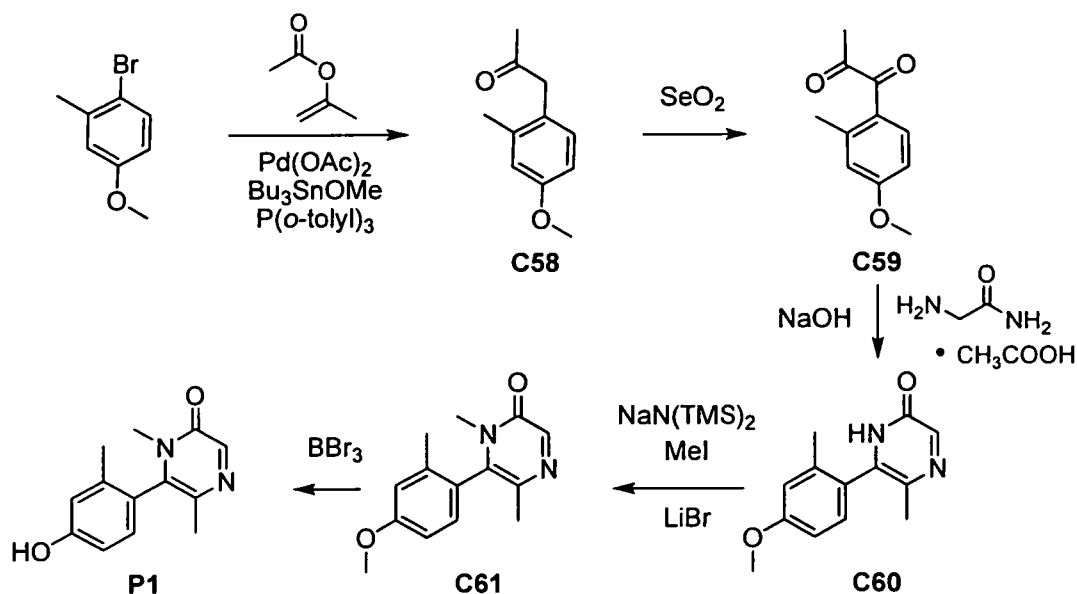
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20-8.27 (m, 2H), 7.34 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 7.28 (br dd,  $J=7, 5$  Hz, 1H), 7.01 (AB 四重峰,  $J_{\text{AB}}=7.9$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}}=4.4$  Hz, 2H), 6.35 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)。

### 製備例

製備例 P1 及 P2 說明用於製備某些本發明例示化合物之一些起始材料或中間體的製備。

### 製備例 P1

#### 6-(4-羥基-2-甲基)-1,5-二甲基吡嘐-2(1H)-酮(P1)



步驟 1. 1-(4-甲氧基-2-甲基)丙-2-酮(C58)之合成。

此實驗進行四次。將三丁基(甲氧基)錫烷(400 克, 1.24 莫耳)、1-溴-4-甲氧基-2-甲基苯(250 克, 1.24 莫耳)、乙酸丙-1-烯-2-酯(187 克, 1.87 莫耳)、乙酸鈣(II)

(7.5 克，33 毫莫耳)及三-鄰-甲苯膦(10 克，33 毫莫耳)一起於甲苯(2 升)中、於 100°C 攪拌 18 小時。將其冷卻至室溫後，將反應混合物以水性氟化鉀溶液(4 M，400 毫升)處理，再於 40°C 攪拌 2 小時。將所得混合物以甲苯(500 毫升)稀釋，再通過矽藻土中過濾；將濾墊以乙酸乙酯(2×1.5 升)徹底地清洗。將得自結合濾液之有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。經由矽膠層析(梯度：0%至 5%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化，即得黃色油狀產物。結合產量：602 克，3.38 莫耳，68%。LCMS  $m/z$  179.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.05 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

步驟 2. 1-(4-甲氧基-2-甲苯基)丙-1,2-二酮(C59)之合成。

將化合物 C58 (6.00 克，33.7 毫莫耳)及二氧化硒(7.47 克，67.3 毫莫耳)懸浮於 1,4-二噁烷(50 毫升)中，再於 100°C 加熱 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫，再通過矽藻土中過濾；將濾液於真空中濃縮。矽膠層析(洗提液：10%乙酸乙酯之庚烷液)後，即得亮黃色油狀產物。產量：2.55 克，13.3 毫莫耳，39%。LCMS  $m/z$  193.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.81 (br d, AB 四重峰的一半,  $J=2.5$  Hz, 1H), 6.78 (br dd, ABX 圖案的一半,  $J=8.7, 2.6$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (br s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

步驟 3. 6-(4-甲氧基-2-甲苯基)-5-甲基吡啶-2(1H)-  
酮(C60)之合成。

將化合物 C59 (4.0 克, 21 毫莫耳)及乙酸甘胺醯胺 (2.79 克, 20.8 毫莫耳)溶於甲醇(40 毫升)中, 再冷卻至  $-10^{\circ}\text{C}$ 。將水性氫氧化鈉溶液(12N, 3.5 毫升, 42 毫莫耳)加入, 再將所得混合物徐緩地加溫至室溫。攪拌 3 天後, 將反應混合物於真空中濃縮。將殘留物以水稀釋, 再將 1M 水性氫氨酸加入直至 pH 約 7 為止。將水性相以乙酸乙酯萃取, 再將結合之有機萃取物以飽和水性氯化鈉溶液清洗, 於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於減壓下濃縮。將所得殘留物以 3:1 乙酸乙酯/庚烷漿化, 攪拌 5 分鐘, 過濾, 再於真空中濃縮。矽膠層析(洗提液: 乙酸乙酯)後, 即得含有 15%不期望區域異構物之棕褐色固狀產物; 此材料係直接使用而不必進一步純化。產量: 2.0 克。LCMS  $m/z$  231.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.14 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

步驟 4. 6-(4-甲氧基-2-甲苯基)-1,5-二甲基吡啶-  
2(1H)-酮(C61)之合成。

將化合物 C60 (得自前一步驟, 1.9 克)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(40 毫升)中。再將溴化鋰(0.86 克, 9.9 毫莫耳)及雙(三甲基矽基)胺化鈉(95%, 1.91 克, 9.89 毫莫耳)加入, 再將所得溶液攪拌 30 分鐘。將甲基碘(0.635 毫升, 10.2 毫莫耳)加入, 再於室溫連續攪拌 18 小時。將反應混

合物以水稀釋，再藉將 1M 水性氫氯酸分次地徐緩加入使 pH 達約 7。將水性層以乙酸乙酯萃取，再將結合之有機層以水清洗數次，於硫酸鎂上乾燥，過濾，再濃縮。矽膠層析(梯度：75%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)後，即得黏滯橙色油狀產物。產量：1.67 克，6.84 毫莫耳，於兩步驟得 33%。LCMS  $m/z$  245.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.03 (br d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

步驟 5. 6-(4-羥基-2-甲苯基)-1,5-二甲基吡啶-2(1H)-酮(P1)之合成。

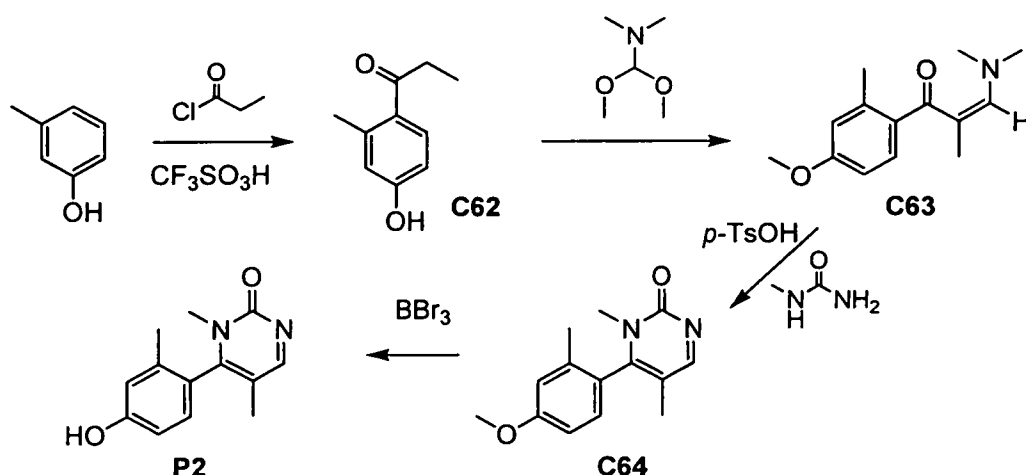
將三溴化硼之二氯甲烷溶液(1M, 22 毫升, 22 毫莫耳)加至  $-78^\circ C$  之 C61 (1.8 克, 7.4 毫莫耳)之二氯甲烷(40 毫升)溶液中。30 分鐘後將冷卻浴移除，再令反應混合物加溫至室溫，再攪拌 18 小時。將反應冷卻至  $-78^\circ C$ ，再將甲醇(10 毫升)徐緩地加入；將所得混合物逐漸地加溫至室溫。將溶劑於真空中移除後，將甲醇(20 毫升)加入，再將混合物再度地於減壓下濃縮。將殘留物以乙酸乙酯(300 毫升)及水(200 毫升)稀釋，再將水性層經由分次地加入飽和水性碳酸鈉溶液使達 pH 7，再將混合物以乙酸乙酯(3x 200 毫升)萃取。將結合之有機層以水及以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，即得淡棕褐色固狀產物。產量：1.4 克，6.0 毫莫耳，81%。LCMS  $m/z$  231.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 6.98 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H),



6.85 (br dd,  $J=8.2, 2.5$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 (br s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

### 製備例 P2

#### 6-(4-羥基-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2(1H)-酮(P2)



步驟 1. 1-(4-羥基-2-甲苯基)丙-1-酮(C62)之合成。

將 3-甲基酚(9.0 克, 83 毫莫耳)與三氟甲磺酸(90 毫升)結合, 冷卻至  $-10^\circ\text{C}$ , 再以逐滴方式以丙醯氯(7.7 克, 83 毫莫耳)處理。將反應混合物於  $-10^\circ\text{C}$  攪拌 3 小時, 然後於室溫攪拌 18 小時, 其後將其倒至冰水(600 毫升)中。將所得固狀物經由過濾法收集, 再藉矽膠層析(梯度: 5%至 70%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化, 即得灰白色固狀產物。產量: 6.7 克, 41 毫莫耳, 49%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.64-6.69 (m, 2H), 2.92 (q,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H)。

步驟 2. 3-(二甲胺基)-1-(4-甲氧基-2-甲苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮(C63)之合成。

此實驗以四批進行。將 **C62** (1.0 克, 6.1 毫莫耳)及 *N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (15 毫升)之混合物於 130°C 攪拌 30 小時。將四次反應混合物結合, 再濃縮至乾, 即得暗色油狀產物。其係直接用於下一步驟而不必進一步純化。產量: 5.0 克, 21 毫莫耳, 86%。

**步驟 3.** 6-(4-甲氧基-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2(1H)-酮(**C64**)之合成。

此實驗以兩批進行。將 **C63** (得自前一步驟, 2.5 克, 11 毫莫耳)、1-甲基脲 (1.35 克, 18.2 毫莫耳)及對-甲苯磺酸 (3.13 克, 18.2 毫莫耳)之 1,4-二噁烷 (100 毫升)混合液於迴流加熱 40 小時, 然後於減壓下濃縮。將殘留物與甲苯 (100 毫升)混合, 以對-甲苯磺酸 (3.13 克, 18.2 毫莫耳)處理, 再於迴流加熱另 20 小時。將兩批粗產物結合, 再於真空中濃縮。經由矽膠層析 (梯度: 0%至 5%甲醇之二氯甲烷液)予以純化, 即得棕色固狀產物。產量: 2.5 克, 10 毫莫耳, 45%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (s, 1H), 6.98 (br d, AB 四重峰的一半, *J*=9 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。

**步驟 4.** 6-(4-羥基-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2(1H)-酮(**P2**)之合成。

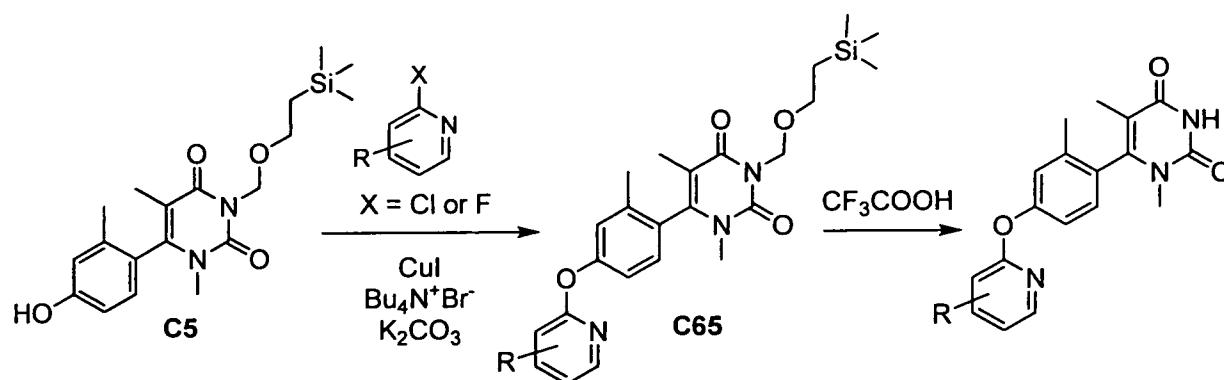
將三溴化硼 (17.9 克, 71.4 毫莫耳)逐滴加至 -70°C 之 **C64** (2.5 克, 10 毫莫耳)之二氯甲烷 (100 毫升)溶液中。將反應混合物於 -60°C 至 -70°C 攪拌 1 小時, 然後於室溫攪拌 18 小時, 其後將其冷卻至 -60°C, 再以甲醇令反應中止。

將水(100 毫升)加入，再經由徐緩加入固態碳酸氫鈉將混合物調整至 pH 為 6。將混合物以二氯甲烷(100 毫升)及以乙酸乙酯(5×100 毫升)萃取；將結合之有機層乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將殘留物以石油醚與乙酸乙酯之混合液(4:1, 40 毫升)清洗，再將固狀物藉過濾法收集，即得黃色固狀產物。產量：2.2 克，9.5 毫莫耳，95%。LCMS  $m/z$  231.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 7.05 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.88-6.91 (br s, 1H), 6.87 (br dd,  $J=8.3, 2.2$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

### 方法 A

方法 A 說明製備本發明某些例示化合物的具體方法。

1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(經取代吡啶-2-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備



步驟 1. 1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(經取代吡啶-2-基氧基)苯基]-3-{{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C65)之合成。

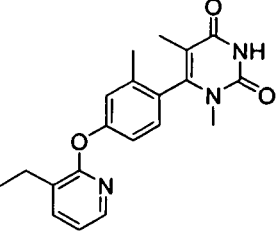
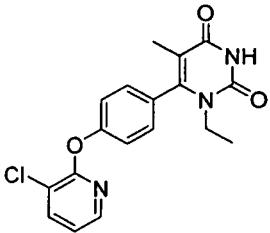
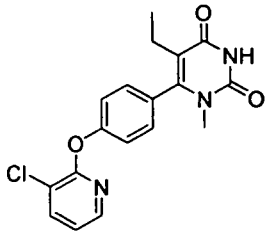
將 C5 之 *N,N*-二甲基甲醯胺溶液 (0.33 M, 300 微升, 100 微莫耳) 與適當取代之 2-氯吡啶或 2-氟吡啶 (100 微莫耳) 於反應管瓶中結合。將碳酸鉀 (300 微莫耳)、碘化亞銅 (I) (10 微莫耳) 及溴化四丁銨 (20 微莫耳) 於氮下加入, 再將管瓶加蓋, 再於 130 °C 搖動 16 小時。將溶劑使用 SpeedVac® 濃縮器移除, 再將殘留物分配於乙酸乙酯 (1 毫升) 與水 (1 毫升) 之間; 將水性層以乙酸乙酯 (2×1 毫升) 萃取, 再將結合之有機層於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再濃縮以得粗產物, 其係直接用於下一步驟中。

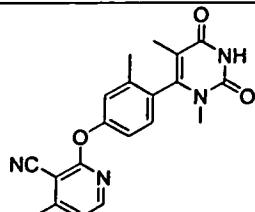
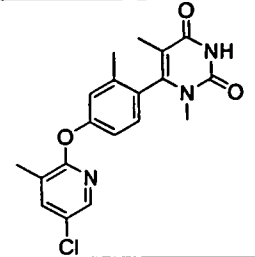
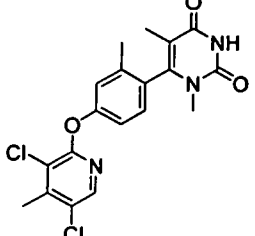
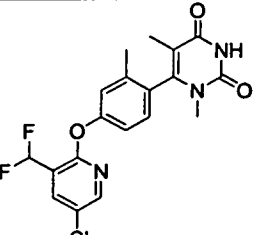
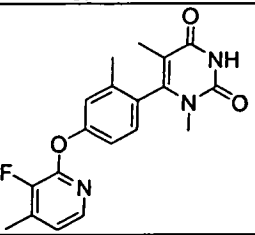
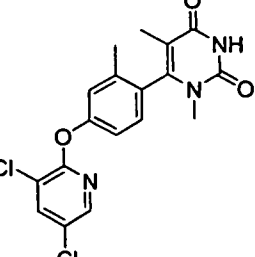
**步驟 2.** 1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(經取代吡啶-2-基氧基) 苯基] 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之合成。

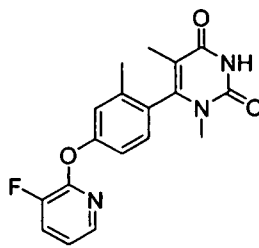
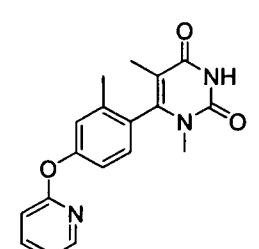
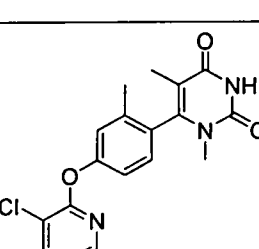
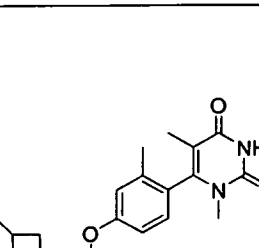
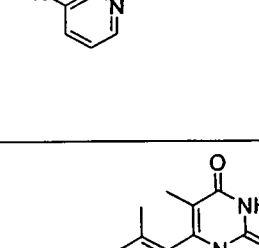
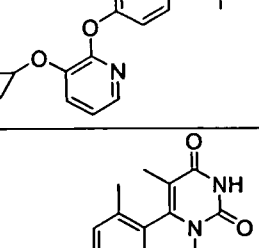
將得自前一步驟之 1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(經取代吡啶-2-基氧基) 苯基]-3-[[2-(三甲基矽基) 乙氧基] 甲基] 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (C65) 溶於二氯甲烷與三氟乙酸之混合液 (4:1, 1 毫升) 中, 再將反應管瓶加蓋, 再於 30 °C 搖動 16 小時。移除溶劑後, 將產物藉高效能液相層析使用下列之一種系統予以純化: a) DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 微米; 流動相 A: 含 0.225% 甲酸之水; 流動相 B: 含 0.225% 甲酸之乙腈; 梯度: 35% 至 70% B; b) Phenomenex Gemini C18, 8 微米; 流動相 A: 水性氫氧化銨, pH 10; 流動相 B: 乙腈; 梯度: 35% 至 75% B。

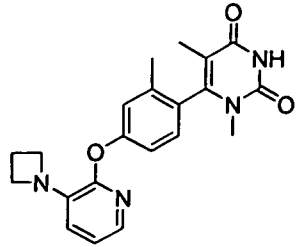
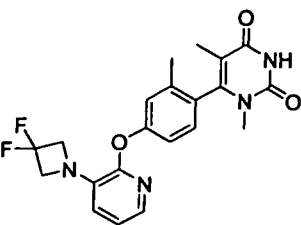
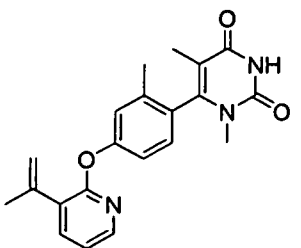
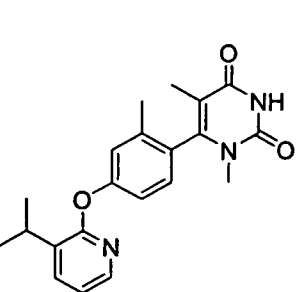
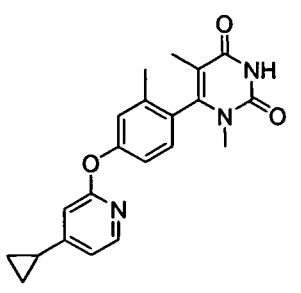
下表 1 列出本發明之一些其他例示化合物 (實例 20-81), 彼等使用本案所述之方法、中間體、及製備例製得。

表 1. 實例 20-81 (包括合成方法及物理化學數據)。

實例號	結構	合成方法： 實例號； 非市售 起始材料 之來源	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); LCMS, 觀測離子 <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> 或 HPLC 滯留時間(分鐘); LCMS <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (除 非另有指定)
20		實例 1 & 2; C5 <sup>1</sup>	8.25 (br s, 1H), 8.06 (br d, <i>J</i> =4 Hz, 1H), 7.62 (br d, <i>J</i> =7 Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.76 (q, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H); 352.2
21		實例 5; C11 <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.07 (br d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.98 (br d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.37 (AB 四重峰, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ =35.9 Hz, 4H), 7.18 (dd, <i>J</i> =7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.63 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.08 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H); 358.0, 360.0
22		實例 6; C18 <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.07 (dd, <i>J</i> =4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> =7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (br AB 四重峰, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ =35.6 Hz, 4H), 7.17 (dd, <i>J</i> =7.8, 4.9 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.11 (q, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H); 357.9

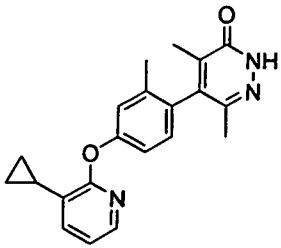
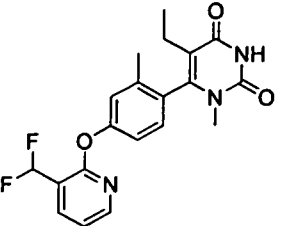
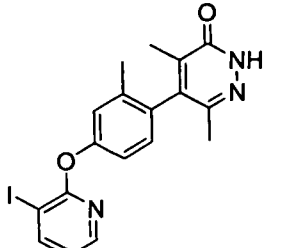
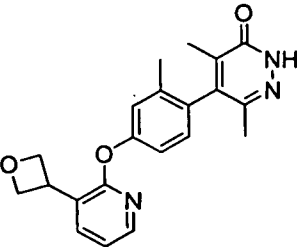
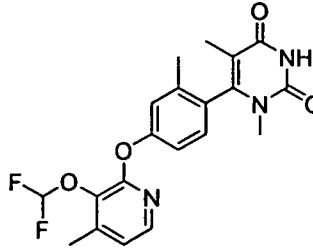
23		方法 A	2.28 分鐘 <sup>4</sup> ; 363
24		方法 A	2.67 分鐘 <sup>4</sup> ; 372
25		方法 A	2.49 分鐘 <sup>5</sup> ; 406
26		方法 A	3.00 分鐘 <sup>6</sup> ; 408
27		方法 A	2.42 分鐘 <sup>4</sup> ; 356
28		方法 A	3.06 分鐘 <sup>6</sup> ; 392

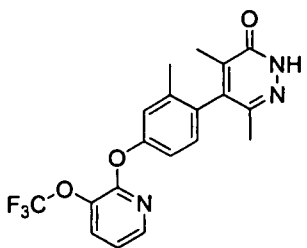
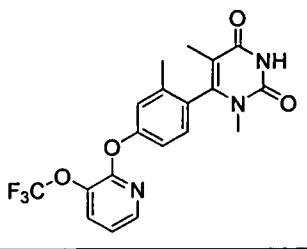
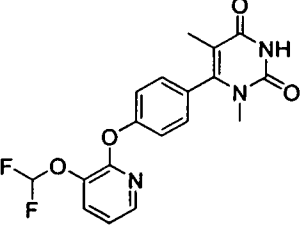
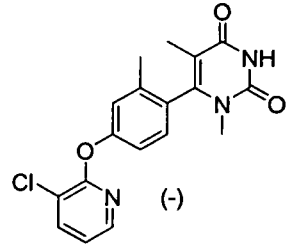
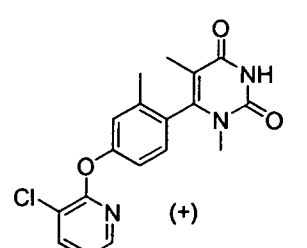
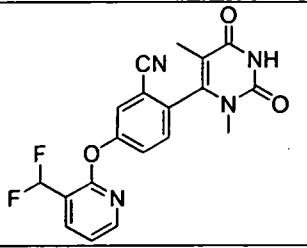
29		實例 5; C5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.95 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.72 (br dd, $J=9.3, 8.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); 341.9
30		實例 5; C5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.16-8.19 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); 323.9
31		實例 5; C5	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.00 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.11 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); 372.1, 374.1
32		實例 1 & 2; C5 <sup>7</sup>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.58 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 5.28-5.49 (m, $J_{\text{HF}}=57.6$ Hz, 1H), 4.33 (br ddd, $J=19.4, 9.4, 5.8$ Hz, 2H), 4.04 (br ddd, $J=23.8, 9.3, 3.5$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 397.0
33		實例 1 & 2; C5 <sup>8</sup>	8.12 (br s, 1H), 7.81 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 0.85-0.90 (m, 4H); 380.0
34		C5 <sup>9,10,11</sup>	8.35 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 6.59 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); 372.0

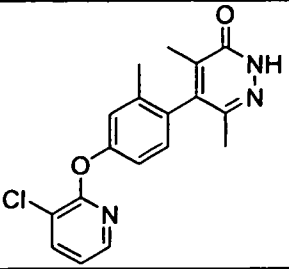
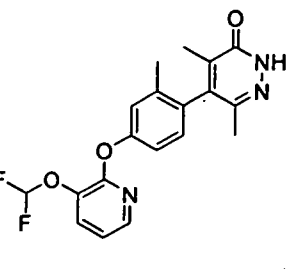
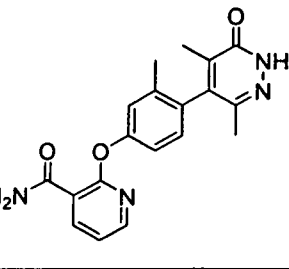
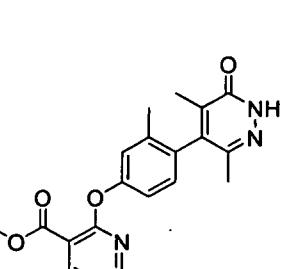
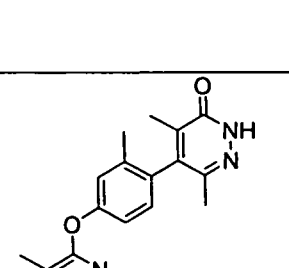
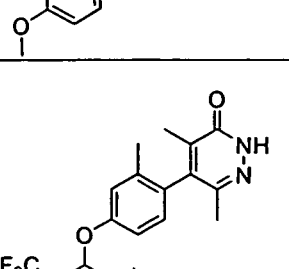
35		實例 1 & 2; C5 <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.55 (dd, <i>J</i> =4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> =7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 4H), 3.02 (br s, 3H), 2.34 (四重峰, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); 379.1
36		實例 1 & 2; C5 <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.63 (dd, <i>J</i> =4.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 4.37 (t, <i>J</i> =12.0 Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 415.0
37		C5 <sup>12,10,11</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.06 (dd, <i>J</i> =4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> =7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 5.25-5.30 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.19 (br s, 6H), 1.63 (s, 3H), 364.1
38		實例 37 <sup>13</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), 特徵峰: δ 7.97 (dd, <i>J</i> =5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> =7.3, 5.1 Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.33 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 6H); 366.0
39		實例 1 & 2; C5 <sup>14</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.98 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.14 (br d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 7.08 (br dd, <i>J</i> =8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> =5.4, 1.4 Hz, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.12-1.18 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H); 364.0



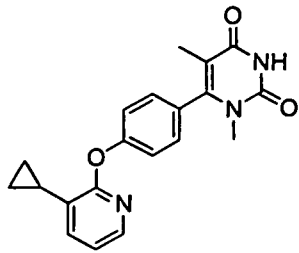
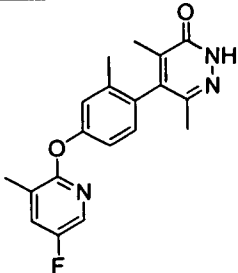
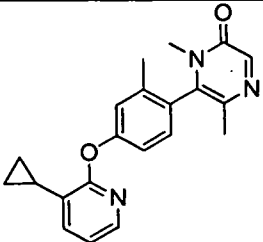
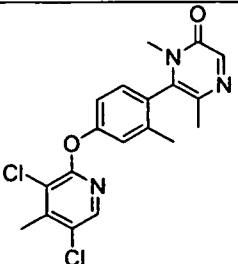
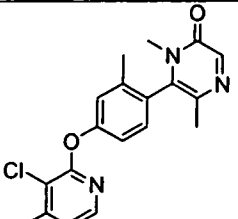
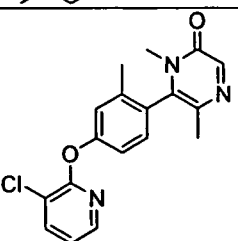
40		實例 9 & 10; C27 <sup>15</sup>	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.91 (br s, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.32 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.00 (br d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); 340.1
41		實例 16 & 17; C49 <sup>16</sup>	7.95 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.14 (br d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 7.10 (br dd, <i>J</i> =8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 6.96 (dq, <i>J</i> =4.9, 0.6 Hz, 1H), 2.48 (br s, 3H), 2.07 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 356.2, 358.2
42		實例 5; C5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.77-7.79 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.12 (br d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 2.13 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 368.0
43		實例 16 & 17; C49	8.13 (dd, <i>J</i> =4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (br d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.12 (br dd, <i>J</i> =8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> =7.7, 4.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 386.1, 388.0
44		實例 5; C3 <sup>17</sup>	8.07 (dd, <i>J</i> =4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (br AB 四重峰, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8.6 Hz, Δ <i>v</i> <sub>AB</sub> =28.4 Hz, 4H), 7.17 (dd, <i>J</i> =7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 343.9
45		實例 5; C27, C36 <sup>18,19</sup>	8.29 (br s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> =4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> =7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (t, <i>J</i> <sub>HF</sub> =73.5 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H); 390.1

46		實例 16 & 17; C49 <sup>20</sup>	10.15 (br s, 1H), 8.02 (dd, $J=5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.11 (br d, $J=2$ Hz, 1H), 7.07 (br dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.01-1.07 (m, 2H), 0.74-0.79 (m, 2H); 348.0
47		實例 12; C17, C33	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.33-8.36 (m, 1H), 8.13 (br d, $J=7$ Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.28 (t, $J_{\text{HF}}=54$ Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.17 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.83-2.86 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 0.82 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 388.1
48		實例 16 & 17; C49	10.43 (br s, 1H), 8.19 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.03 (d, AB 四重峰的一半, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=7.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.09 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 433.9
49		實例 16 & 17; C49 <sup>21</sup>	10.64 (br s, 1H), 8.12 (br d, $J=5$ Hz, 1H), 7.78 (br d, $J=7$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7, 5$ Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.00 (d, AB 四重峰的一半, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=8.4, 5.9$ Hz, 2H), 4.93 (dd, $J=7.0, 6.3$ Hz, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 364.0
50		實例 9 & 10; C27 <sup>22</sup>	8.21 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 6.99 (br d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J_{\text{HF}}=75.3$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.43 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H); 404.2

51		實例 16 & 17; C49	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.11 (br dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.88 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 392.1
52		實例 9 & 10; C27	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.12 (br d, $J=5$ Hz, 1H), 7.90 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.15 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); 408.1
53		實例 9 & 10; C36	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.01 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1H) 7.76 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.36 (br AB 四重峰, $J_{\text{AB}}=8.8$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=23.2$ Hz, 4H), 7.22 (dd, $J=7.9, 4.9$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J_{\text{HF}}=73.5$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 376.0
54		實例 9 & 10; C27 <sup>23</sup>	11.45 (br s, 1H), 8.15 (dd, $J=4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.15 (br dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 1.48 (s, 3H); 358.1, 360.2
55		實例 9 & 10; C27 <sup>23</sup>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 11.45 (br s, 1H), 8.15 (dd, $J=4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.15 (br dd, $J=8, 2.5$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 1.48 (s, 3H); 358.1, 360.2
56		實例 9 & 10; C26 <sup>24</sup>	2.56 分鐘 <sup>25</sup> ; 385.1

57		實例 16 & 17; C49	10.88 (br s, 1H), 8.09 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.12 (br dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 342.2
58		實例 16 & 17; C49, C36	10.32 (br s, 1H), 8.06 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J_{HF}=73.7$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); 374.2
59		實例 16 & 17; C49 <sup>26</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.40 (dd, $J=7.5, 1.9$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J=5.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=7.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H), 1.95 (br s, 3H); 351.1
60		實例 16 & 17 <sup>27</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.35 (dd, $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J=4.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.11 (d, AB 四重峰的一半, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.08 (br dd, ABX 圖案的一半, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 366.1
61		實例 1 & 2; C49 <sup>28,29</sup>	10.17 (br s, 1H), 8.02 (br d, $J=5$ Hz, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 6.65 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); 352.0
62		實例 16 & 17; C49 <sup>30</sup>	10.46 (br s, 1H), 8.14 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.05 (AB 四重峰, 低磁場雙重峰變寬, $J_{AB}=8.5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=23.3$ Hz, 2H), 6.95 (br d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.56-2.61 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (br s, 3H); 390.3

63		實例 16 & 17; C49 <sup>31</sup>	10.3 (v br s, 1H), 8.17 (br d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J_{HF}=53.7$ Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.09 (br dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.72 (br d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 388.2
64		實例 1 & 2; C49 <sup>32,33</sup>	8.19 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.12 (br d, $J=2$ Hz, 1H), 7.08 (br dd, ABX 圖案的一半, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.01 (d, AB 四重峰的一半, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); 406.2
65		實例 1 & 2; C49 <sup>34,35</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.32-8.35 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 7.28 (ddq, $J=7.6, 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 2.09 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 376.2 <sup>36</sup>
66		實例 1 & 2; C49 <sup>34,35</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.32-8.35 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 7.28 (ddq, $J=7.6, 5.0, 0.7$ Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 2.09 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 376.2 <sup>36</sup>
67		實例 16 & 17	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.03 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 2.40 (br s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 308.1
68		實例 18; C53	8.50 (br d, $J=5$ Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.51 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.21 (br dd, $J=8, 5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H); 408.1

69		實例 13; C37, C6 <sup>37,38</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.95 (dd, <i>J</i> =4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> =7.6, 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.30 (br AB 四重峰, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8.8 Hz, Δ <i>v</i> <sub>AB</sub> =44.0 Hz, 4H), 7.12 (ddd, <i>J</i> =7.5, 4.9, 0.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.00-1.05 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H); 350.2
70		實例 1 & 2; C49 <sup>39,40</sup>	2.80 分鐘 <sup>25</sup> ; 340.3
71		實例 1 & 2; P1, C6 <sup>41</sup>	3.13 分鐘 <sup>6</sup> ; 348
72		實例 1 & 2; P1 <sup>41</sup>	3.34 分鐘 <sup>42</sup> ; 390
73		實例 1 & 2; P1 <sup>41</sup>	3.17 分鐘 <sup>6</sup> ; 356
74		實例 1 & 2; P1 <sup>41</sup>	3.03 分鐘 <sup>6</sup> ; 342

75		實例 1 & 2; P1, C36 <sup>41</sup>	2.97 分鐘 <sup>6</sup> ; 374
76		實例 1 & 2; P2 <sup>41</sup>	3.06 分鐘 <sup>42</sup> ; 390
77		實例 1 & 2; P2 <sup>41</sup>	2.95 分鐘 <sup>6</sup> ; 376
78		實例 1 & 2; P2 <sup>41</sup>	2.96 分鐘 <sup>6</sup> ; 356
79		實例 1 & 2; P2, C6 <sup>41</sup>	2.91 分鐘 <sup>6</sup> ; 348
80		實例 1 & 2; P2 <sup>41</sup>	2.81 分鐘 <sup>6</sup> ; 342
81		實例 12; C33 <sup>43</sup>	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.31(d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (br dd, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.4-0.6 (m, 4H).

1. 此情況下，與氯吡啶之反應係使用參(二亞苄基丙酮)二鈣(0)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基咕噸(Xantphos)及三級丁醇鉀於甲苯中、於增溫進行。

2. 將化合物 C11 與(4-羥苯基)膦酸、於實例 5 中用於合成 C12 所述之條件下反應，以得 1-乙基-6-(4-羥苯基)-5-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮。

3. 將化合物 C18 與(4-羥苯基)膦酸、於實例 6 中用於合成 C19 所述之條件下反應，以得 5-乙基-6-(4-羥苯基)-1-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮。

4. 用於分析 HPLC 之條件。柱：Waters XBridge C18，2.1×50 毫米，5 微米。流動相 A：0.05%氫氧化銨之水液；流動相 B：乙腈。梯度：0 至 0.5 分鐘，5% B；0.5 至 3.4 分鐘，線性由 5% 至 100% B。流速：0.8 毫升/分鐘。

5. 用於分析 HPLC 之條件。柱：Waters XBridge C18，2.1×50 毫米，5 微米。流動相 A：0.0375%三氟乙酸之水液；流動相 B：0.01875%三氟乙酸之乙腈液。梯度：0 至 0.5 分鐘，25% B；0.5 至 3.5 分鐘，線性由 25%至 100% B。流速：0.8 毫升/分鐘。

6. 與註腳 5 相同，但所用的梯度為：0 至 0.6 分鐘，線性由 1%至 5%B；0.6 至 4.0 分鐘，線性由 5% 至 100% B。



7. 必要的 2-氯吡啶係經由 2-氯-3-碘吡啶與適當四氫吡啶之鹽使用乙酸鈣(II)、1,1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯磷烷)(BINAP)及碳酸銨於甲苯中、於增溫反應製得。

8. 2-氯吡啶-3-醇與溴環丙烷於碳酸銨之存在下、於 *N,N*-二甲基乙醯胺中、於 150°C 之反應，以得 2-氯-3-(環丙氧基)吡啶。

9. 2-氯-5-氟吡啶-4-醇與碘甲烷及碳酸銀之反應，以得 2-氯-5-氟-4-甲氧基吡啶。

10. 酚 C5 與氯吡啶間之反應係經由與碘化亞銅(I)及碳酸銨於吡啶中、於 120°C 之反應達成。

11. 脫保護係根據實例 5 進行。

12. 2-氯吡啶-3-羧酸乙酯與甲基磺化鎂之反應以得 2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-醇。

13. 烯烴之還原係經由使用鈀/碳及 *N,N*-二異丙基乙胺於甲醇中進行氫化反應達成。

14. 此情況下，與氯吡啶之反應係使用 4,5-雙(二苯磷基)-9,9-二甲基咕噸 (Xantphos) 取代二-三級丁基 [3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基] 磷烷進行。

15. 使用 D. B. Horne 等人, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5452-5455 之方法，將 1-(2-氯吡啶-3-基)乙酮轉化成 2-氯-3-(1,1-二氟乙氧基)吡啶，脫保護後，二氟乙氧基亦被裂解。

16. 此情況下，使用氟化銨取代碳酸鈣於氯吡啶與酚 C49 之反應中。

17. 將化合物 C3 與(4-羥苯基)膦酸於實例 1 及 2 中用於製備 C4 所述之條件反應，以得 6-(4-羥苯基)-1,5-二甲基-3-{{2-(三甲基矽基)乙氧基}甲基}嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮。

18. 此情況下，脫保護係於三氟乙酸中、於 100°C 進行。

19. 消旋產物經由高效能液相層析(柱：Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 微米；梯度：乙醇之庚烷液)分離成其阻轉鏡像異構物。此實例為首先洗提出之阻轉鏡像異構物，且顯現正(+)旋轉。

20. 將化合物 C49 與 2-氯-3-碘吡啶反應以得 5-{{4-{{(3-碘吡啶-2-基)氧基}}-2-甲苯基}}-4,6-二甲基-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)嗒吡-3(2*H*)-酮；接續與環丙基膦酸進行的鈴木(Suzuki)反應可得 5-{{4-{{(3-環丙基吡啶-2-基)氧基}}-2-甲苯基}}-4,6-二甲基-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)嗒吡-3(2*H*)-酮。於此情況下，脫保護係以三氟乙酸而非氫氟酸進行。

21. 必要之 2-氯-3-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶係由(2-氯吡啶-3-基)膦酸中，使用 M. A. J. Duncton 等人, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3259-3262 所報告之方法製得。

22. 2-氯-3-(二氟甲氧基)-4-甲基吡啶係由 2-氯-4-甲基吡啶-3-醇中，使用 L. F. Frey 等人, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6363-6373 所報告之條件製得。

23. 將消旋產物使用手性分離法分離成其組份阻轉鏡像異構物。用於分析 HPLC 的條件。柱：Chiralpak AD-

H, 20×250 毫米；流動相 A：庚烷；流動相 B：乙醇；梯度：5.0%至 95% B，於 12 分鐘期間成線性；流速：28 毫升/分鐘。首先洗提出之阻轉鏡像異構物，其顯現正(+)旋轉，以實例 55 表示；其次洗提出者，其顯現負(-)旋轉，以實例 54 表示。

24. 必要之 2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-3,5-二甲基-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]-5-羥基苯甲腈係經由 **C26** 與 5-羥基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲腈，藉由氯(2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈹(II)及磷酸鉀媒介之反應製得。

25. 用於分析 HPLC 的條件。柱：Waters Atlantis dC18, 4.6×50 毫米，5 微米；流動相 A：0.05%三氟乙酸之水液(v/v)；流動相 B：0.05%三氟乙酸之乙腈液(v/v)；梯度：5.0%至 95% B，於 4.0 分鐘期間成線性；流速：2 毫升/分鐘。

26. **C49** 與 2-氯吡啶-3-羧酸甲酯之反應以得 2-{4-[3,5-二甲基-6-側氧基-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1,6-二氫嗒吡啶-4-基]-3-甲基苯氧基}吡啶-3-羧酸甲酯；該酯基經由氫氧化鉍於甲醇中、於增溫反應而轉化成醯胺，即得 2-{4-[3,5-二甲基-6-側氧基-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1,6-二氫嗒吡啶-4-基]-3-甲基苯氧基}吡啶-3-甲醯胺。

27. 將 2-{4-[3,5-二甲基-6-側氧基-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1,6-二氫嗒吡啶-4-基]-3-甲基苯氧基}吡啶-3-羧酸甲酯

(參見註腳 26)脫保護，即得此實例。

28. 將 2,4-二氯-3-甲基吡啶經由與氫化鈉/甲醇之反應而轉化成 2-氯-4-甲氧基-3-甲基吡啶。

29. 此情況下，脫保護係以三氟乙酸於二氯甲烷中、於室溫進行。

30. 必要之 2-氯-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶係經由 2-氯-3-碘-4-甲基吡啶與二氟(氟磺醯基)乙酸甲酯及碘化亞銅(I)於 *N,N*-二甲基甲醯胺中、於 90°C 之反應製得。

31. 2-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲醛與三氟化(二乙胺基)硫之反應以得 2-氯-3-(二氟甲基)-4-甲氧基吡啶。

32. 2,4-二氯-3-碘吡啶與甲醇鈉於甲醇中之反應以得 2-氯-3-碘-4-甲氧基吡啶；如同註腳 30 中所述地將此材料轉化成 2-氯-4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶。

33. 最終之脫保護係使用氯化氫於甲醇中、於室溫進行。

34. 脫保護係使用實例 16 及 17 所述之方法進行。

35. 阻轉鏡像異構物之分離係經由超臨界流體層析法(柱：Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 微米；洗提液：85:15 二氧化碳/甲醇)進行。首先洗提出之阻轉鏡像異構物顯現正(+)旋轉，且以實例 66 表示。其次洗提出之阻轉鏡像異構物顯現負(-)旋轉，且以實例 65 表示。

36. 此情況下，質譜數據係在阻轉鏡像異構物之分離之前於消旋物上獲得。

37. 將化合物 C37 與(4-羥苯基)膦酸使用實例 1 及 2

中用於製備 **C4** 所述之方法反應，即得 3-[(苄氧基)甲基]-6-(4-羥苯基)-1,5-二甲基嘍啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮。

38. 用於酚與氯吡啶之反應的條件係類似於實例 1 及 2 中用於合成 **C7** 者。

39. 偶合反應後，將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。將有機層以硫酸鈉乾燥，再於真空中濃縮；將此材料以氯化氫於 1,4-二噁烷中脫保護。

40. 純化作用係經由逆相高效能液相層析達成。柱：Waters Sunfire C18，5 微米；流動相 A：0.05%三氟乙酸之水液(v/v)；流動相 B：0.05%三氟乙酸之乙腈液(v/v)；梯度：30%至 50% B。

41. 純化作用係經由逆相高效能液相層析使用下列一種系統中之適當梯度進行：a) 柱：Agela Durashell C18，5 微米；流動相 A：氫氧化銨之水液，pH 10；流動相 B：乙腈；b) 柱：Phenomenex Gemini，10 微米；流動相 A：氫氧化銨之水液，pH 10；流動相 B：乙腈；c) 柱：Phenomenex Gemini，8 微米；流動相 A：0.225%甲酸之水液；流動相 B：乙腈；d) 柱：YMS C18，5 微米；流動相 A：氫氧化銨之水液，pH 10；流動相 B：乙腈。

42. 用於分析 HPLC 的條件。柱：Waters XBridge C18，2.1×50 毫米，5 微米。流動相 A：0.0375%三氟乙酸之水液；流動相 B：0.01875%三氟乙酸之乙腈液。梯度：0 至 0.5 分鐘，10% B；0.5 至 4.0 分鐘，線性由 10%至 100% B。流速：0.8 毫升/分鐘。

43. 將化合物 C33 與 6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-環丙基-5-甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，使用實例 12 所述之方法反應，即得實例 81。中間體，6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-環丙基-5-甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，係由市售之 1-環丙基脲中遵循用於製備 C10 及 C34 所述之方法製得。

#### 實例 AA: 人類 D1 受體結合分析法及數據

本案所述化合物之親合力係藉類似於 Ryman-Rasmussen 等人，“Differential activation of adenylate cyclase and receptor internalization by novel dopamine D1 receptor agonists”, *Molecular Pharmacology* 68(4):1039-1048 (2005) 中所述者之競爭結合分析法測定。此放射配位體結合分析法使用 [<sup>3</sup>H]-SCH23390(一種放射標記 D1 配位體)以評估測試化合物與該放射配位體競爭結合至 D1 受體的能力。

D1 結合分析法係使用過度表現之 LTK 人類細胞系進行。欲測定基本分析法參數，乃由飽和結合研究中測量配位體濃度，其中 [<sup>3</sup>H]-SCH23390 的  $K_d$  經發現為 1.3 nM。由組織濃度曲線研究中，使用 0.5 nM 之 [<sup>3</sup>H]-SCH23390 測得每 96 孔式盤之最理想的組織量為 1.75 毫克/毫升。這些配位體及組織濃度係用於時間過程之研究中以測量用於結合之線性及均衡條件。結合作用於以指定量之組織、於 37°C、於 30 分鐘內處於均衡狀態。由這些參數中， $K_i$  值乃藉將每一物類之特定量組織於含 2.0 mM 氯化鎂之 50 mM Tris (pH 7.4，於 4°C) 中、使用 Polytron 均質化，再於

離心機中以 40,000 x g 之速離心 10 分鐘測得。將丸粒再懸浮於分析緩衝液[50 mM Tris (pH 7.4@ RT)，含 4 mM 硫酸鎂及 0.5 mM EDTA]中。藉將 200 微升組織加至含測試藥物(2.5 微升)及 0.5 nM [<sup>3</sup>H]-SCH23390(50 微升)之 96 孔式盤中以達 250 微升最終量而令培育開始。非特異性結合係藉於飽和濃度之(+)-丁克嗎((+)-Butaclamol (10 μM)，一種 D1 拮抗劑)之存在下之放射配位體結合而測得。於 37 °C 經過 30 分鐘培育期後，將分析樣品快速通過 Unifilter-96 GF/B PEI-塗佈濾盤中過濾，再以 50 mM Tris 緩衝液(pH 7.4，於 4 °C)潤洗。膜結合的 [<sup>3</sup>H]-SCH23390 值係藉將濾盤於 Ecolume 中進行液體閃爍計數測得。IC<sub>50</sub> 值(使特異性結合發生 50%抑制作用時的濃度)係藉於微軟 Excel 中之濃度-反應數據的線性回歸計算出。K<sub>i</sub> 值係根據 Cheng-Prusoff 方程式計算出：

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

其中 [L]=游離放射配位體的濃度且 K<sub>d</sub>=放射配位體對 D1 受體的解離常數([<sup>3</sup>H]-SCH23390 為 1.3 nM)。

### **實例 BB: D1 cAMP HTRF 分析法及數據**

本案所使用及說明之 D1 cAMP (環腺苷單磷酸) HTRF (均質性時間解析螢光)分析法為細胞所產生的天然 cAMP 與標記 XL-665 的 cAMP 之間的競爭免疫分析法。此分析法用於測量測試化合物激動(包括部分地激動)D1 的能力。

標記穴狀化合物的 Mab 抗-cAMP 可看得到示蹤劑。如果樣品並不含有游離 cAMP，則由於給予體(Eu-穴狀化合物)與受體(XL665)實體的接近而能達到最大的信號。因此該信號與樣品中的 cAMP 濃度成反比。時間解析及比例測量法(放射光 665 nm/放射光 620 nm)使培養基的干擾降至最小。cAMP HTRF 分析法可由市面得到，例如購自 Cisbio Bioassays, IBA 集團。

### 材料及方法

*材料*：cAMP Dynamic 套組得自 Cisbio International (Cisbio 62AM4PEJ)。Multidrop Combi (Thermo Scientific) 用於分析液之添加。EnVision (PerkinElmer) 讀數器用於讀出 HTRF。

*細胞培養物*：將 HEK293T/hD1#1 安定細胞系由內部建構 (Pfizer Ann Arbor)。令細胞以附著型細胞形式於 NuncT<sub>500</sub> 燒瓶中、於高葡萄糖 DMEM (Invitrogen 11995-065)、10%透析胎牛血清 (Invitrogen 26400-044)、1x MEM NEAA (Invitrogen 1140, 25 mM HEPES (Invitrogen 15630)、1x Pen/Strep (Invitrogen 15070-063)及 500 微克/毫升 Genenticin (Invitrogen 10131-035)中、於 37°C 及 5%二氧化碳下生長。生長後之 72 或 96 小時，將細胞以 DPBS 潤洗，再將 0.25%胰蛋白酶/乙二胺四乙酸 (Trypsin-EDTA) 加入以使細胞移位。然後將培養基加入，再將細胞離心，再將培養基移出。將細胞丸粒以 4e7 個細胞/毫升的密度再



懸浮於細胞冷凍培養基(Invitrogen 12648-056)中。將一毫升整除份之細胞製備於冷凍管瓶中，再冷凍於  $-80^{\circ}\text{C}$  以供將來用於 D1 HTRF 分析法中。

*D1 cAMP HTRF 分析法步驟*：將冷凍細胞快速解凍，再懸浮於 50 毫升培養基中，再令其靜置 5 分鐘，其後於室溫離心(1000 rpm)。將培養基移出，再將細胞九粒再懸浮於 PBS/0.5  $\mu\text{M}$  IBMX 中以產生  $2 \times 10^5$  個細胞/毫升。使用 Multidrop Combi，將 5 微升細胞/孔加至分析盤(Greiner 784085)中，該分析盤已含有 5 微升的測試化合物。化合物對照組[5  $\mu\text{M}$  多巴胺(最終)及 0.5%二甲亞砷(最終)]亦包括在每一盤上以供數據分析。將細胞及化合物於室溫培育 30 分鐘。將 cAMP-D2 及抗-cAMP-穴狀化合物的使用溶液根據 Cisbio 的說明書製備。使用 Multidrop，將 5 微升 cAMP-D2 使用溶液加至含有測試化合物及細胞之分析盤中。使用 Multidrop，將 5 微升抗-cAMP-穴狀化合物使用溶液加至含有測試化合物、細胞及 cAMP-D2 之分析盤中。將分析盤於室溫培育 1 小時。將分析盤於 EnVision 盤讀數器上、使用 Cisbio 建議的設定進行讀數。cAMP 標準曲線係使用 Cisbio 套組中提供的 cAMP 儲液產生。

*數據分析*：數據分析係使用電腦軟體進行。百分比效應係由化合物對照組中計算出。EC<sub>50</sub> 比係使用得自 EnVision 讀數器的原始比例數據測得。將 cAMP 標準曲線用於分析程式中以由原始比例數據測得 cAMP 濃度。cAMP EC<sub>50</sub> 係使用計算出的 cAMP 數據測得。

表 2. 實例 1-81 之生物學數據及化合物名。

實例號	人類 D1 受體結合力， K <sub>i</sub> (nM)； 2-5 次測定的幾何平均值(除非另有指定)	化合物名
1	15.3	(+) -6- {4- [(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
2	3.11	(-) -6- {4- [(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
3	40.6 <sup>a</sup>	(-) -6- {4- [(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
4	118 <sup>a</sup>	(+) -6- {4- [(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
5	58.0 <sup>a</sup>	6- {4- [(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1-乙基-5-甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
6	33.1 <sup>a</sup>	6- {4- [(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-5-乙基-1-甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
7	8.54	(-) -1,5-二甲基-6-(2-甲基-4- { [3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基 } 苯基)嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
8	21.0	(+) -1,5-二甲基-6-(2-甲基-4- { [3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基 } 苯基)嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
9	120 <sup>a</sup>	(+) - (6- {4- [(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
10	82.3 <sup>a</sup>	(-) - (6- {4- [(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
11	10.9 <sup>a</sup>	6- {4- [(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮

12	55.1	6-(4-{{3-(二氟甲基)吡啶-2-基}氧基}-2-甲苯基)-1-乙基-5-甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
13	6.91	(-)-6-(4-{{3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基}氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
14	17.5	(-)-6-(4-{{3-(二氟甲基)吡啶-2-基}氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
15	54.7	(+)-6-(4-{{3-(二氟甲基)吡啶-2-基}氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
16	44.3	(+)-5-(4-{{3-(二氟甲基)吡啶-2-基}氧基}-2-甲苯基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2 <i>H</i> )-酮
17	59.1	(-)-5-(4-{{3-(二氟甲基)吡啶-2-基}氧基}-2-甲苯基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2 <i>H</i> )-酮
18	35.7	6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)巯基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
19	12.9 <sup>a</sup>	1,5-二甲基-6-(7-{{3-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
20	52.7	6-{4-[(3-乙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
21	314.2 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-1-乙基-5-甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
22	82.7 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-5-乙基-1-甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
23	45.9 <sup>a</sup>	2-[4-(3,5-二甲基-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基吡啶-3-腓
24	92.1 <sup>a</sup>	6-{4-[(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
25	38.5 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-二氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
26	117 <sup>a</sup>	6-(4-{{5-氯-3-(二氟甲基)吡啶-2-基}氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮

27	36.2 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
28	88.9 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-二氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
29	489	6-{4-[(3-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
30	156 <sup>a</sup>	1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
31	3.61	6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
32	650 <sup>a</sup>	6-(4-{[3-(3-氟四氫吡啶-1-基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
33	224 <sup>a</sup>	6-(4-{[3-(環丙氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
34	120 <sup>a</sup>	6-{4-[(5-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
35	246 <sup>a</sup>	6-(4-{[3-(四氫吡啶-1-基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
36	826 <sup>a</sup>	6-(4-{[3-(3,3-二氟四氫吡啶-1-基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
37	8.42 <sup>a</sup>	1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
38	31.1 <sup>a</sup>	1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(丙-2-基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
39	15.0 <sup>a</sup>	6-{4-[(4-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
40	82.7 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-羥基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
41	5.41 <sup>a</sup>	5-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2 <i>H</i> )-酮

42	187 <sup>a</sup>	6-{4-[(4-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
43	9.65	5-{4-[(3-溴吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2 <i>H</i> )-酮
44	87.3 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
45	18.6	(+)-6-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
46	7.66 <sup>a</sup>	5-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2 <i>H</i> )-酮
47	82.3	6-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-5-乙基-1-甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
48	0.571	5-{4-[(3-碘吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2 <i>H</i> )-酮
49	288	4,6-二甲基-5-(2-甲基-4-{[3-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嗒吡啶-3(2 <i>H</i> )-酮
50	10.1	6-(4-{[3-(二氟甲氧基)-4-甲基吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
51	94.9	4,6-二甲基-5-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嗒吡啶-3(2 <i>H</i> )-酮
52	63.1 <sup>a</sup>	1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
53	109 <sup>a</sup>	6-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
54	9.33	(-)-6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
55	24.2	(+)-6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮
56	428 <sup>a</sup>	5-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-(3,5-二甲基-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)苯甲腈

57	30.5 <sup>a</sup>	5-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2H)-酮
58	86.2	5-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2H)-酮
59	1220 <sup>a</sup>	2-[4-(3,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡啶-4-基)-3-甲基苯氧基]吡啶-3-甲醯胺, 氫氨酸鹽
60	767 <sup>a</sup>	2-[4-(3,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡啶-4-基)-3-甲基苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯
61	23.8	5-{4-[(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2H)-酮
62	12.1	4,6-二甲基-5-(2-甲基-4-{[4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嗒吡啶-3(2H)-酮
63	13.4	5-(4-{[3-(二氟甲基)-4-甲氧基吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2H)-酮
64	4.17	5-(4-{[4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2H)-酮
65	34.4	(-)-4,6-二甲基-5-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嗒吡啶-3(2H)-酮
66	26.9	(+)-4,6-二甲基-5-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嗒吡啶-3(2H)-酮
67	345 <sup>a</sup>	4,6-二甲基-5-{4-[(4-甲基吡啶-2-基)氧基]苯基}嗒吡啶-3(2H)-酮
68	16.9	1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]巯基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
69	38.3	6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
70	138 <sup>a</sup>	5-{4-[(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2H)-酮

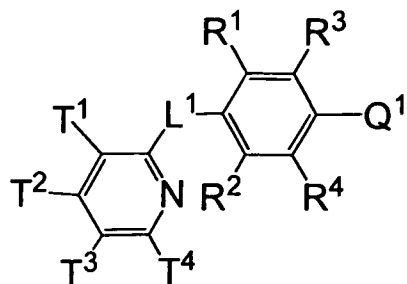
71	216 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基吡啶-2(1H)-酮
72	227 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-二氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基吡啶-2(1H)-酮
73	43.4 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基吡啶-2(1H)-酮
74	381 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基吡啶-2(1H)-酮
75	87.0 <sup>a</sup>	6-(4-{3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基}氧基)-2-甲苯基)-1,5-二甲基吡啶-2(1H)-酮
76	354 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-二氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2(1H)-酮
77	337 <sup>a</sup>	1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{3-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基)苯基)嘧啶-2(1H)-酮
78	32.3 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2(1H)-酮
79	109 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2(1H)-酮
80	349 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2(1H)-酮
81	58 <sup>a</sup>	1-環丙基-6-(4-((3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲苯基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

a. 值表示單一測定。

除了本案中所述者外，本發明之各種修飾將由熟諳此藝者由前述之說明中明顯可知。此些修飾亦欲落在附加之申請專利範圍的範圍內。本申請案中所引述之每一參考資料(包括所有專利、專利申請案、期刊論文、書、及任何其他公開)均全文引用併入本案中。

## 申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



或其藥學上可接受之鹽，其中：

T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、T<sup>3</sup>、及 T<sup>4</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、-CN、-SF<sub>5</sub>、-OH、-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)、-C(=O)-OR<sup>c</sup>、-C(=O)-R<sup>d</sup>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、-S-(C<sub>1-6</sub> 烷基)、C<sub>3-7</sub> 環烷基、4-至 7-員雜環烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷氧基、5-或 6-員雜芳基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中該 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、-S-(C<sub>1-6</sub> 烷基)、及 C<sub>1-6</sub> 烷氧基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、及 -S-(C<sub>1-4</sub> 烷基)；且其中 T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、及 T<sup>3</sup> 之 C<sub>3-7</sub> 環烷基、4-至 7-員雜環烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷氧基、5-或 6-員雜芳基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基、-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)、-C(=O)OH、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、



及 -S-(C<sub>1-4</sub> 烷基)；

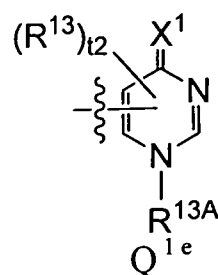
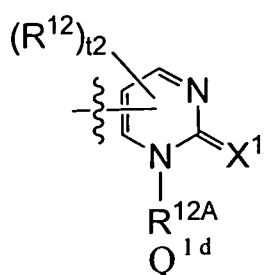
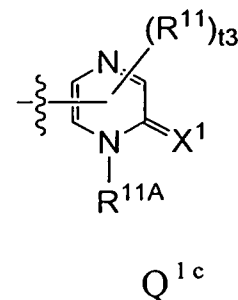
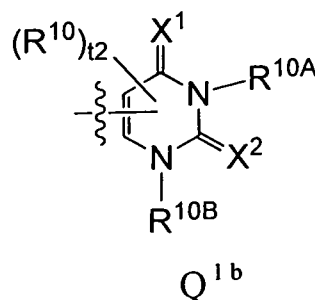
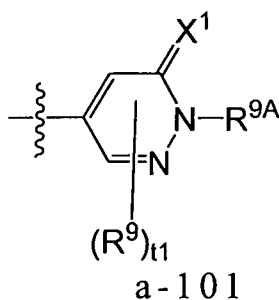
L<sup>1</sup> 選自由以下所組成之群組：O 及 S；

R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、及環丙基甲基；

或者 R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 與彼等所連接之 N 原子一起形成經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基隨意取代之 4-至 7-員雜環烷基：鹵素、-OH、-CN、側氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-C(=O)-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-S-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>c</sup> 及 R<sup>d</sup> 各自獨立地為 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 環烷基-C<sub>1-2</sub> 烷基-、或 C<sub>3-4</sub> 環烷基；

Q<sup>1</sup> 選自由以下所組成之群組：a-101、Q<sup>1b</sup>、Q<sup>1c</sup>、Q<sup>1d</sup>、及 Q<sup>1e</sup>：



前提是：  $Q^1$  環之環碳原子連接至式 I 的苯環；

$X^1$  及  $X^2$  各自獨立地為 O 或 S；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及  $R^4$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CN、-SF<sub>5</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-SR<sup>8</sup>、及 -OR<sup>8</sup>，其中該 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、及雜環烷基各自隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-CN、側氧基、-OH、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-C(=O)H、-C(=O)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-SR<sup>8</sup>、及 -OR<sup>8</sup>；

或者  $R^2$  及  $R^4$  連同彼等所連接之兩個碳原子一起形成稠合 5-或 6-員雜芳基、稠合 5-或 6-員雜環烷基環、稠合 5-或 6-員環烷基環、或稠合苯環，其中該稠環各自隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵基、-CN、-OH、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基，且其中該稠合雜環烷基環或稠合環烷基環進一步隨意地經 1、2、或 3 個側氧基取代；

$R^5$  為 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、或 C<sub>3-7</sub> 環烷基；

$R^6$  為 H 或選自由以下所組成之群組：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub>

鹵烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、4-至 10-員雜環烷基、 $C_{6-10}$  芳基、5-至 10-員雜芳基、( $C_{3-7}$  環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、( $C_{6-10}$  芳基)- $C_{1-4}$  烷基-、及(5-至 10-員雜芳基)- $C_{1-4}$  烷基-，其中該選擇之基團各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代： $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $-S-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

或者  $R^5$  及  $R^6$  連同彼等所連接之 N 原子一起形成 4-至 10-員雜環烷基或 5-至 10-員雜芳基，各自隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、側氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

$R^7$  選自由以下所組成之群組： $H$ 、 $C_{1-4}$  烷基、及  $C_{3-7}$  環烷基；

$R^8$  選自由以下所組成之群組： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、4-至 10-員雜環烷基、 $C_{6-10}$  芳基、5-至 10-員雜芳基、( $C_{3-7}$  環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、( $C_{6-10}$  芳基)- $C_{1-4}$  烷基-、及(5-至 10-員雜芳基)- $C_{1-4}$  烷基-，其中該選擇之基團各自隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、

-CF<sub>3</sub>、-CN、-OH、側氧基、-S-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>9</sup> 及 R<sup>12</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：鹵素、-OH、-CN、-SF<sub>5</sub>、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-7</sub> 環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基、(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、及 -OR<sup>8</sup>，其中該 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-7</sub> 環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-4</sub> 烷基、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基、及 (5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷基各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-S-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、C<sub>6-10</sub> 芳氧基、[(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷氧基-隨意地經 1 或 2 個 C<sub>1-4</sub> 烷基取代]、側氧基、-C(=O)H、-C(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C<sub>1-4</sub> 烷基)、C<sub>3-7</sub> 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> 及 R<sup>13</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組

：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{6-10}$  芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$  環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、 $(C_{6-10}$  芳基)- $C_{1-4}$  烷基-、(5-至 10-員雜芳基)- $C_{1-4}$  烷基-、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、及  $-OR^8$ ，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-10}$  芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$  環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、 $(C_{6-10}$  芳基)- $C_{1-4}$  烷基-、及(5-至 10-員雜芳基)- $C_{1-4}$  烷基-各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-S-(C_{1-4}$  烷基)、 $-S(=O)_2-(C_{1-4}$  烷基)、 $C_{6-10}$  芳氧基、 $[(C_{6-10}$  芳基)- $C_{1-4}$  烷氧基-隨意地經 1 或 2 個  $C_{1-4}$  烷基取代]、側氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-(C_{1-4}$  烷基)、 $C_{3-7}$  環烷基、5-或 6-員雜芳基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

$R^{9A}$  及  $R^{10A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-C(R^{14})_2-OH$ 、 $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ 、 $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-C(R^{14})_2-OR^{15}$ 、 $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ 、 $-C(R^{14})_2-N(R^5)(R^6)$ ，

$R^{10B}$ 、 $R^{11A}$ 、 $R^{12A}$ 、及  $R^{13A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基、 $C_{6-10}$  芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、( $C_{3-7}$  環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、( $C_{6-10}$  芳基)- $C_{1-4}$  烷基-、(5-至 10-員雜芳基)- $C_{1-4}$  烷基-、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、及  $-C(=O)-OR^8$ ，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-10}$  芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、( $C_{3-7}$  環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- $C_{1-4}$  烷基-、( $C_{6-10}$  芳基)- $C_{1-4}$  烷基-、及 (5-至 10-員雜芳基)- $C_{1-4}$  烷基-各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-S-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $C_{6-10}$  芳氧基、[( $C_{6-10}$  芳基)- $C_{1-4}$  烷氧基-隨意地經 1 或 2 個  $C_{1-4}$  烷基取代]、側氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、5-或 6-員雜芳基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

$R^{14}$  各自獨立地為 H 或選自由以下所組成之群組： $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-14}$  環烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{6-10}$  芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、( $C_{3-14}$  環烷基)- $C_{1-10}$  烷基-、(4-至 14-員雜環烷基)- $C_{1-10}$  烷基-、( $C_{6-10}$  芳基)- $C_{1-10}$  烷基-、(5-至 10-員雜芳基)- $C_{1-10}$  烷基-，其中該

選擇之基團各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-OR<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>、C<sub>6-10</sub> 芳氧基、[(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷氧基-隨意地經 1 或 2 個 C<sub>1-4</sub> 烷基取代]、側氧基、-C(=O)H、-NHC(=O)H、C<sub>3-7</sub> 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>15</sup> 選自由以下所組成之群組：C<sub>1-20</sub> 烷基、C<sub>3-14</sub> 環烷基、C<sub>2-20</sub> 烯基、C<sub>2-20</sub> 炔基、C<sub>6-10</sub> 芳基、4-至 14-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C<sub>3-14</sub> 環烷基)-C<sub>1-20</sub> 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C<sub>1-20</sub> 烷基-、(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-20</sub> 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C<sub>1-20</sub> 烷基-，其中該選擇之基團各自隨意地經 1、2、3、或 4 個各自獨立選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)、-C(=O)-R<sup>8</sup>、-C(=O)-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-OR<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>、C<sub>6-10</sub> 芳氧基、[(C<sub>6-10</sub> 芳基)-C<sub>1-4</sub> 烷氧基-隨意地經 1 或 2 個 C<sub>1-4</sub> 烷基取代]、側氧基、-C(=O)H、-NHC(=O)H、C<sub>3-7</sub> 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

其中，前述雜芳基各包括 1 至 8 個各獨立選自 O、S

及 N 之成環雜原子；

其中，前述雜環烷基各包括 1 至 14 個各獨立選自 O、S 及 N 之成環雜原子；

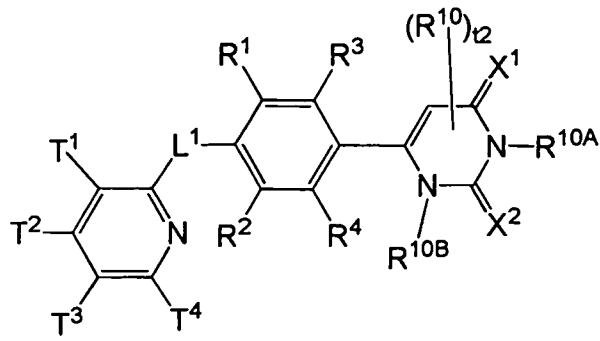
t1 為 0、1、或 2；

t2 為 0 或 1；及

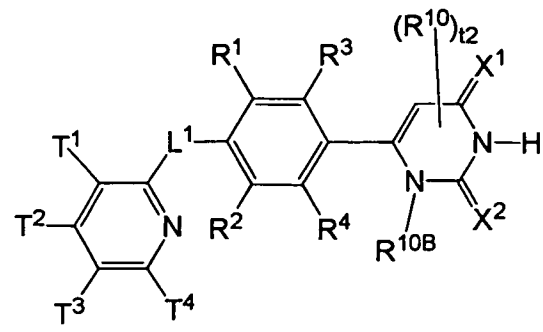
t3 為 0、1、或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中該式 I 化合物為式 IB-1、IB-2、IB-3、IB-4、或 IB-5、IB-6、IB-7、IB-8、IB-9、或 IB-10 化合物：

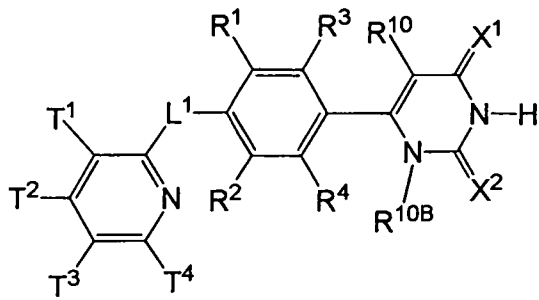




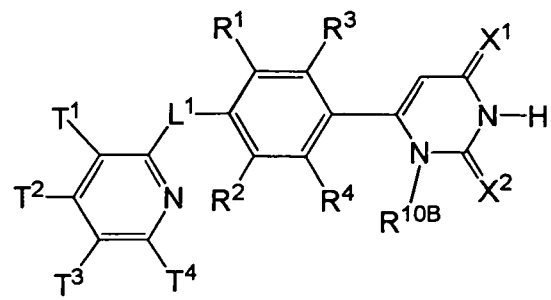
IB-1



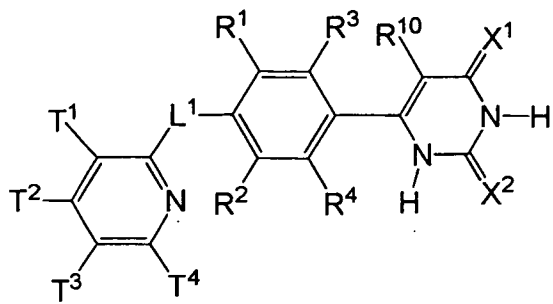
IB-2



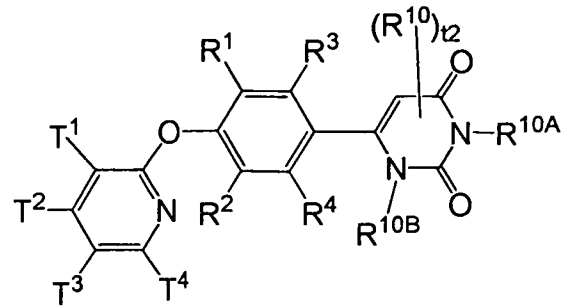
IB-3



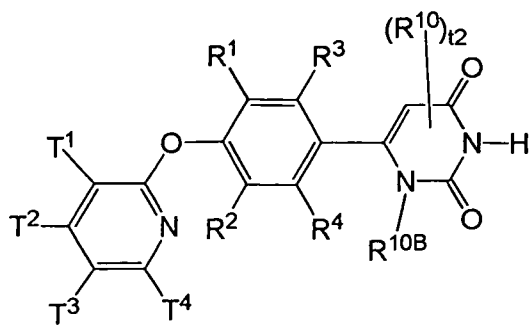
IB-4



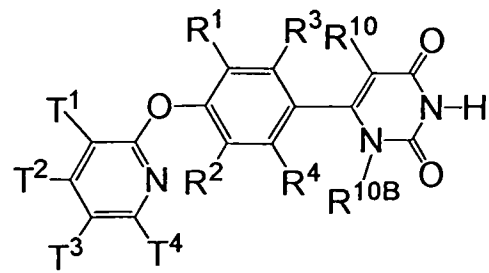
IB-5



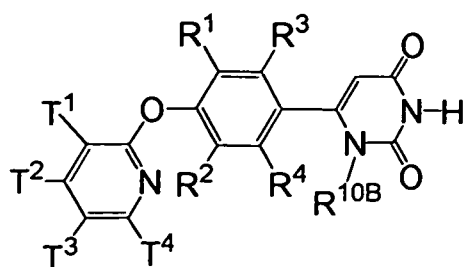
IB-6



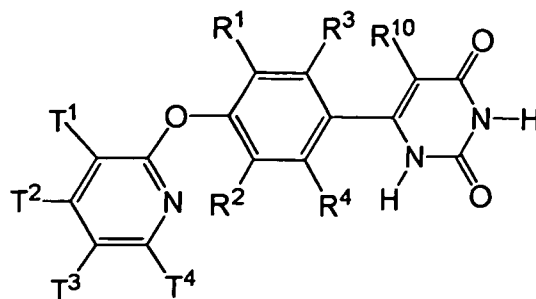
IB-7



IB-8

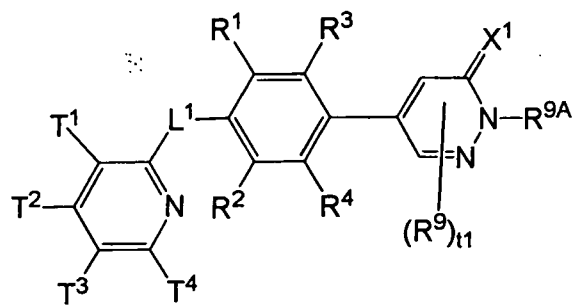


IB-9

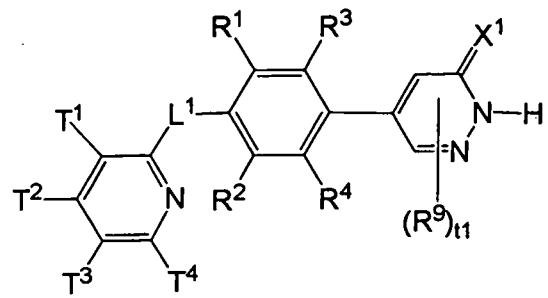


IB-10。

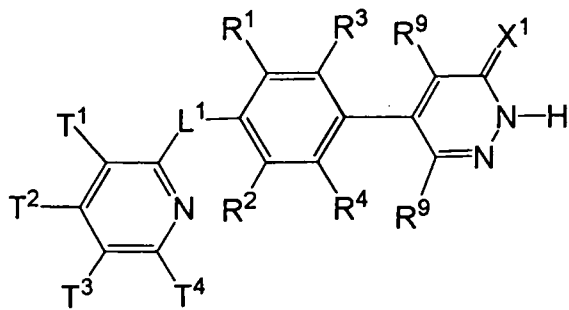
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中該式 I 化合物為式 IA-1、IA-2、IA-3、IA-4、IA-5、IA-6、IA-7、IA-8、IA-9、IA-10、IC-1、IC-2、IC-3、IC-4、IC-5、IC-6、ID-1、ID-2、ID-3、ID-4、ID-5、ID-6、ID-7、ID-8、ID-9、ID-10、IE-1、IE-2、IE-3、IE-4、或 IE-5、IE-6、IE-7、IE-8、IE-9、或 IE-10 化合物：



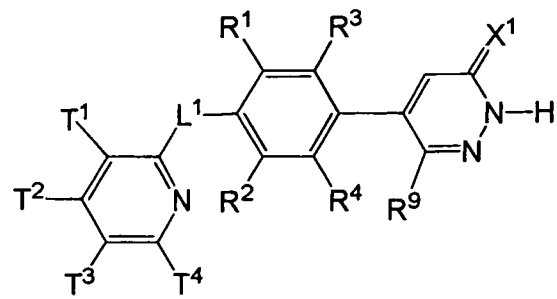
IA-1



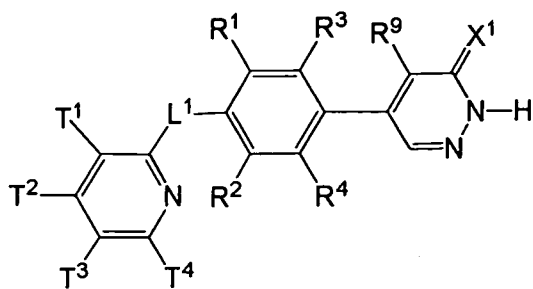
IA-2



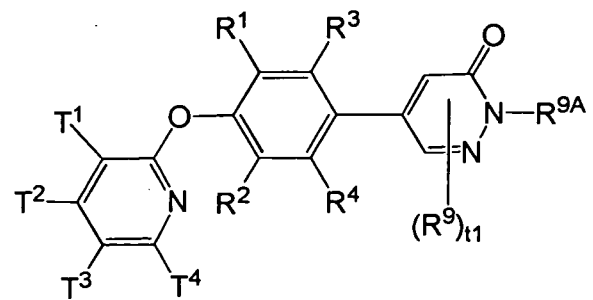
IA-3



IA-4

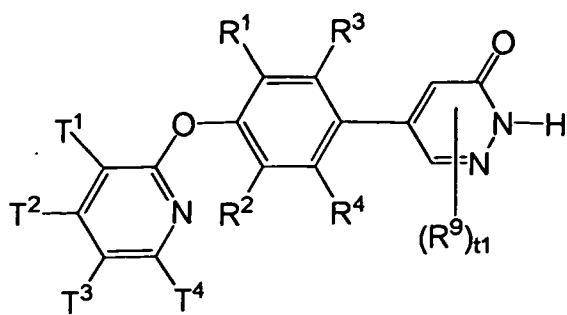


IA-5

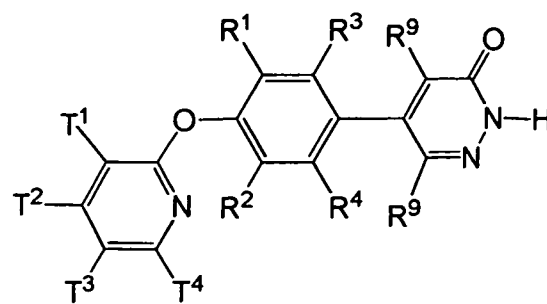


IA-6

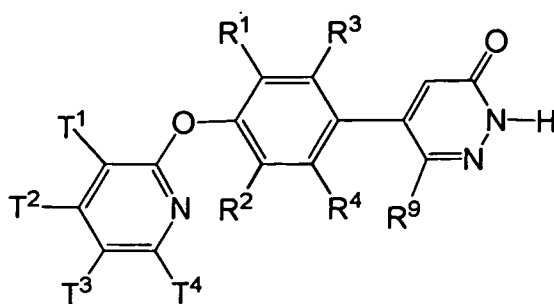
132



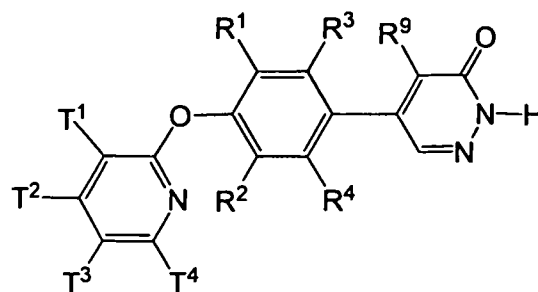
IA-7



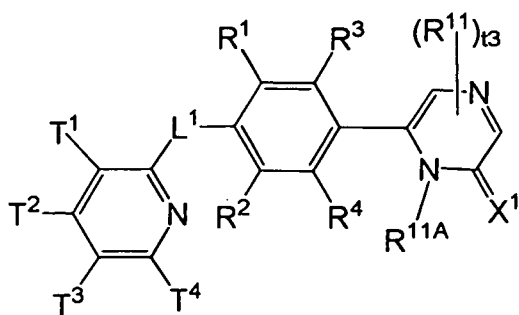
IA-8



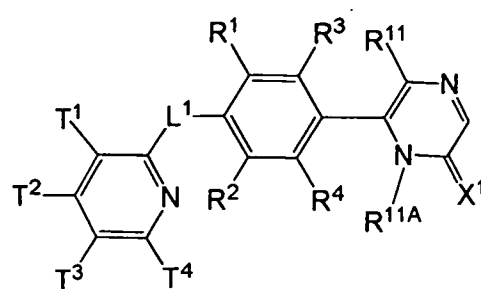
IA-9



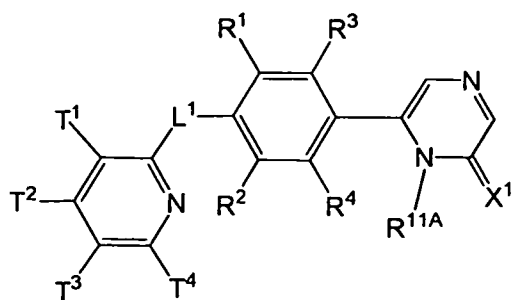
IA-10



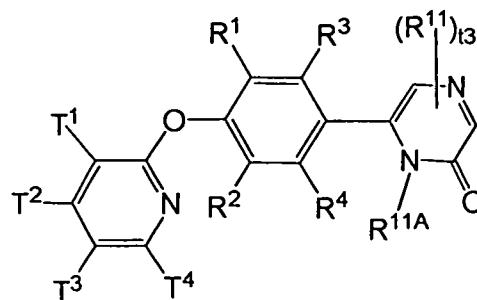
IC-1



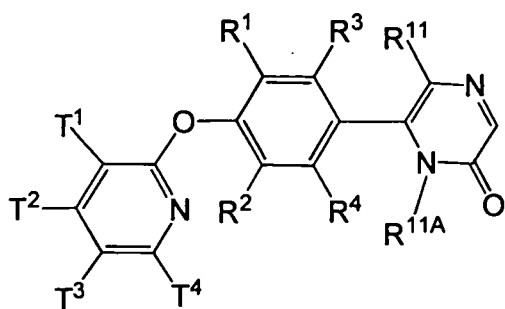
IC-2



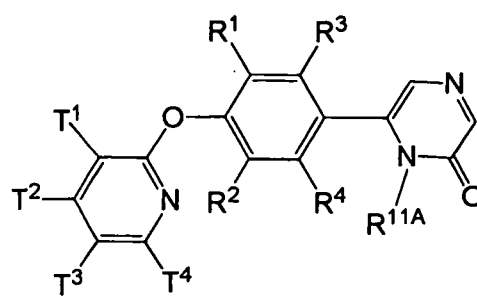
IC-3



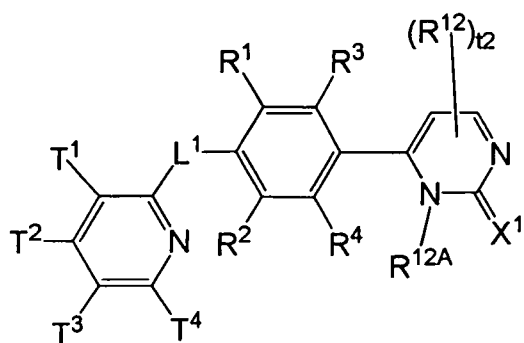
IC-4



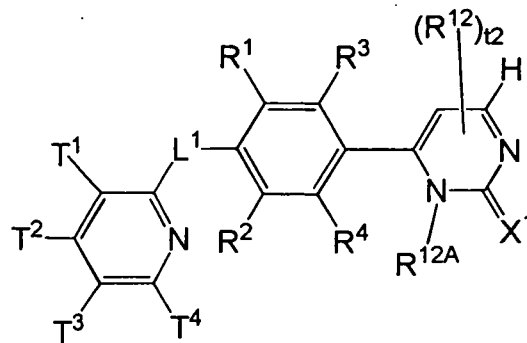
IC-5



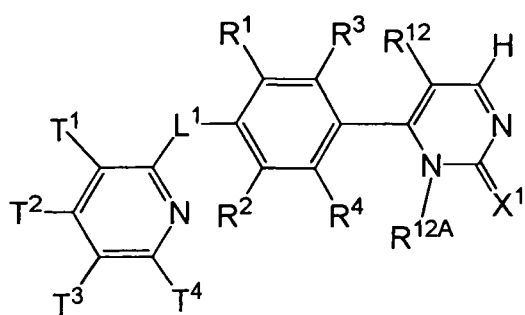
IC-6



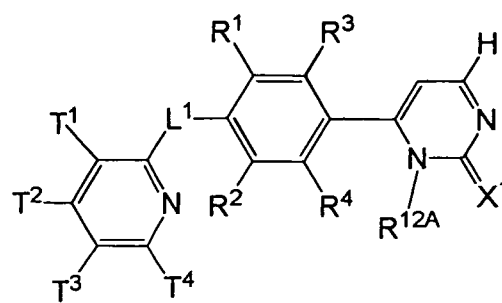
ID-1



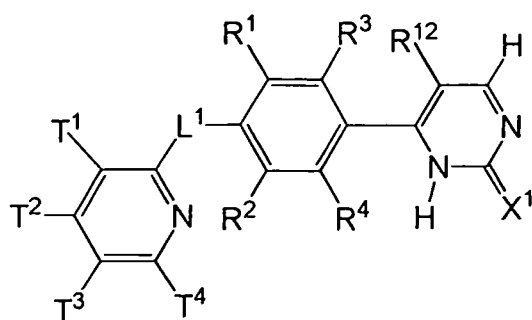
ID-2



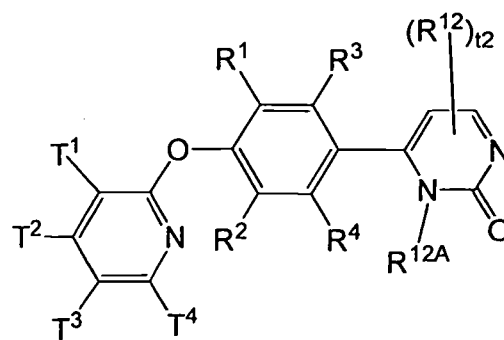
ID-3



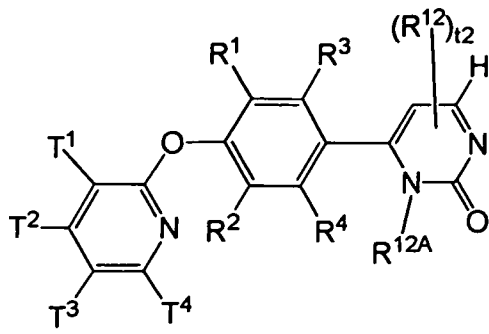
ID-4



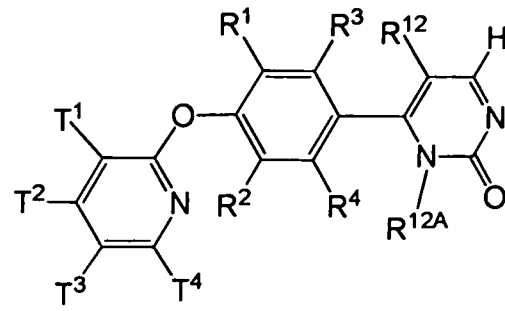
ID-5



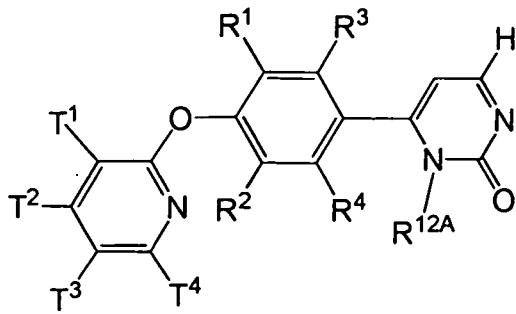
ID-6



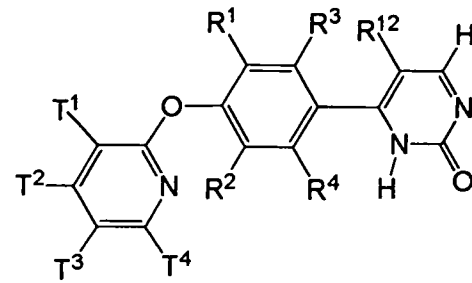
ID-7



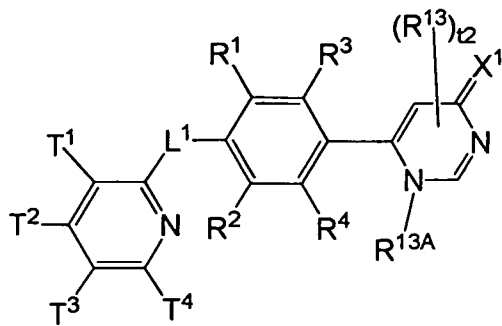
ID-8



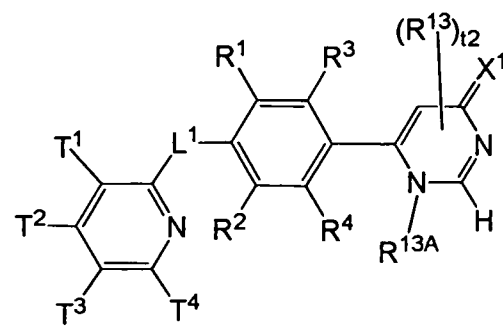
ID-9



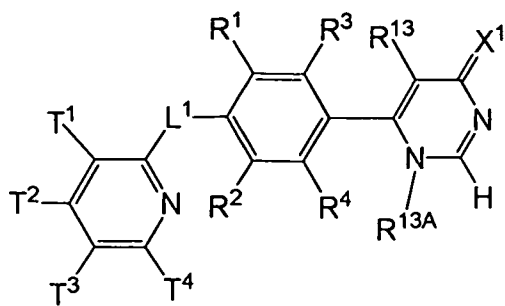
ID-10



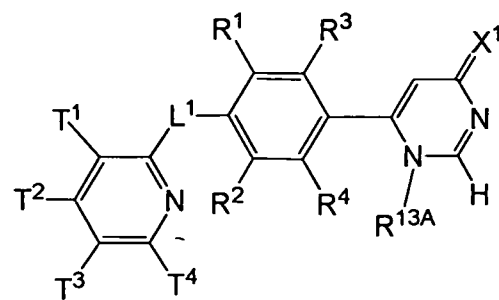
IE-1



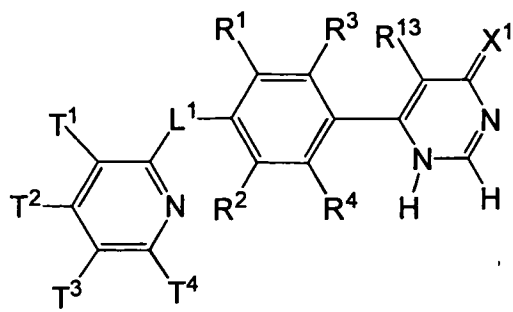
IE-2



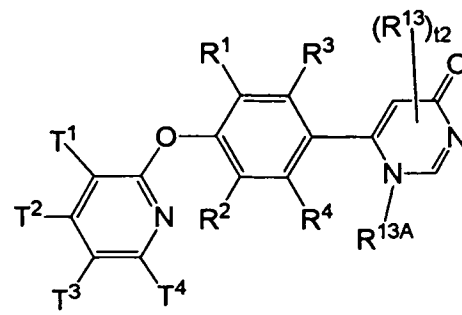
IE-3



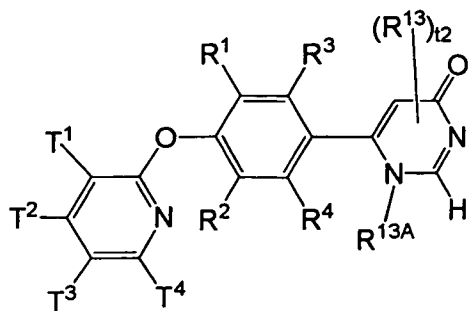
IE-4



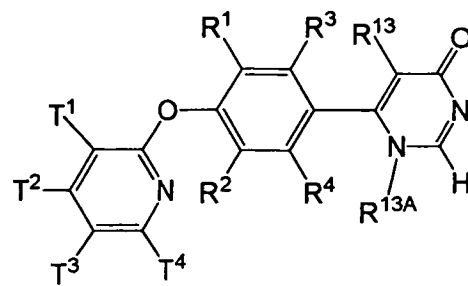
IE-5



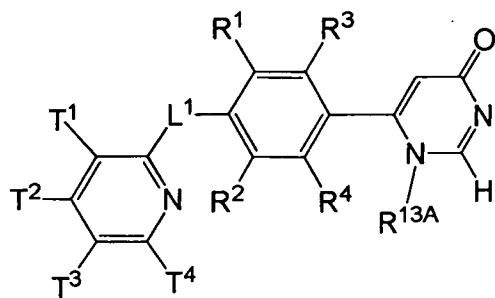
IE-6



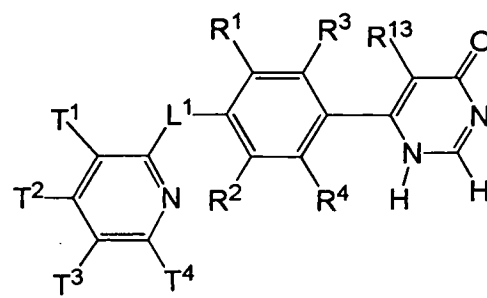
IE-7



IE-8



IE-9



IE-10

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中該式 I 化合物為式 IB-8 化合物。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：

$R^9$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^9$  之該  $\text{C}_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、及  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中該  $R^9$  之該

$C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

$R^{9A}$  選自由以下所組成之群組： $H$ 、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、烯丙基、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-C(R^{14})_2-OH$ 、 $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ 、 $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-C(R^{14})_2-OR^{15}$ 、及  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ ；

$R^{10}$  選自由以下所組成之群組： $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{10}$  之該  $C_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{10}$  之該  $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

$R^{10A}$  選自由以下所組成之群組： $H$ 、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-C(R^{14})_2-OH$ 、 $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ 、 $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-C(R^{14})_2-OR^{15}$ 、及  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ ；及

$R^{10B}$  選自由以下所組成之群組： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{10B}$  之該  $C_{1-4}$  烷



基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；且其中 R<sup>10B</sup> 之該 C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>11</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中 R<sup>11</sup> 之該 C<sub>1-4</sub> 烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；且其中 R<sup>11</sup> 之該 C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>11A</sup> 選自由以下所組成之群組：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中 R<sup>11A</sup> 之該 C<sub>1-4</sub> 烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；且其中 R<sup>11A</sup> 之該 C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧

基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>12</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中 R<sup>12</sup> 之該 C<sub>1-4</sub> 烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；且其中 R<sup>12</sup> 之該 C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>12A</sup> 選自由以下所組成之群組：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中 R<sup>12A</sup> 之該 C<sub>1-4</sub> 烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；且其中 R<sup>12A</sup> 之該 C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>13</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中 R<sup>13</sup> 之該 C<sub>1-4</sub> 烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；且其中 R<sup>13</sup> 之該 C<sub>3-4</sub> 環烷基、

環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$R^{13A}$  選自由以下所組成之群組： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基，其中  $R^{13A}$  之該  $C_{1-4}$  烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；且其中  $R^{13A}$  之該  $C_{3-4}$  環烷基、環丙基甲基、及環丁基甲基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  氰烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：

$R^9$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基；

$R^{10}$  及  $R^{10B}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基；

$R^{11}$  及  $R^{11A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基；

$R^{12}$  及  $R^{12A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基；及

$R^{13}$  及  $R^{13A}$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $C_{1-3}$

烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、及環丙基。

7. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：

$R^9$  各自獨立地為甲基或乙基；

$R^{10}$  及  $R^{10B}$  各自獨立地為甲基或乙基；

$R^{11}$  及  $R^{11A}$  各自獨立地為甲基或乙基；

$R^{12}$  及  $R^{12A}$  各自獨立地為甲基或乙基；及

$R^{13}$  及  $R^{13A}$  各自獨立地為甲基或乙基。

8. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地選自由以下所組成之群組： $H$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $-C(=O)-(C_{1-4}$  烷基)、 $-C(=O)OH$ 、及  $C(=O)-O-(C_{1-4}$  烷基)，其中該  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-6}$  環烷基各自隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代： $H$ 、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、及  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$  及  $R^2$  各自獨立地為  $H$ 、甲基、或鹵素。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$  及  $R^2$  各自為  $H$ 。

11. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中  $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地選自由以下所組成之

群組：H、鹵素、-CN、-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>3-4</sub> 環烷基，其中 R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 之該 C<sub>1-4</sub> 烷基及 C<sub>1-4</sub> 烷氧基各自隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自鹵素、-OH、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基之取代基取代，且其中 R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 之該 C<sub>3-4</sub> 環烷基隨意地經 1、2、3、4、或 5 個各自獨立地選自鹵素、-OH、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基之取代基取代。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 R<sup>3</sup> 為 H；且 R<sup>4</sup> 為 H、鹵素、或甲基，其中該甲基隨意地經 1、2、或 3 個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、及 C<sub>1-4</sub> 烷氧基。

13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 R<sup>3</sup> 為 H 且 R<sup>4</sup> 為甲基。

14. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、T<sup>3</sup>、及 T<sup>4</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、及 C<sub>3-4</sub> 環烷基，其中 T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、T<sup>3</sup> 及 T<sup>4</sup> 之該 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、及 C<sub>1-4</sub> 烷氧基各自隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；且其中 T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、T<sup>3</sup>、及 T<sup>4</sup> 之該 C<sub>3-4</sub> 環烷基隨意地經一或多個各自獨立地選自由以下所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、

C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 氰烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、及 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、T<sup>3</sup>、及 T<sup>4</sup> 各自獨立地選自由以下所組成之群組：H、鹵素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-4</sub> 環烷基、及 C<sub>3-4</sub> 鹵環烷基。

16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 T<sup>1</sup> 選自由以下所組成之群組：鹵素、環丙基、鹵環丙基、甲基、C<sub>1</sub> 鹵烷基、甲氧基、及 C<sub>1</sub> 鹵烷氧基；且 T<sup>4</sup> 為 H。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自：

(-)-6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；

(-)-6-{4-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；

6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-5-乙基-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；

(-)-1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；

(-)-6-{4-[(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；

6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；

(-)-6-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

(+)-5-(4-{[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)巯基]-2-甲基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

5-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

5-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

5-{4-[(3-碘吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

(-)-6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

5-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲基}-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

5-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

5-(4-{[4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲基)-4,6-二甲基嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

(+)-4,6-二甲基-5-(2-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)嗒吡啶-3(2*H*)-酮；

6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮；

6-{4-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2(1*H*)-酮；及

1-環丙基-6-(4-((3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲苯基)-5-甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，  
或其藥學上可接受之鹽。

18. 一種化合物，其為(-)-6-{4-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮或其藥學上可接受之鹽。

19. 一種化合物，其為(-)-1,5-二甲基-6-(2-甲基-4-[[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基]苯基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮或其藥學上可接受之鹽。

20. 一種化合物，其為(-)-6-{4-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮或其藥學上可接受之鹽。

21. 一種化合物，其為(-)-6-{4-[(3-環丙基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮或其藥學上可接受之鹽。

22. 一種化合物，其為(-)-6-{4-[(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)氧基]-2-甲苯基}-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮或其藥學上可接受之鹽。

23. 一種化合物，其為(-)-6-(4-{[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]氧基}-2-甲苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮或



其藥學上可接受之鹽。

24. 一種藥學組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載體。

25. 一種根據申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於製造治療失調藥物之用途，該失調選自精神分裂症、認知損傷、注意力不足過動症 (ADHD)、行為衝動、強迫性賭博、飲食過度、泛自閉症、輕度認知損傷 (MCI)、年齡相關性認知衰退、痴呆症、不寧腿症候群 (RLS)、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、焦慮症、憂鬱症、重度憂鬱症 (MDD)、難治型憂鬱症 (TRD)、躁鬱症、慢性冷漠、快感缺乏、慢性疲勞、創傷後壓力症、季節性情感失調、社交焦慮症、產後憂鬱症、血清素症候群、物質濫用及藥物依賴、藥物濫用復發、妥瑞氏症候群、遲發性運動不能、嗜睡、白日過度嗜睡、惡病質、注意力不集中、偏頭痛、睡眠障礙、及疼痛。

26. 根據申請專利範圍第 25 項之用途，其中該失調選自精神分裂症、認知損傷、輕度認知損傷 (MCI)、年齡相關性認知衰退、痴呆症、及帕金森氏症。