

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96126963

C07D 487/04

※ 申請日期：96.7.24

※IPC 分類：~~C07D~~; A61K

C07D 498/04

A61K 31/519

A61K 31/5395

A61P 25/28

一、發明名稱：(中文/英文)

作為 β -分泌酶抑制劑之咪唑胺

IMIDAZOLE AMINES AS INHIBITORS OF β -SECRETASE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商惠氏

WYETH

代表人：(中文/英文)

威廉 H 柯南

CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪森市吉拉達田園路5號

FIVE GIRALDA FARMS, MADISON, NJ 07940, U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥可 梭堤里歐司 馬拉瑪斯
MALAMAS, MICHAEL SOTIRIOS
2. 凱斯 道格拉斯 巴尼司
BARNES, KEITH DOUGLAS
3. 馬修 羅伯特 強森
JOHNSON, MATTHEW ROBERT

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 英國 U.K.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年08月17日；60/838,357

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【先前技術】

主要與老化相關之腦進行性退化性疾病阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease, AD) 係嚴重之醫療保健問題。臨床上，AD 之特徵為喪失記憶力、認知力、推理力、判斷力及定向力。隨著疾病發展，運動、感官及語言能力亦受影響直至發生多種認知功能全面障礙為止。此等認知能力喪失逐步發生，但通常於 4-12 年內導致重度障礙及最終死亡。AD 患者顯示腦中之特徵性 β -澱粉樣蛋白沈積及大腦血管中之特徵性 β -澱粉樣蛋白沈積 (β -澱粉樣血管病變) 以及神經原纖維纏結。澱粉樣斑塊及血管澱粉樣血管病變亦為患有第 21 對染色體三體症 (Trisomy 21) (唐氏症候群 (Down's Syndrome))、荷蘭型遺傳性腦出血併發澱粉樣變性病 (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-type, HCHWA-D) 及其他神經退化性病變之患者的腦部特徵。神經原纖維纏結亦發生於其他癡呆誘發之病症中。

認為稱為 β -澱粉樣蛋白之蛋白質家族為阿茲海默氏病之病理學原因及隨後認知能力下降之原因。澱粉樣前驅蛋白 (APP) 之蛋白水解加工產生澱粉樣 β (A- β) 肽；特定地，A- β 係藉由 APP 在 N-末端由 β -分泌酶及在 C-末端由一或多種 γ -分泌酶裂解而產生。天冬胺醯基蛋白酶或 β -分泌酶 (BACE) 之活性與自 APP 產生 A- β 肽直接相關 (Sinha 等人, Nature, 1999, 402, 537-540)。研究日益表明 β -分泌酶之抑制作用

抑制 A- β 肽之產生。 β -分泌酶之抑制作用及隨之發生的 A- β 肽之降低可使得腦中 β -澱粉樣蛋白沈積及大腦血管中 β -澱粉樣蛋白含量減少且可產生對由此引起之疾病或病症之有效治療。

因此，本發明之目的為提供作為 β -分泌酶抑制劑且適用作治療、預防或改善特徵為患者體內具有高 β -澱粉樣蛋白沈積或高 β -澱粉樣蛋白含量之疾病或病症中之治療劑的化合物。

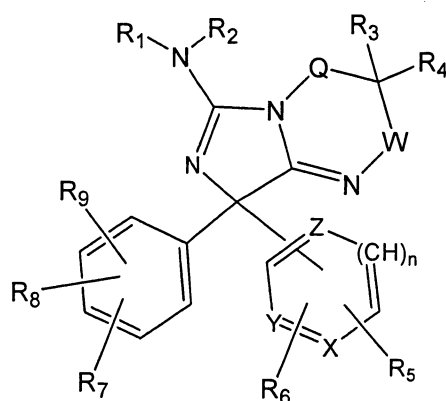
本發明之另一目的為提供適用於治療、預防或改善特徵為患者體內具有高 β -澱粉樣蛋白沈積或高 β -澱粉樣蛋白含量之疾病或病症之治療方法及醫藥組合物。

本發明之特徵為所提供之化合物亦可適用於進一步研究及闡明 β -分泌酶。

本發明之此等及其他目的及特徵藉由下文所陳述之詳細描述將變得更加顯而易見。

【發明內容】

本發明提供一種式 I 之咪唑胺：



(I)

其中：

Q 為 O、S 或 CH_2 ；

W 為 O、S 或 CH_2 ；

X 為 N、NO、 SO_m 、O 或 CH；

Y 為 N、NO、 SO_m 、O 或 CR_{10} ；

Z 為 N、NO、 SO_m 、O 或 CR_{11} ，其限制條件為當 X 為 CH，

Y 為 CR_{10} 且 Z 為 CR_{11} 時，則 Q 或 W 中之一者必須為 O
或 S；

m 為 0、1 或 2；

n 為 0 或 1；

R_1 及 R_2 各自獨立地為 H 或視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基；

R_3 及 R_4 各自獨立地為 H 或視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基，或

R_3 及 R_4 可一起形成視情況含有一或兩個選自 O、N
或 S 之雜原子之 4 至 7 員環；

R_5 及 R_6 各自獨立地為 H、鹵素、 NO_2 、CN、 OR_{12} 、

CO_2R_{13} 、 COR_{14} 、 $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $\text{SO}_p\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 或各自視情

況經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、

C_2 - C_6 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；

R_7 及 R_8 各自獨立地為 H、鹵素、 NO_2 、CN、 OR_{15} 、

$\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 或各自視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵

烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 環烷基或環雜

烷基，或當與相鄰碳原子連接時， R_7 及 R_8 可與其所

連接之原子一起形成視情況經取代之視情況含有一

或兩個選自 O、N 或 S 之雜原子之 5 至 7 員環；

R_9 為 H、鹵素、 NO_2 、CN、 OR_{15} 、 NR_{17} R_{18} 或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為 H 或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、環雜烷基或芳基；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及 R_{15} 各自獨立地為 H 或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 及 R_{20} 各自獨立地為 H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基，或 R_{17} 及 R_{18} 或 R_{19} 及 R_{20} 可與其所連接之原子一起形成視情況含有選自 O、N 或 S 之額外雜原子之 5 至 7 員環；且

p 為 0、1 或 2；或

其互變異構體、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供適用於治療、預防或改善特徵為患者體內 β -澱粉樣蛋白沈積或 β -澱粉樣蛋白含量增加之疾病或病症之治療方法及醫藥組合物。

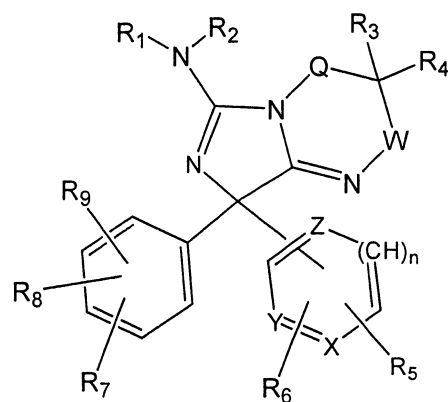
【實施方式】

阿茲海默氏病 (AD) 為嚴重的腦退化性疾病，其臨床上表現為逐漸喪失記憶力、認知力、推理力、判斷力及情緒穩定性且逐步導致極度智能退化及死亡。雖然 AD 之確切原因尚且未知，但漸增之跡象表明澱粉樣 β 肽 ($\text{A-}\beta$) 在該疾病

之發病機理中起重要作用。(D. B. Schenk; R. E. Rydel等人, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 21, 4141及D. J. Selkoe, *Physiology Review*, 2001, 81, 741)。AD患者顯示出諸如在屍體剖檢時於腦中所偵測之神經炎斑塊(及在 β -澱粉樣血管病變中, 於大腦血管中之沈積物)以及神經原纖維纏結之特徵性神經病理學標記。在AD患者之腦中A- β 為主要之神經炎斑塊組份。此外, β -澱粉樣蛋白沈積及血管 β -澱粉樣血管病變亦為患有唐氏症候群、荷蘭型遺傳性腦出血併發澱粉樣變性病及其他神經退化性病變及癡呆誘發之病症之個體的特徵。澱粉樣前驅蛋白(APP)之過度表現、APP至A- β 之裂解改變或A- β 自患者腦部之清除減少可增加腦中可溶性或纖維狀形式之A- β 之含量。亦稱為memapsin-2或Asp-2之 β 位點APP裂解酶(BACE1)於1999年得以鑑別(R. Vassar, B. D. Bennet等人, *Nature*, 1999, 402, 537)。BACE1為具有 β -分泌酶之所有已知功能特性及特徵之膜結合之天冬胺酸蛋白酶。與BACE1類似, 發現另一種名為BACE2之同源天冬胺醯基蛋白酶在活體外具有 β -分泌酶活性。認真尋求BACE1或 β -分泌酶之低分子量、非肽、非受質相關抑制劑作為 β -分泌酶研究中之輔助及作為潛在治療劑。

令人驚奇地, 現已發現式I之咪唑胺化合物顯示 β -分泌酶之抑制作用及BACE1之選擇性抑制作用。有利地, 該等咪唑胺化合物可用作治療、預防或改善特徵為患者體內具有高 β -澱粉樣蛋白沈積或高 β -澱粉樣蛋白含量之疾病或病

症之有效治療劑。因此，本發明提供一種式I之咪唑胺化合物；



(I)

其中：

Q為O、S或CH₂；

W為O、S或CH₂；

X為N、NO、SO_m、O或CH；

Y為N、NO、SO_m、O或CR₁₀；

Z為N、NO、SO_m、O或CR₁₁，其限制條件為當X為CH，

Y為CR₁₀且Z為CR₁₁時，則Q或W中之一者必須為O或S；

m為0、1或2；

n為0或1；

R₁及R₂各自獨立地為H或視情況經取代之C₁-C₄烷基；

R₃及R₄各自獨立地為H或視情況經取代之C₁-C₄烷基，或

R₃及R₄可一起形成視情況含有一或兩個選自O、N或S之雜原子之4至7員環；

R₅及R₆各自獨立地為H、鹵素、NO₂、CN、OR₁₂、

CO_2R_{13} 、 COR_{14} 、 $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $\text{SO}_p\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

R_7 及 R_8 各自獨立地為H、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR_{15} 、 $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或環雜烷基，或當與鄰近碳原子連接時， R_7 及 R_8 可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之視情況含有一或兩個選自O、N或S之雜原子之5至7員環；

R_9 為H、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR_{15} 、 $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為H或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、環雜烷基或芳基；

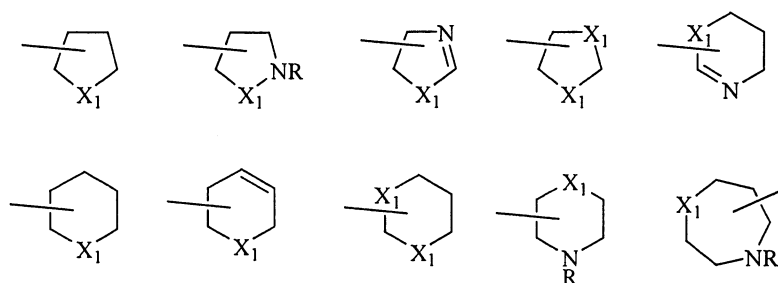
R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及 R_{15} 各自獨立地為H或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 及 R_{20} 各自獨立地為H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基，或 R_{17} 及 R_{18} 或 R_{19} 及 R_{20} 可與其所連接之原子一起形成視情況含有選自O、N或S之額外雜原子之5至7員環；且

p為0、1或2；或

其互變異構體、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

如說明書及申請專利範圍中所用，術語鹵素表示F、Cl、Br或I，且術語環雜烷基表示含有1或2個可相同或不同的選自N、O或S之雜原子且視情況含有一個雙鍵之5至7員環烷基環系統。如本文所表示之術語中所包括之例示性環雜烷基環系統為以下環，其中X₁為NR、O或S；且R為H或如下文所述之可選取代基：



類似地，如說明書及申請專利範圍中所用，術語雜芳基表示含有1、2或3個可相同或不同的選自N、O或S之雜原子之5至10員芳環系統。該等雜芳基環系統包括吡咯基、呋基、噁基、噻基、咪唑基、吡嗪基、噻吩基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噻基或其類似基團。術語芳基表示例如具有6-14個碳原子之碳環芳環系統，諸如苯基、萘基、蒽基或其類似基團。術語芳基(C₁-C₄)烷基表示與可為直鏈或支鏈的C₁-C₄烷基連接之如上文所定義之芳基。該等芳基(C₁-C₄)烷基包括苄基、苯乙基、萘甲基或其類似基團。如本文所用之術語鹵烷基表示具有1至2n+1個可相同或不同的鹵素原子之C_nH_{2n+1}基團且如本文所用之術語鹵烷氧基表示具有

1至 $2n+1$ 個可相同或不同的鹵素原子之 OC_nH_{2n+1} 基團。較佳地，術語鹵烷基表示 CF_3 且術語鹵烷氧基表示 OCF_3 。

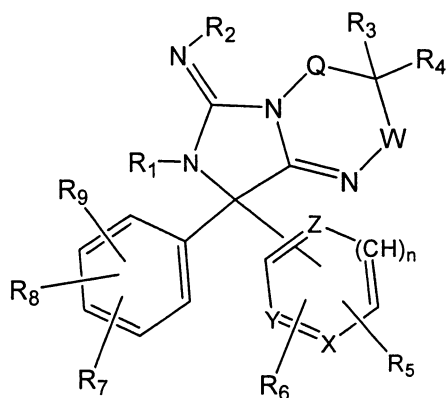
在說明書及申請專利範圍中，當諸如 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、環雜烷基、芳基、芳基(C_1 - C_4)烷基或雜芳基之術語表示為視情況經取代時，視情況存在之取代基可為在醫藥化合物之開發或該等化合物之改質中通常用以影響其結構/活性、持久性、吸收性、穩定性或其他有益特性之取代基中之一或多者。該等取代基之特定實例包括鹵素原子、硝基、氰基、硫氰基、氰氧基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、甲醯基、烷氧羰基、羧基、烷醯基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺甲醯基、烷基醯胺基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、雜環基(例如雜芳基、環雜烷基)或環烷基，較佳為鹵素原子或低碳烷基或低碳烷氧基，其中低碳表示1-6個碳原子。通常可存在0-3個取代基。當上述取代基中之任一者表示或含有烷基取代基時，此取代基可為直鏈或支鏈的且可含有至多12個，較佳至多6個，更佳至多4個碳原子。

醫藥學上可接受之鹽可為由式I化合物與以下醫藥學上可接受之酸形成之任何酸加成鹽：諸如磷酸、硫酸、氫氯酸、氫溴酸、檸檬酸、順丁烯二酸、丙二酸、扁桃酸、丁二酸、反丁烯二酸、乙酸、乳酸、硝酸、磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸或其類似物。

本發明之化合物包括酯、胺基甲酸酯或其他習知前藥形

式，其一般為本發明化合物之官能基衍生物且在活體內易於轉化為本發明之活性部分。相應地，本發明之方法包含用式I化合物或未特定揭示但經投與後在活體內轉化為式I化合物之化合物來治療上文所述之各種病狀。亦包括本發明化合物之代謝物，其係定義為在將該等化合物引入生物系統後所產生之活性物質。

本發明之化合物可以一或多種互變異構體形式存在。熟習此項技術者將認識到式I化合物亦可以如下所示之互變異構體It形式存在。



(It)

互變異構體通常以相互平衡之狀態存在。當該等互變異構體在環境及生理條件下互變時，其提供同樣適用之生物效應。本發明包括該等互變異構體之混合物以及式I及式It之個別互變異構體。

本發明之化合物可含有一或多個不對稱碳原子或一或多個不對稱(對掌性)中心，且因此可產生光學異構體及非對映異構體。因此，本發明包括該等光學異構體及非對映異構體；以及外消旋及經拆分之純對映異構之立體異構體；

以及R與S立體異構體之其他混合物。熟習此項技術者將瞭解，當一種立體異構體相對於其他立體異構體富集或當與其他立體異構體分離時其可更具有活性或可顯示出有利效應。另外，熟習此項技術者已知如何分離、富集或選擇性製備該等立體異構體。因此，本發明包含式I化合物、其立體異構體、其互變異構體及其醫藥學上可接受之鹽。本發明之化合物可以立體異構體混合物、個別立體異構體形式存在或以光學活性或純對映異構形式存在。

連接點可經由Z，在此情況下為滿足價數要求， R_{11} 不存在。

當n為0時，5員環之實例為諸如吡啶-4-基(亦即，X及Y為N)之吡啶基，該環可視情況經取代，例如1-乙基吡啶-4-基或1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基。

當n為1時，6員環之實例為諸如吡啶-4-基之吡啶基或苯基，該等環可視情況經取代，例如，2,6-二乙基吡啶-4-基或4-三氟甲氧基苯基。

本發明之較佳化合物為其中 R_1 及 R_2 為H之彼等式I化合物。另一組本發明之較佳化合物為其中 R_9 為視情況經取代之雜芳基之彼等式I化合物。其中X為N之彼等式I化合物亦為較佳。另一組本發明之較佳化合物為其中 R_9 為視情況經取代之雜芳基且在苯環之3位上與苯環連接之彼等式I化合物。

本發明之更佳化合物為其中 R_1 及 R_2 為H且 R_9 為視情況經取代之雜芳基之彼等式I化合物。另一組本發明之更佳化

合物為其中 R_1 及 R_2 為 H， R_9 為視情況經取代之雜芳基且 X 為 N 之彼等式 I 化合物。另一組本發明之更佳化合物為其中 R_1 及 R_2 為 H，且 R_9 為視情況經取代之雜芳基且在苯環之 3 位上與苯環連接之彼等式 I 化合物。

較佳之式 I 化合物包括：

8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

8-(2,6-二乙基吡啶-4-基)-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

8-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,2,4]噁二嗪-6-胺；

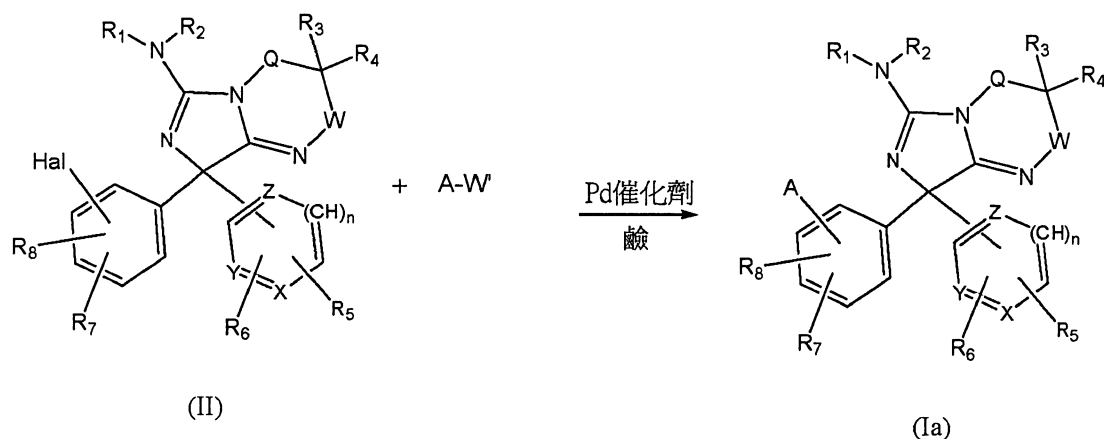
8-[3-(5-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,2,4]噁二嗪-6-胺；

其互變異構體；其立體異構體；或其醫藥學上可接受之鹽。

有利地，本發明提供一種製備其中 R_9 為視情況經取代之芳基或雜芳基之式 I (Ia) 化合物之方法，其包含在鈀催化劑及無機鹼存在下視情況在溶劑存在下，使其中 Hal 為 Cl 或 Br 之式 II 化合物與視情況經取代之具有選自 $B(OH)_2$ 、 $Sn(Bu)_3$ 或 $Sn(CH_3)_3$ 之離去基之芳基或雜芳基反應。該方法

顯示於流程圖 I 中，其中 A 表示視情況經取代之芳基或雜芳基；W' 為 $B(OH)_2$ 、 $Sn(Bu)_3$ 或 $Sn(CH_3)_3$ ；且 Hal 為 Cl 或 Br。

流程圖 I



適合用於本發明方法中之鈀催化劑包括 Pd(0) 或 Pd(II) 催化劑，諸如二氯雙(三鄰甲苯基膦)鈀 (II)、 $Pd(OCOCH_3)_2$ /三鄰甲苯基膦、肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)三苯基膦或其類似物。

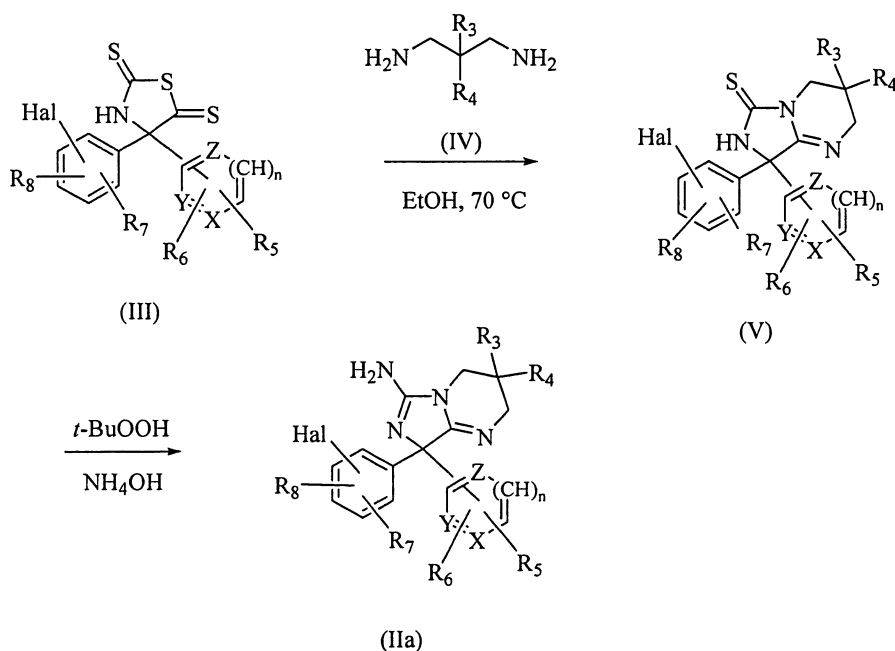
適用於本發明方法中之無機鹼包括 Na 或 K 之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，較佳為 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 。

適用於本發明方法中之溶劑包括極性或非極性有機溶劑，諸如甲苯、二乙氧基乙醚、二噁烷、乙二醇二甲醚或任何非反應性有機溶劑(其能夠溶解式 II 或雜芳基化合物)。

式 II 化合物可使用習知合成方法及(若需要)標準分離或隔離技術來製備。舉例而言，其中 R_1 及 R_2 為 H 及 Q 且 W 為 CH_2 之式 II (IIa) 化合物可藉由使式 III 化合物與式 IV 之二胺反應以得到式 V 之雙環化合物，及使該式 V 化合物與第三

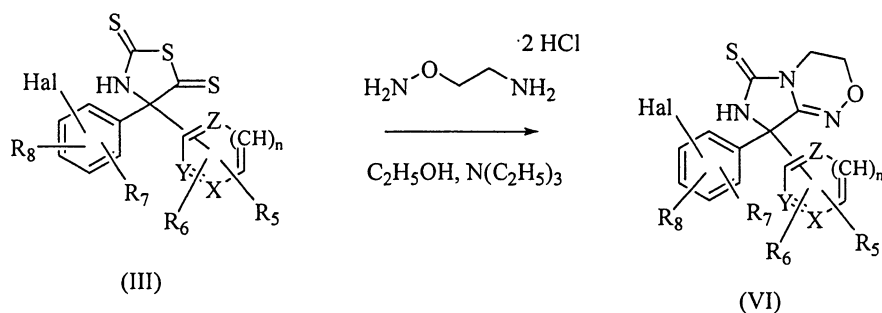
丁基過氧化氫及氫氧化銨反應以得到所要之式IIa化合物來製備。反應顯示於流程圖II中，其中Hal為Cl或Br。

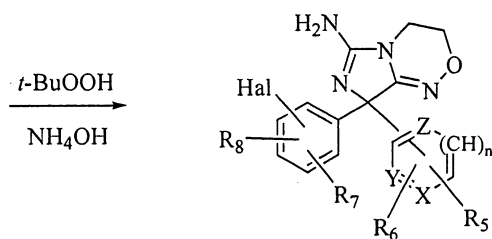
流程圖II



類似地，其中R₁及R₂為H，R₃及R₄為H，Q為CH₂且W為O之式II (IIb)化合物可藉由在諸如三乙胺之鹼及溶劑存在下，使式III化合物與2-(胺基氧基)乙胺二鹽酸鹽反應以得到式VI之雙環化合物，及使該式VI化合物與第三丁基過氧化氫及氫氧化銨反應以得到所要之式IIb化合物來製備。反應顯示於流程圖III中，其中Hal為Cl或Br。

流程圖III

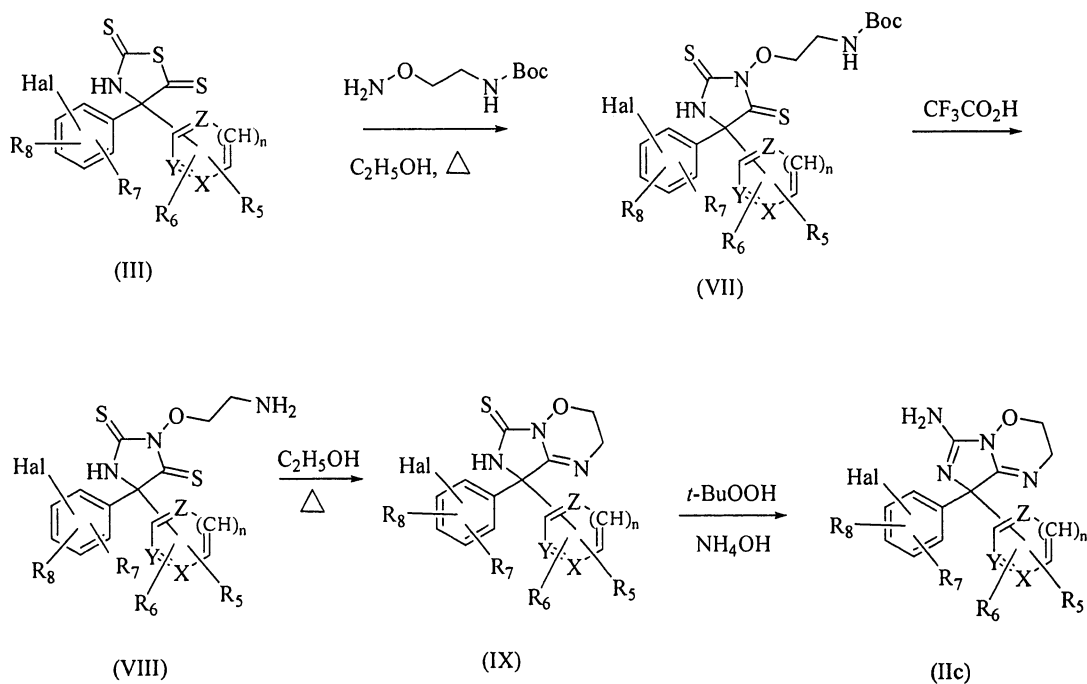




(IIb)

其中 R_1 及 R_2 為 H， R_3 及 R_4 為 H，Q 為 O 且 W 為 CH_2 之式 II (IIc) 化合物可藉由使式 III 化合物與經 Boc 保護之 2-(胺基氧基)乙胺反應以得到式 VII 之受保護之胺化合物；在諸如三氟乙酸之酸存在下，使該式 VII 化合物去保護以得到相應之式 VIII 之游離胺；及使式 VIII 化合物環化以得到式 IX 之雙環化合物及使該式 IX 化合物與第三丁基過氧化氫及氫氧化銨反應以得到所要之式 IIc 化合物來製備。反應顯示於流程圖 IV 中，其中 Boc 為第三丁基羧氧基且 Hal 為 Cl 或 Br。

流程圖 IV

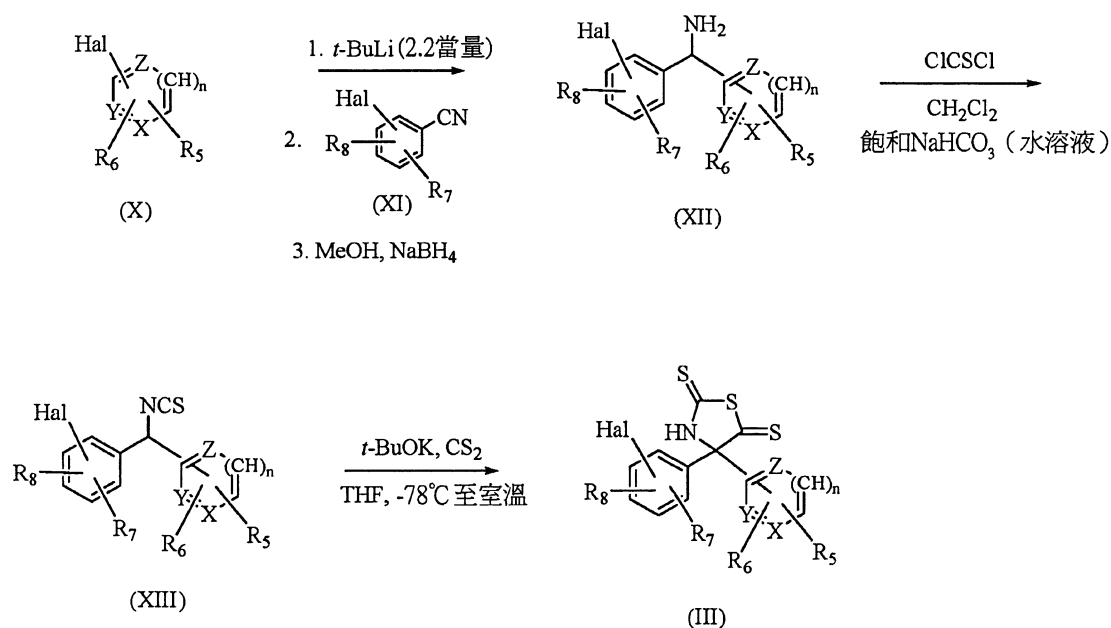


使用上文流程圖 I 中所述之程序可將式 IIa、IIb 及 IIc 化

物轉化為相應之式 Ia 化合物，其中 R_1 及 R_2 為 H。

式 III 化合物可藉由在諸如第三丁基鋰之鹼存在下，使式 X 之雜芳基鹵化物化合物與式 XI 之苯甲腈化合物反應以得到式 XII 之甲胺；在諸如 NaHCO_3 之鹼存在下，使該式 XII 胺與二氯硫化碳反應以得到式 XIII 之硫氰酸酯化合物；及在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下，使該式 XIII 硫氰酸酯與二硫化碳反應以得到所要之式 III 化合物而輕易製備。反應顯示於流程圖 V 中，其中 Hal 表示 Cl 或 Br。

流程圖 V



其中 R_9 不為視情況經取代之芳基或雜芳基之式 I 化合物可藉由上文流程圖 II 至 IV 中所示之反應且採用相應之式 III 化合物來製備，其中 Hal 經所要之 R_9 取代基置換。

其中 R_1 及 R_2 不為 H 之式 I 化合物可使用標準烷基化技術來製備，諸如使其中 R_1 及 R_2 為 H 之式 I 化合物與烷基鹵化物 ($R_1\text{-Hal}$) 反應以得到其中 R_2 為 H 之式 I (Id) 化合物，及視情

況使該式Id化合物與第二烷基鹵化物($R_2\text{-Hal}$)反應以得到所要之其中 R_1 及 R_2 不為H之式I化合物。

有利地，本發明之化合物適用於治療、預防或改善特徵為患者體內具有高 β -澱粉樣蛋白沈積或高 β -澱粉樣蛋白含量之疾病或病症，該疾病或病症包括阿茲海默氏病、唐氏症候群、荷蘭型遺傳性腦出血併發澱粉樣變性病或其他神經退化性病症或癡呆誘發之病症。因此，本發明提供一種治療、預防或改善特徵為患者體內具有高 β -澱粉樣蛋白沈積或高 β -澱粉樣蛋白含量之疾病或病症之方法，其包含向該患者提供治療有效量之如上文所述之式I化合物。化合物可由經口或非經腸投與或以已知為治療劑之有效投與之任何常用方式提供給需要其之患者。

如本文關於提供本發明所包含之化合物或物質所用之術語"提供"表示直接投與該化合物或物質，或投與在體內形成等量之該化合物或物質之前藥、衍生物或類似物。

在治療特定CNS病症中所提供之治療有效量可根據所治療之特定病狀、患者之體型、年齡及反應類型、病症之嚴重程度、主治醫師之判斷及其類似因素而改變。一般而言，每日經口投藥之有效量可為約0.01 mg/kg至1,000 mg/kg，較佳為約0.5 mg/kg至500 mg/kg且非經腸投藥之有效量可為約0.1 mg/kg至100 mg/kg，較佳為約0.5 mg/kg至50 mg/kg。

在實際實務中，藉由以固體或液體形式，單獨或與一或多種習知醫藥載劑或賦形劑組合投與化合物或其前驅體來

提供本發明之化合物。因此，本發明提供一種包含醫藥學上可接受之載劑及有效量之如上文所述之式I化合物的醫藥組合物。

適用於本發明組合物之固體載劑包括一或多種物質，該等物質亦可充當調味劑、潤滑劑、增溶劑、懸浮劑、填充劑、助滑劑、壓縮助劑、黏合劑、錠劑崩解劑或囊封材料。在散劑中，載劑可為與細粉狀式I化合物混合之細粉狀固體。在錠劑中，式I化合物可與具有必要壓縮特性之載劑以合適比例混合且壓緊呈所要形狀及尺寸。該等散劑及錠劑可含有至多99重量%之式I化合物。適用於本發明組合物之固體載劑包括磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石粉、糖、乳糖、糊精、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶、低熔點蠟及離子交換樹脂。

適用於製備溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酏劑之任何醫藥學上可接受之液體載劑可用於本發明之組合物中。式I化合物可溶解或懸浮於醫藥學上可接受之液體載劑中，該等載劑諸如水、有機溶劑或醫藥學上可接受之油或脂肪，或其混合物。該液體組合物可含有其他合適之醫藥添加劑，諸如增溶劑、乳化劑、緩衝劑、防腐劑、甜味劑、調味劑、懸浮劑、增稠劑、著色劑、黏度調節劑、穩定劑、滲透壓調節劑或其類似物。適用於經口及非經腸投藥之液體載劑之實例包括水(尤其含有如上所述之添加劑，例如纖維素衍生物，較佳為羧甲基纖維素鈉溶液)、醇(包括一元醇及多元醇，例如乙二醇)或其衍生物或油(例如分餾之

椰子油及花生油)。對於非經腸投藥而言，載劑亦可為諸如油酸乙酯或十四烷酸異丙酯之油性酯。

作為無菌溶液或懸浮液之本發明組合物適用於肌肉內、腹膜內或皮下注射。無菌溶液亦可經靜脈內投藥。適用於經口投藥之本發明組合物可呈液體或固體組合物形式。

或者，為使患者不必每天服藥，可能需要使用持續傳遞裝置。"持續傳遞"係定義為將活性劑(亦即，本發明之化合物)之釋放延緩至置於傳遞環境中之後，隨後在之後的時間內持續釋放該藥劑。熟習此項技術者已知合適之持續傳遞裝置。合適之持續傳遞裝置之實例包括(例如)水凝膠(參見，例如美國專利第5,266,325號、第4,959,217號及第5,292,515號)；滲透泵，諸如Alza所述者(美國專利第4,295,987號及第5,273,752號)或Merck所述者(歐洲專利第314,206號)等；疏水性膜材料，諸如甲基丙烯酸乙酯(EMA)及乙烯乙酸乙酯(EVA)；生物可再吸收性聚合物系統(參見，例如Bioxid及Cellomeda之國際專利公開案第WO 98/44964號、美國專利第5,756,127號及第5,854,388號)；其他生物可再吸收性植入裝置，其已描述為包含(例如)聚酯、聚酸酐或乳酸/乙醇酸共聚物(參見，例如美國專利第5,817,343號(Alkermes Inc.))。為用於該等持續傳遞裝置，可如本文所述調配本發明之化合物。

在另一態樣中，本發明提供一種用於傳遞產品之醫藥套組。該套組適當地含有具有經調配用於所要傳遞途徑之化合物之包裝或容器。舉例而言，若該套組經設計用於藉由

吸入投與，則其可含有具有經調配用於以氣霧劑或噴霧藉由吸入來傳遞預定劑量之本發明化合物的懸浮液。該套組適當地含有給藥說明書及關於活性劑之插頁。該套組視情況可另外含有用於監測產品循環量之說明書及實施此等檢定之材料(例如，包括試劑、孔板、容器、標記或標籤及其類似物)。該等套組易於以適於治療預期適應症之方式包裝。舉例而言，該套組亦可含有關於噴霧泵或其他傳遞裝置之使用說明書。

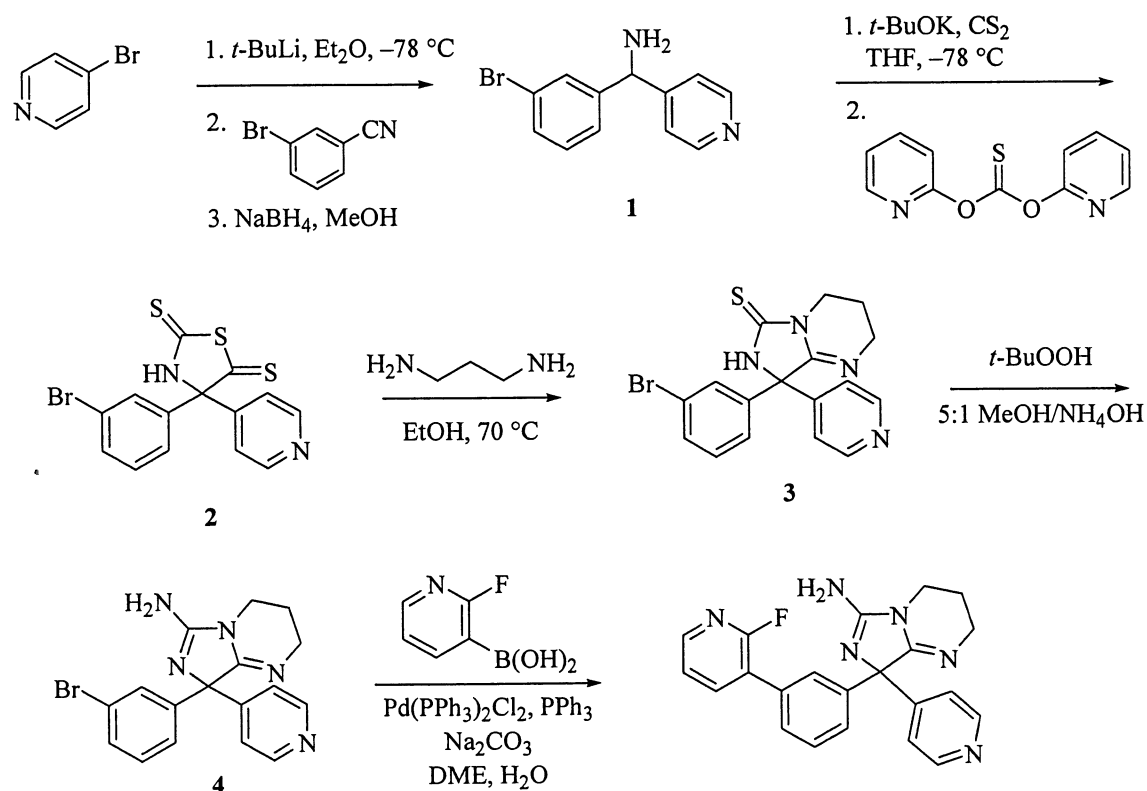
考慮到預期適應症及傳遞途徑，熟習此項技術者將易於想到該等套組之其他合適組份。可歷時預定時間長度或按規定每天、每週或每月重複給藥。

為更清晰地理解本發明及為更清晰地闡明本發明，下文陳述其具體實例。以下實例僅具有說明性且決不應將其理解為限制本發明之範疇及基本原理。實際上，熟習此項技術者鑒於下文所述之實例及以上描述將易於想到本發明之各種修正(除本文所示及描述之彼等修正以外)。該等修正亦意欲屬於所附申請專利範圍之範疇內。

除非另外說明，否則所有份數為重量份。術語NMR表示核磁共振。術語DME及DMF分別表示乙二醇二甲醚及二甲基甲醯胺。

實例 1

8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺之製備



A) 化合物 1 之製備

在 -78 °C 下，將第三丁基鋰 (30.0 mL，於戊烷中之 1.7 M, 51.0 mmol) 於乙醚中之溶液用 4-溴吡啶 (25.7 mmol) 於乙醚中之溶液逐滴處理，在 -78 °C 下攪拌 40 min，使其溫至 0 °C，相繼以甲醇及硼氫化鈉 (1.94 g, 51.0 mmol) 處理，在室溫下攪拌隔夜，用飽和氯化銨水溶液稀釋且在減壓下濃縮以移除大多數甲醇及乙醚。用二氯甲烷萃取所得水性殘餘物。將萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，二氯甲烷至 95:5:0.25 之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨) 純化此殘餘物，得到呈黃色糖漿狀之化合物 1, 4.21 g (產率為 69%)，¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (dd, *J*=4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 6H), 5.14 (s, 1H), 1.25 (s, 2H, br); ESI MS *m/z* 264

$[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2+\text{H}]^+$ 。

B) 化合物 2 之製備

在 -78°C 下，將第三丁醇鉀 (0.355 g, 3.16 mmol) 於四氫呋喃中之混合物用 1 (0.665 g, 2.53 mmol) 於四氫呋喃中之溶液逐滴處理，攪拌 10 min，用二硫化碳 (0.635 g, 8.34 mmol) 處理，使其緩慢溫至室溫且在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物冷卻至 -78°C ，用二 2-吡啶基硫代碳酸酯 (0.880 g, 3.79 mmol) 處理，使其溫至室溫，在室溫下攪拌隔夜且於真空中濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，97.5:2.5 之二氯甲烷/甲醇) 純化所得殘餘物以得到呈粉色油狀之化合物 2，0.310 g (產率為 32%)， ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.57 (dt, $J=6.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H); ESI MS m/z 381 $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{S}_3+\text{H}]^+$ 。

C) 化合物 3 之製備

在 70°C 下，將 2 (0.310 g, 0.810 mmol) 及 1,3-二氨基丙烷 (0.181 g, 2.44 mmol) 於乙醇中之混合物加熱 1 h，冷卻至室溫且濃縮至乾燥。藉由急驟層析 (二氧化矽，97.5:2.5:0.25 之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨) 純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 3，0.260 g (產率為 83%)， ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.41 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 3.86 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 1.88 (tt, $J=6.0, 5.5$ Hz, 2H); ESI MS m/z 387 $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

D) 化合物4之製備

在室溫下，將3 (0.260 g, 0.670 mmol)及第三丁基過氧化氫(1.73 g, 於水中之70%溶液, 13.4 mmol)於甲醇及濃氫氧化銨水溶液中之混合物攪拌隔夜且於真空中濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽, 95:5:0.25之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨)純化所得殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物4, 0.210 g(產率為84%), $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.46 (dt, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.32 (dt, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 1.86 (tt, $J=6.0, 5.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 370 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_5+\text{H}$] $^+$ 。

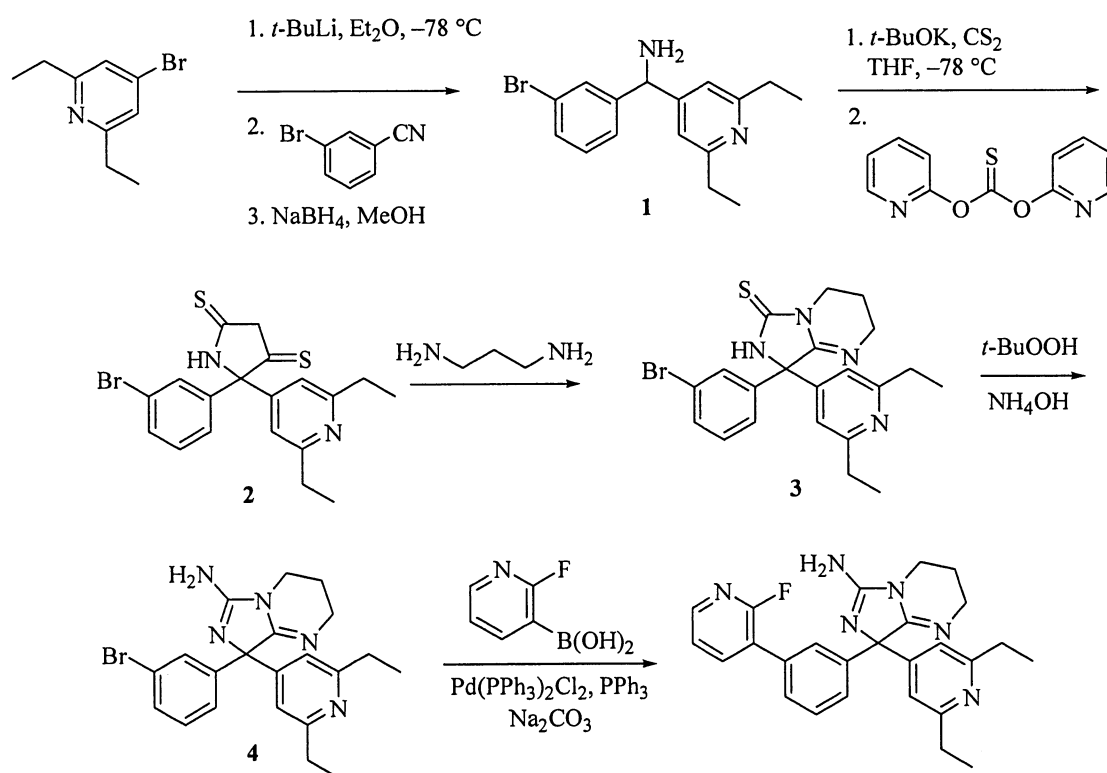
E) 8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺之製備

在回流溫度下，將4 (0.100 g, 0.27 mmol)、2-氟吡啶-3-酮酸 (0.076 g, 0.540 mmol)、氯化雙(三苯基磷基)鈹(II)(0.010 g, 0.014 mmol)、三苯基磷 (0.0071 g, 0.027 mmol)及碳酸鈉(0.086 g, 0.810 mmol)於3:1之DME/水中之混合物加熱2 h, 冷卻至室溫且用乙酸乙酯及水稀釋。將各相分離。將有機相用鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽, 95:5:0.25之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨)純化所得殘餘物, 得到白色固體。將此物質自2:1之乙腈/水中冷凍乾燥以得到呈白色固體狀之標題產物, 0.082 g(產率為79%), 熔點為125-131 $^{\circ}\text{C}$; ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 2H), 8.16 (dt, $J=5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.83 (ddd, $J=9.5, 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dt, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.41 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J=7.5, 5.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 4H), 1.88 (m, 2H); ESI MS m/z 387 $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_6+\text{H}]^+$ 。

實例 2

8-(2,6-二乙基吡啶-4-基)-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺之製備

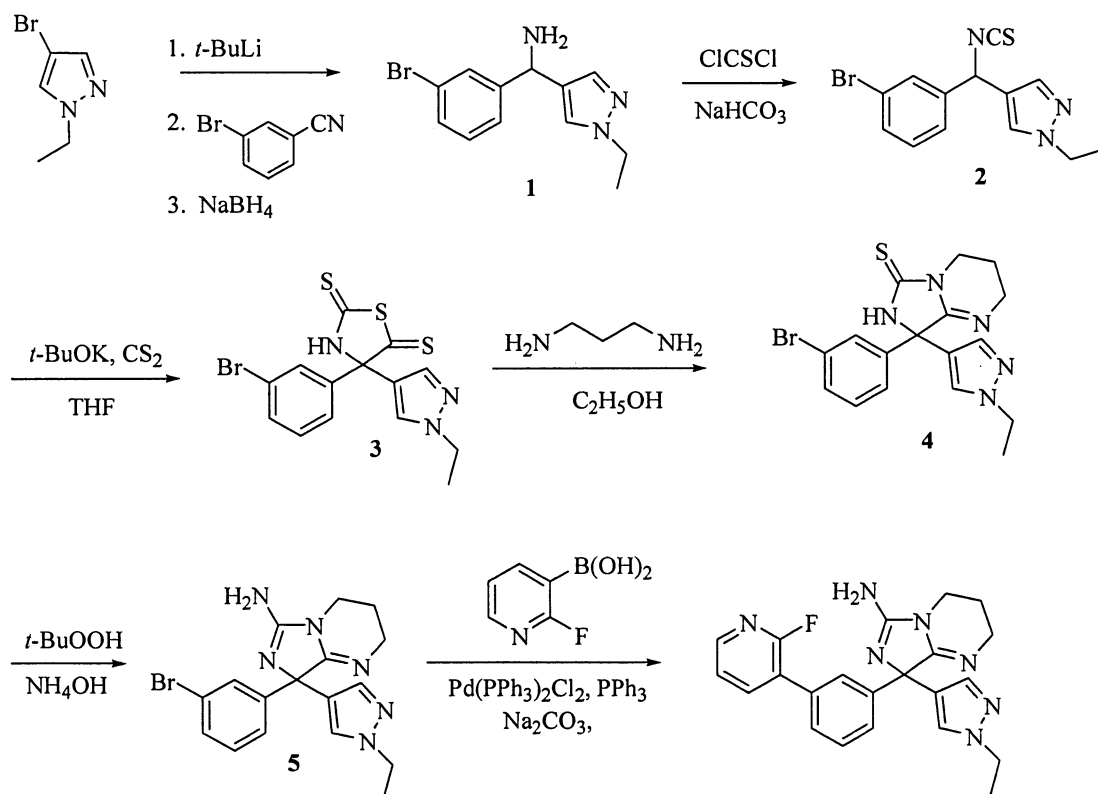


使用與實例1中所述基本上相同之程序且於步驟A中採用4-溴-2,6-二乙基吡啶，得到呈白色固體狀之標題產物，0.095 g，熔點為 $174\text{-}176^\circ\text{C}$ ， ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ

8.16 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.54-7.37 (m, 5H), 7.13 (s, 2H), 3.70 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.75 (q, $J=7.8$ Hz, 4H), 1.87 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.8$ Hz, 6H); ESI MS m/z 443 [$C_{26}H_{27}FN_6+H$] $^+$ 。

實例 3

8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺之製備



A) 化合物 1 之製備

將第三丁基鋰(16.2 mL, 於戊烷中之 1.7 M 溶液, 27.5 mmol)及乙醚之混合物冷卻至 -78°C , 經 15 min 時間用 4-溴-1-乙基吡唑(2.3 g, 13.1 mmol)於乙醚中之溶液逐滴處理, 在 -78°C 下攪拌 10 min, 用 3-溴苯甲腈(2.58 g, 14.1 mmol)於乙醚中之溶液逐滴處理, 在 -78°C 下攪拌 45 min 且使其溫

至室溫歷時1 h。將反應混合物用無水甲醇處理，冷卻至0°C，用硼氫化鈉(0.991 g, 26.2 mmol)處理，溫至室溫，在室溫下攪拌1 h，冷卻至0°C，且藉由小心添加飽和氯化銨直至氣體釋出停止及所有沈澱均溶解而中止反應。將反應混合物用二氯甲烷及水稀釋。將各相分離。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，95:5之二氯甲烷/甲醇)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之化合物1，1.91 g(產率為52%)，¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (br s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.10 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.89 (br s, 2H), 1.44 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 263 [(C₁₂H₁₄BrN₃ - NH₂)+H]⁺。

B) 化合物2之製備

將1 (0.112 g, 0.40 mmol)於二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液中之混合物用冰浴冷卻，用二氯硫化碳(0.05 g, 0.44 mmol)處理，劇烈攪拌30 min且用二氯甲烷稀釋。將各相分離。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮以得到呈黃色糖漿狀之化合物2，0.11 g(產率為84%)，¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 4.14 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.47 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

C) 化合物3之製備

在-78°C下，將第三丁醇鉀(0.04 g, 0.37 mmol)於四氫呋喃中之混合物經2 min時間用2 (0.11 g, 0.34 mmol)及二硫

化碳 (0.04 g, 0.51 mmol) 於四氫呋喃中之溶液逐滴處理，在 -78°C 下攪拌 0.5 h，緩慢溫至室溫，在室溫下攪拌 1 h，且用二氯甲烷及水稀釋。將各相分離。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮以得到呈黃色固體狀之化合物 3，0.089 g (產率為 66%)， $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88-7.26 (m, 6H), 4.15, 4.06 (2q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.41-1.39 (m, 3H); ESI MS m/z 398 [$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{S}_3+\text{H}$] $^+$ 。

D) 化合物 4 之製備

在 70°C 下，將 3 (0.50 g, 1.25 mmol) 及 1,3-二氨基丙烷 (0.28 g, 3.75 mmol) 於乙醇中之混合物加熱 1 h，冷卻至室溫且在減壓下蒸發。將所得殘餘物在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機相分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得到呈淺黃色油狀之化合物 4，0.38 g (產率為 75%)， $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.43-7.23 (m, 3H), 4.15 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ESI MS m/z 404 [$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{S}+\text{H}$] $^+$ 。

E) 化合物 5 之製備

在室溫下，將化合物 4 (0.38 g, 0.94 mmol) 及過氧化第三丁烷 (3.6 g, 於水中之 70% 溶液, 28.2 mmol) 於甲醇及濃氫氧化銨水溶液中之混合物攪拌隔夜，用 10% 之硫代硫酸鈉水溶液 (30 mL) 處理且在減壓下濃縮以移除大多數甲醇。用二氯甲烷萃取所得水性混合物。將萃取物合併，相繼以

水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，95:5:0.25之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨)純化此殘餘物，得到呈無色糖漿狀之化合物**5**，0.09 g(產率為25%)， ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.17 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.46 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ESI MS m/z 387 $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_6+\text{H}]^+$ 。

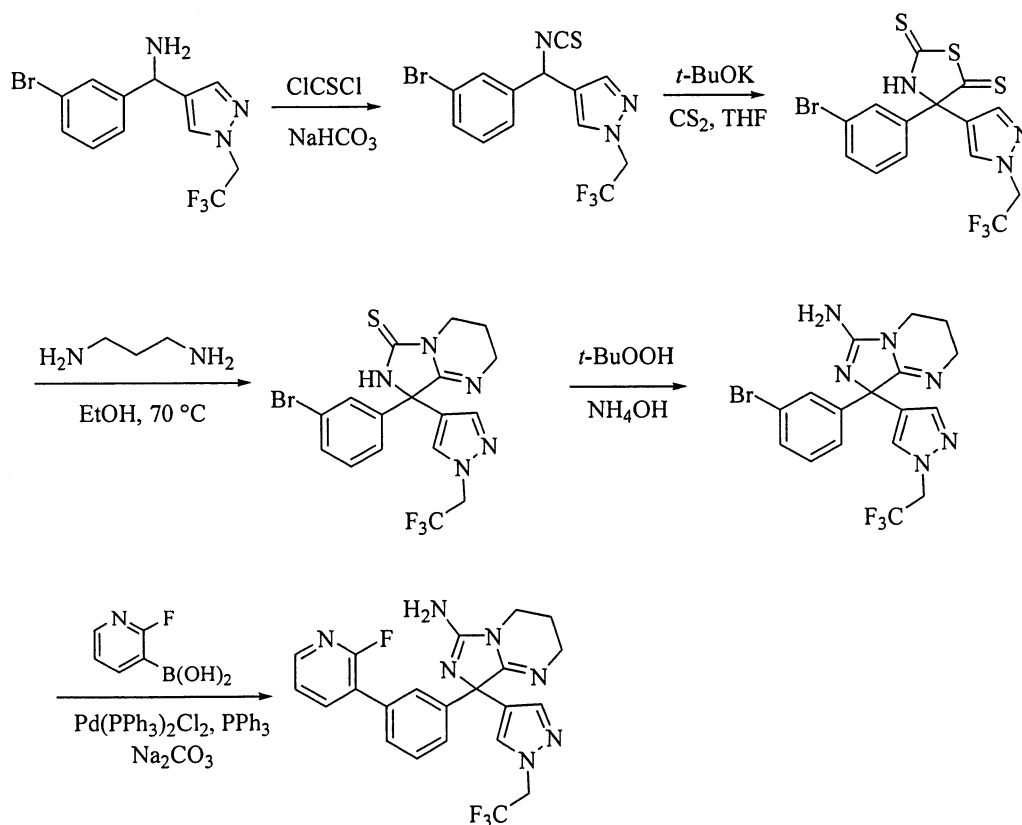
8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺之製備

在回流溫度下，將**5** (0.090 g, 0.230 mmol)、2-氟吡啶-3-酮酸 (0.065 g, 0.460 mmol)、氯化雙(三苯基膦基)鈦(II) (0.008 g, 0.011 mmol)、三苯基膦 (0.006 g, 0.022 mmol)及碳酸鈉 (0.073 g, 0.690 mmol)於3:1之DME/水中之混合物加熱1.5 h，冷卻至室溫且用乙酸乙酯及水稀釋。將各相分離。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，95:5:0.25之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨)純化所得殘餘物，得到0.035 g灰白色固體。將此物質自2:1之乙腈/水中冷凍乾燥以得到白色固體，其經二甲基甲醯胺污染。藉由急驟層析(二氧化矽，95:5:0.25之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨)純化此固體以得到白色固體，將該白色固體自2:1之乙腈/水中冷凍乾燥以得到呈白色固體狀之標題產物，0.034 g(產率為35%)，熔點為91-115 $^{\circ}\text{C}$ ； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.12 (m,

1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.59-7.40 (m, 6H), 4.12 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.46 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ESI MS m/z 404 $[C_{22}H_{22}FN_7+H]^+$ 。

實例 4

8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺之製備

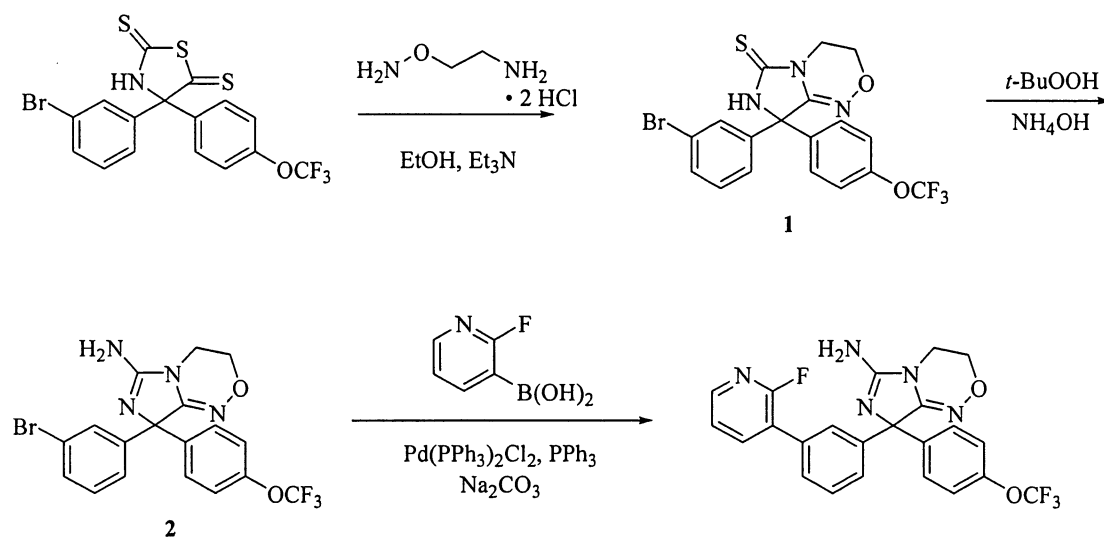


使用與實例3中所述基本上相同之程序且於步驟B中採用1-(4-溴苯基)-1-[(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲胺，得到呈白色固體狀之標題產物，熔點為106-116°C； 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (dd, $J=1.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.41

(m, 3H), 7.23 (m, 1H), 4.68 (q, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); ESI MS m/z 458 $[C_{22}H_{19}F_4N_7+H]^+$ 。

實例 5

8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二
 氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,2,4]噁二嗪-6-胺之製備



A) 化合物 1 之製備

在冰浴溫度下，將 4-(3-溴苯基)-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮 (0.50 g, 1.08 mmol)、2-(氨基氧基)乙胺 (0.48 g, 3.23 mmol，如 J. Med. Chem. 2000, 43(12), 2347 中所述製備) 及三乙胺 (0.71 g, 7.00 mmol) 於乙醇中之混合物攪拌 2 h，溫至室溫，在室溫下攪拌 24 h，加熱至 70°C，在 70°C 下攪拌 2 h，冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將所得殘餘物在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機相相繼以 1 N HCl 及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，1:5 之乙酸乙酯/己烷) 純化此殘餘

物，得到呈白色固體狀之化合物 1，0.277 g(產率為 54%)，¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.38-7.22 (m, 4H), 4.11 (m, 2H), 4.03 (m, 2H); ESI MS *m/z* 472 [C₁₈H₁₃BrF₃N₃O₂S+H]⁺。

B) 化合物 2 之製備

在室溫下，將化合物 1 (0.27 g, 0.571 mmol) 及第三丁基過氧化氫 (1.47 g, 於水中之 70% 溶液, 11.4 mmol) 於甲醇及濃氫氧化銨水溶液中之混合物攪拌隔夜，用 10% 之硫代硫酸鈉水溶液處理且濃縮以移除大多數甲醇。用二氯甲烷萃取所得水性混合物。將萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽, 95:5:0.25 之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨) 純化此濃縮物，得到呈白色固體狀之化合物 2，0.166 g (產率為 64%)，¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 3H), 3.99 (m, 2H), 3.77 (m, 2H); ESI MS *m/z* 456 [C₁₈H₁₄BrF₃N₄O₂+H]⁺。

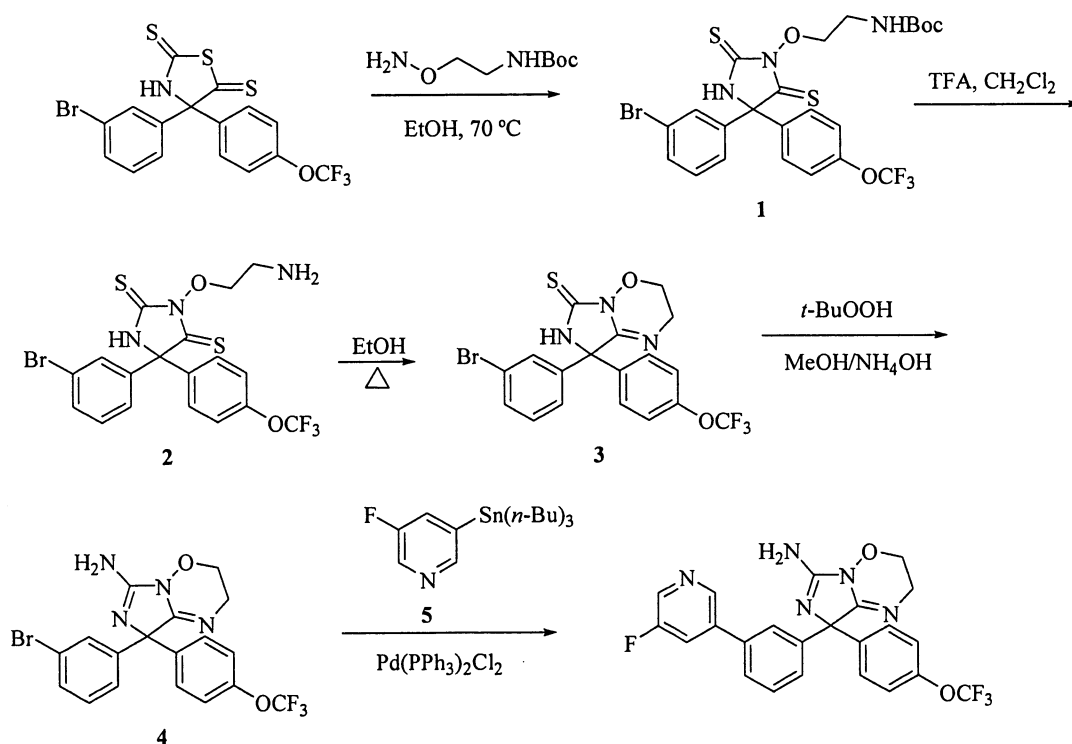
C) 8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,2,4]噁二嗪-6-胺之製備

將 2 (0.16 g, 0.351 mmol)、2-氟吡啶-3-醯酸 (0.089 g, 0.633 mmol)、氯化雙(三苯基磷基)鈹(II) (0.012 g, 0.018 mmol)、三苯基磷 (0.0092 g, 0.035 mmol) 及碳酸鈉 (0.112 g, 1.05 mmol) 於 3:1 之 DME/水中之混合物於回流下加熱 3 h，冷卻至室溫且用乙酸乙酯及水稀釋。將有機相分離，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由急驟層析 (二氧化

砂，95:5:0.25之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨)純化所得濃縮物，得到0.12 g白色固體。將此物質自2:1之乙腈/水(6 mL)中冷凍乾燥以得到呈白色固體狀之標題產物，0.109 g(產量為66%)，熔點為102-117°C；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.78 (m, 2H); ESI MS *m/z* 472 [C₂₃H₁₇F₄N₅O₂+H]⁺。

實例 6

8-[3-(5-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,8-二氫-3H-咪唑并[5,1-b][1,2,4]噁二嗪-6-胺之製備



A) 化合物 1 之製備

在 70°C 下，將 4-(3-溴苯基)-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮(1.32 g, 2.84 mmol)及經 Boc 保護之 2-(胺

基氧基)乙胺(1.49 g, 8.53 mmol)於乙醇中之混合物攪拌1.5 h, 冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將所得殘餘物在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機相分離, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽, 1:4之乙酸乙酯/己烷)純化此殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物 1, 1.12 g(產率為65%), $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (bs, 1H), 7.56 (dt, $J=4.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 4.68 (bs, 1H), 4.21 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.37 (bs, 2H), 1.43 (s, 9H); ESI MS m/z 607 [$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}$] $^+$ 。

B) 化合物 2 之製備

在周圍溫度下, 將化合物 1 (1.12 g, 1.85 mmol)、三氟乙酸(6.0 mL)及二氯甲烷之混合物攪拌 1 h 且在減壓下濃縮。將濃縮物用 10% 之碳酸鉀水溶液鹼化為 pH 9 且用二氯甲烷萃取。將萃取物合併, 經硫酸鈉乾燥且濃縮以得到呈灰白色固體狀之化合物 2, 0.842 g(產率為90%), $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.60 (m, 6H), 7.11-7.25 (m, 2H), 4.22 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 1.62 (s, 2H); ESI MS m/z 507 [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2+\text{H}$] $^+$ 。

C) 化合物 3 之製備

在回流溫度下, 將化合物 2 (0.842 g, 1.66 mmol)於乙醇中之溶液加熱 1 h, 冷卻至室溫且於真空中濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽, 3:1之己烷/乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到呈灰白色固體狀之化合物 3, 0.437 g(產率為56%),

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (m, 2H), 7.39 (dd, $J=4.6$, 2.1 Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J=2.9$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J=3.2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 473 $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$;

D) 化合物4之製備

在室溫下，將化合物3 (0.434 g, 0.920 mmol)及第三丁基過氧化氫(3.55 g, 於水中之70%溶液, 27.6 mmol)於甲醇及濃氫氧化銨水溶液中之混合物攪拌隔夜，用10%之硫代硫酸鈉水溶液處理且濃縮以移除大多數甲醇。用二氯甲烷萃取所得水性混合物。將萃取物合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析(二氧化矽, 95:5:0.25之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨)純化此殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物4, 0.284 g(產率為68%)， ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=4.7$, 2.1 Hz, 2H), 7.42 (dt, $J=5.2$, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dt, $J=6.0$, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 4.00 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J=6.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 456 $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 。

E) 8-[3-(5-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,8-二氫-3H-咪唑并[5,1-b][1,2,4]噁二嗪-6-胺之製備

將化合物4 (0.095 g, 0.209 mmol)、化合物5 (0.122 g, 0.313 mmol)及二氯雙(三苯基膦)鈣(II)(0.007 g, 0.011 mmol)於DMF中之混合物脫氣隨後於密封管中 150°C 下加熱1.5 h。將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯及5% LiCl水溶液稀釋。將有機相分離，用5% LiCl水溶液洗滌，經硫酸

鈉乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，95:5:0.25之二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之標題產物，0.050 g(產率為38%)，熔點為120-135°C，¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (bs, 1H), 8.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.45-7.62 (m, 6H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.05 (bs, 2H), 3.99 (bs, 2H); ESI MS *m/z* 472 [C₂₃H₁₇F₄N₅O₂+H]⁺。

實例 7

評估測試化合物之酶活性及測試化合物對 hBACE1、MuBACE1及 hBACE2之抑制作用

檢定條件：10 nM人類BACE1(或10 nM鼠類BACE1，1.5 nM人類BACE2)、25 μM受質(WABC-6，分子量(MW)1549.6，來自AnaSpec)；最終緩衝條件：50 mM乙酸鈉(pH 4.5)，0.05% CHAPS, 25% PBS；溫度：室溫；試劑資訊：乙酸鈉：Aldrich，目錄號24,124-5，CHAPS: Research Organics，目錄號1304C，1X PBS: Mediatech (Cellgro)，目錄號21-031-CV；肽受質AbzSEVNLDAEFRDpa：AnaSpec，肽名稱：WABC-6；測定儲備受質(AbzSEVNLDAEFRDpa)濃度：使用肽重量及MW來製備於二甲亞砜(DMSO)中之25 mM儲備溶液且稀釋至25 μM。由在354 nm下之吸光度使用18172 M⁻¹ cm⁻¹之消光係數ε來測定濃度。將受質儲備液以小等分試樣之形式儲存於-80°C下。[受質儲備液]=ABS^{354 nm}*10⁶/18172(以mM為單位)。

儲備酶濃度之測定：各酶之儲備液濃度係於6 M鹽酸胍

(來自 Research Organics, 目錄號 5134G-2)(pH 6)中, 由在 280 nm 下之 ABS 使用 ϵ 來測定, hBACE1 及 MuBACE1 之 ϵ 為 $64150 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, hBACE2 之 ϵ 為 $62870 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 。

(各酶之消光係數 $\epsilon^{280 \text{ nm}}$ 係基於已知胺基酸組成及公開之 Trp 殘基之消光係數 ($5.69 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 及 Tyr 殘基之消光係數 ($1.28 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 來計算 (Anal. Biochem. 182, 319-326)。

稀釋及混合步驟：總反應體積：100 μL

1. 製備於緩衝液 A (66.7 mM 乙酸鈉, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中之 2 倍抑制劑稀釋液,
2. 製備於緩衝液 A (66.7 mM 乙酸鈉, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中之 4 倍酶稀釋液,
3. 製備於 1X PBS 中之 100 μM 受質稀釋液,
4. 將 50 μL 2 倍稀釋之抑制劑及 25 μL 100 μM 受質添加至 96-孔板 (來自 DYNEX Technologies, VWR #: 11311-046) 之各孔中, 隨後立即將 25 μL 4 倍稀釋之酶添加至抑制劑與受質混合物中, 開始螢光讀數。

螢光讀數：在室溫下, 每隔 40 秒讀取於 $\lambda_{\text{ex}} 320 \text{ nm}$ 及 $\lambda_{\text{em}} 420 \text{ nm}$ 下之讀數歷時 30 min, 以測定受質裂解率 (v_i) 之線性斜率。

% 抑制之計算： $\% \text{抑制} = 100 * (1 - v_i / v_0)$

(v_i = 在抑制劑存在下之受質裂解率,

v_0 = 在抑制劑不存在下之受質裂解率)

IC₅₀ 之測定： $\% \text{抑制} = [(B * \text{IC}_{50}^n) + (100 * I_0^n)] / (\text{IC}_{50}^n + I_0^n)$ 。

人類重組 BACE 2 之螢光動力學檢定

此檢定係用於為分析測試化合物提供動力學及選擇性參數。

材料及方法：最終檢定條件：10 nM人類BACE1(或10 nM鼠類BACE1，1.5 nM人類BACE2)、25 μ M受質(WABC-6, MW 1549.6，來自AnaSpec)。最終緩衝條件：50 mM乙酸鈉(pH 4.5)，0.05% CHAPS, 25% PBS。溫度：室溫。試劑資訊：乙酸鈉：Aldrich，目錄號24,124-5，CHAPS: Research Organics，目錄號1304C，1X PBS: Mediatech (Cellgro)，目錄號21-031-CV。肽受質AbzSEVNLDAEFRDpa: AnaSpec，肽名稱：WABC-6。

儲備受質(AbzSEVNLDAEFRDpa)濃度之測定：

使用肽重量及MW製備於DMSO中之25 mM儲備溶液且稀釋至25 μ M。由在354 nm下之吸光度使用 $18172 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 之消光係數 ϵ 來測定濃度。將受質儲備液以小等分試樣之形式儲存於 -80°C 下。 $[\text{受質儲備液}] = \text{ABS}^{354 \text{ nm}} * 10^6 / 18172$ (以mM為單位)。

儲備酶濃度之測定：各酶之儲備液濃度係於6 M鹽酸胍(來自Research Organics，目錄號5134G-2)(pH 6)中，由在280 nm下之ABS使用 ϵ 來測定，hBACE1及MuBACE1之 ϵ 為 $64150 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ，hBACE2之 ϵ 為 $62870 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 。(各酶之消光係數 $\epsilon^{280 \text{ nm}}$ 係基於已知胺基酸組成及公開之Trp殘基之消光係數($5.69 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)及Tyr ($1.28 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)殘基之消光係數計算(Anal. Biochem. 182, 319-326)。)

稀釋及混合步驟：總反應體積：100 μ L

1. 製備於緩衝液 A (66.7 mM 乙酸鈉, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中之 2 倍抑制劑稀釋液,
2. 製備於緩衝液 A (66.7 mM 乙酸鈉, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中之 4 倍酶稀釋液,
3. 將於 1X PBS 中之 100 μ M 受質稀釋液、50 μ L 2 倍稀釋之抑制劑及 25 μ L 100 μ M 受質添加至 96-孔板 (來自 DYNEX Technologies, VWR #: 11311-046) 之各孔中, 隨後立即將 25 μ L 4 倍稀釋之酶添加至抑制劑與受質混合物中, 且開始螢光讀數。

螢光讀數: 在室溫下, 每隔 40 秒讀取於 λ_{ex} 320 nm 及 λ_{em} 420 nm 下之讀數歷時 30 min, 且以測定受質裂解率 (v_i) 之線性斜率。

分析 % 抑制之計算: $\% \text{抑制} = 100 * (1 - v_i / v_0)$

(v_i = 在抑制劑存在下之受質裂解率,

v_0 = 在抑制劑不存在下之受質裂解率)

IC₅₀ 之測定:

$\% \text{抑制} = ((B * IC_{50}^n) + (100 * I_0^n)) / (IC_{50}^n + I_0^n)$,

所得數據顯示於下表 I 中。除非另外說明, 否則 IC₅₀ 值表示在 100% 抑制下獲得之值。

表 I

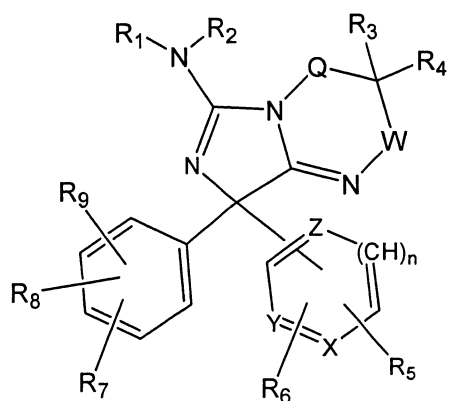
<u>實例編號</u>	<u>BACE1 IC₅₀</u>	<u>BACE2 IC₅₀</u>
1	0.52	25 μM下為51%
2	0.01	25 μM下為38%
3	0.09	3.52
4	0.08	5.12
5	0.03	2.02
6	0.05	1.19

結果與討論：

如由上文表 I 中所示之數據可見，本發明之化合物為有效且具選擇性之 BACE1 抑制劑。

五、中文發明摘要：

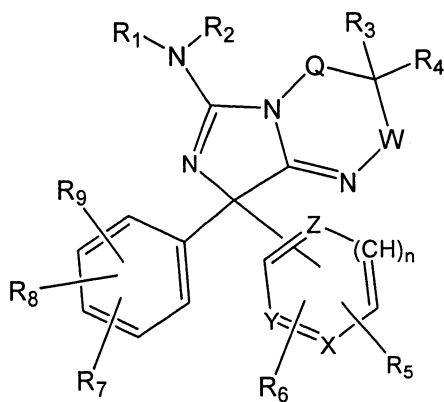
本發明提供一種式I化合物及其於治療性治療、預防或改善特徵為患者體內具有高 β -澱粉樣蛋白沈積或高 β -澱粉樣蛋白含量之疾病或病症之用途。



(I)

六、英文發明摘要：

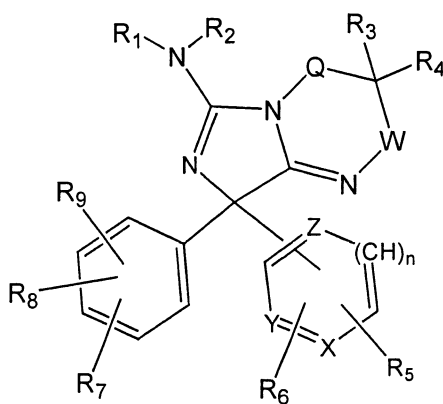
The present invention provides a compound of formula I and the use thereof for the therapeutic treatment, prevention or amelioration of a disease or disorder characterized by elevated β -amyloid deposits or β -amyloid levels in a patient.



(I)

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物，



(I)

其中：

Q為O、S或CH₂；W為O、S或CH₂；X為N、NO、SO_m、O或CH；Y為N、NO、SO_m、O或CR₁₀；Z為N、NO、SO_m、O或CR₁₁，其限制條件為當X為CH，Y為CR₁₀且Z為CR₁₁時，則Q或W中之一者必須為O

或S；

m為0、1或2；

n為0或1；

R₁及R₂各自獨立地為H或視情況經取代之C₁-C₄烷基；R₃及R₄各自獨立地為H或視情況經取代之C₁-C₄烷基，或R₃及R₄可一起形成視情況含有一或兩個選自O、N或

S之雜原子之4至7員環；

R₅及R₆各自獨立地為H、鹵素、NO₂、CN、OR₁₂、

CO_2R_{13} 、 COR_{14} 、 $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $\text{SO}_p\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；

R_7 及 R_8 各自獨立地為H、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR_{15} 、 $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或環雜烷基，或當與相鄰碳原子連接時， R_7 及 R_8 可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之視情況含有一或兩個選自O、N或S之雜原子之5至7員環；

R_9 為H、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR_{15} 、 $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為H或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、環雜烷基或芳基；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及 R_{15} 各自獨立地為H或各自視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 及 R_{20} 各自獨立地為H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基，或 R_{17} 及 R_{18} 或 R_{19} 及 R_{20} 可與其所連接之原子一起形成視情況含有選自O、N或S之額外雜原子之5至7員環；且

p為0、1或2；或

其互變異構體、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中 R_1 及 R_2 為H。
3. 如請求項1或2之化合物，其中 R_9 為視情況經取代之雜芳基。
4. 如請求項3之化合物，其中 R_9 係於苯環之3位上與該苯環連接。
5. 如請求項1或2之化合物，其中X為N。
6. 如請求項1或2之化合物，其中 R_3 及 R_4 為H。
7. 如請求項1或2之化合物，其中n為0且X及Y為N。
8. 如請求項1或2之化合物，其中n為1，且X為CH或N，且Y為 CR_{10} 。
9. 如請求項1之化合物，其為以下化合物中之一：
 - 8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-(2,6-二乙基吡啶-4-基)-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,2,4]噁二嗪-6-胺；
 - 8-[3-(5-氟吡啶-3-基)苯基]-8-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-

二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,2,4]噁二嗪-6-胺；

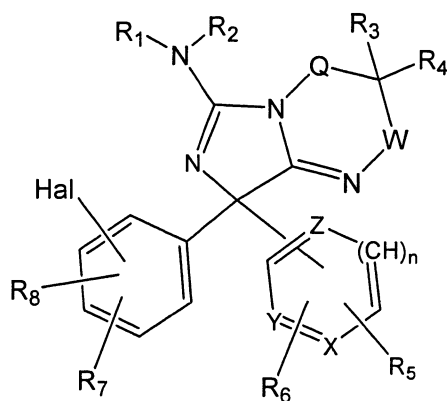
其互變異構體；

其立體異構體；或

其醫藥學上可接受之鹽。

10. 一種如請求項1至9中任一項之式I化合物，或其互變異構體、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療、預防或改善特徵為患者體內具有高 β -澱粉樣蛋白沈積或高 β -澱粉樣蛋白含量的疾病或病症之藥劑。
11. 如請求項10之用途，其中該疾病或病症係選自阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、認知障礙、唐氏症候群 (Down's Syndrome)、HCHWA-D、認知功能下降、老年癡呆症、大腦澱粉樣血管病變及神經退化性病變。
12. 如請求項10之用途，其中該疾病或病症之特徵為產生 β -澱粉樣蛋白沈積或神經原纖維纏結。
13. 一種調節BACE活性之方法，其包含使其受體與有效量之如請求項1至9中任一項之化合物接觸。
14. 一種如請求項1至9中任一項之化合物之用途，其係用於製造供治療需要其之患者之阿茲海默氏病的藥劑。
15. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如請求項1至9中任一項之式I化合物，或其互變異構體、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。
16. 一種製備如請求項1之式I化合物之方法，其中R₉為視情況經取代之芳基或雜芳基；該方法包含在鈀催化劑存在

下，視情況在溶劑存在下，使式II化合物：



(II)

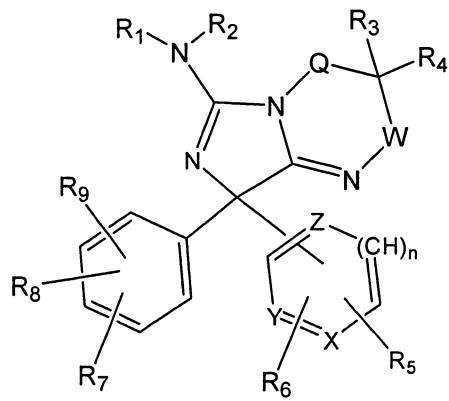
其中 Hal 為 Cl 或 Br 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 n 、 Q 、 W 、 X 、 Y 及 Z 係如上文對於式 I 所定義，與式 A-W' 化合物反應，其中 A 為視情況經取代之芳基或雜芳基且 W' 為選自 $B(OH)_2$ 、 $Sn(nBu)_3$ 或 $Sn(CH_3)_3$ 之離去基。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)