

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：96120021

※ 申請日期：96.6.4

※IPC 分類：~~C07D, A61K~~

C07D487/04

A61K31/519

A61P 25/28

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物IV

NOVEL COMPOUNDS IV

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 瑞典商阿斯特捷利康公司
ASTRAZENECA AB
2. 英商亞士德醫療股份有限公司
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

代表人：(中文/英文) (簽章)

1. 凱文 比爾
BILL, KEVIN
2. 哈倫 裘提
JHOTI, HARREN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 瑞典賽得特來SE-15185
SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN
2. 英國劍橋市彌爾頓路劍橋科學園區436號
436 CAMBRIDGE SCIENCE PARK, MILTON ROAD,
CAMBRIDGE, CB4 0QA, UK

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞典 SWEDEN
2. 英國 U.K.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史提芬 柏格
BERG, STEFAN
2. 裘格 霍倫茲
HOLENZ, JORG
3. 卡薩林納 霍丁
HOGDIN, KATHARINA
4. 卡琳 柯莫汀
KOLMODIN, KARIN
5. 尼可拉斯 派羅貝克
PLOBECK, NIKLAS
6. 迪狄勒 羅堤奇
ROTTICCI, DIDIER
7. 法納度 賽吉爾梅伯
SEHGELMEBLE, FERNANDO
8. 瑪麗亞 瓦斯丹
WIRSTAM, MARIA

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞典 SWEDEN
2. 德國 GERMANY
3. 瑞典 SWEDEN
4. 瑞典 SWEDEN
5. 瑞典 SWEDEN
6. 法國 FRANCE
7. 瑞典 SWEDEN
8. 瑞典 SWEDEN

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 06 月 14 日；60/813,539

2. 美國；2007 年 03 月 26 日；60/896,984

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：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物、其醫藥組合物。另外，本發明係關於用於治療及/或預防A β 相關病變之治療方法，該等A β 相關病變諸如唐氏症候群(Downs syndrome)及 β -澱粉樣血管病變，諸如(但不限於)大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血；與認知障礙相關之病症，諸如(但不限於) MCI ("輕度認知障礙")，阿茲海默氏病(Alzheimer Disease)，失憶症，與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群，與諸如阿茲海默氏病或包括混合型血管及退化性起源之癡呆、早老性癡呆、老年癡呆及與帕金森氏病(Parkinson's disease)相關之癡呆之癡呆症的疾病相關之神經退化症，進行性核上麻痺或皮質基底核退化症。

【先前技術】

若干小組已鑑別及分離具有 β -分泌酵素活性之天冬胺酸蛋白酶(Hussain等人，1999；Lin等人，2000；Yan等人，1999；Sinha等人，1999及Vassar等人，1999)。 β -分泌酵素在文獻中亦稱為Asp2(Yan等人，1999)、 β 位點APP裂解酶(BACE)(Vassar等人，1999)或分泌酶-2(memapsin-2)(Lin等人，2000)。BACE係使用以下諸多實驗方法來鑑別：諸如EST資料庫分析(Hussain等人，1999)；表現選殖(Vassar等人，1999)；自預測秀麗隱桿線蟲(*C. elegans*)蛋白質之公開資料庫鑑別人類同源物(Yan等人，1999)及最終利用抑制劑以純化來自人腦之蛋白質(Sinha等人，1999)。因

此，使用三種不同實驗方法之五個小組得以鑑別相同酶，使得強有力地表明BACE為 β -分泌酵素。亦提及專利文獻：WO96/40885、EP871720、美國專利第5,942,400號及第5,744,346號、EP855444、US 6,319,689、WO99/64587、WO99/31236、EP1037977、WO00/17369、WO01/23533、WO0047618、WO00/58479、WO00/69262、WO01/00663、WO01/00665、US 6,313,268。

發現BACE為胃蛋白酶樣天冬胺酸蛋白酶，由N末端催化域、跨膜域及小細胞質域組成之成熟酶。BACE在pH 4.0-5.0時具有最佳活性(Vassar等人，1999)且受到諸如胃酶抑素之標準胃蛋白酶抑制劑之弱抑制。已顯示催化域減去跨膜域及細胞質域具有抵抗受質肽之活性(Lin等人，2000)。BACE為以部分活性酶原形式合成之膜結合1型蛋白質，且在腦組織中大量表現。據信其代表主要 β -分泌酵素活性，且被視為生產澱粉樣 β -蛋白質(A β)中之限速步驟。因此，尤其關注阿茲海默氏病之病理及作為治療阿茲海默氏病之藥物的研發。

A β 或澱粉樣 β -蛋白質為腦斑之主要成份，該等腦斑為阿茲海默氏病之特徵(De Strooper等人，1999)。A β 為由稱作APP或澱粉樣前驅蛋白質之I類跨膜蛋白的特定裂解所形成之39-42個殘基肽。A β -分泌酵素活性使此蛋白質在殘基Met671與Asp672(APP之770aa同功異型物的編號)之間裂解以形成A β 之N末端。肽的二次裂解與 γ -分泌酵素相關以形成A β 肽之C末端。

據估計世界範圍內有20,000,000人以上罹患阿茲海默氏病(AD)，且咸信其為癡呆之最常見形式。阿茲海默氏病為進行性癡呆，其中聚集之蛋白質分解產物-澱粉樣斑塊之塊狀沈積物及神經原纖維纏結聚集於腦中。據信澱粉樣斑塊為造成阿茲海默氏症患者中所見之智力衰退的原因。

阿茲海默氏病發展的可能性隨年齡而增加，且隨著發達國家老齡化人口增加，此疾病變得愈來愈成問題。除此之外，阿茲海默氏病存在家族性聯繫且因此具有稱作瑞典型突變(Swedish mutation)(其中經突變APP形成對於BACE而言大幅改良之受質)的APP雙重突變的任何個體具有發展AD以及早齡化發展AD的更大機率(亦參見US 6,245,964及US 5,877,399，其係關於包含APP-Swedish之轉殖基因齧齒動物)。因此，亦強烈需要研發可用於此等個體之預防性方式的化合物。

編碼APP之基因見於染色體21上，該染色體21亦為在唐氏症候群中被視作額外複本之染色體。唐氏症候群患者傾向於早齡患上阿茲海默氏病，其中幾乎所有年齡超過40歲之唐氏症候群患者顯示阿茲海默氏型病變(Oyama等人，1994)。據信此係歸因於此等患者中所見之APP基因的額外複本，其使得APP過度表現及由此使得APP β 含量增加，致使此群體中所見之阿茲海默氏病高度流行。因此，BACE之抑制劑可適用於減少唐氏症候群患者中之阿茲海默氏型病變。

因此，降低或阻斷BACE活性之藥物應降低腦中或A β 或

其片段沈積之其他地方的A β 含量及A β 片段含量，且由此減緩澱粉樣斑塊形成及涉及A β 或其片段沈積之AD或其他疾病的進程(Yankner, 1996; De Strooper及Konig, 1999)。因此，BACE為研發用於治療及/或預防以下A β 相關病變之藥物的重要候選物：諸如唐氏症候群及 β -澱粉樣血管病變，諸如(但不限於)大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血；與認知障礙相關之病症，諸如(但不限於)MCI("輕度認知障礙")，阿茲海默氏病，失憶症，與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群，與諸如阿茲海默氏病或包括混合型血管及退化性起源之癡呆、早老性癡呆、老年癡呆及與帕金森氏病相關之癡呆之癡呆症的疾病相關之神經退化症，進行性核上麻痺或皮質基底核退化症。

因此，適用的為藉由經諸如本文所提供之化合物的抑制劑抑制BACE來抑制A β 及其部分之沈積。

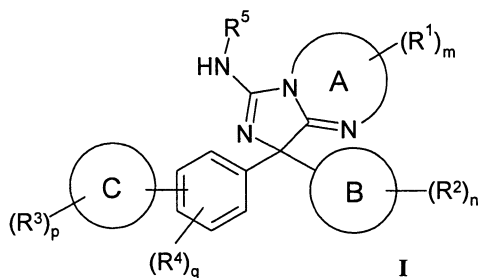
抑制A β 沈積之治療潛力已推動許多小組分離及表徵分泌酵素酶且鑑別其潛在抑制劑(參見(例如)WO01/23533 A2、EP0855444、WO00/17369、WO00/58479、WO00/47618、WO00/77030、WO01/00665、WO01/00663、WO01/29563、WO02/25276、US5,942,400、US6,245,884、US6,221,667、US6,211,235、WO02/02505、WO02/02506、WO02/02512、WO02/02518、WO02/02520、WO02/14264、WO05/058311、WO05/097767、WO06/041404、WO06/041404、WO06/0065204、US2006287294、WO06/138265、WO06/138217、WO06/138230、WO06/138264、

WO06/138266、WO06/099379、US20070004786、
US20070004730、WO07/011833、WO07/011810)。

與此項技術中已知之潛在抑制劑相比，本發明之化合物顯示改良之特性，例如改良之hERG選擇性。

【發明內容】

本文提供結構式I之新穎化合物：



其中

A係獨立地選自視情況經一或多個 R^1 取代之5、6或7員雜環；

B係獨立地選自視情況經一或多個 R^2 取代之苯基或5或6員雜芳環；

C係獨立地選自視情況經一或多個 R^3 取代之苯基或5或6員雜芳環；

R^1 係獨立地選自鹵素、氰基、硝基、 OR^6 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{3-6} 環炔基、 C_{3-6} 雜環基、 NR^6R^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 $O(CO)R^6$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 $(SO_2)NR^6R^7$ 、 $NR^6(SO_2)R^7$ 、 SO_2R^6 、 SOR^6 、 OSO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{3-6} 環炔基及 C_{3-6} 雜環基可視情況經一或多個D取代；

R^2 、 R^3 及 R^4 係各自獨立地選自鹵素、氟基、硝基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基、 NR^6R^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 $O(CO)R^6$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 $(SO_2)NR^6R^7$ 、 $NR^6(SO_2)R^7$ 、 SO_2R^6 、 SOR^6 、 OSO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基及 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基可視情況經一或多個D取代；或

兩個 R^2 、 R^3 或 R^4 取代基可連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個D取代之環或雜環；

R^5 係獨立地選自氫、氟基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基、 $CONR^6R^7$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 SO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基可視情況經一或多個D取代；

D係獨立地選自鹵素、硝基、CN、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基雜環基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧

基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 NR^6R^7 、 CONR^6R^7 、 $\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 $(\text{SO}_2)\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SO_2R^6 、 SOR^6 、 OSO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基或 C_{0-6} 烷基雜環基可視情況經一或多個獨立地選自鹵基、硝基、氰基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之取代基取代；

R^6 及 R^7 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基雜環基、氟甲基、二氟甲基及三氟甲基，或

R^6 及 R^7 可一起形成含有一或多個選自N、O或S之雜原子的5或6員雜環；

$m=1$ 、2或3；

$n=0$ 、1、2或3；

$p=0$ 、1、2或3；

$q=0$ 、1、2或3；

該等新穎化合物呈游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物的形式。

本發明進一步提供包含作為活性成份之治療有效量之式I化合物以及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥組合物。

本發明進一步提供調節BACE活性之方法，其包含使BACE酶與式I化合物接觸。

本發明進一步提供治療或預防患者之A β 相關病變的方法，其包含對患者投予治療有效量之式I化合物。

本發明進一步提供本文所述用作藥劑之化合物。

在本發明之一態樣中，提供式I化合物，其中：

A表示經一或多個R¹取代之5、6或7員雜環；

B表示視情況經一或多個R²取代之苯基或5或6員雜芳環；

C表示視情況經一或多個R³取代之苯基或5或6員雜芳環；

R¹係獨立地選自鹵素、氰基、硝基、OR⁶、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烯基、C₃₋₆環炔基、C₃₋₆雜環基、NR⁶R⁷、CONR⁶R⁷、NR⁶(CO)R⁷、O(CO)R⁶、CO₂R⁶、COR⁶、(SO₂)NR⁶R⁷、NR⁶(SO₂)R⁷、SO₂R⁶、SOR⁶、OSO₂R⁶及SO₃R⁶，其中該C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、雜芳基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烯基、C₃₋₆環炔基及C₃₋₆雜環基可視情況經一或多個D取代；

R²、R³及R⁴係各自獨立地選自鹵素、氰基、硝基、OR⁶、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₀₋₆烷芳基、C₀₋₆烷基雜芳基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烷基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烯基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環炔基、C₀₋₆烷基C₃₋₆雜環基、NR⁶R⁷、CONR⁶R⁷、NR⁶(CO)R⁷、O(CO)R⁶、CO₂R⁶、COR⁶、(SO₂)NR⁶R⁷、NR⁶(SO₂)R⁷、SO₂R⁶、SOR⁶、OSO₂R⁶及SO₃R⁶，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₀₋₆烷芳基、C₀₋₆烷基雜芳基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烷基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環

烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基及 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基可視情況經一或多個D取代；或

兩個 R^2 、 R^3 或 R^4 取代基可連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個D取代之環或雜環；

R^5 係獨立地選自氫、氟基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基、 $CONR^6R^7$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 SO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基可視情況經一或多個D取代；

D係獨立地選自鹵素、硝基、CN、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基雜環基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 NR^6R^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 $O(CO)R^6$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 $(SO_2)NR^6R^7$ 、 $NR^6SO_2R^7$ 、 SO_2R^6 、 SOR^6 、 OSO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基或 C_{0-6} 烷基雜環基可視情況經一或多個獨立地選自鹵基、硝基、氟基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之取代基取

代；

R^6 及 R^7 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基雜環基、氟甲基、二氟甲基及三氟甲基；或

R^6 及 R^7 可一起形成含有一或多個選自N、O或S之雜原子的5或6員雜環；

$m=1$ 、2或3；

$n=0$ 、1、2或3；

$p=0$ 、1、2或3；

$q=0$ 、1、2或3；

該式I化合物呈游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物的形式。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中A表示經一或多個 R^1 取代之6員雜環。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中 R^1 係獨立地選自鹵素、氟基、 OR^6 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 CO_2R^6 、 $NR^6(SO_2)R^7$ 及 SO_2R^6 。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中 R^6 及 R^7 係獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中 m 為1或2。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中B表示視情況經一或多個 R^2 取代之苯基或6員雜芳環。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中B表示苯基， n 為1，且其中 R^2 表示 OR^6 。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中B表示6員雜芳環且 n 為0。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中C表示視情況經一或多個 R^3 取代之苯基或6員雜芳環。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中C表示經一或兩個 R^3 取代之苯基，其中 R^3 係獨立地選自鹵素及 OR^6 ，其中 R^6 為 C_{1-6} 烷基。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中C表示視情況經一個 R^3 取代之6員雜芳環，其中 R^3 係獨立地選自鹵素及 OR^6 ，其中 R^6 為 C_{1-6} 烷基。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中 q 為0。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中 R^5 為氫。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，其中A表示經一或多個 R^1 取代之6員雜環；B表示視情況經一或多個 R^2 取代之苯基或6員雜芳環；C表示視情況經一或多個 R^3 取代之苯基或6員雜芳環；

R^1 係獨立地選自鹵素、氰基、 OR^6 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 CO_2R^6 、 $NR^6(SO_2)R^7$ 及 SO_2R^6 ； R^2 及 R^3 係各自獨立地選自鹵素及 OR^6 ； R^5 為氫； R^6 及 R^7 係獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基； m 為1或2； n 為0或1； p 為0、1或2；且 q 為0。

在本發明之另一態樣中，提供化合物，該化合物為：

3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈；

6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；及

N-[6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]乙醯胺；

該化合物呈游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物的形式。

在本發明之另一態樣中，提供式I化合物，該等化合物為：

8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺2.0乙酸鹽；

8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺2.0乙酸鹽；

6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-醇；

6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-醇；

8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-
2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-
四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-
四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈；

6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-
四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸；

N-[6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-
2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]乙醯胺；

N-[6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-
2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲烷磺醯胺；

(4S)-6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-
2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-4-甲酸；

8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-
2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；

3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四
氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；

3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-吡啶-3-基苯基)-2,3,4,8-四
氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；

3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯
基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；

3,3-二氟-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯基)-
2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；

3,3-二氟-8-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺乙酸鹽；

3,3-二氟-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0.75乙酸鹽；

3,3-二氟-8-(2'-氟-5'-甲氧基聯苯-3-基)-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.25乙酸鹽；

3,3-二氟-8-(2'-氟-3'-甲氧基聯苯-3-基)-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；

3,3-二氟-8-[3-(5-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-胺乙酸鹽；

3,3-二氟-8-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺1.25乙酸鹽；

8-(3',5'-二氟聯苯-3-基)-3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺1.5乙酸鹽；

3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺4.0乙酸鹽；

6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞；

6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞胺；及

N-[6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]乙脞胺；

該等化合物呈游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物的形式。

一些式I化合物可具有立體對稱中心及/或幾何異構中心(E-及Z-異構體)，且應瞭解，本發明涵蓋所有該等光學異構體、對映異構體、非對映異構體、滯轉異構體及幾何異構體。

本發明係關於如上文所定義之式I化合物及其鹽之用途。用於醫藥組合物中之鹽將為醫藥學上可接受之鹽，但其他鹽亦可適用於生產式I化合物。

應瞭解，本發明係關於式I化合物之任何及所有互變異構形式。

本發明之化合物可用作藥劑。在一些實施例中，本發明提供用作藥劑之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或活體內可水解之前驅體。在一些實施例中，本發明提供本文所述用作用於治療或預防A β 相關病變之藥劑的化合物。在一些其他實施例中，A β 相關病變為唐氏症候群、 β -澱粉樣血管病變、大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血、與認知障礙相關之病症、MCI("輕度認知障礙")、阿茲海默氏病、失憶症、與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群、與阿茲海默氏病相關之神經退化症、混合型血管起源之癡呆、退化性起源之癡呆、早老性癡呆、老年癡呆、與帕金森氏病相關之癡呆、進行性核上麻痺或皮質基底核退化症。

在一些實施例中，本發明提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或活體內可水解之前驅體在製造用於治療或預防A β 相關病變之藥劑中之用途。在一些其他

實施例中， $A\beta$ 相關病變包括：諸如唐氏症候群及 β -澱粉樣血管病變，諸如(但不限於)大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血；與認知障礙相關之病症，諸如(但不限於)MCI("輕度認知障礙")，阿茲海默氏病，失憶症，與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群，與諸如阿茲海默氏病或包括混合型血管及退化性起源之癡呆、早老性癡呆、老年癡呆及與帕金森氏病相關之癡呆之癡呆症的疾病相關之神經退化症，進行性核上麻痺或皮質基底核退化症。

在一些實施例中，本發明提供抑制BACE活性之方法，其包含使BACE與本發明之化合物接觸。據信BACE表示主要 β -分泌酵素活性，且被視為生產澱粉樣- β -蛋白質($A\beta$)中之限速步驟。因此，經由諸如本文所提供之化合物的抑制劑抑制BACE將適用於抑制 $A\beta$ 及其部分之沈積。由於 $A\beta$ 及其部分之沈積與諸如阿茲海默氏病之疾病相關聯，因此BACE為研發用於治療及/或預防以下 $A\beta$ 相關病變之藥物的重要候選物：諸如唐氏症候群及 β -澱粉樣血管病變，諸如(但不限於)大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血；與認知障礙相關之病症，諸如(但不限於)MCI("輕度認知障礙")，阿茲海默氏病，失憶症，與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群，與諸如阿茲海默氏病或包括混合型血管及退化性起源之癡呆、早老性癡呆、老年癡呆及與帕金森氏病相關之癡呆之癡呆症的疾病相關之神經退化症，進行性核上麻痺或皮質基底核退化症。

在一些實施例中，本發明提供用於治療以下 $A\beta$ 相關病變

之方法：諸如唐氏症候群及 β -澱粉樣血管病變，諸如(但不限於)大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血；與認知障礙相關之病症，諸如(但不限於)MCI("輕度認知障礙")，阿茲海默氏病，失憶症，與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群，與諸如阿茲海默氏病或包括混合型血管及退化性起源之癡呆、早老性癡呆、老年癡呆及與帕金森氏病相關之癡呆之癡呆症的疾病相關之神經退化症，進行性核上麻痺或皮質基底核退化症，該方法包含對哺乳動物(包括人類)投予治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或活體內可水解之前驅體。

在一些實施例中，本發明提供用於預防以下 $A\beta$ 相關病變之方法：諸如唐氏症候群及 β -澱粉樣血管病變，諸如(但不限於)大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血；與認知障礙相關之病症，諸如(但不限於)MCI("輕度認知障礙")，阿茲海默氏病，失憶症，與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群，與諸如阿茲海默氏病或包括混合型血管及退化性起源之癡呆、早老性癡呆、老年癡呆及與帕金森氏病相關之癡呆之癡呆症的疾病相關之神經退化症，進行性核上麻痺或皮質基底核退化症，該方法包含對哺乳動物(包括人類)投予治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或活體內可水解之前驅體。

在一些實施例中，本發明提供藉由對哺乳動物(包括人類)投予式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或活體內可水解之前驅體及認知及/或記憶力增強劑來治

療或預防以下A β 相關病變之方法：諸如唐氏症候群及 β -澱粉樣血管病變，諸如(但不限於)大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血；與認知障礙相關之病症，諸如(但不限於)MCI("輕度認知障礙")，阿茲海默氏病，失憶症，與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群，與諸如阿茲海默氏病或包括混合型血管及退化性起源之癡呆、老年性癡呆、老年癡呆及與帕金森氏病相關之癡呆之癡呆症的疾病相關之神經退化症，進行性核上麻痺或皮質基底核退化症。認知增強劑、記憶力增強劑及膽鹼酯酶抑制劑包括(但不限於)：多奈哌齊(donepezil)(Aricept)、加蘭他敏(galantamine)(Reminyl或Razadyne)、雷斯替明(rivastigmine)(Exelon)、他克林(tacrine)(Cognex)及美金剛胺(memantine)(Namenda、Axura或Ebixa)。

在一些實施例中，本發明提供藉由對哺乳動物(包括人類)投予式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或活體內可水解之前驅體(其中組份成員係在本文中提供)及膽鹼酯酶抑制劑或消炎劑來治療或預防以下A β 相關病變之方法：諸如唐氏症候群及 β -澱粉樣血管病變，諸如(但不限於)大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血；與認知障礙相關之病症，諸如(但不限於)MCI("輕度認知障礙")，阿茲海默氏病，失憶症，與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群，與諸如阿茲海默氏病或包括混合型血管及退化性起源之癡呆、老年性癡呆、老年癡呆及與帕金森氏病相關之癡呆之癡呆症的疾病相關之神經退化症，進行性核上麻痺

或皮質基底核退化症。

在一些實施例中，本發明提供藉由對哺乳動物(包括人類)投予本發明之化合物及非典型精神抑制劑來治療或預防A β 相關病變或本文所述任何其他疾病、病症或病況之方法，該等A β 相關病變諸如唐氏症候群及 β -澱粉樣血管病變，諸如(但不限於)大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血；與認知障礙相關之病症，諸如(但不限於)MCI("輕度認知障礙")，阿茲海默氏病，失憶症，與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群，與諸如阿茲海默氏病或包括混合型血管及退化性起源之癡呆、早老性癡呆、老年癡呆及與帕金森氏病相關之癡呆之癡呆症的疾病相關之神經退化症，進行性核上麻痺或皮質基底核退化症。非典型精神抑制劑包括(但不限於)奧氮平(Olanzapine)(以Zyprexa銷售)、阿立哌唑(Aripiprazole)(以Abilify銷售)、利培酮(Risperidone)(以Risperdal銷售)、喹硫平(Quetiapine)(以Seroquel銷售)、氯氮平(Clozapine)(以Clozaril銷售)、齊拉西酮(Ziprasidone)(以Geodon銷售)及奧氮平/氟西汀(Olanzapine/Fluoxetine)(以Symbyax銷售)。

在一些實施例中，以本發明之化合物治療之哺乳動物或人類經診斷患有特定疾病或病症，諸如本文所述之彼等疾病或病症。在此等狀況下，所治療之哺乳動物或人類需要該治療。然而，先前無需進行診斷。

本發明亦包括醫藥組合物，其含有作為活性成份之本文之一或多種本發明化合物連同至少一種醫藥學上可接受之

載劑、稀釋劑或賦形劑。

本申請案中所陳述之定義意欲闡明本申請案通篇所用之術語。術語"本文"意謂整個申請案。

本發明中之多種化合物可以特定幾何或立體異構形式存在。本發明慮及所有該等化合物，包括如本發明之範疇內所涵蓋之順式及反式異構體、R-及S-對映異構體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體、其外消旋混合物及其其他混合物。諸如烷基之取代基中可存在額外不對稱碳原子。所有該等異構體以及其混合物意欲包括於本發明中。本文所述之化合物可具有不對稱中心。含有經不對稱取代之原子的本發明之化合物可以光學活性或外消旋形式分離。此項技術中已熟知如何製備光學活性形式，諸如藉由拆分外消旋形式，藉由自光學活性起始物質合成，或使用光學活性試劑合成。需要時，可由此項技術中已知之方法達成外消旋物質之分離。烯烴、C=N雙鍵及其類似物之諸多幾何異構體亦可存在於本文所述之化合物中，且所有該等穩定異構體涵蓋於本發明中。本發明化合物之順式及反式幾何異構體係經描述且可以異構體混合物或以經分離之異構形式來加以分離。除非特定指出特定立體化學或異構形式，否則涵蓋所有對掌性、非對映異構、外消旋形式及所有幾何異構形式之結構。

當顯示取代基之鍵與連接環中兩個原子之鍵相交時，則該取代基可與該環上之任何原子鍵結。當在未指出取代基與給定式之化合物的其餘部分鍵結之原子的情況下列出該

環基)₂。

如本文所用，單獨或作為字尾或字首使用之"烷基"意欲包括具有1至12個碳原子之支鏈及直鏈飽和脂族烴基，或若提供特定數目之碳原子，則意指彼特定數目。舉例而言，"C₀₋₆烷基"表示具有0、1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及己基。在下標為整數0(零)之狀況下，該下標所指代之基團指示該基團可不存在，亦即在基團之間存在一直接鍵。

如本文所用，單獨或作為字尾或字首使用之"烯基"意欲包括含有具有2至12個碳原子之脂族烴基的支鏈及直鏈烯烴，或若提供特定數目之碳原子，則意指彼特定數目。舉例而言，"C₂₋₆烯基"表示具有2、3、4、5或6個碳原子之烯基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、1-戊烯基、3-戊烯基及4-己烯基。

如本文所用，單獨或作為字尾或字首使用之"炔基"意欲包括含有具有2至12個碳原子之脂族烴基的支鏈及直鏈炔烴，或若提供特定數目之碳原子，則意指彼特定數目。舉例而言，"C₂₋₆炔基"表示具有2、3、4、5或6個碳原子之炔基。炔基之實例包括(但不限於)：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、戊炔基、己炔基及1-甲基戊-2-炔基。

如本文所用之"芳族"係指具有一或多個具有芳族特徵(例如4n+2個非定域電子)之不飽和碳環且包含至多約14個碳

原子之烴基。另外，"雜芳族"係指具有一或多個具有芳族特徵(例如 $4n+2$ 個非定域電子)之含有碳及一或多個諸如氮、氧或硫之雜原子之不飽和環的基團。

如本文所用之術語"芳基"係指由5至14個碳原子構成之芳環結構。含有5、6、7及8個碳原子之環結構將為單環芳族基團，例如苯基。含有8、9、10、11、12、13或14個碳原子之環結構將為多環，例如萘基。芳環可在一或多個環位置處經如上所述之該等取代基取代。術語"芳基"亦包括具有兩個或兩個以上其中兩個或兩個以上碳為兩個毗連環(該等環為"稠環")所共用之環的多環系統，其中該等環中之至少一者為芳族，例如其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基。術語鄰、間及對分別適用於1,2-、1,3-及1,4-雙取代之苯。舉例而言，名稱1,2-二甲基苯與鄰二甲基苯係同義的。

如本文所用之術語"環烷基"意欲包括具有特定數目碳原子之飽和環基團。此等環基團可包括稠合或橋式多環系統。較佳環烷基在其環結構中具有3至10個碳原子，且更佳在環結構中具有3、4、5及6個碳。舉例而言，" C_{3-6} 環烷基"表示諸如環丙基、環丁基、環戊基或環己基之基團。

如本文所用之"環烯基"係指在環中具有至少一個碳碳雙鍵且具有4至12個碳原子之含環烴基。

如本文所用之"環炔基"係指在環中具有至少一個碳碳參鍵且具有7至12個碳原子之含環烴基。

如本文所用之"鹵基"或"鹵素"係指氟、氯、溴及碘。"平

衡離子"用於表示小的、帶負電物質，諸如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根、硫酸根、甲苯磺酸根、苯磺酸根及其類似物。

如本文所用之術語"雜環基"或"雜環"係指含有3至20個原子之飽和、不飽和或部分飽和之單環、雙環或三環(除非另有規定)，其中1、2、3、4或5個環原子係選自氮、硫或氧，除非另有規定，否則該氮、硫或氧可與碳或氮連接，其中-CH₂-基團視情況經-C(O)-置換；且除非相反規定，否則環氮或硫原子視情況經氧化以形成N-氧化物或S-氧化物，或環氮視情況經四級化；其中環-NH視情況經乙醯基、甲醯基、甲基或甲磺醯基取代；且環視情況經一或多個鹵基取代。應瞭解，當雜環基中S及O原子之總數超過1時，則此等雜原子彼此不相鄰。若該雜環基為雙環或三環，則該等環中之至少一者可視情況為雜芳環或芳環，其限制條件為該等環中之至少一者非雜芳族。若該雜環基為單環，則其須不為芳族。雜環基之實例包括(但不限於)哌啶基、N-乙醯基哌啶基、N-甲基哌啶基、N-甲醯基哌嗪基、N-甲磺醯基哌嗪基、高哌嗪基、哌嗪基、吡啶基、氧雜環丁烷基、嗎啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、吡啶基、四氫哌喃基、二氫-2H-哌喃基、四氫呋喃基及2,5-二側氧基咪唑啶基。

如本文所用之"雜芳基"或"雜芳族"係指具有至少一個諸如硫、氧或氮之雜原子環成員的芳族雜環。雜芳基包括單環及多環(例如，具有2、3或4個稠環)系統。雜芳基之實例

包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、呋喃基、萸酮基、苯并咪唑基、吡啶基及其類似基團。在一些實施例中，雜芳基具有1至約20個碳原子，且在其他實施例中，具有約3至約20個碳原子。在一些實施例中，雜芳基含有3至約14個、4至約14個、3至約7個或5至6個成環原子。在一些實施例中，雜芳基或雜芳族基團具有1至約4個、1至約3個或1至2個雜原子。在一些實施例中，雜芳基或雜芳族基團具有1個雜原子。

如本文所用之短語"保護基"意謂保護潛在反應性官能基免受不當化學轉型之臨時取代基。該等保護基之實例包括羧酸之酯、醇之矽烷基醚，及醛及酮分別之縮醛及縮酮。已評論保護基化學之領域(Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版; Wiley: New York, 1999)。

如本文所用之"醫藥學上可接受"在本文中用以係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型，該術語與合理效益/風險比相當。

如本文所用之"醫藥學上可接受之鹽"係指所揭示化合物

之衍生物，其中母體化合物係藉由製備其酸式鹽或鹼式鹽而改質。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)：鹼性殘基(諸如胺)之無機或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼性或有機鹽；及其類似物。醫藥學上可接受之鹽包括例如自無毒無機或有機酸所形成之母體化合物的習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，該等習知無毒鹽包括衍生自諸如氫氯酸之無機酸的彼等鹽。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。一般而言，該等鹽可藉由使游離酸或鹼形式之此等化合物與化學計量之量的適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或二者之混合物中反應來製備；一般使用非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。

如本文所用之"互變異構體"意謂以由氫原子遷移所產生之平衡狀態存在之其他結構異構體。舉例而言，酮-烯醇互變異構，其中所得化合物具有酮與不飽和醇之特性。

如本文所用之"穩定化合物"及"穩定結構"意欲指示足夠穩固以使得在自反應混合物分離至適用純度後仍存在且經調配為有效治療劑之化合物。

本發明之化合物進一步包括水合物及溶劑合物。

本發明進一步包括本發明之經同位素標記化合物。"同位素"或"放射性標記"之化合物為本發明之化合物，其中一或多個原子經具有不同於通常天然所見(亦即天然產生)之原子質量或質量數之原子質量或質量數的原子置換或取

代。可併入本發明之化合物中之合適放射性核種包括(但不限於): ^2H (對氘而言亦寫作D)、 ^3H (對氚而言亦寫作T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。併入經瞬間放射性標記之化合物中的放射性核種將視彼經放射性標記化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外受體標記及競爭檢定而言，併入有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或之化合物一般將最適用。對於放射性成像應用而言， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 一般將最適用。

應瞭解，"經放射性標記之化合物"為已併入有至少一種放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。

本文中所定義之抗癡呆療法可用作單一療法，或除本發明之化合物以外可涉及習知化學療法。該化學療法可包括以下種類試劑中之一或多者：乙醯膽鹼酯酶抑制劑、消炎劑、認知及/或記憶力增強劑或非典型精神抑制劑。

該結合性療法可經由同時、依序或單獨給與療法之個別組份來達成。該等組合產物使用本發明之化合物。

本發明之化合物可經口、非經腸、經頰、經鞘、經直腸、吸入、吹入、舌下、肌肉內、皮下、局部、鼻內、腹膜內、胸內、靜脈內、硬膜外、鞘內、腦室內及藉由注射至關節中來投予。

當確定最適於特定患者之個別療法及劑量水平時，劑量

將視投藥途徑、疾病嚴重性、患者年齡及體重及主治醫師通常所考慮之其他因素而定。

用於治療癡呆之本發明化合物的有效量為足以使溫血動物症狀緩解、尤其使人類之癡呆症狀緩解，減緩癡呆進程或降低具有癡呆症狀之患者之惡化風險的量。

對於自本發明之化合物製備醫藥組合物而言，惰性之醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固態製劑包括散劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、藥包及栓劑。

固體載劑可為一或多種物質，其亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑或錠劑崩解劑；其亦可為囊封物質。

在散劑中，載劑為與細粉狀活性組份混合之細粉狀固體。在錠劑中，活性組份以合適比例與具有必要黏合特性之載劑混合且壓製成所要形狀及尺寸。

對於製備栓劑組合物而言，首先熔融諸如脂肪酸甘油酯及可可脂之混合物的低熔點蠟且藉由(例如)攪拌將活性成份分散於其中。接著將熔融均質混合物傾入適宜尺寸之模具中且使其冷卻及固化。

合適之載劑包括碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、糖、果膠、糊精、澱粉、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及類似物。

在一些實施例中，本發明提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於包括人類之哺乳動物的治療性療法(包括預防性療法)，其通常根據標準醫藥規範調配成醫藥組合

物。

除本發明之化合物以外，本發明之醫藥組合物亦可含有對治療本文所提及之一或多種疾病病況具有重要意義之一或多種藥理學藥劑或與其共同投予(同時或依序)。

術語組合物意欲包括活性組份或醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑的調配物。舉例而言，本發明可由此項技術中已知之方式調配成(例如)錠劑、膠囊、水性或油性溶液、懸浮液、乳液、乳膏、軟膏、凝膠、鼻用噴霧、栓劑、用於吸入之細粉狀散劑或氣霧劑或噴霧劑，及用於非經腸用途(包括靜脈內、肌肉內或輸注)之無菌水性或油性溶液或懸浮液或無菌乳液的形式。

液態組合物包括溶液、懸浮液及乳液。可提及活性化合物之無菌水或水-丙二醇溶液作為適合於非經腸投藥之液體製劑的實例。液體組合物亦可調配成於聚乙二醇水溶液中之溶液。用於經口投藥之水溶液可藉由將活性組份溶解於水中且必要時添加合適之著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑來製備。用於經口使用之水性懸浮液可藉由將細粉狀活性組份連同醫藥調配技術中已知之諸如天然合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他懸浮劑之黏性物質一起分散於水中而製得。

醫藥組合物可呈單位劑型。在該形式中，組合物分成含有適當量活性組份之單位劑量。單位劑型可為經封裝之製劑，亦即含有離散量之製劑的封裝，例如經封包之錠劑、膠囊及於管瓶或安瓶中之散劑。單位劑型本身亦可為膠

囊、藥包或錠劑，或其可為適當數目之任何此等封裝形式。

組合物可經調配用於任何合適之投藥途徑及方式。醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑包括在適合於經口、經直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經鞘或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外)投藥之調配物中使用之彼等載劑或稀釋劑。調配物可便利地呈現為單位劑型且可由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。

對於固體組合物而言，可使用習知無毒固體載劑，其包括(例如)醫藥級甘露糖醇、乳糖、纖維素、纖維素衍生物、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及其類似物。例如，液體醫藥學上可投予之組合物可藉由將如上文所定義之活性化合物及可選醫藥佐劑溶解、分散(等)於諸如水、生理食鹽水右旋糖水溶液、丙三醇、乙醇及其類似物之載劑中以藉此形成溶液或懸浮液來製備。必要時，待投予之醫藥組合物亦可含有微量無毒助劑物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH緩衝劑及其類似物，例如乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯等。製備該等劑型之實際方法為已知的或將為熟習此項技術者顯而易見；例如，參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 第 15 版, 1975。

本發明之化合物可以各種方式衍生。如本文所用之化合

物之"衍生物"包括鹽(例如,醫藥學上可接受之鹽)、任何錯合物(例如,與諸如環糊精之化合物的包合錯合物或籠形物,或與諸如 Mn^{2+} 及 Zn^{2+} 之金屬離子的配位錯合物)、游離酸或鹼、多晶型化合物、溶劑合物(例如水合物)、前藥或脂質、偶合搭配物及保護基。舉例而言,"前藥"意謂活體內轉化為生物活性化合物之任何化合物。

本發明化合物之鹽較佳為生理學上耐受性良好且無毒。鹽之許多實例為熟習此項技術者所知。所有該等鹽均在本發明之範疇內且化合物之相關物包括鹽形式之該等化合物。

當化合物含有胺官能基時,此等化合物可(例如)藉由根據熟習此項技術者所熟知之方法與烷化劑反應而形成四級銨鹽。該等四級銨化合物在本發明之範疇內。

含有胺官能基之化合物亦可形成 N -氧化物。本文中含有胺官能基之化合物的相關物亦包括 N -氧化物。

當化合物含有數個胺官能基時,一個或一個以上氮原子可經氧化以形成 N -氧化物。 N -氧化物之特定實例為三級胺或含氮雜環之氮原子的 N -氧化物。

N -氧化物可藉由用諸如過氧化氫或過酸(例如過氧羧酸)之氧化劑處理相應胺來形成,例如參見*Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 第4版, Wiley Interscience, pages。更特定言之, N -氧化物可由L. W. Deady(*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514)之程序來製成,其中胺化合物與間氯過氧苯甲酸(MCPBA)(例如)在諸如二氯甲烷之情性溶

劑中反應。

當化合物含有對掌性中心時，諸如對映異構體、差向異構體及非對映異構體之所有個別光學形式以及該等化合物之外消旋混合物均在本發明之範疇內。

化合物可以多種不同幾何異構及互變異構形式存在，且化合物之相關物包括所有該等形式。為避免疑義，當化合物可以若干幾何異構或互變異構形式中之一者存在且僅特定描述或展示一者時，所有其他形式之化合物仍由本發明之範疇所涵蓋。

待投予化合物之量對於經治療患者而言將變化且將自約100奈克/公斤體重/日變化至100毫克/公斤體重/日，且較佳將為10皮克/公斤/日至10毫克/公斤/日。舉例而言，劑量可易於由熟習此項技術者自本揭示案及此項技術中之知識來確定。因此，熟習此項技術者可易於確定組合物中及在本發明之方法中待投予之化合物及可選添加劑、媒劑及/或載劑的量。

已顯示本發明之化合物抑制活體外 β 分泌酵素(包括BACE)活性。已顯示 β 分泌酵素之抑制劑適用於阻斷A β 肽之形成或聚集且因此具有治療與A β 肽含量升高及/或沈積相關之阿茲海默氏病及其他神經退化性疾病的有益作用。因此，咸信本發明之化合物可用於治療阿茲海默氏病及與癡呆相關之疾病。因而，預期本發明之化合物及其鹽在抵抗諸如阿茲海默氏病之年齡相關疾病以及諸如唐氏症候群及 β -澱粉樣血管病變之其他A β 相關病變方面具有活性。預

期本發明之化合物將最可能以單劑形式使用，但亦可與大範圍之認知缺乏增強劑組合使用。

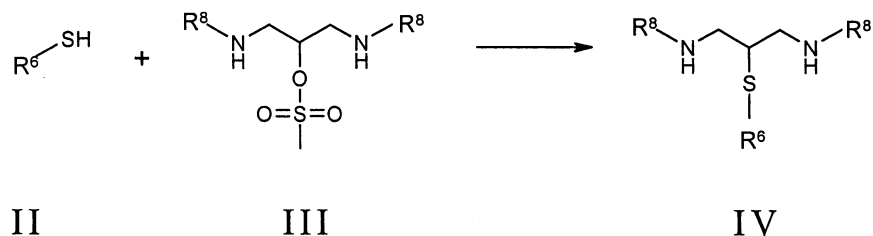
製備方法

本發明亦係關於用以製備游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物之方法。在該等方法之整個以下描述中，應瞭解，適當時，將以易於為熟習有機合成技術者所瞭解之方式將合適保護基添加至各種反應物及中間物中且隨後自其移除。例如，使用該等保護基之習知程序以及合適保護基之實例描述於T. W. Greene之*Protective Groups in Organic Synthesis*，P. G. M Wutz，第3版，Wiley-Interscience, New York, 1999中。應瞭解，微波可用於加熱反應混合物。

製備中間物

除非另有規定，否則其中A、B、C、D、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及R⁷均如上文所定義之方法包含：

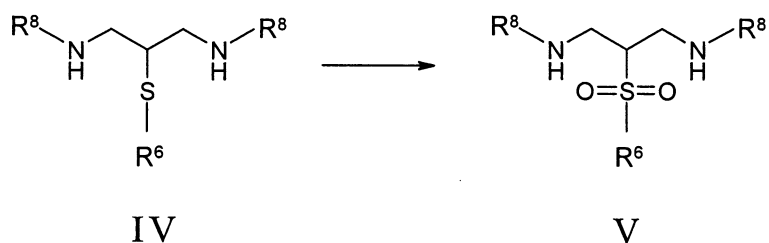
(i)使式II化合物與式III化合物反應以獲得式IV化合物，其中R⁸為氫或諸如第三丁氧羰基之合適保護基。



可藉由用適當硫醇鹽(tiolate)或適當硫醇連同諸如氫化鈉、三乙胺或氫氧化鈉之合適鹼一起處理式III化合物來進行反應。反應可在0°C與回流之間的溫度下在諸如乙醇、

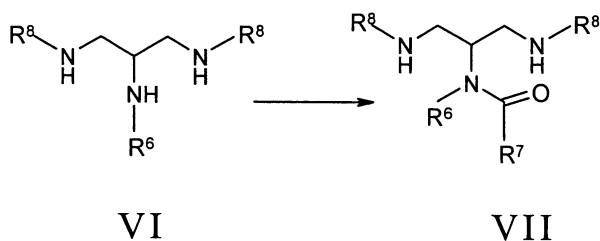
N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃之合適溶劑中進行。

(ii)使式IV化合物氧化以獲得式V化合物，其中R⁸係如上文(i)中所定義。



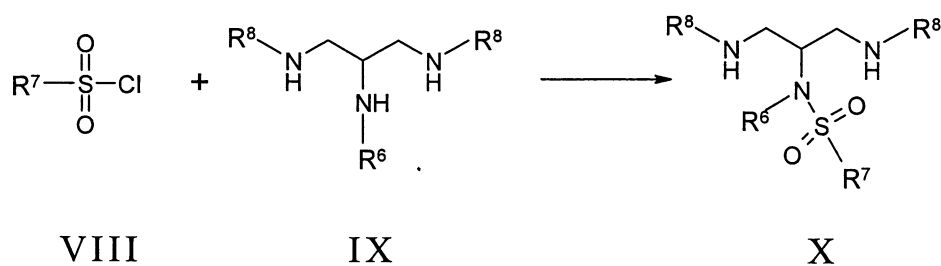
可藉由使用諸如3-氯過氧基苯甲酸或過氧化氫之適當氧化劑氧化來進行反應。反應可在0°C與回流之間的溫度下在諸如二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺或乙酸之合適溶劑中進行。

(iii)使式VI化合物反應以獲得式VII化合物，其中R⁸係如上文(i)中所定義。



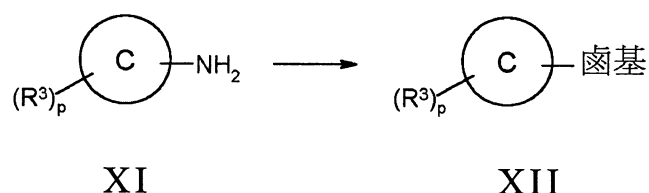
可在-20°C與回流之間的溫度下，在諸如乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯或甲苯之合適溶劑中，藉由用諸如酞(例如乙酸酞)或醯基氯化物(例如乙醯氯)之合適醯化試劑處理式VI化合物來進行反應。反應可有利地因鹼之存在而實現。合適之鹼可為吡啶、碳酸鉀或氫氧化鉀。

(iv)使式VIII化合物與式IX化合物反應以獲得式X化合物，其中R⁸係如上文(i)中所定義。



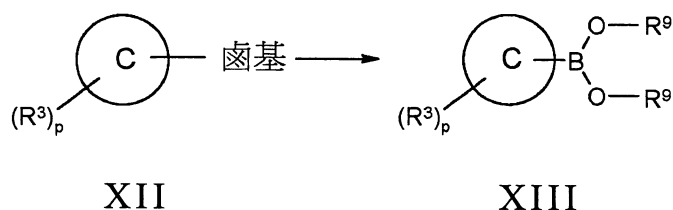
可藉由用諸如式 VIII 化合物之適當磺醯氯連同諸如三乙胺、吡啶或氫氧化鈉之合適鹼一起處理式 IX 化合物來進行反應。反應可在 -50°C 與回流之間的溫度下在諸如乙醚、四氫呋喃或二氯甲烷之合適溶劑中進行。

(v) 使式 XI 化合物重氮化以獲得式 XII 化合物，其中鹵基表示溴或氯。



可藉由用亞硝酸處理適當胺、接著用適當鹵化亞銅(諸如溴化銅(I)或氯化銅(I))或用銅及氫溴酸或氫氯酸處理所形成之重氮鹽來進行反應。反應可在 -20°C 與回流之間的溫度下在諸如水之合適溶劑中進行。

(vi) 使其中鹵基表示諸如溴或氯之鹵素的式 XII 化合物硼基化以獲得式 XIII 化合物，其中 R^9 表示氫、烷基、芳基或兩個 R^9 可形成環狀硼酸酯。



反應可由以下方式進行：

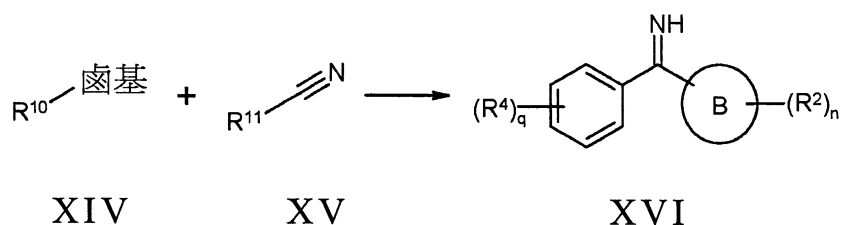
a) 烷基鋰(諸如丁基鋰)或鎂，及合適之硼化合物，諸如硼

酸三甲酯或硼酸三異丙酯。反應可在 -78°C 與 $+20^{\circ}\text{C}$ 之間的溫度範圍內，在諸如四氫呋喃、己烷或二氯甲烷之合適溶劑中進行；

或，

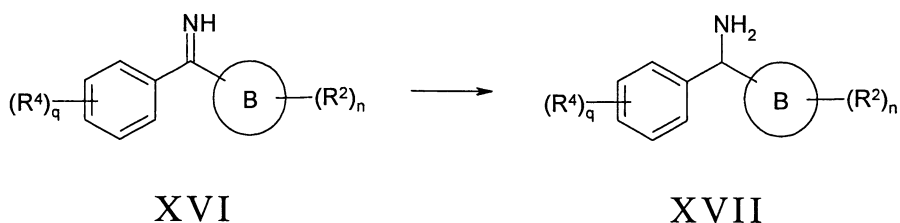
b) 在諸如參(二亞苄基丙酮二鈹)(0)、氯化[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]鈹(II)、肆三苯基磷鈹(0)、二苯基磷二茂鐵二氯化鈹或乙酸鈹之合適鈹催化劑存在下，在有或無諸如三環己基磷或2-(二環己基磷基)聯苯之合適配位體及諸如三級胺(諸如三乙胺或二異丙基乙胺)或乙酸鉀之合適鹼的情況下，可使用諸如4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧硼啉、雙兒茶酚基二硼或頻哪醇硼烷之合適硼物質。反應可在 20°C 與 $+160^{\circ}\text{C}$ 之間的溫度下在諸如二噁烷、甲苯、乙腈、水、乙醇或1,2-二甲氧基乙烷或其混合物之溶劑中進行。

(vii) 使其中鹵基表示鹵素(例如溴)、 R^{10} 為芳基或雜芳基之式XIV化合物與其中 R^{11} 為芳基或雜芳基之式XV化合物反應以獲得式XVI化合物。



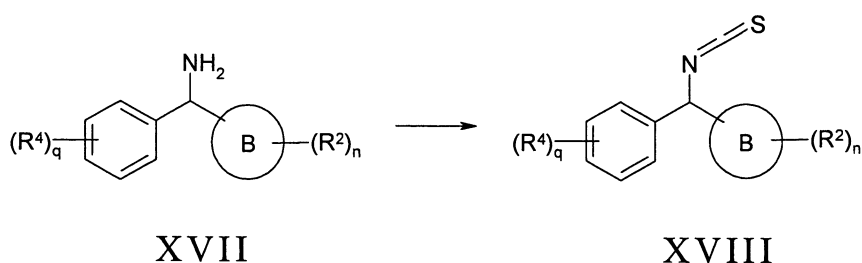
可藉由用烷基鋰(諸如丁基鋰)或鎂處理式XIV化合物，接著添加式XV化合物來進行反應。反應可在 -78°C 與回流之間的溫度下在諸如乙醚或四氫呋喃之合適溶劑中進行。

(viii) 使式XVI化合物反應以獲得式XVII化合物。



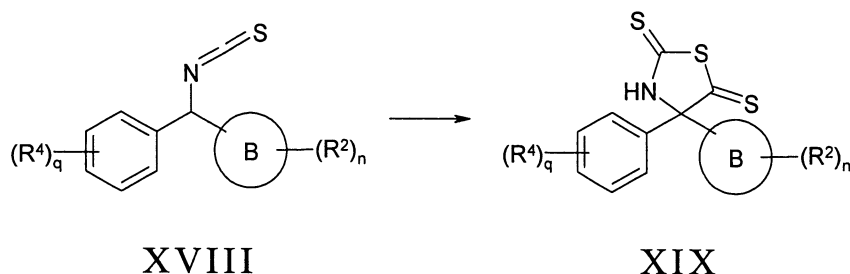
可藉由使用諸如硼氫化鈉、氰基硼氫化物或氫化鋰鋁之適當還原劑還原來進行反應。反應可在 -78°C 與回流之間的溫度下在諸如甲醇、乙醇、乙醚或四氫呋喃之合適溶劑中進行。

(ix)使式 XVII 化合物反應以獲得式 XVIII 化合物。



可藉由用諸如 *O,O*-二吡啶-2-基硫代碳酸酯或硫代碳醯氯之合適硫羰基轉移試劑處理式 XVII 化合物來進行反應。反應可在 -78°C 與回流之間的溫度下在諸如二氯甲烷或氯仿之合適溶劑中進行。

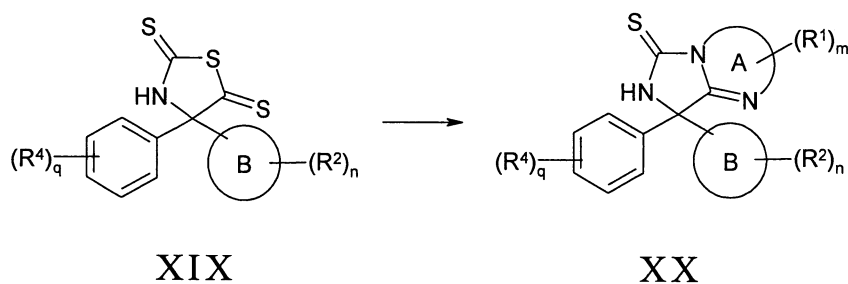
(x)使式 XVIII 化合物反應以獲得式 XIX 化合物。



可在 -78°C 與回流之間的溫度下，在諸如四氫呋喃或乙醚之合適溶劑中，藉由用諸如第三丁醇鉀之合適鹼處理諸如式 XVIII 化合物之適當異硫氰酸酯及二硫化碳來進行反

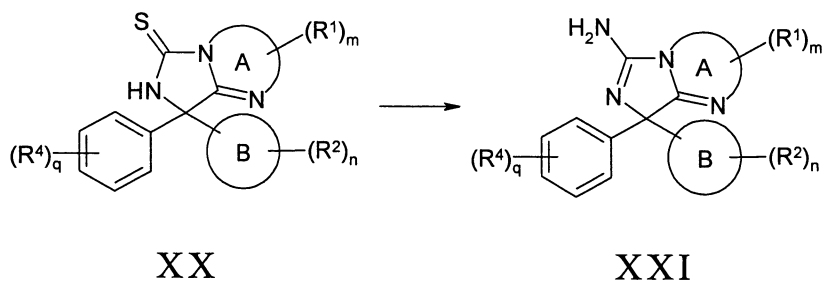
應。

(xi)使式XIX化合物反應以獲得式XX化合物。



可藉由用諸如 *Tetrahedron* 1994, 50(29), 8617及1995, 51(10), 2875中所述之二胺或諸如式V化合物、式VII化合物及式X化合物之二胺的適當二胺處理式XIX化合物來進行反應。反應可在0°C與回流之間的溫度下在諸如乙醇或甲醇之合適溶劑中進行。

(xii)使式XX化合物反應以獲得式XXI化合物。



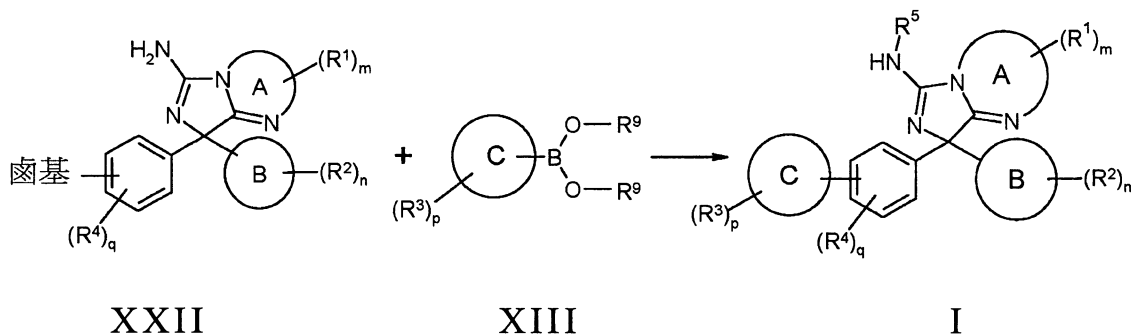
可藉由用諸如第三丁基過氫過氧及氨水之適當氧化劑處理諸如式XX化合物之適當硫酮來進行反應。反應可在0°C與回流之間的溫度下在諸如甲醇之合適溶劑中進行。

製備最終產物之方法

本發明之另一目的在於用於製備通式(I)化合物及其鹽之方法，其中除非另有規定，否則A、B、C、D、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及R⁷均如上文所定義。當需要獲得酸式鹽時，可在諸如四氫呋喃、乙醚、甲醇、乙醇、氯仿或二氯

甲烷或其混合物之合適溶劑中用諸如鹵化氫(諸如氯化氫)之酸處理游離鹼且反應可在 -30°C 與 $+50^{\circ}\text{C}$ 之間發生。

(a)使其中鹵基表示鹵素(諸如溴)之式XXII化合物反應以獲得式I化合物。



可藉由使諸如式XXII化合物之合適化合物與式XIII之適當芳基醯酸或酯偶合來進行反應，其中 R^9 表示氫、烷基、芳基或兩個 R^9 可形成環狀醯酸酯。可使用諸如氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)、肆(三苯基膦)鈹(0)、二苯基膦二茂鐵二氯化鈹、乙酸鈹(II)或雙(二亞苄基丙酮)鈹(0)之合適鈹催化劑連同或不連同諸如三苯基膦、三第三丁基膦或2-(二環己基膦基)聯苯之合適配位體，或使用諸如披鎳木炭或二氯化1,2-雙(二苯基膦基)乙烷鎳之鎳催化劑連同三苯基膦三偏磺酸鋅及三苯基膦三偏磺酸鈉來進行反應。諸如氟化鈹之合適鹼、諸如三乙胺之烷基胺或諸如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹或氫氧化鈉之鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物可用於反應中，該反應可在 $+20^{\circ}\text{C}$ 與 $+160^{\circ}\text{C}$ 之間的溫度範圍內在諸如甲苯、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、水、乙醇或 N,N -二甲基甲醯胺或其混合物之合適溶劑中進行。

通用方法

所用之起始物質可購自商業來源或可根據文獻程序來製備。

使用配備有具有Z梯度之4-核探頭之對於 ^1H 而言在400 MHz下操作的Bruker DPX400 NMR光譜儀或配備有具有Z梯度之3 mm流動注射SEI $^1\text{H}/\text{D}-^{13}\text{C}$ 探頭之對於 ^1H 而言在400 MHz下操作的Bruker av400 NMR光譜儀、使用用於注射樣品之BEST 215液體處理器在指定氘化溶劑中記錄 ^1H NMR光譜。化學位移可以ppm為單位給出。共振多重性對於單重峰、雙重峰、三重峰、四重峰、多重峰及寬峰而言分別表示為s、d、t、q、m及br。

在由Waters Alliance 2795 HPLC、Waters PDA 2996二極體陣列偵測器、Sedex 75 ELS偵測器及ZMD單一四極質譜儀組成之LC-MS系統上進行LC-MS分析。質譜儀配備有以陽離子或陰離子模式操作之電噴霧離子源(ES)。分別將毛細管電壓設定為3.2 kV且將錐孔電壓設定為30 V。質譜儀以0.7 s之掃描時間在 m/z 100-600之間掃描。二極體陣列偵測器自200 nm掃描至400 nm。將ELS偵測器之溫度調整至40°C且將壓力設定為1.9巴。對於分離而言，應用之線性梯度以100% A(A：於5%乙腈中之10 mM乙酸銨)起始且以100% B(B：乙腈)終止。待使用之管柱為以1.0 mL/min之流動速率運作之X-Terra MS C8，3.0 mm×50 mm，3.5 μm (Waters)。將管柱烘箱溫度設定為40°C，或

在由Waters Alliance 2795 HPLC、Waters PDA 2996二極

體陣列偵測器、Sedex 75 ELS偵測器及ZQ單一四極質譜儀組成之LC-MS系統上進行LC-MS分析。質譜儀配備有以陽離子或陰離子模式操作之電噴霧離子源(ES)。分別將毛細管電壓設定為3.2 kV且將錐孔電壓設定為30 V。質譜儀以0.3 s之掃描時間在 m/z 100-700之間掃描。二極體陣列偵測器自200 nm掃描至400 nm。將ELS偵測器之溫度調整至40°C且可將壓力設定為1.9巴。在以1 mL/min之流動速率運作之X-Terra MS C8, 3.0 mm×50 mm, 3.5 μm(Waters)上進行分離。應用之線性梯度以100% A(A: 於5%乙腈中之10 mM乙酸銨或於5%乙腈中之8 mM甲酸)起始, 以100% B(B: 乙腈)終止。將管柱烘箱溫度設定為40°C, 或

在由Waters Alliance 2795 HPLC、Waters PDA 2996二極體陣列偵測器、Sedex 85 ELS偵測器及ZQ單一四極質譜儀組成之LC-MS系統上進行LC-MS分析。質譜儀配備有以陽離子或陰離子模式操作之電噴霧離子源(ES)。分別將毛細管電壓設定為3.2 kV且將錐孔電壓設定為30 V。質譜儀以0.3 s之掃描時間在 m/z 100-700之間掃描。二極體陣列偵測器自200 nm掃描至400 nm。將ELS偵測器之溫度調整至40°C且將壓力設定為1.9巴。在以1 mL/min之流動速率運作之X-Terra MS C8, 3.0 mm×50 mm, 3.5 μm(Waters)上進行分離。應用之線性梯度以100% A(A: 於5%乙腈中之10 mM乙酸銨或於5%乙腈中之8 mM甲酸)起始, 以100% B(B: 乙腈)終止。將管柱烘箱溫度設定為40°C, 或

在由Waters樣品管理器2777C、Waters 1525 μ二元泵、

Waters 1500 管柱烘箱、Waters ZQ 單一四極質譜儀、Waters PDA2996 二極體陣列偵測器及 Sedex 85 ELS 偵測器組成之 LC-MS 上進行 LC-MS 分析。質譜儀配置有進一步配備有大氣壓光電離 (APPI) 裝置之大氣壓化學電離 (APCI) 離子源。質譜儀以陽性模式掃描，在 APCI 與 APPI 模式之間轉換。使用 0.3 s 之掃描時間將質量範圍設定為 m/z 120-800。將 APPI 反射極及 APCI 電暈分別設定為 0.86 kV 及 0.80 μ A。另外，去溶劑化溫度 (300°C)、去溶劑化氣體 (400 L/Hr) 及錐孔氣體 (5 L/Hr) 對於 APCI 與 APPI 模式而言均為恆定的。使用 Gemini 管柱 C18，3.0 mm \times 50 mm，3 μ m (Phenomenex) 進行分離且以 1 ml/min 之流動速率運作。使用之線性梯度以 100% A (A：於 5% 甲醇中之 10 mM 乙酸銨) 起始且以 100% B (甲醇) 終止。將管柱烘箱溫度設定為 40°C，或

在由 Waters 樣品管理器 2777C、Waters 1525 μ 二元泵、Waters 1500 管柱烘箱、Waters ZQ 單一四極質譜儀、Waters PDA2996 二極體陣列偵測器及 Sedex 85 ELS 偵測器組成之 LC-MS 上進行 LC-MS 分析。質譜儀配備有以陽離子或陰離子模式操作之電噴霧離子源 (ES)。質譜儀以 0.3 s 之掃描時間在 m/z 100-700 之間掃描。分別將毛細管電壓設定為 3.4 kV 且將錐孔電壓設定為 30 V。二極體陣列偵測器自 200 nm 掃描至 400 nm。將 ELS 偵測器之溫度調整至 40°C 且將壓力設定為 1.9 巴。對於分離而言，應用之線性梯度以 100% A (A：於 5% 乙腈中之 10 mM 乙酸銨或於 5% 乙腈中之 8

mM甲酸)起始，且以100% B(B：乙腈)終止。所用管柱為以1 ml/min之流動速率運作之Gemini C18，3.0 mm×50 mm，3 μm(Phenomenex)。將管柱烘箱溫度設定為40°C，或

在由Alliance 2690分離模組、Waters 2487 Dual 1吸光度偵測器(220 nm及254 nm)及Waters ZQ單一四極質譜儀組成之Waters LCMS上進行LC-MS分析。質譜儀配備有以陽離子或陰離子模式操作之電噴霧離子源(ESI)。毛細管電壓為3 kV且錐孔電壓為30 V。質譜儀以0.3 s或0.8 s之掃描時間在*m/z* 97-800之間掃描。在Chromolith Performance RP-18e(100×4.6 mm)上進行分離。在5分鐘內所應用之線性梯度以95% A(A：0.1%甲酸(水溶液))起始，以100% B(乙腈)終止。流動速率：2.0 mL/min。

GC-MS：在由Agilent Technologies供應之GC-MS系統(GC 6890，5973N MSD)上進行化合物鑑別。所用管柱為VF-5 MS、ID 0.25 mm×15 m、0.25 μm(Varian Inc.)。應用之線性溫度梯度以40°C(保持1 min)起始且以300°C(保持1 min)終止，25°C/分鐘。質譜儀配備有化學電離(CI)離子源且反應氣體為甲烷。質譜儀配備有電子碰撞(EI)離子源且將電子電壓設定為70 eV。質譜儀在*m/z* 50-500之間掃描且將掃描速度設定為3.25次掃描/秒，或在由Agilent Technologies供應之GC-MS系統(GC 6890，5973N MSD)上進行化合物鑑別。質譜儀配備有由SIM GmbH製造之直接進樣探針(DIP)界面。質譜儀配置有化學電離(CI)離子源且反應氣體為甲烷。質譜儀配備有電子碰撞(EI)離子源且將

電子電壓設定為70 eV。質譜儀在 m/z 50-500之間掃描且將掃描速度設定為3.25次掃描/秒。應用之線性溫度梯度以40°C(保持1 min)起始且以300°C(保持1 min)終止，25°C/分鐘。待使用之管柱為VF-5 MS、ID 0.25 mm×30 m、0.25 μm(Varian Inc.)。

製備型HPLC：在具有二極體陣列偵測器之Waters自動純化HPLC上進行製備型層析法。管柱：XTerra MS C8，19×300 mm，10 μm。MilliQ Water中之梯度為乙腈/5%乙腈中之0.1 M乙酸銨。流動速率：20 mL/min。或者，在具有配備有Waters Symmetry[®]管柱(C18，5 μm，100 mm×19 mm)之Shimadzu SPD-10A紫外光-可見光偵測器之半製備型Shimadzu LC-8A HPLC上達成純化。MilliQ Water中之梯度為乙腈/0.1%三氟乙酸。流動速率：10 mL/min。或者，使用另一管柱：Atlantis C18 19×100 mm，5 μm管柱。MilliQ Water中之梯度為乙腈/5%乙腈中之0.1 M乙酸銨。流動速率：15 mL/min。

在2450 MHz下產生連續照射之產生器或引發器或Smith合成器單模微波腔中進行微波加熱。

在Merck TLC板(矽膠60 F₂₅₄)上進行薄層層析法(TLC)且UV觀測到光點。在使用RediSep[™]正相急驟管柱或使用Merck 矽膠60(0.040-0.063 mm)之Combi Flash[®] Companion[™]上進行管柱層析。

使用來自Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs)，Toronto ON，Canada，www.acdlabs.com，

2005之軟體(ACD/Name, 9.0版)來命名化合物。

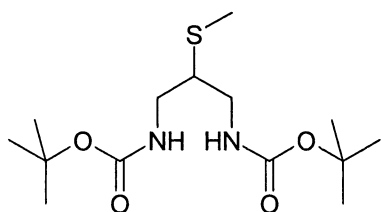
【實施方式】

實例

以下為本發明化合物之許多非限制性實例。

實例 1

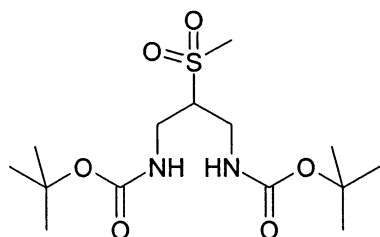
[2-(甲硫基)丙烷-1,3-二基]雙胺基甲酸二第三丁酯



將 2-[(第三丁氧羰基)胺基]-1-{[(第三丁氧羰基)胺基]甲基}甲烷磺酸乙酯(254 mg, 0.7 mmol, 描述於 Ramalingam, K. 等人 *Tetrahedron*, 1995, 51(10), 2875-2894 中)於 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液加熱至 40°C。接著一次性添加甲基硫醇鈉(97 mg, 1.38 mmol)且將所獲得之混合物在此溫度下攪拌 1 h。在冷卻至周圍溫度後,將混合物用二氯甲烷(50 mL)稀釋,用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、水洗滌,經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮以得到粗標題化合物 220 mg(100%產率)。MS (ES) m/z 321 [M+1]⁺。

實例 2

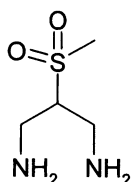
[2-(甲磺醯基)丙烷-1,3-二基]雙胺基甲酸二第三丁酯



將 [2-(甲硫基)丙烷-1,3-二基]雙胺基甲酸二第三丁酯 (220 mg, 0.68 mmol) 及 3-氯過氧基苯甲酸 (380 mg, 2.2 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液在 50°C 下加熱且攪拌 1 h。接著藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (10-15 mL) 使混合物中止且用甲苯 (50 mL) 萃取產物。將有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮以得到粗標題化合物 100 mg (41% 產率)。MS (ES) m/z 352 $[M+1]^+$ 。

實例 3

2-(甲磺醯基)丙烷-1,3-二胺雙(三氟乙酸酯)



將三氟乙酸 (5 mL) 添加至 [2-(甲磺醯基)丙烷-1,3-二基]雙胺基甲酸二第三丁酯 (100 mg, 0.28 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中。將所獲得之混合物攪拌 30 min 且接著在真空中濃縮且與乙醇 (5-10 mL) 共蒸發兩次以得到 107 mg (100% 產率) 標題化合物。MS (ES) m/z 153 $[M+1]^+$ 。

實例 4

N-[2-胺基-1-(胺基甲基)乙基]乙醯胺雙(三氟乙酸酯)

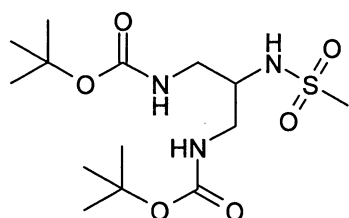


在 0°C 下將 (2-胺基丙烷-1,3-二基)雙胺基甲酸二第三丁酯 (78 mg, 0.27 mmol, 描述於 Ramalingam, K. 等人 *Tetrahedron*, 1995, 51(10), 2875-2894 中) 溶解於吡啶 (1 mL)

中且添加乙酸酐(38 μL , 0.40 mmol)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2 h後，在真空中蒸發溶劑。藉由添加於二氯甲烷(1.5 mL)中之三氟乙酸(1.5 mL)達成第三丁氧羰基之脫保護，且將混合物在周圍溫度下攪拌30 min。在真空中蒸發得到100 mg(定量產率)無需進一步純化而使用之標題化合物：MS (AP) m/z 132 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例 5

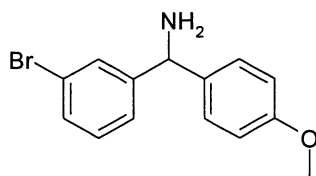
{2-[(甲磺醯基)胺基]丙烷-1,3-二基}雙胺基甲酸二第三丁酯



將(2-胺基丙烷-1,3-二基)雙胺基甲酸二第三丁酯(100 mg, 0.34 mmol, 描述於Ramalingam, K.等人*Tetrahedron*, 1995, 51(10), 2875-2894中)溶解於四氫呋喃(2 mL)及三乙胺(71 μL , 0.51 mmol)中。在0 $^{\circ}\text{C}$ 下添加甲磺醯氯(31 μL , 0.40 mmol)且在25 $^{\circ}\text{C}$ 下繼續攪拌2 h。添加水及乙酸乙酯且將有機相收集，經硫酸鈉乾燥且在真空中蒸發溶劑得到120 mg(定量產率)標題化合物：MS (AP) m/z 368 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例 6

1-(3-溴苯基)-1-(4-甲氧基苯基)甲烷胺

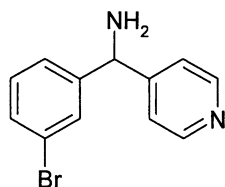


在50 $^{\circ}\text{C}$ 下將於無水四氫呋喃(25 mL)中之4-溴苯甲醚(5.3

g, 28.4 mmol)逐滴添加至鎂(0.69 g, 28.4 mmol)及碘化物晶體於無水四氫呋喃(25 mL)中之混合物中。將混合物攪拌5 h且接著冷卻至室溫。經30 min逐滴添加於無水四氫呋喃(30 mL)中之3-溴苯甲腈(3.5 g, 19 mmol)且將混合物在60°C下加熱16 h。將混合物冷卻至室溫且添加無水甲醇(25 mL)且將反應混合物再攪拌45 min。將混合物冷卻至0°C且經15 min分批添加硼氫化鈉(1.4 g, 38 mmol)，接著使混合物達到室溫且攪拌4 h。添加飽和氯化銨水溶液且在真空中移除大部分有機溶劑。用二氯甲烷萃取殘餘物。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。由管柱層析法、使用於正庚烷中10-35%之乙酸乙酯作為溶離劑來純化，得到4.5 g(81%產率)標題化合物： ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.59-7.57 (m, 1 H), 7.37-7.33 (m, 2 H), 7.30-7.26 (m, 2 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 5.03 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.31 (br s, 2 H)；MS m/z (CI) 291, 293 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例 7

1-(3-溴苯基)-1-吡啶-4-基甲烷胺

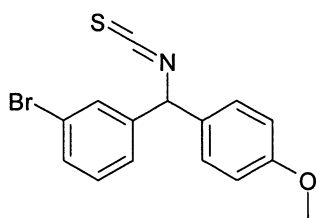


在氫氣氣氛下，將丁基鋰(於己烷中之2.5 M，10.20 mL，25.40 mmol)添加至1,3-二溴-苯(6 g, 25.40 mmol)於無水乙醚(60 mL)中之冷卻(-78°C)溶液中。將所獲得之混合物在-78°C下攪拌1 h。添加於無水乙醚(45 mL)中之4-氨基

吡啶 (2.64 g, 25.40 mmol) 且在 -78°C 下繼續攪拌 20 min。使反應混合物達到周圍溫度且添加無水甲醇 (30 mL) 且將所得混合物再攪拌 45 min。將溶液冷卻至 0°C ，添加硼氫化鈉 (1.3 g, 34.0 mmol) 且將反應在周圍溫度下攪拌隔夜。小心添加飽和氯化銨水溶液 (40 mL) 且濃縮混合物。將水相用二氯甲烷 (40 mL) 萃取兩次，將有機層經硫酸鈉乾燥、在真空中濃縮，且由管柱層析法、使用氯仿: 甲醇 0-10% 梯度作為溶離劑來純化產物以得到 4.22 g (63% 產率) 標題化合物： ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.56 (dd, $J=4.55, 1.52$ Hz, 2 H), 7.54 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H), 7.40 (dt, $J=7.83, 1.52$ Hz, 1 H), 7.33-7.24 (m, 3 H), 7.20 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 1.78 (br s, 2 H); MS (ES) m/z 264, 266 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例 8

1-溴-3-[異硫氰基(4-甲氧基苯基)甲基]苯

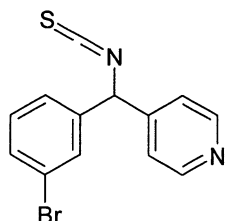


在 0°C 下將硫代碳醯氯 (1.3 mL, 17 mmol) 分批添加至 1-(3-溴苯基)-1-(4-甲氧基苯基)甲烷胺 (4.5 g, 15.4 mmol) 於二氯甲烷 (70 mL) 及飽和碳酸氫鈉水溶液 (40 mL) 中之攪拌溶液中且將混合物在 0°C 下攪拌 2 h。收集有機物且用二氯甲烷萃取水相。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到 5.02 g (98% 產率) 標題化合物： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57-7.52 (m, 2 H), 7.41-

7.37 (m, 2 H), 7.34-7.30 (m, 2 H), 6.99-6.95 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H)。

實例 9

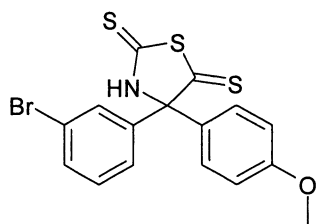
4-[(3-溴苯基)(異硫氰基)甲基]吡啶



將 *O,O*-二吡啶-2-基硫代碳酸酯 (183 mg, 0.79 mmol) 一次性添加至 1-(3-溴苯基)-1-吡啶-4-基甲烷胺 (100 mg, 0.38 mmol) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌 30 min 且接著用二氯甲烷 (15 mL) 稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮以得到 0.100 g (86% 產率) 粗產物：MS (ES) m/z 305, 307 $[M+1]^+$ 。

實例 10

4-(3-溴苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮

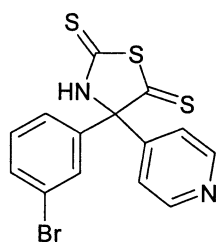


在 -78°C 下將於無水四氫呋喃 (30 mL) 中之 1-溴-3-[異硫氰基(4-甲氧基苯基)甲基]苯 (8.7 g, 26 mmol) 及二硫化碳 (3.1 mL, 52 mmol) 逐滴添加至第三丁醇鉀 (4.2 g, 37 mmol) 於無水四氫呋喃 (80 mL) 中之攪拌混合物中。添加後，使混合物達到室溫隔夜。添加水、鹽水及乙酸乙酯且收集有機

相。用乙酸乙酯萃取水相且將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發以得到10.5 g(98%產率)標題產物：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.48-7.43 (m, 1 H), 7.41-7.39 (m, 1 H), 7.31-7.24 (m, 2 H), 7.22-7.18 (m, 2 H), 6.89-6.85 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H)。

實例 11

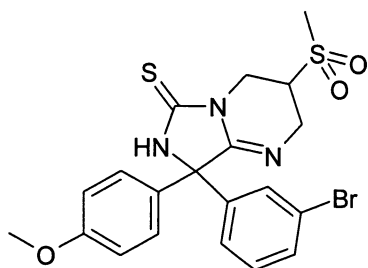
4-(3-溴-苯基)-4-吡啶-4-基-噻唑烷-2,5-二硫酮



如實例 10 所述以 85% 產率以 4-[(3-溴苯基)(異硫氰基)甲基]吡啶起始來製備標題化合物。由管柱層析法、使用氯仿:甲醇 0-10% 梯度作為溶離劑來純化粗產物：MS (ES) *m/z* 382, 383 [M+1]⁺。

實例 12

8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6(2H)-硫酮

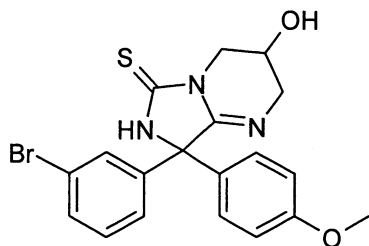


將 2-(甲磺醯基)丙烷-1,3-二胺雙(三氟乙酸酯)(107 mg, 0.28 mmol)、4-(3-溴苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-

2,5-二硫酮(253 mg, 0.57 mmol)及三乙胺(0.4 mL, 2.87 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物在70°C下攪拌隔夜。將混合物冷卻至周圍溫度且在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯:水(3:1, 40 mL)中。將有機層分離, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且濃縮。由管柱層析法使用於庚烷中之乙酸乙酯(0-80%)之溶離劑純化得到120 mg(85%)標題化合物。MS (ES) m/z 495 $[M+1]^+$ 。

實例 13

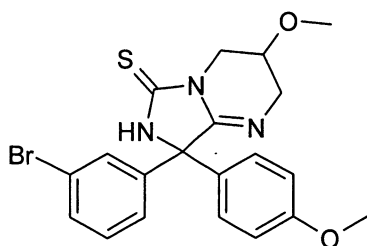
8-(3-溴苯基)-3-羥基-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6(2*H*)-硫酮



將4-(3-溴苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮(82 mg, 0.20 mmol)、1,3-二氨基丙-2-醇(54 mg, 0.60 mmol)及三乙胺(139 μ L, 1 mmol)於乙醇(2 mL)中加熱至70°C歷時1 h。在真空中濃縮混合物且將殘餘物用乙酸乙酯稀釋且用碳酸鈉水溶液、鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。由管柱層析法使用於庚烷中之乙酸乙酯(0-100%)之溶離劑純化粗產物以得到83 mg(96%產率): MS (AP) m/z 433 $[M+1]^+$ 。

實例 14

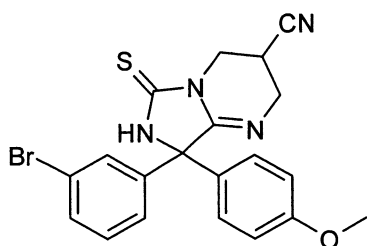
8-(3-溴苯基)-3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑

并 [1,5-*a*] 嘧啶-6(2*H*)-硫酮

將 4-(3-溴苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮 (200 mg, 0.48 mmol)、2-甲氧基丙烷-1,3-二胺 (92 mg, 0.88 mmol, 描述於 Ramalingam, K. 等人 *Tetrahedron*, 1995, 51(10), 2875-2894 中) 及三乙胺 (0.36 mL, 2.6 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中加熱至 70°C 歷時 12 h。在真空中濃縮混合物且將殘餘物用乙酸乙酯稀釋且用碳酸鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。粗產物無需進一步純化而使用：MS (ES) m/z 446, 448 $[M+1]^+$ 。

實例 15

8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并 [1,5-*a*] 嘧啶-3-甲腈

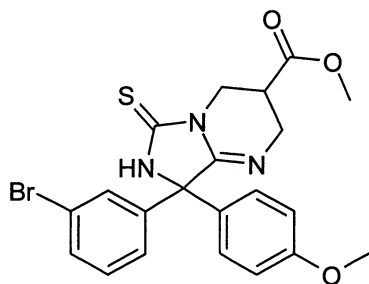


將 4-(3-溴苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮 (41 mg, 0.10 mmol)、3-胺基-2-(胺基甲基)丙腈 (10 mg, 0.10 mmol, 描述於 Ramalingam, K. 等人 *Tetrahedron*, 1995, 51(10), 2875-2894 中) 及三乙胺 (139 μ L, 1.0 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中加熱至 70°C 歷時 2 天。在真空中濃縮混合物且將殘

餘物用乙酸乙酯稀釋且用碳酸鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。粗產物無需進一步純化而使用：MS (AP) m/z 442 $[M+1]^+$ 。

實例 16

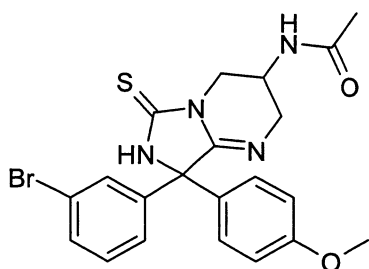
8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯



將 4-(3-溴苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮 (100 mg, 0.24 mmol)、3-胺基-2-(胺基甲基)丙酸甲酯 (32 mg, 0.24 mmol，描述於 Nanjappan, P. 等人 *Tetrahedron*, 1994, 50(29), 8617-8632 中) 及三乙胺 (139 μ L, 1 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中加熱至 70°C 歷時 12 h。在真空中濃縮混合物且由管柱層析法使用於庚烷中之乙酸乙酯 (0-100%) 之溶離劑純化殘餘物以得到 45 mg (39% 產率)：MS (AP) m/z 475 $[M+1]^+$ 。

實例 17

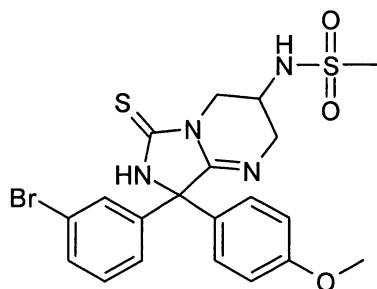
N-[8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]乙醯胺



如實例 16 所述以 47% 產率以 *N*-[2-胺基-1-(胺基甲基)乙基]乙醯胺雙(三氟乙酸酯)起始來製備標題化合物：MS (AP) m/z 472, 474 $[M+1]^+$ 。

實例 18

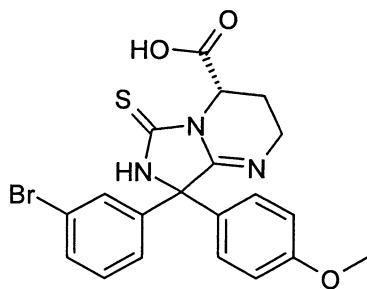
N-[8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基]甲烷磺醯胺



藉由將於二氯甲烷(1.5 mL)中之三氟乙酸(1.5 mL)添加至 {2-[(甲磺醯基)胺基]丙烷-1,3-二基} 雙胺基甲酸二第三丁酯(122 mg, 0.33 mmol)中來達成第三丁氧羰基脫保護，且將混合物在室溫下攪拌 30 min。在真空中蒸發後，藉由添加 4-(3-溴苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮(136 mg, 0.33 mmol)、三乙胺(0.18 mL, 1.32 mmol)及乙醇(5 mL)來進行環化。將反應混合物加熱至 70°C 歷時 12 h。在真空中濃縮混合物且將殘餘物用乙酸乙酯稀釋且用碳酸鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。粗產物(160 mg)無需進一步純化而使用：MS (AP) m/z 508, 510 $[M+1]^+$ 。

實例 19

(4*S*)-8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-甲酸

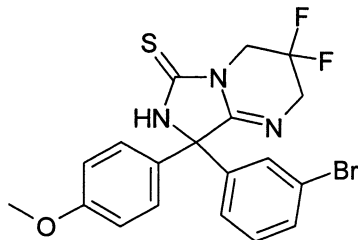


將 4-(3-溴苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮 (0.94 mg, 0.23 mmol)、(2*S*)-2-胺基-4-[(第三丁氧羰基)胺基]丁酸 (50 mg, 0.23 mmol) 及三乙胺 (32 μ L, 0.23 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中加熱至 70°C 歷時 12 h。在真空中濃縮溶劑。

藉由添加於二氯甲烷中之三氟乙酸 (1:1, 3 mL) 達成第三丁氧羰基脫保護，且將混合物在室溫下攪拌 2 h。在真空中蒸發後，添加乙醇 (5 mL) 且將混合物加熱至 70°C 歷時 12 h。在真空中濃縮混合物且將殘餘物用乙酸乙酯稀釋且用碳酸鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。粗產物無需進一步純化而使用：MS (AP) m/z 459, 461 $[M+1]^+$ 。

實例 20

8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并 [1,5-*a*] 嘧啶-6(2*H*)-硫酮

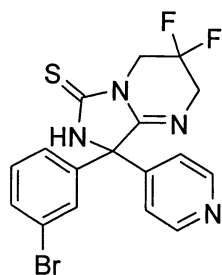


將 4-(3-溴苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-2,5-二硫酮 (2 g, 5 mmol)、2,2-二氟丙烷-1,3-二胺 (0.79 g, 7.2

mmol，描述於 Nanjappan, P. 等人 *Tetrahedron*, 1994, 50(29), 8617-8632 中)及三乙胺(3.5 mL, 25 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液在 70°C 下加熱且攪拌隔夜。接著將混合物冷卻至周圍溫度，濃縮且再溶解於乙酸乙酯:水混合物(3:1, 200 mL)中。接著將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。以管柱層析法使用於正庚烷中 0-100% 之乙酸乙酯之梯度作為溶離劑來純化產物以得到標題化合物 1.13 g(50% 產率): MS (ES) m/z 453 $[M+1]^+$ 。

實例 21

8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-吡啶-4-基-3,4,7,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6(2H)-硫酮

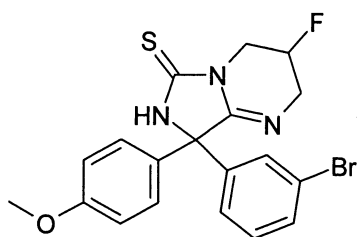


將 4-(3-溴-苯基)-4-吡啶-4-基-噻唑烷-2,5-二硫酮(1.76 g, 4.61 mmol)及粗 2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽(4.75 g, 6.84 mmol，描述於 Nanjappan, P. 等人 *Tetrahedron*, 1994, 50(29), 8617-8632 中)分散於乙醇(55 mL)中。一次性添加三乙胺(15.5 mL)。將反應混合物用油浴加熱至 70°C 且攪拌 16 h，使其冷卻至室溫且蒸發溶劑。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯(300 mL)及水(100 mL)中，且使各相分離。用水(100 mL)洗滌有機相。用 100 mL 乙酸乙酯萃取經合併之水層，將有機部分合併，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中蒸

發。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，在真空中蒸發至 25 g 二氧化矽上且接著由具有庚烷中之乙酸乙酯(0-33%)溶離劑的管柱層析法純化。在真空中濃縮純溶離份以得到 1.43 g(73%產率)標題化合物。MS (ES) m/z 423, 425 $[M+1]^+$ 。

實例 22

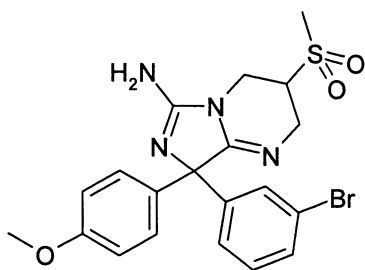
8-(3-溴苯基)-3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并 [1,5-*a*]嘧啶-6(2*H*)-硫酮



如實例 20 所述以 60% 產率以 2-氟丙烷-1,3-二胺(描述於 Nanjappan, P. 等人 *Tetrahedron*, 1994, 50(29), 8617-8632 中) 起始來製備標題化合物：MS (ES) m/z 436 $[M+1]^+$ 。

實例 23

8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并 [1,5-*a*]嘧啶-6-胺

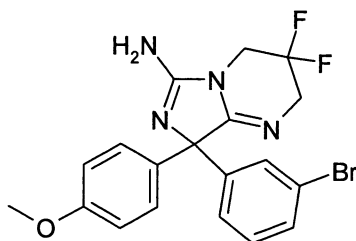


將第三丁基過氫過氧水溶液(70%，0.5 mL，3.6 mmol) 添加至 8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并 [1,5-*a*]嘧啶-6(2*H*)-硫酮(120 mg, 0.24 mmol)及氨水(30%，0.97 mL)於甲醇(3 mL)中之溶液中。

將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。接著濃縮混合物，且將殘餘物再溶解於二氯甲烷(20 mL)中，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。由管柱層析法、使用具有甲醇中之0.05%氨(7 N)及0-10%甲醇之二氯甲烷作為溶離劑來純化得到72 mg(62%產率)標題化合物。MS (ES) m/z 478 $[M+1]^+$ 。

實例 24

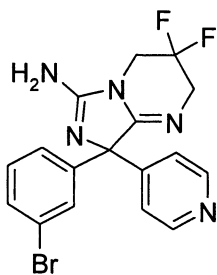
8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺



如實例 23 所述以 90% 產率以 8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6(2*H*)-硫酮起始來製備標題化合物：MS (ES) m/z 436 $[M+1]^+$ 。

實例 25

8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺

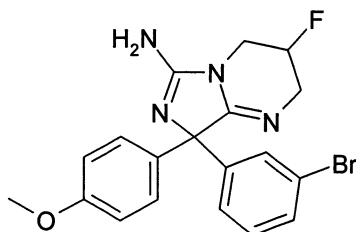


將第三丁基過氫過氧水溶液(70%，5 mL)添加至8-(3-溴

苯基)-3,3-二氟-8-吡啶-4-基-3,4,7,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6(2*H*)-硫酮(1.41 g, 3.33 mmol)、甲醇(20 mL)及氨水(25%, 10 mL)之混合物中。將反應在室溫下攪拌21 h, 接著在真空中蒸發。將殘餘物再溶解於二氯甲烷(50 mL)中, 用鹽水(50 mL)洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中蒸發。由管柱層析法使用二氯甲烷/甲醇/於甲醇中之6 M氨(2000:0:1至2000:400:1)之梯度來純化粗產物。在真空中濃縮純溶離份以得到0.41 g(30%產率)標題化合物。MS (ES) m/z 406, 408 $[M+1]^+$ 。

實例 26

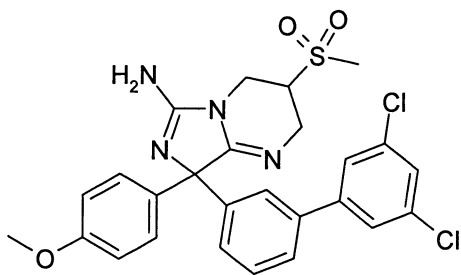
8-(3-溴苯基)-3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺



如實例 23 所述以 89% 產率以 8-(3-溴苯基)-3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6(2*H*)-硫酮起始來製備標題化合物: MS (ES) m/z 418 $[M+1]^+$ 。

實例 27

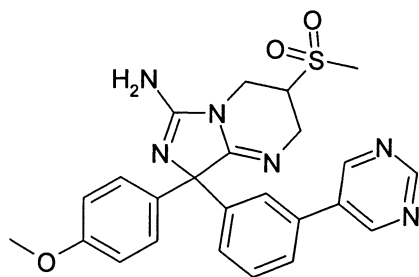
8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺 2.0 乙酸鹽



將 8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺 (36 mg, 75 μmol)、(3,5-二氯苯基)醯酸 (19 mg, 98 μmol)、氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物 (7 mg, 7.5 μmol)及碳酸鈉 (74 mg, 226 μmol)於 1,2-二甲氧基乙烷:水:乙醇(6:3:1, 3 mL)中之混合物在 130°C 下於微波中加熱 15 min。當冷卻至周圍溫度時，將混合物用水 (3 mL)稀釋且用二氯甲烷 (20 mL)萃取。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮且由製備型 HPLC 純化產物以得到呈兩種非對映異構體之 1:1 混合物形式的標題化合物 (25 mg, 61% 產率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.95-7.87 (m, 1 H), 7.86-7.79 (m, 1 H), 7.63-7.53 (m, 10 H), 7.48-7.34 (m, 6 H), 6.94-6.74 (m, 4 H), 5.10-4.88 (m, 2 H), 3.80 (q, $J=9.50$ Hz, 2 H), 3.70 (s, 6 H), 3.69-3.61 (m, 2 H), 3.56-3.36 (m, 4 H), 3.07 (s, 6 H), 1.90 (s, 6 H); MS (ES) m/z 544 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例 28

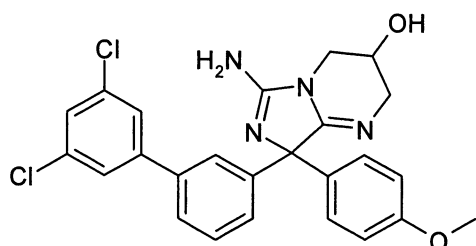
8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺 2.0 乙酸鹽



如實例 27 所述以兩種非對映異構體之 1:1 混合物形式以嘧啶-5-基酰胺起始來合成標題化合物： ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.19 (br s, 2 H), 9.02 (s, 2 H), 9.00 (s, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.67-7.57 (m, 4 H), 7.51-7.41 (m, 6 H), 6.89-6.77 (m, 4 H), 5.09-4.94 (m, 2 H), 3.87-3.75 (m, 2 H), 3.70 (d, 6 H), 3.68-3.60 (m, 2 H), 3.57-3.35 (m, 4 H), 3.07 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.88 (s, 7 H); MS (ES) m/z 477 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例 29

6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-醇

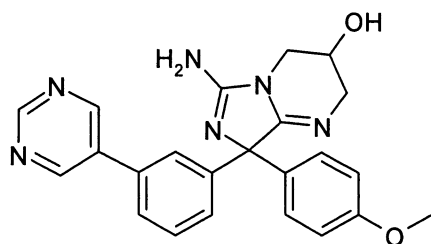


將 8-(3-溴苯基)-3-羥基-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6(2*H*)-硫酮 (86 mg, 0.20 mmol) 溶解於甲醇:氨水 (25%, 2:1, 6 mL) 及第三丁基過氫過氧水溶液 (70%, 0.55 mL, 4.0 mmol) 中。將反應在 40°C 下加熱 12 h。添加水及乙酸乙酯，且將有機相收集，經硫酸鈉乾燥且在真空中蒸發溶劑。

添加 1,2-二甲氧基乙烷:水 (2:1, 3 mL)、(3,5-二氯苯基) 醯酸 (76 mg, 0.40 mmol) 及碳酸鉀 (83 mg, 0.60 mmol)。使氮氣鼓泡通過溶液歷時 5 min, 添加氯化 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 鈦(II) 二氯甲烷加合物 (29 mg, 0.04 mmol) 且將瓶密封。將反應在 130°C 下於微波烘箱中加熱 15 min。添加水及乙酸乙酯且將有機相收集、經硫酸鈉乾燥, 且在真空中蒸發溶劑, 接著由製備型 HPLC 純化得到 17 mg (15% 產率) 呈非對映異構體之 1:1 混合物形式之標題產物: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.73-7.61 (m, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.53-7.46 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.36-7.29 (m, 2 H), 6.97-6.90 (m, 2 H), 4.27 (m, 1 H), 3.87-3.73 (m, 2 H), 3.80, 3.79 (2s, 3 H), 3.72-3.65 (m, 1 H), 3.59-3.51 (m, 1 H); MS (AP) m/z 481 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例 30

6-氨基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并 [1,5-*a*] 嘧啶-3-醇



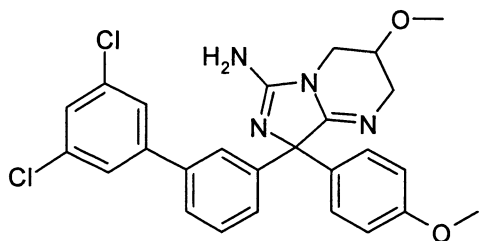
將 8-(3-溴苯基)-3-羥基-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并 [1,5-*a*] 嘧啶-6(2*H*)-硫酮 (86 mg, 0.20 mmol) 溶解於甲醇: 氨水 (25%, 2:1, 6 mL) 及第三丁基過氫過氧水溶液 (70%, 0.55 mL, 4.0 mmol) 中。將反應在 40°C 下加熱 12

h。添加水及乙酸乙酯，且將有機相收集，經硫酸鈉乾燥且在真空中蒸發溶劑。

添加無水二噁烷 (3 mL)、嘧啶-5-基酰胺 (49 mg, 0.40 mmol) 及碳酸鉀 (83 mg, 0.60 mmol)。使氮氣鼓泡通過溶液歷時 5 min，添加氯化 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 鈦(II) 二氯甲烷加合物 (29 mg, 0.04 mmol) 且將瓶密封。將反應在 100°C 下加熱 5 天。添加水及乙酸乙酯且將有機相收集、經硫酸鈉乾燥，且在真空中蒸發溶劑，接著由製備型 HPLC 純化得到 2 mg (2% 產率) 呈非對映異構體之 2:1 混合物形式之標題產物：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.13, 9.12 (2s, 1 H), 9.05, 9.04 (2s, 2 H), 7.82, 7.75-7.69 (2m, 2 H), 7.60-7.50, 7.45 (2m, 2 H), 7.36-7.29 (m, 2 H), 6.95-6.88 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 3.82-3.77 (m, 1 H), 3.80, 3.78 (2s, 3 H), 3.73 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.51 (m, 1 H); MS (ES) *m/z* 415 [M+1]⁺。

實例 31

8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺

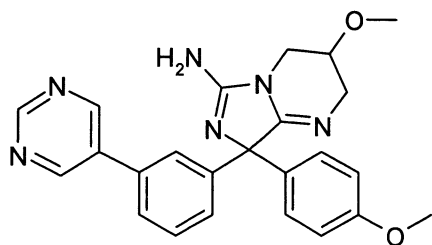


如實例 30 所述以 1% 產率以 8-(3-溴苯基)-3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6(2*H*)-硫酮及 (3,5-二氯苯基) 酰胺起始來製備標題化合物。將反應混合

物在 100°C 下加熱 12 h 以得到呈非對映異構體之 3:2 混合物形式之產物：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.65-7.55 (m, 4 H), 7.52-7.42 (m, 3 H), 7.36-7.21 (m, 2 H), 4.01 (m, 1 H), 3.87 (m, 2 H), 3.80, 3.79 (2s, 3 H), 3.71 (m, 1 H), 3.49-3.43 (m, 1 H), 3.47, 3.46 (2s, 3 H)；MS (ES) *m/z* 496 [M+1]⁺。

實例 32

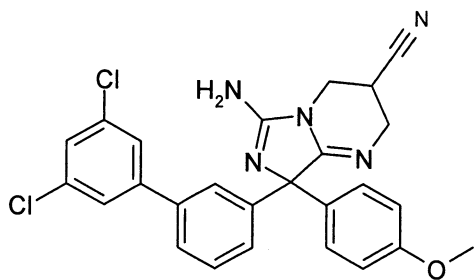
3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘓啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘓啶-6-胺



如實例 30 所述以 15% 產率以 8-(3-溴苯基)-3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-3,4,7,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘓啶-6(2*H*)-硫酮起始來製備標題化合物。將反應混合物在 100°C 下加熱 2 天以得到呈非對映異構體之 3:2 混合物形式之產物：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.14, 9.13 (2s, 1 H), 9.06, 9.05 (2s, 2 H), 7.75 (m, 2 H), 7.62-7.53 (m, 2 H), 7.43 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.94-3.86 (m, 2 H), 3.80, 3.79 (2s, 3 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.57-3.48 (m, 1 H), 3.46, 3.43 (2s, 3 H)。MS (ES) *m/z* 429 [M+1]⁺。

實例 33

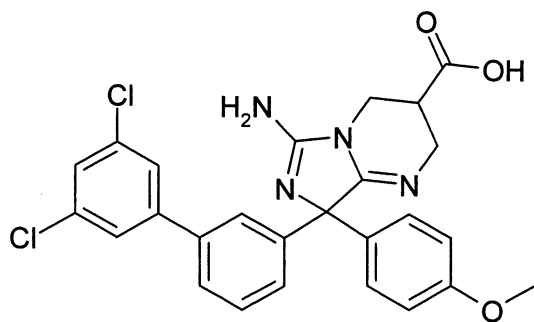
6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘓啶-3-甲脞



如實例 30 所述以 26% 產率以 8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞及(3,5-二氯苯基)醯酸起始來製備標題化合物。將反應混合物在 100°C 下加熱 2 天以得到呈非對映異構體之未知混合物形式之產物：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.73 (m, 1 H), 7.68-7.48 (m, 5 H), 7.46-7.34 (m, 2 H), 6.95 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.73 (s, 2 H), 4.13 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.74 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 2.98 (m, 2 H)；MS (AP) *m/z* 491 [M+1]⁺。

實例 34

6-氨基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

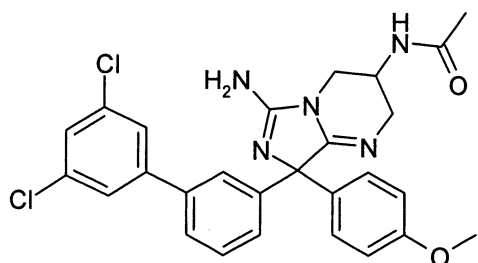


如實例 29 所述以 6% 產率以 8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯起始來製備標題化合物。將反應混合物在 80°C 下加熱 2 天以得到呈非對映異構體之 1:1 混合物形式之產物：¹H

NMR (DMSO- d_6) δ 7.68-7.59 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.54-7.45 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 3.97-3.84 (m, 2 H), 3.83-3.68 (m, 2 H), 3.80, 3.78 (2s, 3 H), 2.88 (m, 1 H); MS (ES) m/z 510 $[M+1]^+$ 。

實例 35

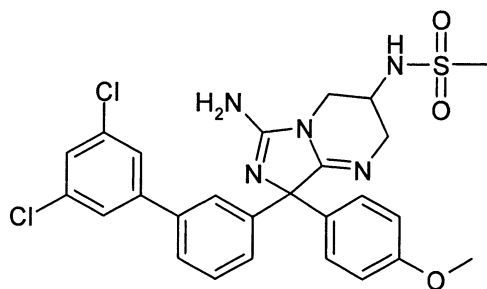
N-[6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基]乙醯胺



如實例 29 所述以 10% 產率以 *N*-[8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基]乙醯胺起始來製備標題化合物。將反應混合物在 80°C 下加熱 12 h 以得到呈非對映異構體之 1:1 混合物形式之產物：¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.66 (m, 1 H), 7.64-7.60 (m, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.54-7.50 (m, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 6.94 (m, 2 H), 4.18 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.80, 3.79 (2s, 3 H), 3.78-3.60 (m, 3 H), 1.96, 1.89 (2s, 3 H); MS (ES) m/z 522, 524 $[M+1]^+$ 。

實例 36

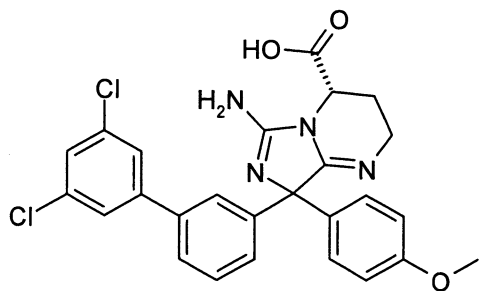
N-[6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基]甲烷磺醯胺



如實例 29 所述以 5% 產率以 *N*-[8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基] 甲烷磺醯胺及 (3,5-二氯苯基) 醯酸起始來製備標題化合物以得到呈非對映異構體之 7:3 混合物形式之產物：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.67-7.47 (m, 6 H), 7.42 (m, 1 H), 7.34-7.28 (m, 2 H), 6.94 (m, 2 H), 4.04-3.85 (m, 2 H), 3.82-3.69 (m, 2 H), 3.80, 3.79 (2s, 3 H), 3.55 (m, 1 H), 3.01, 2.98 (2s, 3 H); MS (ES) *m/z* 558, 560 [M+1]⁺。

實例 37

(4*S*)-6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-甲酸

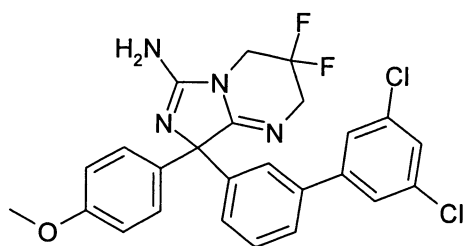


如實例 29 所述以 8% 產率以 (4*S*)-8-(3-溴苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-6-硫酮基-2,3,4,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-甲酸起始來製備標題化合物。將反應混合物在 80°C 下加熱 3 天以得到呈非對映異構體之 1:1 混合物形式之產物：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.74, 7.69 (2m, 1 H), 7.62-7.50 (m, 5

H), 7.48-7.43 (m, 1 H), 7.41-7.36 (m, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 3.81, 3.76 (2s, 3 H), 3.66 (m, 1 H), 3.49-3.35 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 1.99-1.82 (m, 1 H)。MS (ES) m/z 510 $[M+1]^+$ 。

實例 38

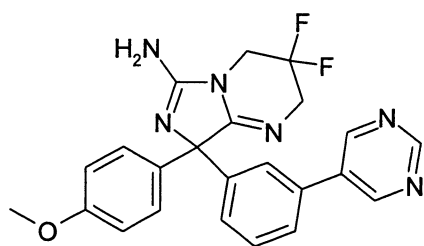
8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺 0.75 乙酸鹽



如實例 27 所述以 47% 產率以 8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺起始來製備標題化合物： ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.76 (t, $J=1.61$ Hz, 1 H), 7.69-7.49 (m, 5 H), 7.48-7.29 (m, 3 H), 6.96-6.74 (m, 2 H), 4.05-3.93 (m, 2 H), 3.88-3.76 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 1.91 (s, 2 H)；MS (ES) m/z 501 $[M+1]^+$ 。

實例 39

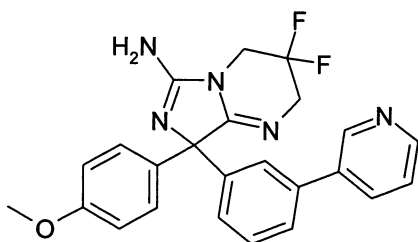
3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺 0.75 乙酸鹽



如對於實例27所述以8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺及嘧啶-5-基酮酸起始以27%產率來合成標題化合物：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1 H), 8.99 (s, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.63 (br s, 1 H), 7.54 (br s, 1 H), 7.43 (br s, 3 H), 6.84 (br s, 2 H), 3.99 (br s, 2 H), 3.83 (br s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 1.91 (s, 2 H)；MS (ES) *m/z* 435 [M+1]⁺。

實例40

3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-吡啶-3-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽

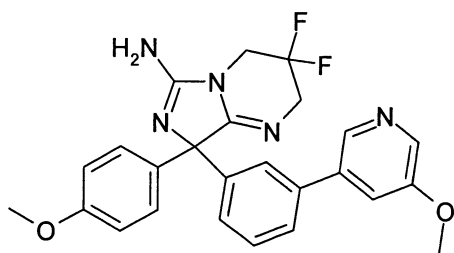


如對於實例27所述以8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺及吡啶-3-基酮酸起始以65%產率來合成標題化合物：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, *J*=1.99 Hz, 1 H), 8.35 (dd, *J*=4.75, 1.46 Hz, 1 H), 7.76-7.66 (m, 1 H), 7.56 (t, *J*=1.57 Hz, 1 H), 7.37-7.24 (m, 3 H), 7.23-7.14 (m, 3 H), 6.66-6.58 (m, 2 H), 3.82-3.72 (m, 2 H), 3.64-3.54 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 1.68 (s, 2 H)；MS (ES) *m/z* 434 [M+1]⁺。

實例41

3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯

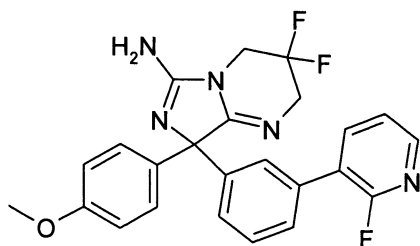
基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽



如對於實例27所述以8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺及(5-甲氧基吡啶-3-基)酰胺起始以17%產率來合成標題化合物： ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.37-8.33 (m, 1 H), 8.32-8.27 (m, 1 H), 7.81-7.76 (m, 1 H), 7.52-7.34 (m, 5 H), 7.61-7.54 (m, 1 H), 6.88-6.81 (m, 2 H), 4.04-3.94 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.87-3.77 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 1.89 (s, 2 H); MS (ES) m/z 464 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例42

3,3-二氟-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽

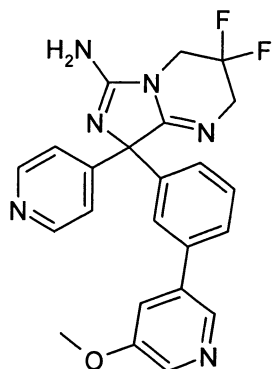


如對於實例27所述以8-(3-溴苯基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺及(2-氟吡啶-3-基)酰胺起始以53%產率來合成標題化合物： ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.27-8.21 (m, 1H), 8.04-7.95 (m, 1 H), 7.77-7.71 (m, 1 H), 7.59-7.52 (m, 1 H), 7.50-7.39 (m, 5 H), 6.88-

6.82 (m, 2 H), 4.04-3.92 (m, 2 H), 3.86-3.74 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 1.92 (s, 2 H); MS (ES) m/z 452 $[M+1]^+$ 。

實例 43

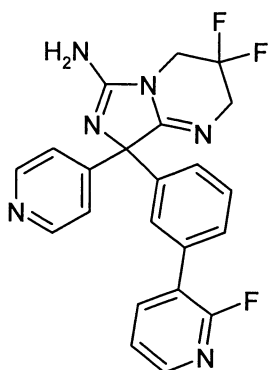
3,3-二氟-8-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺乙酸鹽



如實例 27 所述以 8-(3-溴-苯基)-3,3-二氟-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺及(5-甲氧基吡啶-3-基)酰胺起始以 39% 產率來合成標題化合物。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.49 (dd, $J=4.60, 1.46$ Hz, 2 H), 8.34 (d, $J=1.69$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=2.68$ Hz, 1 H), 7.83 (t, $J=1.53$ Hz, 1 H), 7.65-7.57 (m, 1 H), 7.56-7.39 (m, 5 H), 4.01 (t, $J=12.37$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.85 (t, $J=12.95$ Hz, 2 H), 1.90 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 435 $[M+1]^+$ 。

實例 44

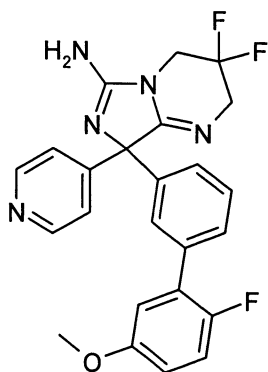
3,3-二氟-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺 0.75 乙酸鹽



如實例 27 所述以 8-(3-溴-苯基)-3,3-二氟-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺及(2-氟吡啶-3-基)醯酸起始以 89% 產率來合成標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.48 (d, *J*=5.02 Hz, 2 H), 8.23 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H), 8.00 (t, *J*=9.03 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H), 7.52-7.39 (m, 5 H), 3.99 (t, *J*=12.30 Hz, 2 H), 3.83 (t, *J*=12.67 Hz, 2 H), 1.90 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 423 [M+1]⁺。

實例 45

3,3-二氟-8-(2'-氟-5'-甲氧基聯苯-3-基)-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺 0.25 乙酸鹽

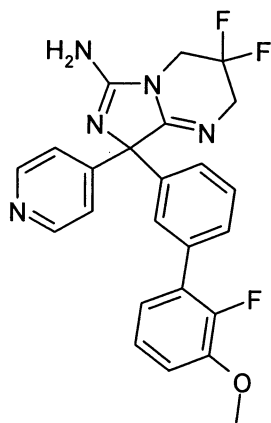


如實例 27 所述以 8-(3-溴-苯基)-3,3-二氟-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺及(2-氟-5-甲氧基苯基)醯酸起始以 72% 產率來合成標題化合物。¹H NMR

(DMSO- d_6) δ 8.49 (br s, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.55-7.47 (m, 3 H), 7.43-7.38 (m, 2 H), 7.21 (dd, $J=10.23, 9.00$ Hz, 1 H), 6.97-6.89 (m, 2 H), 3.99 (t, $J=12.29$ Hz, 2 H), 3.82 (t, $J=13.33$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 1.90 (br s, 1 H); MS (ESI) m/z 452 $[M+1]^+$ 。

實例 46

3,3-二氟-8-(2'-氟-3'-甲氧基聯苯-3-基)-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺 0.75 乙酸鹽

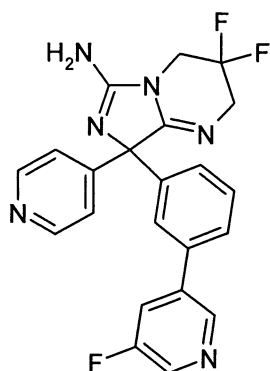


如實例 27 所述以 8-(3-溴-苯基)-3,3-二氟-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺及(2-氟-3-甲氧基苯基)醯酸起始以 70% 產率來合成標題化合物。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J=5.74$ Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.59-7.46 (m, 3 H), 7.42-7.37 (m, 2 H), 7.27-7.09 (m, 2 H), 7.00-6.86 (m, 1 H), 3.99 (t, $J=12.18$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.85-3.78 (m, 2 H), 1.89 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 452 $[M+1]^+$ 。

實例 47

3,3-二氟-8-[3-(5-氟吡啶-3-基)苯基]-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-

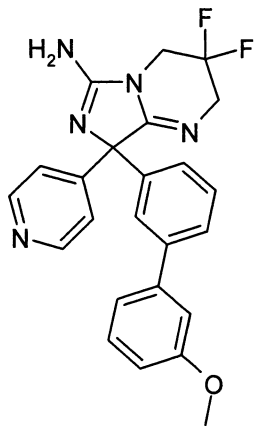
四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺乙酸鹽



如實例 27 所述以 8-(3-溴-苯基)-3,3-二氟-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺及(5-氟吡啶-3-基)酮酸起始以 69% 產率來合成標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.65 (s, 1 H), 8.58 (d, *J*=2.60 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J*=6.05 Hz, 2 H), 7.93-7.86 (m, 2 H), 7.68-7.55 (m, 2 H), 7.50 (dd, *J*=4.63, 1.42 Hz, 2 H), 7.45 (t, *J*=7.77 Hz, 1 H), 4.01 (t, *J*=12.33 Hz, 2 H), 3.85 (t, *J*=12.83 Hz, 2 H), 1.89 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 423 [M+1]⁺。

實例 48

3,3-二氟-8-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺 1.25 乙酸鹽

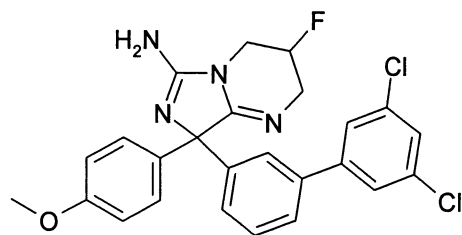


將 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(23 mg, 27.1 微

莫耳)添加至(3-甲氧基苯基)酞酸(57 mg, 373微莫耳)、8-(3-溴-苯基)-3,3-二氟-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺(110 mg, 271微莫耳)及碳酸鈉(263 mg, 807微莫耳)於1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)、水(3 mL)及乙醇(1 mL)中之攪拌及氮吹拂懸浮液中。將反應容器密封且加熱至65°C且攪拌48 h。用水(4 mL)及二氯甲烷(25 mL)稀釋反應混合物且使各相分離。將有機層經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中蒸發, 接著由製備型HPLC純化以得到26.7 mg(23%產率)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.48 (d, *J*=4.29 Hz, 2 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.59-7.43 (m, 5 H), 7.37 (t, *J*=7.81 Hz, 1 H), 7.16-7.00 (m, 2 H), 6.93 (d, *J*=8.27 Hz, 1 H), 4.01 (t, *J*=12.41 Hz, 2 H), 3.89-3.77 (m, 5 H), 1.90 (s, 4 H); MS (ESI) *m/z* 434 [M+1]⁺。

實例 49

8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-胺 1.5 乙酸鹽

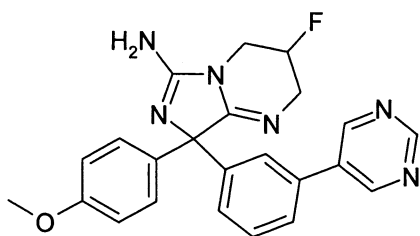


如實例 27 所述以 8-(3-溴-苯基)-3-氟-8-(4-甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氫-咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基胺起始來合成標題化合物(31%產率; 兩種非對映異構體之 1:1 混合物)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.89-7.82 (m, 1 H), 7.70 (t, *J*=1.69 Hz,

1 H), 7.65-7.63 (m, 1 H), 7.63-7.61 (m, 1 H), 7.61-7.58 (m, 2 H), 7.58-7.56 (m, 3 H), 7.56-7.54 (m, 3 H), 7.48-7.31 (m, 6 H), 6.86-6.79 (m, 4 H), 5.28-5.20 (m, 1 H), 5.17-5.06 (m, 1 H), 4.06-3.72 (m, 4 H), 3.71 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H) 3.69-3.41 (m, 4 H), 1.90 (s, 5 H); MS (ESI) m/z 484 $[M+1]^+$ 。

實例 50

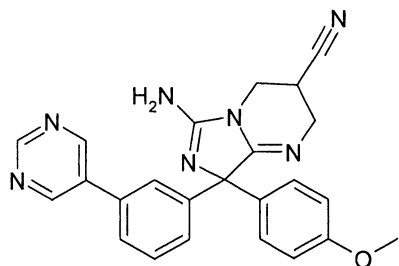
3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺 4.0 乙酸鹽



如實例 27 所述以 8-(3-溴-苯基)-3-氟-8-(4-甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氫-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺及嘧啶-5-基酰胺起始來合成標題化合物 (36% 產率; 兩種非對映異構體之 1:1.2 混合物)。¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.18 (d, 2.3 H), 9.00 (s, 2 H), 8.96 (s, 2.6 H), 7.91 (s, 1 H), 7.76 (s, 1.5 H), 7.66-7.57 (m, 4 H), 7.51-7.35 (m, 10 H), 6.86-6.79 (m, 5 H), 5.28-5.19 (m, 1.3 H), 5.15-5.05 (m, 1 H), 3.97 (m, 4 H), 3.71 (s, 3.9 H), 3.70 (s, 3 H), 3.54 (s, 4 H), 1.88 (s, 12 H); MS (ESI) m/z 417 $[M+1]^+$ 。

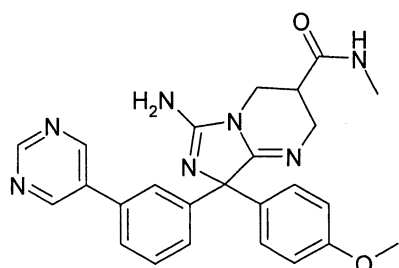
實例 51

6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞



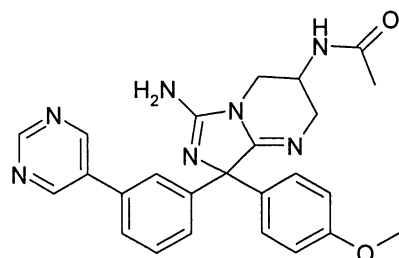
實例 52

6-氨基-8-(4-甲氧基苯基)-*N*-甲基-8-(3-嘓啶-5-基苯基)-
2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-*a*]嘓啶-3-甲醯胺



實例 53

N-[6-氨基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘓啶-5-基苯基)-2,3,4,8-
四氫咪唑并[1,5-*a*]嘓啶-3-基]乙醯胺



檢定

化合物係以下列檢定中之至少一者測試：

 β -分泌酵素酶

用於 IGEN 裂解檢定、螢光檢定、TR-FRET 檢定及
BiaCore 檢定之酶如下所述：

將人類 β -分泌酵素之可溶部分(AA 1-AA 460)選殖至
ASP2-Fc10-1-IRES-GFP-neoK 哺乳動物表現載體中。使基

因與IgG1(親和力標記)之Fc域融合且穩定選殖至HEK 293細胞中。將經純化之sBACE-Fc儲存於Tris緩衝液(pH 9.2)中且其具有95%之純度。

IGEN裂解檢定

在40 mM MES(pH 5.0)中以1:30稀釋酶。在40 mM MES(pH 5.0)中將儲備受質稀釋至12 μ M。在二甲亞砷(檢定中最終二甲亞砷濃度為5%)中將化合物稀釋至所要濃度。在來自Greiner之96孔PCR盤(編號650201)中完成檢定。將二甲亞砷(3 μ L)中之化合物添加至該盤中且接著添加酶(27 μ L)且與化合物一起預培育10分鐘。反應以受質(30 μ L)起始。酶之最終稀釋比為1:60且受質之最終濃度為6 μ M。在室溫下反應20分鐘後，藉由移除10 μ l反應混合物且將其於0.2 M Trizma-HCl(pH 8.0)中以1:25稀釋使反應停止。將化合物稀釋且由Biomek FX或以手工添加至盤中，接著在Biomek 2000器具上完成所有剩餘液體處理。

在含有0.5% BSA及0.5% Tween20之PBS中稀釋所有抗體及抗生蛋白鏈菌素塗覆之珠粒。藉由將50 μ L以1:5000稀釋之新抗原決定基抗體添加至50 μ L以1:25稀釋之反應混合物中來量化產物。接著，添加100 μ L含有0.2 mg/mL IGEN珠粒(Dynabeads M-280)及以1:5000稀釋之釘化山羊抗兔(Ru-G α R)抗體之PBS(0.5% BSA, 0.5% Tween20)。新抗原決定基抗體之最終稀釋比為1:20,000，Ru-GAR之最終稀釋比為1:10,000且珠粒之最終濃度為0.1 mg/mL。在室溫震盪下培育2小時後，在IGEN器具(BioVeris)上以

Abbiochemical檢定程式來讀取混合物。

螢光檢定

在 40 mM MES(pH 5.0) 中以 1:25 稀釋酶。在 40 mM MES(pH 5.0) 中將儲備受質(Dabcyl)稀釋至 30 μ M。將酶及受質儲備溶液保持於冰上直至置放於儲備盤中。使用 Biomek FX 器具來完成所有液體處理。將酶(9 μ L) 連同 1 μ L 於二甲亞砷中之化合物一起添加至盤中且預培育 10 分鐘。當對於化合物測試劑量反應曲線時，在純二甲亞砷中完成稀釋。添加受質(10 μ L) 且反應在室溫下於黑暗中進行 25 分鐘。在 Corning 384 孔圓底、低容量、非黏合表面(Corning, 編號 3676) 中完成檢定。酶之最終稀釋比為 1:50, 且受質之最終濃度為 15 μ M(25 μ M 之 K_m)。在具有 360 nm 激發波長及 485 nm 發射波長之 Victor II 盤讀取器上使用經標記 Edans 肽之實驗方案來量測產物之螢光。二甲亞砷對照物定義 100% 活性水平且藉由排除酶(替代使用 40 mM MES(pH 5.0) 緩衝液) 來定義 0% 活性。

TR-FRET 檢定

在反應緩衝液(乙酸鈉, chaps, triton x-100, EDTA pH 4.5) 中將酶(截斷形式)稀釋至 6 μ g/mL(原料 1.3 mg/mL) 且將受質(鎊)CEVNLDAEFK(Qsy7) 稀釋至 200 nM(原料 60 μ M)。Biomek FX 用於所有液體處理且將酶及受質溶液保持於冰上直至將其置放於 Biomek FX 中。將酶(9 μ L) 添加至盤中, 接著添加 1 μ L 於二甲亞砷中之化合物, 混合且預培育 10 分鐘。接著添加受質(10 μ L), 混合且反應在室溫下

於黑暗中進行15分鐘。以添加停止溶液(7 μ l, 乙酸钠, pH 9)使反應停止。在具有340 nm激發波長及615 nm發射波長之Victor II盤讀取器上量測產物之螢光。在Costar 384孔圓底、低容量、非黏合表面(Corning, 編號3676)中完成檢定。酶之最終濃度為0.3 nM; 受質之最終濃度為100 nM(約250 nM之 K_m)。二甲亞砷對照物定義100%之活性水平且藉由僅添加肽受質來定義0%活性。對照抑制劑亦用於劑量反應檢定中且具有575 nM之 IC_{50} 。

β -分泌酵素全細胞檢定

產生HEK293-APP695

根據製造商之實驗方案(Invitrogen), 使用Lipofectamine轉染試劑將編碼人類全長APP695之cDNA的pcDNA3.1質體穩定轉染至HEK-293細胞中。以0.1-0.5 mg/mL之抗腐草黴素(zeocin)選擇菌落。進行有限稀釋選殖以產生均質細胞株。使用國內研發之ELISA檢定由APP表現程度及經調節培養基中分泌之 $A\beta$ 含量來表徵純系。

細胞培養

使穩定表現人類野生型APP之HEK293細胞(HEK293-APP695)在37°C下, 在補充有10% FBS、1%非必需胺基酸及0.1 mg/mL選擇性抗生素抗腐草黴素之含有4500 g/L葡萄糖、GlutaMAX及丙酮酸鈉的DMEM中生長。

$A\beta_{40}$ 釋放檢定

以80-90%長滿來收集細胞且將細胞以 0.2×10^6 個細胞/毫升、100毫升細胞懸浮液/孔之濃度接種於黑色透明底96孔

之經聚-D-離胺酸塗覆之盤上。在37°C、5% CO₂下隔夜培育後，以具有盤尼西林 (penicillin) 及鏈黴素 (分別為 100 U/mL、100 µg/mL) 且含有 1% 之最終二甲亞砷濃度之測試化合物的細胞培養基替代細胞培養基。在 37°C、5% CO₂ 下將細胞暴露於測試化合物歷時 24 h。為量化所釋放 Aβ 之量，將 100 µL 細胞培養基轉移至圓底聚丙烯 96 孔盤 (檢定盤) 中。保存細胞盤以用於如下文 ATP 檢定中所述之 ATP 檢定。向檢定盤每孔中添加 50 µL 於具有 0.5% BSA 及 0.5% Tween-20 之 DPBS 中含有 0.5 µg/mL 兔抗 Aβ₄₀ 抗體及 0.5 µg/mL 之生物素標記單株小鼠 6E10 抗體的初級偵測溶液且在 4°C 下培育隔夜。接著，每孔添加 50 µL 含有 0.5 µg/mL 釘化山羊抗兔抗體及 0.2 mg/mL 經抗生蛋白鏈菌素塗覆之 Dynabeads 的二級偵測溶液。將盤於室溫下劇烈震盪 1-2 h。接著在 IGEN M8 分析器中量測該盤之電致化學發光計數。在具有盤尼西林及鏈黴素 (分別為 100 U/mL、100 µg/mL) 之細胞培養基中使用 20、10、2 及 0.2 ng Aβ/mL 之濃度的標準物獲得 Aβ 標準曲線。

ATP 檢定

如上文所指示，在自細胞盤轉移 100 µL 培養基用於 Aβ₄₀ 偵測後，該盤用於使用量測細胞總 ATP 之來自 Cambrex BioScience 之 ViaLight™ Plus 細胞增殖/細胞毒性套組來分析細胞毒性。根據製造商之實驗方案進行檢定。簡言之，每孔添加 50 µL 細胞溶解試劑。將盤於室溫下培育 10 min。在添加 100 µL 復水 ViaLight™ Plus ATP 試劑後兩分

鐘時，以 Wallac Victor² 1420 多標記計數器量測發光。

BACE Biacore 實驗方案

感測器晶片製備：

在 Biacore3000 器具上藉由將肽類過渡態電子等排體 (TSI) 或肽類 TSI 之混雜變型附著至 Biacore CM5 感測器晶片表面來分析 BACE。CM5 感測器晶片表面具有 4 個可用於與肽偶合之獨特通道。使混雜肽 KFES-statine-ETIAEVENV 與通道 1 偶合且使 TSI 抑制劑 KTEEISEVN-statine-VAEF 與同一晶片之通道 2 偶合。將兩種肽以 0.2 mg/mL 溶解於 20 mM 乙酸鈉 (pH 4.5) 中，且接著將溶液以 14K rpm 離心以移除任何微粒。藉由以 5 微升/分鐘歷時 7 分鐘注射 0.5 M *N*-乙基-*N'*(3-二甲胺基丙基)-碳化二醯亞胺 (EDC) 及 0.5 M *N*-羥基丁二醯亞胺 (NHS) 之一比一混合物來活化葡聚糖層上之羧基。接著以 5 微升/分鐘將對照肽之儲備溶液注射於通道 1 中歷時 7 分鐘，且接著藉由以 5 微升/分鐘注射 1 M 乙醇胺歷時 7 分鐘來阻斷剩餘之活化羧基。

檢定實驗方案

藉由在 pH 4.5 之乙酸鈉緩衝液 (電泳緩衝液減去二甲亞砷) 中將 BACE 稀釋至 0.5 μ M 來完成 BACE Biacore 檢定。將經稀釋之 BACE 與二甲亞砷或與以 5% 二甲亞砷之最終濃度在二甲亞砷中稀釋之化合物混合。將 BACE/抑制劑混合物於 4°C 下培育 1 小時，接著經 CM5 Biacore 晶片之通道 1 及 2 以 20 微升/分鐘之速率注射。當 BACE 結合晶片時，以反應單元 (RU) 量測信號。在通道 2 上 BACE 結合 TSI 抑制劑產生

特定信號。BACE抑制劑之存在藉由結合BACE且抑制與晶片上之肽類TSI的相互作用而使信號減少。與通道1之任何結合為非特異性的且將其自通道2之反應減去。二甲亞砷對照物定義為100%且化合物之作用經報導為二甲亞砷對照物之抑制百分比。

hERG 檢定

細胞培養

使由(Persson, Carlsson, Duker及Jacobson, 2005)所述之表現hERG之中國倉鼠卵巢K1(CHO)細胞在37°C下，在潮濕環境(5% CO₂)中在含有L-麩胺醯胺、10%胎牛血清(FCS)及0.6 mg/ml潮黴素(所有均來自Sigma-Aldrich)之F-12 Ham培養基中生長至半長滿。使用之前，使用Versene 1:5,000(Invitrogen)之預加溫(37°C)3 ml等分試樣洗滌單層。在抽吸此溶液後，將燒瓶在37°C下於恆溫箱中再與2 ml Versene 1:5,000一起培育6分鐘之時段。接著藉由緩緩輕叩使細胞自燒瓶底部分離且接著將10 ml含有鈣(0.9 mM)及鎂(0.5 mM)之杜貝卡氏磷酸鹽緩衝生理食鹽水(Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, PBS; Invitrogen)添加至燒瓶中且抽吸至15 ml離心管中，之後進行離心(50 g，歷時4分鐘)。丟棄所得上清液且將顆粒物緩緩再懸浮於3 ml PBS中。移除細胞懸浮液之0.5 ml等分試樣且在自動讀取器(Cedex; Innovatis)中測定活細胞之數目(基於錐蟲藍排除法)，以使得可用PBS調整細胞再懸浮體積，從而得到所要之最終細胞濃度。其為在涉及此參數時所引用之檢定中此

時之細胞濃度。用於調整IonWorks™ HT上之電壓偏移的CHO-Kv1.5細胞係以相同方式維持及製備待用。

電生理學

此裝置之原理及操作已由(Schroeder, Neagle, Trezise及Worley, 2003)描述。簡言之，此技術係基於384孔盤(PatchPlate™)，其中在每孔中藉由使用吸入適當位置且使細胞保持於分離兩個獨立流體腔室之小孔眼上來嘗試記錄。進行密封後，PatchPlate™底面上之溶液變為含有雙性黴素B之溶液。其使得覆蓋每孔中之孔眼的細胞膜貼片可滲透，且實際上使得帶孔之全細胞貼片鉗記錄得以進行。

使用來自Essen Instrument之 β 測試IonWorks™ HT。在此裝置中不能使溶液加溫，因此其在室溫(約21°C)下如下操作。"緩衝液"位置中之儲集器負載有4 ml PBS且"細胞"位置中之儲集器負載有上述CHO-hERG細胞懸浮液。將含有待測試化合物(在其最終測試濃度3倍以上)之96孔盤(V形底，Greiner Bio-one)置放於"盤1"位置中且將PatchPlate™夾持於PatchPlate™台中。將每一複合盤布置成12行以使十行能夠建構8點濃度-效應曲線；將盤上之剩餘兩行用媒劑(最終濃度為0.33% DMSO)處理以定義檢定基線，且用超大阻斷濃度之西沙必利(cisapride)(最終濃度為10 μ M)處理以定義100%抑制程度。IonWorks™ HT之射流頭(F-Head)接著向PatchPlate™之每一孔中添加3.5 μ l PBS且其底面灌注有具有以下組成(以mM為單位)之"內部"溶液：葡糖酸鉀100、KCl 40、MgCl₂ 3.2、EGTA 3及HEPES 5(所有均

來自 Sigma-Aldrich ; pH 7.25-7.30 , 使用 10 M KOH) 。 在預致敏且消泡之後 , 電子頭 (E-head) 接著繞 PatchPlate™ 移動 , 進行孔眼測試 (亦即 , 施加電壓脈衝以判定每孔中之孔眼是否開啟) 。 F-head 接著將 3.5 μ l 上述細胞懸浮液分配於 PatchPlate™ 之每一孔中且供給細胞 200 秒以達到及密封每孔中之孔眼 。 此後 , E-head 繞 PatchPlate™ 移動以確定每孔中所獲得之抗密封性 。 接著 , 使 PatchPlate™ 底面上之溶液變成具有以下組成 (以 mM 為單位) 之 "接近" 溶液 : KCl 140 、 EGTA 1 、 MgCl₂ 1 及 HEPES 20 (pH 7.25-7.30 , 使用 10 M KOH) 加上 100 μ g/ml 雙性黴素 B (Sigma-Aldrich) 。 在使貼片穿孔進行 9 分鐘後 , E-head 同時繞 PatchPlate™ 48 個孔移動以獲得預複合 hERG 電流量測 。 F-head 接著將 3.5 μ l 來自複合盤之每一孔的溶液添加至 PatchPlate™ 上之 4 個孔中 (每個孔中之最終 DMSO 濃度為 0.33%) 。 此係藉由自複合盤之最稀孔移動至最濃孔以使任何化合物殘留之影響降至最小來達成 。 培育約 3.5 分鐘後 , E-head 接著繞 PatchPlate™ 之全部 384 個孔移動以獲得後複合 hERG 電流量測 。 以此方式 , 可產生非累積性濃度-效應曲線 , 其中若在足夠百分比之孔中達成接受準則 (見下文) , 則測試化合物每一濃度之效應係基於來自 1 至 4 個細胞之間的記錄 。

預複合及後複合 hERG 電流由單一電壓脈衝引出 , 該單一電壓脈衝由保持於 -70 mV 下 20 s 時段、160 ms 步進至 -60 mV (以獲得洩漏估計值)、100 ms 返回至 -70 mV、1 s 步進至 +40 mV、2 s 步進至 -30 mV 及最後 500 ms 步進至 -70 mV

組成。在預複合與後複合電壓脈衝之間，不存在薄膜電位之箝位。基於在電壓脈衝實驗方案開始時在+10 mV步進期間引出之電流估計值來扣除漏電。以兩種方式中之一者來調整IonWorks™ HT中之任何電壓偏移。當測定複合效能時，將去極化勻變電壓施加於CHO-Kv1.5細胞上且記錄在電流跡線中發生拐點處(亦即，在以勻變實驗方案觀察到通道活化時之點)之電壓。此發生時之電壓先前已使用習知電生理學中之相同電壓指令來測定且發現其為-15 mV；因此，可使用此值作為參考點將偏移電位引入IonWorks™ HT軟體中。當確定hERG之基本電生理特性時，藉由測定IonWorks™ HT中之hERG尾電流逆轉電位，將其與習知電生理學中所發現之hERG尾電流逆轉電位(-82 mV)相比且接著在IonWorks™ HT軟體中進行必要之偏移調整來調整任何偏移。在2.5 kHz下對電流信號抽樣。

由IonWorks™ HT軟體藉由在-70 mV之初始保持時段期間獲取40 ms之電流平均值(基線電流)且將其自尾電流反應峰值減去而自漏電扣除跡線自動量測預掃描及後掃描hERG電流量值。每一孔中所引出之電流的接受準則為：預掃描抗密封性>60 MΩ，預掃描hERG尾電流幅值>150 pA；後掃描抗密封性>60 MΩ。藉由後掃描hERG電流除以每一孔之個別預掃描hERG電流來評估hERG電流之抑制程度。

結果

本發明化合物之典型IC50值在約1至約10,000 nM之範圍

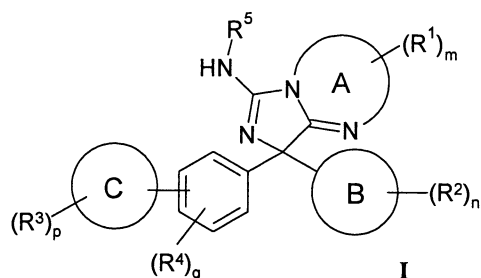
內。實例之生物學資料於下表1中給出。

表 1.

實例號	TR-FRET檢定中之IC50
30	119 nM
42	51 nM

五、中文發明摘要：

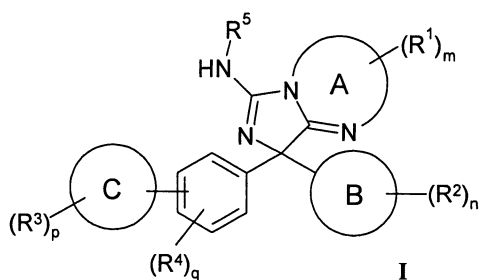
本發明係關於具有以下結構式I之新穎化合物：



且係關於其醫藥學上可接受之鹽、組合物及使用方法。該等新穎化合物提供對認知障礙、阿茲海默氏病 (Alzheimer Disease)、神經退化症及癡呆之治療或預防。

六、英文發明摘要：

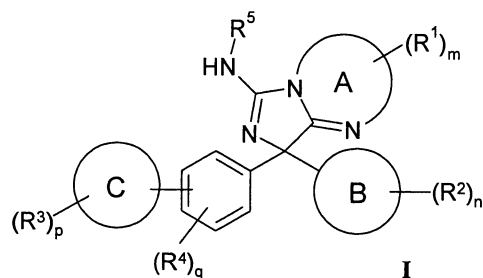
This invention relates to novel compounds having the structural formula I below:



and to their pharmaceutically acceptable salt, compositions and methods of use. These novel compounds provide a treatment or prophylaxis of cognitive impairment, Alzheimer Disease, neurodegeneration and dementia.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



其中

A係獨立地選自視情況經一或多個 R^1 取代之5、6或7員雜環；

B係獨立地選自視情況經一或多個 R^2 取代之苯基或5或6員雜芳環；

C係獨立地選自視情況經一或多個 R^3 取代之苯基或5或6員雜芳環；

R^1 係獨立地選自鹵素、氰基、硝基、 OR^6 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{3-6} 環炔基、 C_{3-6} 雜環基、 NR^6R^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 $O(CO)R^6$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 $(SO_2)NR^6R^7$ 、 $NR^6(SO_2)R^7$ 、 SO_2R^6 、 SOR^6 、 OSO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{3-6} 環炔基及 C_{3-6} 雜環基可視情況經一或多個D取代；

R^2 、 R^3 及 R^4 係各自獨立地選自鹵素、氰基、硝基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基、 NR^6R^7 、

CONR⁶R⁷、NR⁶(CO)R⁷、O(CO)R⁶、CO₂R⁶、COR⁶、(SO₂)NR⁶R⁷、NR⁶(SO₂)R⁷、SO₂R⁶、SOR⁶、OSO₂R⁶及SO₃R⁶，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₀₋₆烷芳基、C₀₋₆烷基雜芳基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烷基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烯基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環炔基及C₀₋₆烷基C₃₋₆雜環基可視情況經一或多個D取代；或

兩個R²、R³或R⁴取代基可連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個D取代之環或雜環；

R⁵係獨立地選自氫、氟基、OR⁶、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₀₋₆烷芳基、C₀₋₆烷基雜芳基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烷基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烯基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環炔基、C₀₋₆烷基C₃₋₆雜環基、CONR⁶R⁷、CO₂R⁶、COR⁶、SO₂R⁶及SO₃R⁶，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₀₋₆烷芳基、C₀₋₆烷基雜芳基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烷基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烯基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環炔基、C₀₋₆烷基C₃₋₆雜環基可視情況經一或多個D取代；

D係獨立地選自鹵素、硝基、CN、OR⁶、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₀₋₆烷芳基、C₀₋₆烷基雜芳基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烷基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環烯基、C₀₋₆烷基C₃₋₆環炔基、C₀₋₆烷基雜環基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、NR⁶R⁷、CONR⁶R⁷、NR⁶(CO)R⁷、O(CO)R⁶、CO₂R⁶、COR⁶、(SO₂)NR⁶R⁷、NR⁶SO₂R⁷、SO₂R⁶、SOR⁶、OSO₂R⁶及SO₃R⁶，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₀₋₆烷芳

基、 C_{0-6} 雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基或 C_{0-6} 烷基雜環基可視情況經一或多個獨立地選自鹵基、硝基、氰基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之取代基取代；

R^6 及 R^7 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基雜環基、氟甲基、二氟甲基及三氟甲基；或

R^6 及 R^7 可一起形成含有一或多個選自N、O或S之雜原子的5或6員雜環；

$m=1$ 、2或3；

$n=0$ 、1、2或3；

$p=0$ 、1、2或3；

$q=0$ 、1、2或3；

該式I化合物呈游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物的形式。

2. 如請求項1之化合物，其中：

A表示經一或多個 R^1 取代之5、6或7員雜環；

B表示視情況經一或多個 R^2 取代之苯基或5或6員雜芳環；

C表示視情況經一或多個 R^3 取代之苯基或5或6員雜芳環；

R^1 係獨立地選自鹵素、氰基、硝基、 OR^6 、 C_{2-6} 烯基、

C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{3-6} 環炔基、 C_{3-6} 雜環基、 NR^6R^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 $O(CO)R^6$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 $(SO_2)NR^6R^7$ 、 $NR^6(SO_2)R^7$ 、 SO_2R^6 、 SOR^6 、 OSO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{3-6} 環炔基及 C_{3-6} 雜環基可視情況經一或多個D取代；

R^2 、 R^3 及 R^4 係各自獨立地選自鹵素、氰基、硝基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基、 NR^6R^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 $O(CO)R^6$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 $(SO_2)NR^6R^7$ 、 $NR^6(SO_2)R^7$ 、 SO_2R^6 、 SOR^6 、 OSO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基及 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基可視情況經一或多個D取代；或

兩個 R^2 、 R^3 或 R^4 取代基可連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個D取代之環或雜環；

R^5 係獨立地選自氫、氰基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基、 $CONR^6R^7$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 SO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基

C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 雜環基可視情況經一或多個D取代；

D係獨立地選自鹵素、硝基、CN、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基雜環基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 NR^6R^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 $O(CO)R^6$ 、 CO_2R^6 、 COR^6 、 $(SO_2)NR^6R^7$ 、 $NR^6SO_2R^7$ 、 SO_2R^6 、 SOR^6 、 OSO_2R^6 及 SO_3R^6 ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基或 C_{0-6} 烷基雜環基可視情況經一或多個獨立地選自鹵基、硝基、氟基、 OR^6 、 C_{1-6} 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之取代基取代；

R^6 及 R^7 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{0-6} 烷芳基、 C_{0-6} 烷基雜芳基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環烯基、 C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 環炔基、 C_{0-6} 烷基雜環基、氟甲基、二氟甲基及三氟甲基；或

R^6 及 R^7 可一起形成含有一或多個選自N、O或S之雜原子的5或6員雜環；

$m=1$ 、2或3；

$n=0$ 、1、2或3；

$p=0$ 、1、2或3；

$q=0$ 、 1 、 2 或 3 ；

該化合物呈游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物的形式。

3. 如請求項1或2之化合物，其中A表示經一或多個 R^1 取代之6員雜環。
4. 如請求項3之化合物，其中 R^1 係獨立地選自鹵素、氰基、 OR^6 、 $NR^6(CO)R^7$ 、 CO_2R^6 、 $NR^6(SO_2)R^7$ 及 SO_2R^6 。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^6 及 R^7 係獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基。
6. 如請求項3之化合物，其中 m 為1或2。
7. 如請求項1或2之化合物，其中B表示視情況經一或多個 R^2 取代之苯基或6員雜芳環。
8. 如請求項7之化合物，其中B表示苯基， n 為1，且其中 R^2 表示 OR^6 。
9. 如請求項7之化合物，其中B表示6員雜芳環且 n 為0。
10. 如請求項1或2之化合物，其中C表示視情況經一或多個 R^3 取代之苯基或6員雜芳環。
11. 如請求項10之化合物，其中C表示經一或兩個 R^3 取代之苯基，其中 R^3 係獨立地選自鹵素及 OR^6 ，其中 R^6 為 C_{1-6} 烷基。
12. 如請求項10之化合物，其中C表示視情況經一個 R^3 取代之6員雜芳環，其中 R^3 係獨立地選自鹵素及 OR^6 ，其中 R^6 為 C_{1-6} 烷基。
13. 如請求項1或2之化合物，其中 q 為0。

14. 如請求項1或2之化合物，其中R⁵為氫。
15. 如請求項1或2之化合物，其中A表示經一或多個R¹取代之6員雜環；B表示視情況經一或多個R²取代之苯基或6員雜芳環；C表示視情況經一或多個R³取代之苯基或6員雜芳環；

R¹係獨立地選自鹵素、氰基、OR⁶、NR⁶(CO)R⁷、CO₂R⁶、NR⁶(SO₂)R⁷及SO₂R⁶；R²及R³係各自獨立地選自鹵素及OR⁶；R⁵為氫；R⁶及R⁷係獨立地選自氫及C₁₋₆烷基；m為1或2；n為0或1；p為0、1或2；且q為0。

16. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺2.0乙酸鹽；

8-(4-甲氧基苯基)-3-(甲磺醯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺2.0乙酸鹽；

6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-醇；

6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-醇；

8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

3-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

6-胺基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞；

- 6-氨基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸；
- N-[6-氨基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]乙醯胺；
- N-[6-氨基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲烷磺醯胺；
- (4S)-6-氨基-8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-4-甲酸；
- 8-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；
- 3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；
- 3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-吡啶-3-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；
- 3,3-二氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；
- 3,3-二氟-8-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；
- 3,3-二氟-8-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺乙酸鹽；
- 3,3-二氟-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0.75乙酸鹽；
- 3,3-二氟-8-(2'-氟-5'-甲氧基聯苯-3-基)-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.25乙酸鹽；

3,3-二氟-8-(2'-氟-3'-甲氧基聯苯-3-基)-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺0.75乙酸鹽；

3,3-二氟-8-[3-(5-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-胺乙酸鹽；

3,3-二氟-8-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-8-吡啶-4-基-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺1.25乙酸鹽；

8-(3',5'-二氟聯苯-3-基)-3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺1.5乙酸鹽；

3-氟-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺4.0乙酸鹽；

6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞；

6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞胺；及

N-[6-胺基-8-(4-甲氧基苯基)-8-(3-嘧啶-5-基苯基)-2,3,4,8-四氫咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]乙脞胺；

該化合物呈游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物的形式。

17. 一種醫藥組合物，其包含作為活性成份之治療有效量之如請求項1至16中任一項之化合物以及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。
18. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。
19. 一種如請求項1至16中任一項之化合物之用途，其係用

於製造用以治療或預防A β 相關病變之藥劑。

20. 一種如請求項1至16中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療或預防A β 相關病變之藥劑，其中該A β 相關病變為唐氏症候群(Downs syndrome)、 β -澱粉樣血管病變、大腦澱粉樣血管病變、遺傳性腦出血、與認知障礙相關之病症、MCI("輕度認知障礙")、阿茲海默氏病(Alzheimer Disease)、失憶症、與阿茲海默氏病相關之注意力不足症候群、與阿茲海默氏病相關之神經退化症、混合型血管起源之癡呆、退化性起源之癡呆、早老性癡呆、老年癡呆、與帕金森氏病(Parkinson's disease)相關之癡呆、進行性核上麻痺或皮質基底核退化症。
21. 如請求項20之用途，其中該A β 相關病變為阿茲海默氏病。

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：

