

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：96147077

※ 申請日期：96.12.10

※IPC 分類：~~C07D~~ **A61K**

一、發明名稱：(中文/英文)

具MCH拮抗活性之新穎嗒吡衍生物及包含該等化合物之藥物

NEW PYRIDAZINE DERIVATIVES WITH MCH ANTAGONISTIC
ACTIVITY AND MEDICAMENTS COMPRISING THESE
COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙
HAMMANN, HEINZ
2. 麥可 康特
KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號
BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

C07D 401/12 (2006.01),
C07D 401/06 (2006.01),
C07D 401/14 (2006.01),
C07D 417/12 (2006.01),
C07D 405/12 (2006.01),
C07D 409/12 (2006.01),
A61K 31/501 (2006.01),
A61K 31/4427 (2006.01),

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 索斯頓 賀曼-里茲
LEHMANN-LINTZ, THORSTEN
2. 德克 史登坎普
STENKAMP, DIRK
3. 傑羅德 裘根 羅斯
ROTH, GERALD JUERGEN
4. 史蒂芬 喬治 穆勒
MUELLER, STEPHAN GEORG
5. 喬格 克雷
KLEY, JOERG
6. 亞明 賀凱
HECKEL, ARMIN
7. 克勞斯 魯道夫
RUDOLF, KLAUS
8. 馬可斯 辛得勒
SCHINDLER, MARCUS
9. 拉弗 臘茲
LOTZ, RALF
10. 派翠克 提爾曼
TIELMANN, PATRICK

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY
6. 德國 GERMANY
7. 德國 GERMANY
8. 德國 GERMANY
9. 德國 GERMANY
10. 德國 GERMANY

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. 歐洲專利機構；2006年12月11日；06125763.0

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：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎嗒吡衍生物、其生理學上可接受之鹽以及其用作MCH拮抗劑之用途及其在製備適用於預防及/或治療由MCH引起或以某些其他方式有原因地與MCH有關之症狀及/或疾病的醫藥製劑中之用途。本發明亦係關於本發明化合物在哺乳動物中用於影響進食行為及降低體重及/或預防任何體重增加之用途。其進一步係關於含有本發明化合物之組合物及藥物及其製備方法。本發明之其他態樣係關於製備本發明化合物之方法。

【先前技術】

對於所有生物而言，攝取食物及其在體內之轉化係生命之一基本部分。因此，食物攝取及轉化之偏差通常導致問題以及疾病。在最近十年中，人類生活方式及營養之改變(尤其在工業化國家中)已助長病態超重(亦稱為肥胖或肥胖症)。在患病人群中，肥胖症直接導致行動受限及生活品質降低。存在其他因素，即肥胖症常導致諸如糖尿病、血脂異常、高血壓、動脈硬化及冠狀動脈性心臟病之其他疾病。此外，僅高體重將增加之張力施加於支撐物及行動性器官上，其可導致諸如關節炎或骨關節炎之慢性疼痛及疾病。因此，對於社會而言肥胖症為一嚴重健康問題。

術語肥胖症意謂體內脂肪組織過量。就此而論，自根本上將肥胖症視為導致健康風險之脂肪含量的增加。在正常個體與彼等患肥胖症個體之間不存在明顯區別，但認為伴

隨肥胖症之健康風險隨脂肪含量增加而連續升高。為簡單起見，在本發明中，較佳將具有數值高於25且更特定言之高於30之身體質量指數(BMI)的個體視為患有肥胖症，BMI係定義為體重(以公斤量測)除以身高平方(以公尺計)。

除身體活動及營養改變外，對於有效降低體重而言，當前不存在令人信服之治療選擇。然而，因為在嚴重及甚至威脅生命之疾病的發展過程中肥胖症為一主要風險因素，故得到預防及/或治療肥胖症之醫藥活性物質更加重要。最近提出之一種方法為MCH拮抗劑之治療用途(尤其參看WO 01/21577、WO 01/82925)。

黑色素濃集激素(MCH)為由19個胺基酸組成之環狀神經肽。其主要在哺乳動物之下丘腦中合成且藉由下丘腦神經元之投射自彼處移動至腦之其他部分。在人類中經由來自視紫質相關GPCR之家族的兩種不同G蛋白偶合受體(GPCR)(亦即MCH受體1及2 (MCH-1R、MCH-2R))調節其生物活性。

對於動物模型中MCH功能之調查已提供對於肽在調節能量平衡(亦即改變代謝活動及食物攝入)中之作用的良好指示[1,2]。舉例而言，向大鼠心室內投與MCH之後，與對照動物相比，食物攝入增加。另外，當供給高脂肪膳食時與對照動物相比產生更多MCH之轉殖基因大鼠之響應為與未經實驗改變MCH含量之動物相比顯著增加更多重量。亦發現增加對食物之需要方面與大鼠下丘腦中MCH mRNA數量

之間存在正相關。然而，使用MCH基因剔除小鼠之實驗在顯示MCH功能上尤其重要。神經肽之損失導致具有降低之脂肪重量的瘦動物，與對照動物相比其吸收顯著較少食物。

不同於靈長類、雪貂及狗，在齧齒動物中MCH之食慾缺乏效應大概經由 G_{Vs} -偶合之MCH-1R [3-6]調節，迄今未在齧齒動物中發現第二種MCH受體亞型。與對照動物相比，在損失MCH-1R之後，基因剔除小鼠具有較低脂肪重量、增加之能量轉化且當以高脂肪膳食餵食時不增加體重。MCH系統在調節能量平衡中之重要性的另一指示係自使用受體拮抗劑(SNAP-7941)之實驗得到[3]。在長期試驗中經拮抗劑處理之動物損失顯著量之體重。

在大鼠之行為實驗中MCH-1R拮抗劑SNAP-7941除其食慾缺乏效應外亦實現其他抗焦慮劑及抗抑鬱劑效應[3]。因此，明確指示MCH-MCH-1R系統不僅涉及調節能量平衡且亦涉及情感作用。

文獻：

1. Qu, D.等人，*A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571)：第243-7頁。
2. Shimada, M.等人，*Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712)：第670-4頁。
3. Borowsky, B. 等人，*Antidepressant, anxiolytic and*

anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. Nat Med, 2002. **8**(8) : 第 825-30 頁。

4. Chen, Y. 等人, *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*, Endocrinology, 2002. **143**(7) : 第 2469-77 頁。

5. Marsh, D.J. 等人, *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5) : 第 3240-5 頁。

6. Takekawa, S. 等人, *T-226296: A novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist.* Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3) : 第 129-35 頁。

在專利文獻(WO 01/21577、WO 01/82925)中，建議將通式 $\text{Ar}^1\text{—X—Ar—Y—N}\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ 之胺化合物作為治療肥胖症之MCH拮抗

劑。

與具有MCH拮抗活性之胺化合物相關之其他專利公開案係例如：WO 04/024702、WO 04/039780、WO 04/039764、WO 05/063239、WO 05/085221、WO 05/103031、WO 05/103032、WO 05/103029、WO 05/100285、WO 05/103002。

在 WO 03/068230、WO 2005/018557 (Pharmacia Corp.) 中描述經取代之吡啶酮。WO 2004/087677 (Pharmacia Corp.) 係關於嘧啶酮衍生物且 WO 03/059891 以及 WO 2005/007632 (Pharmacia Corp.) 係關於嗒吡啶酮衍生物。將該等化合物描述為 p38 MAP 激酶之調節劑。

【發明內容】

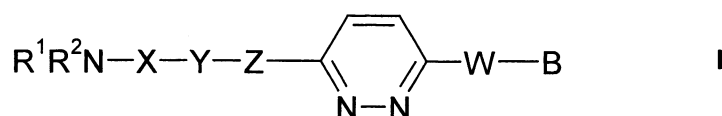
本發明之目標

本發明之目標為識別作為 MCH 拮抗劑尤其有效之化合物。本發明亦著手提供可用以影響哺乳動物飲食習性及實現體重減少(尤其在哺乳動物中)及/或預防體重增加之化合物。

本發明進一步著手提供適用於預防及/或治療由 MCH 引起或另外有原因地與 MCH 有關之症狀及/或疾病的新穎醫藥組合物。詳言之，本發明之目標為提供用於治療諸如肥胖症及/或糖尿病之代謝障礙以及與肥胖症及糖尿病有關之疾病及/或病症之醫藥組合物。本發明之其他目的係與證實本發明化合物之有利用途有關。本發明亦著手提供用於製備本發明之化合物的方法。熟習此項技術者將即刻自上述說明及以下彼等說明瞭解本發明之其他目標。

本發明之目的

在第一態樣中，本發明係關於通式 I 之嗒吡啶化合物：



其中：

R^1 、 R^2 彼此獨立地表示H、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，同時烷基或環烷基可經相同或不同基團 R^{11} 單取代或多取代，且在5、6或7員環烷基之3或4位置處之 $-CH_2-$ 基團可經 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{13}-$ 置換；或

R^2 表示與基團Y鍵聯之 C_{1-3} 伸烷基橋，其中伸烷基橋可經一或多個 C_{1-3} 烷基取代，且 R^1 係如上文所定義或表示選自 C_{1-4} 烷基 $-CO-$ 、 C_{1-4} 烷基 $-O-CO-$ 、 $(C_{1-4}$ 烷基) $NH-CO-$ 或 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2N-CO-$ 之基團，其中烷基可經單氟化或多氟化；或

R^1 及 R^2 形成 C_{3-8} 伸烷基橋，其中不與 R^1R^2N 基團之N原子相鄰之 $-CH_2-$ 基團可經 $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-C(=N-O-(C_{1-4}$ 烷基))-或 $-NR^{13}-$ 置換，

同時在當 R^1 及 R^2 形成伸烷基橋之情況下，在伸烷基橋中一或多個H原子可經相同或不同基團 R^{14} 置換，且上文所定義之伸烷基橋可經一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，以此方式經由以下各物產生在伸烷基橋與基團Cy之間的鍵：

- 經由單鍵或雙鍵，
- 經由形成螺環系統之共用C原子，
- 經由兩個形成稠合雙環系統之共用相鄰C及/或N原子或
- 經由三個或三個以上形成橋式環系統之C及/或N原子；

- X 表示選自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ 及 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}^{\text{N}}-$ 組成之群的橋基，其所有可包含一個、兩個或三個相同或不同 C_{1-4} 烷基取代基，同時兩個烷基可連接在一起形成3至7員環基，且同時在 C_{2-3} 伸烷基橋中，一或兩個C原子可經 R^{10} 單取代；且
- R^{10} 係選自由羥基、羥基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-3} 烷基組成之群；且
- Y 表示5至6員芳族碳環基，其可含有1、2或3個獨立地選自N、O及/或S之雜原子；其環基可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代；
- Z 表示 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H-CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{OH})\text{H-}$ ，其所有可經彼此獨立地選自 C_{1-3} 烷基之取代基單取代或多取代；
- W 係選自由 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 、 $-\text{O-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{S-}$ 及 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 組成之群，其中一或多個H原子可彼此獨立地經 C_{1-3} 烷基置換；
- R^{N} 彼此獨立地表示H、 C_{1-4} 烷基、甲醯基、 C_{1-3} 烷基羧基或 C_{1-3} 烷基磺醯基；且
- B 為5或6員不飽和或芳族碳環基，其可含有1、2、3或4個獨立地選自N、O及/或S之雜原子；其環基可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代；或表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，

其中該烷基、環烷基或環烷基烷基可彼此獨立地經 R^{14} 單取代或多取代；且其中在環烷基中，一或兩個 $-CH_2-$ 基團可彼此獨立地經 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{13}-$ 或 $-C(=O)$ 置換；且

Cy 表示選自以下含義中之一者之碳環基或雜環基：

- 飽和 3 至 7 員碳環基，
- 不飽和 4 至 7 員碳環基，
- 苯基，
- 具有 N、O 或 S 原子作為雜原子之飽和 4 至 7 員或不飽和 5 至 7 員雜環基，
- 具有兩個或兩個以上 N 原子或具有一或兩個 N 原子及 O 或 S 原子作為雜原子之飽和或不飽和 5 至 7 員雜環基，
- 具有一或多個選自 N、O 及 / 或 S 之相同或不同雜原子之芳族雜環 5 或 6 員基團，

同時上述飽和 6 或 7 員基團亦可以具有亞胺基、 $(C_{1-4}$ 烷基)-亞胺基、亞甲基、伸乙基、 $(C_{1-4}$ 烷基)-亞甲基或二 $(C_{1-4}$ 烷基) 亞甲基橋之橋式環系統形式存在，且

同時上述環基可在一或多個 C 原子處經相同或不同基團 R^{20} 單取代或多取代，或在苯基亦可另外經硝基單取代，及 / 或一或多個 NH 基團可經 R^{21} 取代之情況下；且

同時在上述飽和或不飽和碳環基或雜環基中，

-CH₂-基團可經-C(=O)-基團置換；

R¹¹ 表示鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO-O-、氰基、R¹⁶R¹⁷N-、R¹⁸R¹⁹N-CO-或Cy，同時在上述基團中，一或多個C原子可彼此獨立地經選自鹵素、OH、CN、CF₃、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、羥基-C₁₋₃烷基之取代基取代；

R¹³ 具有為R¹⁷所給出含義中之一者或表示甲醯基；

R¹⁴ 表示鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO-、R¹⁵-CO-O-、R¹⁶R¹⁷N-、HCO-NR¹⁵-、R¹⁸R¹⁹N-CO-、R¹⁸R¹⁹N-CO-NH-、R¹⁵-O-C₁₋₃烷基、R¹⁵-O-CO-C₁₋₃烷基-、R¹⁵-SO₂-NH-、R¹⁵-SO₂-N(C₁₋₃烷基)-、R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃烷基-、R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃烷基-、R¹⁵-CO-C₁₋₃烷基-、R¹⁵-CO-O-C₁₋₃烷基-、R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃烷基-、R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃烷基-或Cy-C₁₋₃烷基-，

R¹⁵ 表示H、C₁₋₄烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₃烷基、苯基、苯基-C₁₋₃烷基、吡啶基或吡啶基-C₁₋₃烷基，

R¹⁶ 表示H、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₃烷基、C₄₋₇環烯基、C₄₋₇環烯基-C₁₋₃烷基、ω-羥基-C₂₋₃烷基、ω-(C₁₋₄烷氧基)-C₂₋₃烷基、胺基-C₂₋₆烷基、C₁₋₄烷基-胺基-C₂₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)-胺基-C₂₋₆烷基或環-C₃₋₆伸烷基亞胺基-C₂₋₆烷基，

R^{17} 具有為 R^{16} 所給出含義中之一者或表示苯基、苯基- C_{1-3} 烷基、吡啶基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{3-7} 環烷基羰基、羥基羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基- C_{2-3} 烷基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基羰基)- $N-(C_{1-4}$ 烷基)-胺基- C_{2-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基胺基-羰基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基胺基- C_{2-3} 烷基或 $N-(C_{1-4}$ 烷基磺醯基)- $N-(C_{1-4}$ 烷基)-胺基- C_{2-3} 烷基；

R^{18} 、 R^{19} 彼此獨立地表示 H 或其中可使 R^{18} 、 R^{19} 鍵聯以形成 C_{3-6} 伸烷基橋之 C_{1-6} 烷基，其中不與 N 原子相鄰之 $-CH_2-$ 基團可經 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-NR^{13}-$ 置換；

R^{20} 表示鹵素、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、羥基- C_{1-3} 烷基、 R^{22} - C_{1-3} 烷基或具有為 R^{22} 所給出含義中之一者；且

R^{21} 表示 C_{1-4} 烷基、 ω -羥基- C_{2-6} 烷基、 ω - C_{1-4} 烷氧基- C_{2-6} 烷基、 ω - C_{1-4} 烷基-胺基- C_{2-6} 烷基、 ω -二(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{2-6} 烷基、 ω -環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基- C_{2-6} 烷基、苯基、苯基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羰基、 C_{1-4} 烷氧基-羰基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基或環- C_{3-6} 伸烷基-亞胺基-磺醯基，

R^{22} 表示吡啶基、苯基、苯基- C_{1-3} 烷氧基、環- C_{3-6} 伸烷

基亞胺基-C₂₋₄烷氧基、OHC-、HO-N=HC-、C₁₋₄烷氧基-N=HC-、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、羧基、C₁₋₄烷基羧基、C₁₋₄烷氧基羧基、胺基羧基、C₁₋₄烷基胺基羧基、二(C₁₋₄烷基)-胺基羧基、環-C₃₋₆烷基-胺基-羧基、環-C₃₋₆伸烷基亞胺基-羧基、苯基胺基羧基、環-C₃₋₆伸烷基亞胺基-C₂₋₄烷基-胺基羧基、C₁₋₄烷基-磺醯基、C₁₋₄烷基-亞磺醯基、C₁₋₄烷基-磺醯基胺基、C₁₋₄烷基-磺醯基-N-(C₁₋₄烷基)胺基、胺基、C₁₋₄烷基胺基、二(C₁₋₄烷基)-胺基、C₁₋₄烷基-羧基-胺基、C₁₋₄烷基-羧基-N-(C₁₋₄烷基)胺基、環-C₃₋₆伸烷基亞胺基、苯基-C₁₋₃烷基胺基、N-(C₁₋₄烷基)-苯基-C₁₋₃烷基胺基、乙醯基胺基、丙醯基胺基、苯基羧基、苯基羧基胺基、苯基羧基甲基胺基、羥基-C₂₋₃烷基胺基羧基、(4-嗎啉基)羧基、(1-吡咯啉基)羧基、(1-哌啉基)羧基、(六氫-1-氮呋基)羧基、(4-甲基-1-哌嗪基)羧基、胺基羧基胺基或C₁₋₄烷基胺基羧基胺基，

同時在上述基團中，尤其在W、X、Z、R^N、R¹⁰、R¹¹、R¹³至R²²中，在各情況下一或多個C原子可另外經F單取代或多取代，及/或在各情況下一或兩個C原子可另外彼此獨立地經Cl或Br單取代，及/或在各情況下一或多個苯環可另外彼此獨立地包含一個、兩個或三個選自基團F、Cl、Br、I、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二(C₁₋₃烷基)-胺基、乙

鹽基胺基、胺基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基- C_{1-3} 烷基及二(C_{1-3} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基之取代基及/或可經硝基單取代，且

所存在之任何羧基之H原子或與N原子結合之H原子在各情況下可經活體內可裂解之基團置換，

其互變異構體、非對映異構體、對映異構體、混合物及其鹽，尤其其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦係關於呈個別光學異構體、個別對映異構體或外消旋體之混合物形式，呈互變異構體形式及呈游離鹼或與藥理學上可接受之酸形成的相應酸加成鹽形式之化合物。本發明之標的亦包括具有其鹽之本發明化合物，其中一或多個氫原子經氘置換。

本發明亦包括如上文及下文所述之本發明化合物之生理學上可接受之鹽。

本發明亦係關於組合物，其含有至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽，視情況連同一或多種生理學上可接受之賦形劑。

本發明亦係關於醫藥組合物，其含有至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明亦係關於至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者用於影響哺乳動物進食行為之用途。

本發明進一步係關於至少一種本發明化合物及/或本發

明之鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者用於降低哺乳動物體重及/或預防哺乳動物體重增加之用途。

本發明亦係關於至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者用於製備具有MCH受體拮抗活性，尤其具有MCH-1受體拮抗活性之醫藥組合物的用途。

本發明亦係關於至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者用於製備適用於預防及/或治療由MCH引起或另外有原因地與MCH有關之症狀及/或疾病之醫藥組合物的用途。

本發明之另一目的為至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者用於製備適用於預防及/或治療代謝障礙及/或進食障礙，尤其肥胖症、貪食症、神經性貪食症、惡病質、厭食、神經性厭食及過度攝食之醫藥組合物的用途。

本發明亦係關於至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者用於製備適用於預防及/或治療與肥胖症，尤其糖尿病(尤其II型糖尿病)，包括糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病之糖尿病併發症，抗胰島素症，病理性葡萄糖耐受，腦出血，心功能不全，心血管疾病(尤其動脈硬化及高血壓)，關節炎及膝關節炎相關之疾病及/或病症的醫藥組合物之用途。

此外，本發明係關於至少一種本發明化合物及/或本發

明之鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者用於製備適用於預防及/或治療高脂質血症、蜂窩組織炎、脂肪積聚、惡性肥大細胞增多症、系統性肥大細胞增多症、情緒障礙、情感障礙、抑鬱症、焦慮、睡眠障礙、生殖障礙、性功能障礙、記憶障礙、癲癇症、各種形式之癡呆及激素障礙之醫藥組合物的用途。

本發明亦係關於至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者用於製備適用於預防及/或治療諸如尿失禁、膀胱過動症、尿急、夜尿症及遺尿症之泌尿問題之醫藥組合物的用途。

本發明進一步係關於至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者用於製備適用於預防及/或治療依賴性及/或戒斷症狀之醫藥組合物的用途。

本發明進一步係關於用於製備本發明之醫藥組合物之方法，其特徵在於將至少一種本發明化合物及/或本發明之鹽藉由非化學方法併入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

本發明亦係關於醫藥組合物，其含有選自本發明化合物及/或其相應鹽或其生理學上可接受之鹽中之一者的第一活性物質，以及選自由用於治療糖尿病之活性物質、用於治療糖尿病性併發症之活性物質、用於治療肥胖症之活性物質(較佳除MCH拮抗劑外)、用於治療高血壓之活性物質、用於治療血脂異常或高脂質血症(包括動脈硬化)之活

性物質、用於治療關節炎之活性物質、用於治療焦慮狀態之活性物質及用於治療抑鬱症之活性物質組成之群的第二活性物質，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

此外，在一態樣中，本發明係關於用於製備如下文所述之化學式之化合物的方法。

根據本發明用於合成之起始物質及中間產物亦為本發明之一標的。

【實施方式】

除非另外說明，否則基團及取代基，尤其B、W、X、Y、Z、Cy、 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 至 R^{22} 、 R^N 具有上文所給出之含義。

若基團、殘基及/或取代基在化合物中出現一次以上，則在各情況下其可能具有相同或不同含義。

若 R^1 及 R^2 不經由伸烷基橋連接在一起，則 R^1 及 R^2 較佳彼此獨立地表示可經相同或不同基團 R^{11} 單取代或多取代之 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，同時5、6或7員環烷基之位置3或4處之 $-CH_2-$ 基團可經 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{13}-$ 置換，同時基團 R^1 及 R^2 中之一者或兩者亦可表示H。

基團 R^{11} 之較佳含義為F、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $R^{15}-O-$ 、氰基、 $R^{16}R^{17}N$ 、 C_{3-7} 環烷基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基、吡咯啉基、N-(C_{1-4} 烷基)-吡咯啉基、哌啉基、N-(C_{1-4} 烷基)-哌啉基、苯基、吡啉基、吡唑基、噻唑基、咪唑基，同時在上述基團中一或多個C原子可彼此獨立地經F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或羥基- C_{1-3} 烷基單取代或多取

代，及/或一或兩個C原子可彼此獨立地經Cl、Br、OH、CF₃或CN單取代，且上述環基可在一或多個C原子處經相同或不同基團R²⁰單取代或多取代，或在苯基亦可另外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經R²¹取代之情況下。若R¹¹具有R¹⁵-O-、氰基、R¹⁶R¹⁷N或環-C₃₋₆伸烷基亞胺基之含義中之一者，經R¹¹取代之烷基或環烷基之C原子較佳不直接與雜原子連接，諸如不與基團-N-X-連接。

較佳地，基團R¹、R²彼此獨立地表示H、C₁₋₆烷基、C₃₋₅烯基、C₃₋₅炔基、C₃₋₇環烷基、羥基-C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₃烷基、(羥基-C₃₋₇環烷基)-C₁₋₃烷基、羥基-C₂₋₄烷基、ω-NC-C₂₋₃烷基、C₁₋₄烷氧基-C₂₋₄烷基、羥基-C₁₋₄烷氧基-C₂₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-羰基-C₁₋₄烷基、羧基-C₁₋₄烷基、胺基-C₂₋₄烷基、C₁₋₄烷基-胺基-C₂₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)-胺基-C₂₋₄烷基、環-C₃₋₆伸烷基亞胺基-C₂₋₄烷基、吡咯啉-3-基、N-(C₁₋₄烷基)-吡咯啉-3-基、吡咯啉基-C₁₋₃烷基、N-(C₁₋₄烷基)-吡咯啉基-C₁₋₃烷基、哌啉-3-基、哌啉-4-基、N-(C₁₋₄烷基)-哌啉-3-基、N-(C₁₋₄烷基)-哌啉-4-基、哌啉基-C₁₋₃烷基、N-(C₁₋₄烷基)-哌啉基-C₁₋₃烷基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、苯基-C₁₋₃烷基、吡啶基-C₁₋₃烷基、吡唑基-C₁₋₃烷基、噻唑基-C₁₋₃烷基或咪唑基-C₁₋₃烷基，同時在上述基團中，一或多個C原子可彼此獨立地經F、C₁₋₃烷基或羥基-C₁₋₃烷基單取代或多取代，及/或一或兩個C原子可彼此獨立地經Cl、Br、OH、CF₃或CN單取代，且上述環基可在一

或多個C原子處經相同或不同基團 R^{20} 單取代或多取代，在苯基亦可另外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經 R^{21} 取代之情況下。上述苯基、吡啶基、吡唑基、噻唑基或咪唑基之較佳取代基係選自基團F、Cl、Br、I、氟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)-胺基、乙醯基胺基、胺基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基- C_{1-3} 烷基及二(C_{1-3} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基，同時苯基亦可經硝基單取代。

基團 R^1 及/或 R^2 之尤其較佳定義係選自由以下基團組成之群：H、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 烯基、 C_{3-5} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、羥基- C_{3-7} 環烷基、二羥基- C_{3-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、(羥基- C_{3-7} 環烷基)- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-3} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷氧基- C_{2-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{2-3} 烷基、二(C_{1-3} 烷基)胺基- C_{2-3} 烷基、吡咯啉-N-基- C_{2-3} 烷基、哌啶-N-基- C_{2-3} 烷基、吡啶基甲基、吡唑基甲基、噻唑基甲基及咪唑基甲基，同時烷基、環烷基或環烷基烷基可另外經羥基及/或羥基- C_{1-3} 烷基單取代或雙取代，及/或經F或 C_{1-3} 烷基單取代或多取代及/或經 CF_3 、Br、Cl或CN單取代。上述苯基、吡啶基、吡唑基、噻唑基或咪唑基可經彼此獨立地選自F、Cl、Br、I、氟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、三氟甲基、羥基、胺基、乙醯基胺基、胺基羰基之取代基單取代或多取代，

同時苯基亦可經硝基單取代。

尤其最佳之基團 R^1 及 / 或 R^2 係選自由以下基團組成之群：H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基丙基、2-甲氧基乙基、環丙基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環戊基甲基、羥基- C_{3-7} 環烷基、(羥基- C_{1-3} 烷基)-羥基- C_{3-7} 環烷基、二羥基- C_{3-5} 烷基、2-羥基-1-(羥基甲基)-乙基、1,1-二(羥基甲基)-乙基、(1-羥基- C_{3-6} 環烷基)-甲基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、二(C_{1-3} 烷基)胺基乙基、吡咯啉-N-基-乙基、吡啉-N-基乙基、吡啉基甲基、吡嗪基甲基、噻唑基甲基及咪唑基甲基，同時上述基團可經F及/或 C_{1-3} 烷基單取代或多取代。

因此，尤其最佳之基團 R^1 及 / 或 R^2 之實例為H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基丙基、2-甲氧基乙基、環丙基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環戊基甲基、羥基-環戊基、羥基-環己基、(羥基甲基)-羥基-環戊基、(羥基甲基)-羥基-環己基、2,3-二羥基丙基、(1-羥基-環丙基)-甲基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、二甲基胺基乙基、吡啉基甲基、吡嗪基甲基、(1-甲基-1H-吡嗪-4-基)甲基、噻唑基甲基、咪唑基甲基、(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基。上述基團可經F及/或 C_{1-3} 烷基單取代或多取代。

較佳地，基團 R^1 、 R^2 中之一者具有除 H 外之含義；詳言之基團 R^1 、 R^2 均具有除 H 外之含義。

在基團 R^2 表示與基團 Y 鍵聯之 C_{1-3} 伸烷基橋之情況下， R^1 之定義較佳與如上所述之較佳定義一致或 R^1 表示選自 C_{1-4} 烷基 -CO-、 C_{1-4} 烷基 -O-CO-、(C_{1-4} 烷基)NH-CO- 或 (C_{1-4} 烷基)₂N-CO- 之基團，其中烷基可經單氟化或多氟化。在 R^2 與基團 Y 鍵聯之情況下，則 R^2 較佳表示 -CH₂- 或 -CH₂-CH₂-，其中伸烷基橋可經一或多個 C_{1-3} 烷基取代。在 R^2 與基團 Y 鍵聯之情況下，則 R^1 較佳表示 H 或可經單氟化或多氟化之 C_{1-3} 烷基。

在基團 R^1 及 R^2 形成伸烷基橋之情況下，此較佳為 C_{3-7} 伸烷基橋或 C_{3-7} 伸烷基橋，其中不與 R^1R^2N 基團之 N 原子相鄰之 -CH₂- 基團係經 -CH=N-、-CH=CH-、-O-、-S-、-(SO₂)-、-CO-、-C(=N-O-(C_{1-4} 烷基))- 或 -NR¹³- 置換，

同時在以上所定義之伸烷基橋中，一或多個 H 原子可經相同或不同基團 R^{14} 置換，且

以上所定義之伸烷基橋可經碳環基或雜環基 cy 取代，以此方式經由以下各物產生在伸烷基橋與基團 Cy 之間的鍵：

- 經由單鍵或雙鍵，
- 經由形成螺環系統之共用 C 原子，
- 經由形成稠合雙環系統之兩個共用相鄰 C 及 / 或 N 原子或
- 經由三個或三個以上形成橋式環系統之 C 及 / 或 N 原子。

亦較佳地， R^1 及 R^2 形成伸烷基橋以便 R^1R^2N 表示選自以下基團之基團：吡啶、吡咯啉、哌啶、氮雜環庚烷、

2,5-二氫-1H-吡咯、1,2,3,6-四氫-吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-氮呋、2,3,6,7-四氫-1H-氮呋、哌嗪(其中自由亞胺官能基係經 R^{13} 取代)、哌啶-4-酮、嗎啉、硫代嗎啉、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基、4- C_{1-4} 烷氧基-亞胺基-哌啶-1-基及4-羥基亞胺基-哌啶-1-基；或

尤其較佳係選自吡丁啶、吡咯啶、哌啶、哌嗪(其中自由亞胺官能基係經 R^{13} 取代)及嗎啉之基團，

同時根據 R^1 及 R^2 之一般定義，一或多個H原子可經相同或不同基團 R^{14} 置換，及/或上述基團可以根據 R^1 及 R^2 之一般定義所指定之方式經一個或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，同時基團Cy可經 R^{20} 單取代或多取代。

尤其較佳之基團Cy為 C_{3-7} 環烷基、氮雜- C_{4-7} 環烷基，尤其為環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基，以及1- C_{1-4} 烷基-氮雜- C_{4-7} 環烷基，同時基團Cy可經 R^{20} 單取代或多取代。

由 R^1 及 R^2 形成之 C_{3-8} 伸烷基橋(其中- CH_2 -基團可如所指定經置換)可如所述經一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，其可如上所指定經取代。

在伸烷基橋與基團Cy經由單鍵鍵聯之情況下，Cy較佳係選自由 C_{3-7} 環烷基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基、咪唑、三唑、噻吩及苯基組成之群。

在伸烷基橋經由形成螺環系統之共用C原子與基團Cy鍵聯之情況下，Cy較佳係選自由 C_{3-7} 環烷基、氮雜- C_{4-8} 環烷基、氧雜- C_{4-8} 環烷基、2,3-二氫-1H-喹啉-4-酮組成之群。

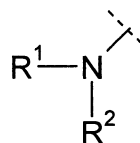
在伸烷基橋經由兩個形成稠合雙環系統之共用相鄰C及/

或N原子與基團Cy鍵聯之情況下，Cy較佳係選自由C₄₋₇環烷基、苯基、噻吩組成之群。

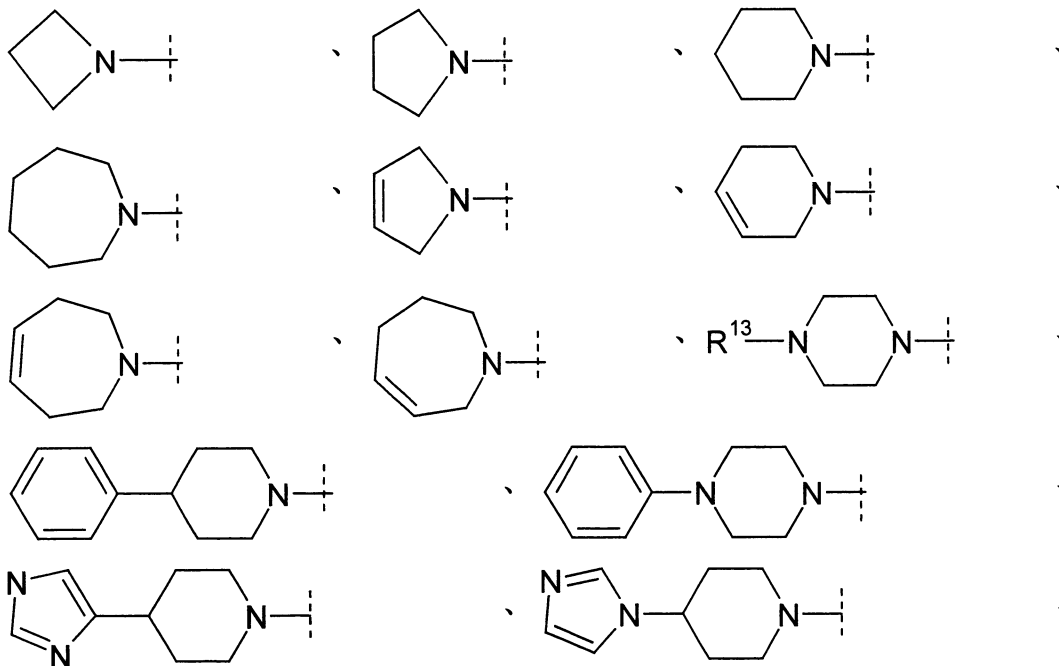
在伸烷基橋經由三個或三個以上形成橋式環系統之C及/或N原子與基團Cy鍵聯之情況下，Cy較佳表示C₄₋₈環烷基或氮雜-C₄₋₈環烷基。

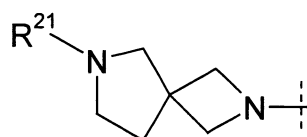
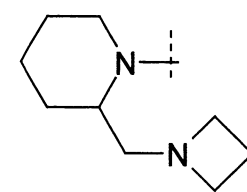
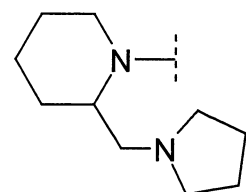
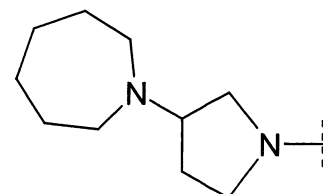
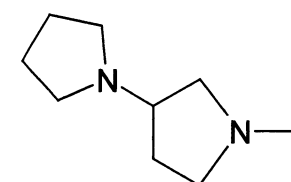
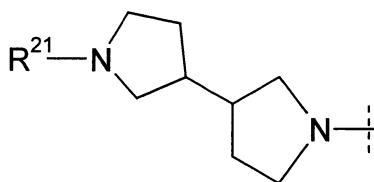
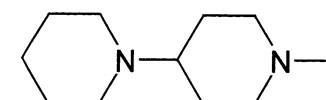
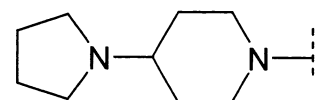
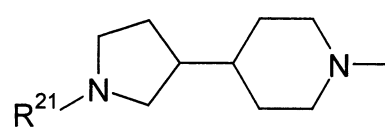
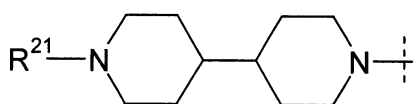
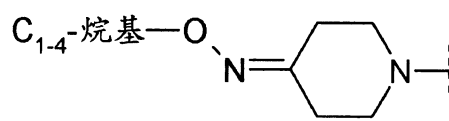
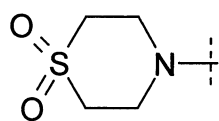
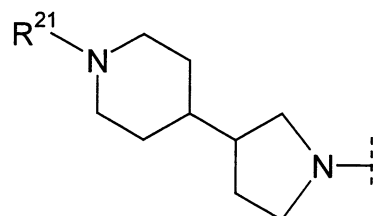
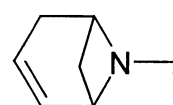
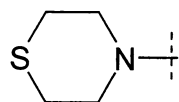
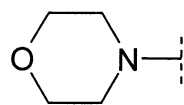
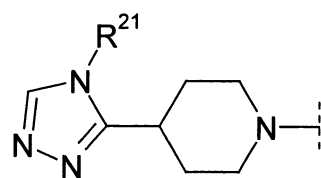
在雜環基團R¹R²N-經基團Cy取代之情況下，基團Cy較佳經由單鍵與基團R¹R²N-鍵聯，同時Cy較佳係選自由以下基團組成之群：C₃₋₇環烷基、環-C₃₋₆伸烷基亞胺基、咪唑及三唑，同時該等基團可如所指定經取代，較佳經氟、C₁₋₃烷基、羥基-C₁₋₃烷基及羥基取代。

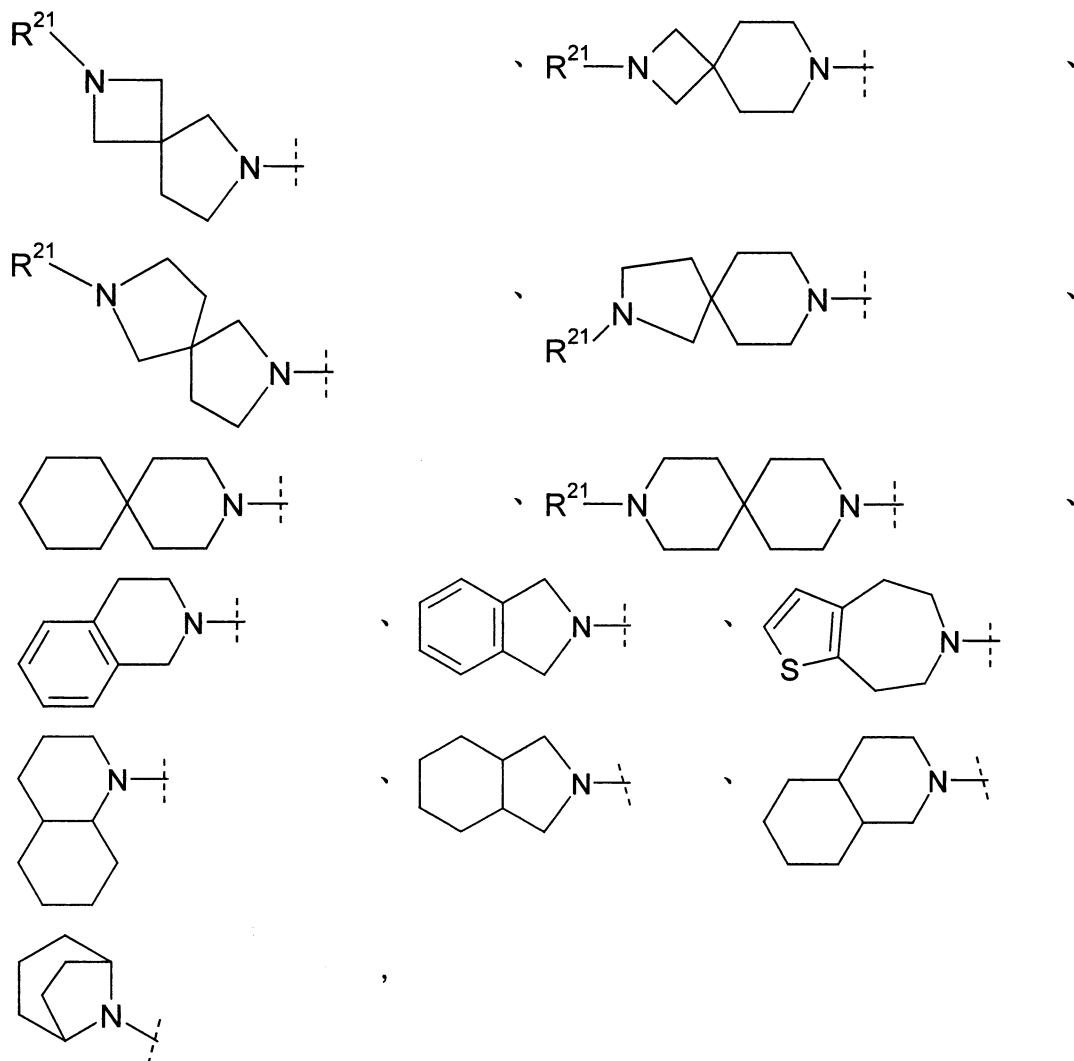
尤其較佳之基團



係根據以下部分化學式中的一者定義：







其中由基團 R^1R^2N -形成之雜環之一或多個H原子可經相同或不同基團 R^{14} 置換，且

由基團 R^1R^2N -形成之雜環可經一或兩個，較佳一個 C_{3-7} 環烷基取代，同時環烷基可經 R^{20} 單取代或多取代，且

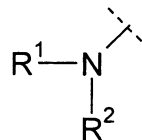
與由基團 R^1R^2N -形成之雜環連接之環可在一或多個C原子處經 R^{20} 單取代或多取代，或在苯環之情況下亦可另外經硝基單取代且

其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{20} 、 R^{21} 具有上文及下文所給出之含義。

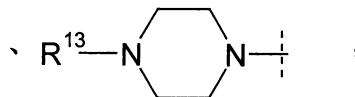
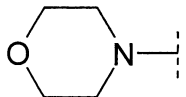
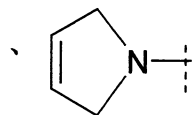
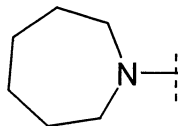
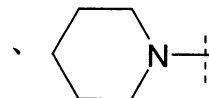
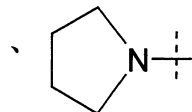
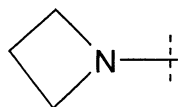
若由基團 R^1R^2N -形成之雜環如所指定經一或兩個經 R^{20}

單取代或多取代之環烷基取代，則取代基 R^{20} 較佳彼此獨立地表示 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、羥基- C_{1-3} 烷基、羥基、氟、氯、溴或 CF_3 ，尤其羥基。

尤其最佳之基團



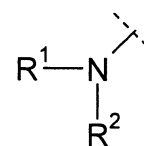
係根據以下部分化學式之一者定義：

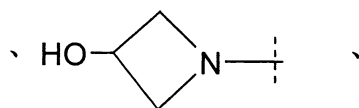
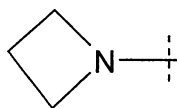


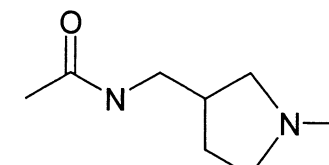
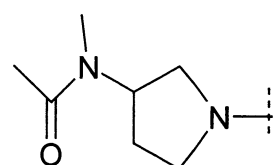
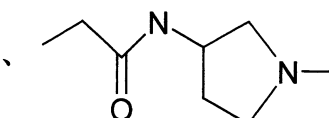
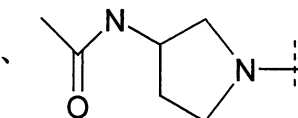
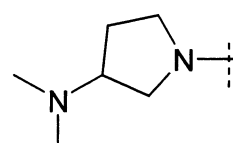
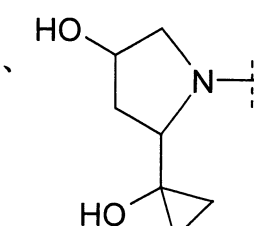
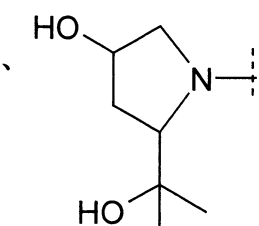
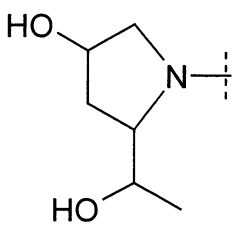
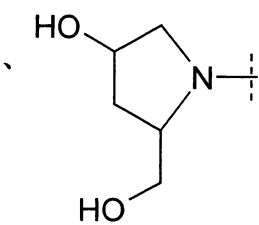
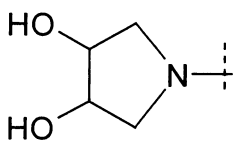
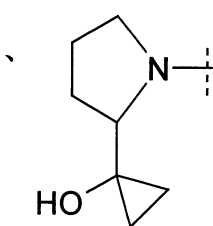
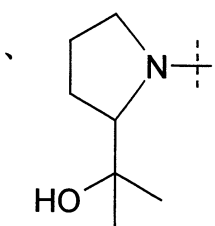
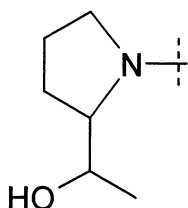
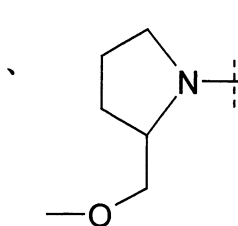
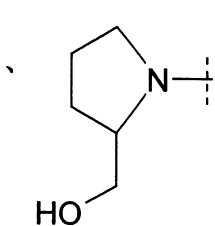
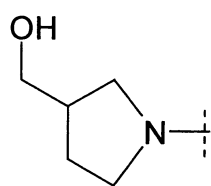
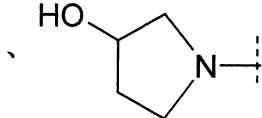
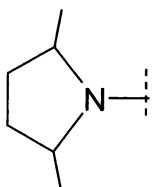
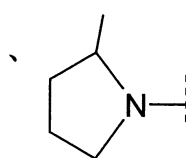
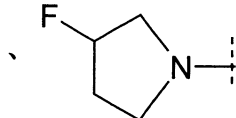
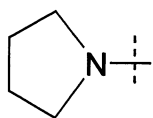
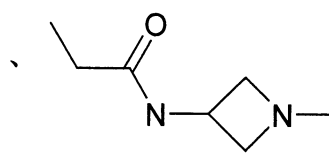
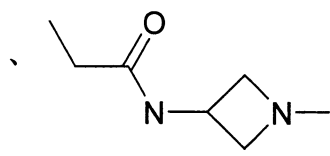
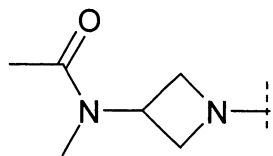
其中 R^{13} 具有上文及下文中所給出之含義，且

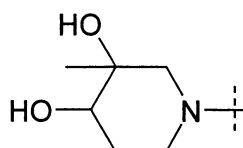
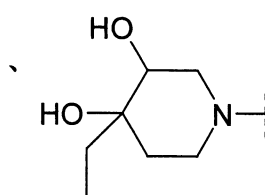
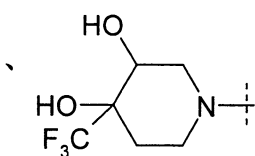
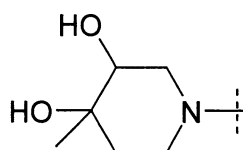
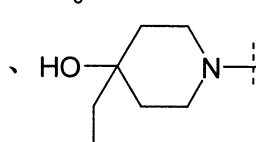
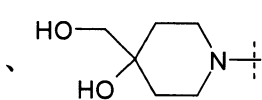
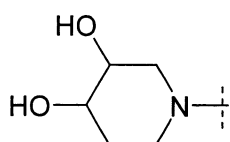
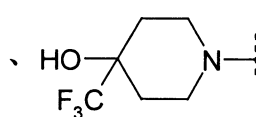
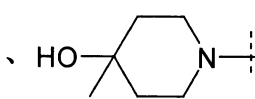
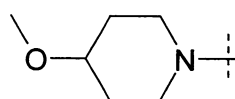
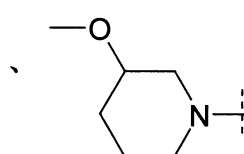
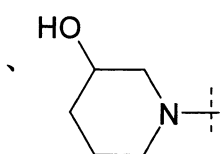
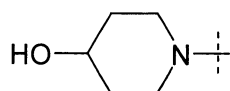
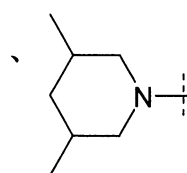
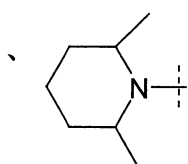
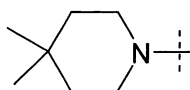
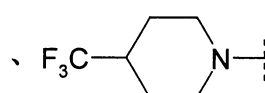
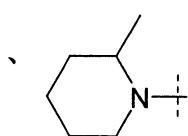
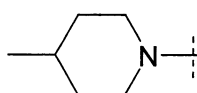
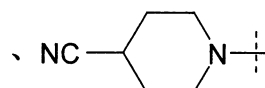
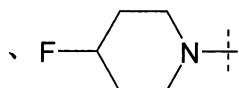
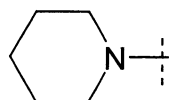
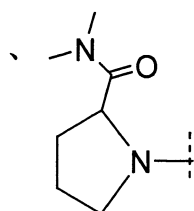
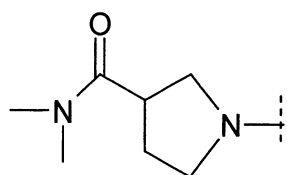
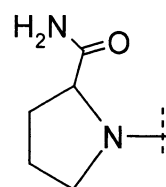
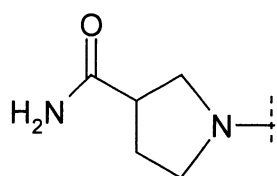
由基團 R^1R^2N -形成之雜環可經 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{3-6} 環烷基或(羥基- C_{3-6} 環烷基)- C_{1-3} 烷基取代，且

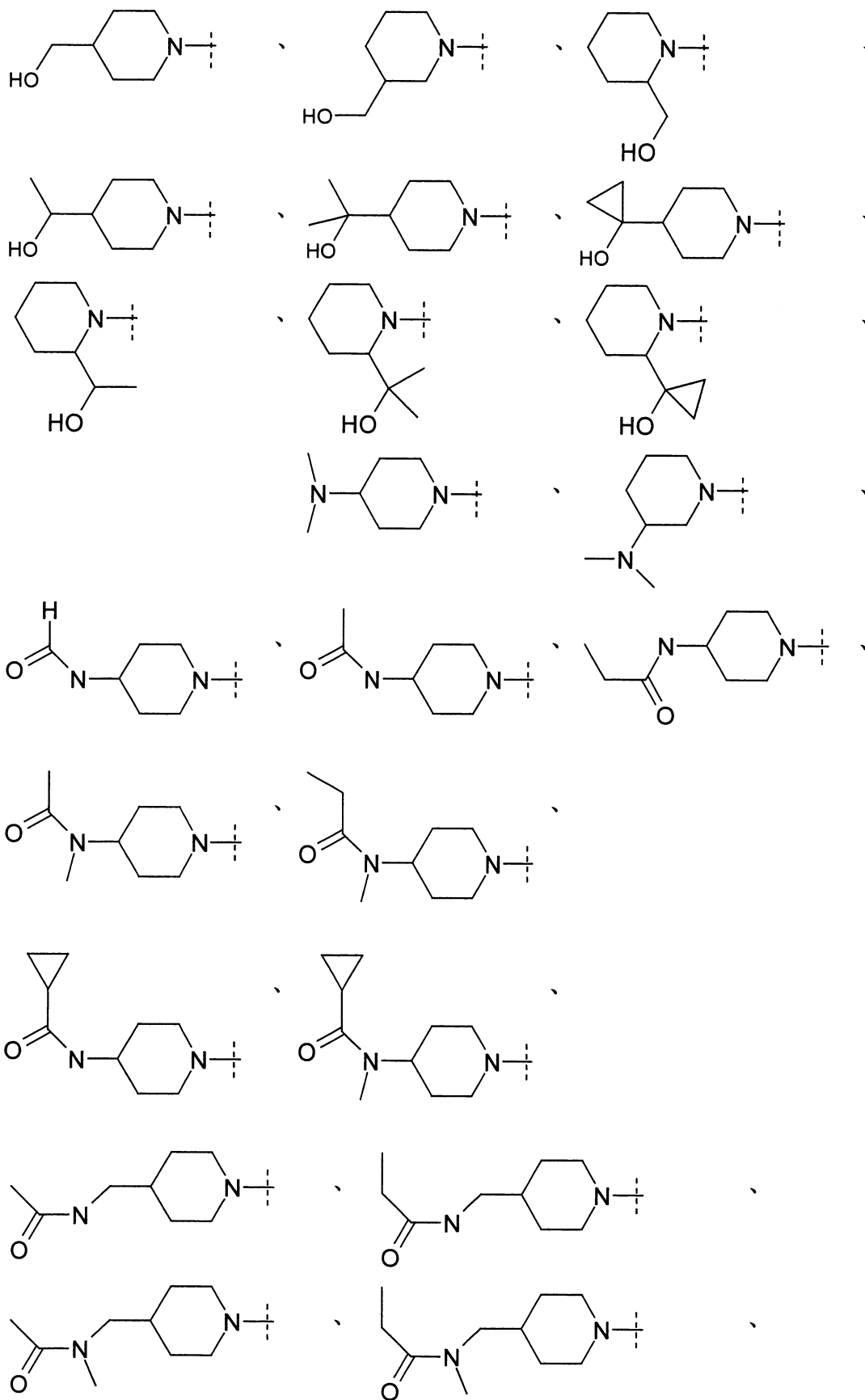
由基團 R^1R^2N -形成之雜環可經相同或不同基團 R^{14} 單取代、雙取代或三取代。

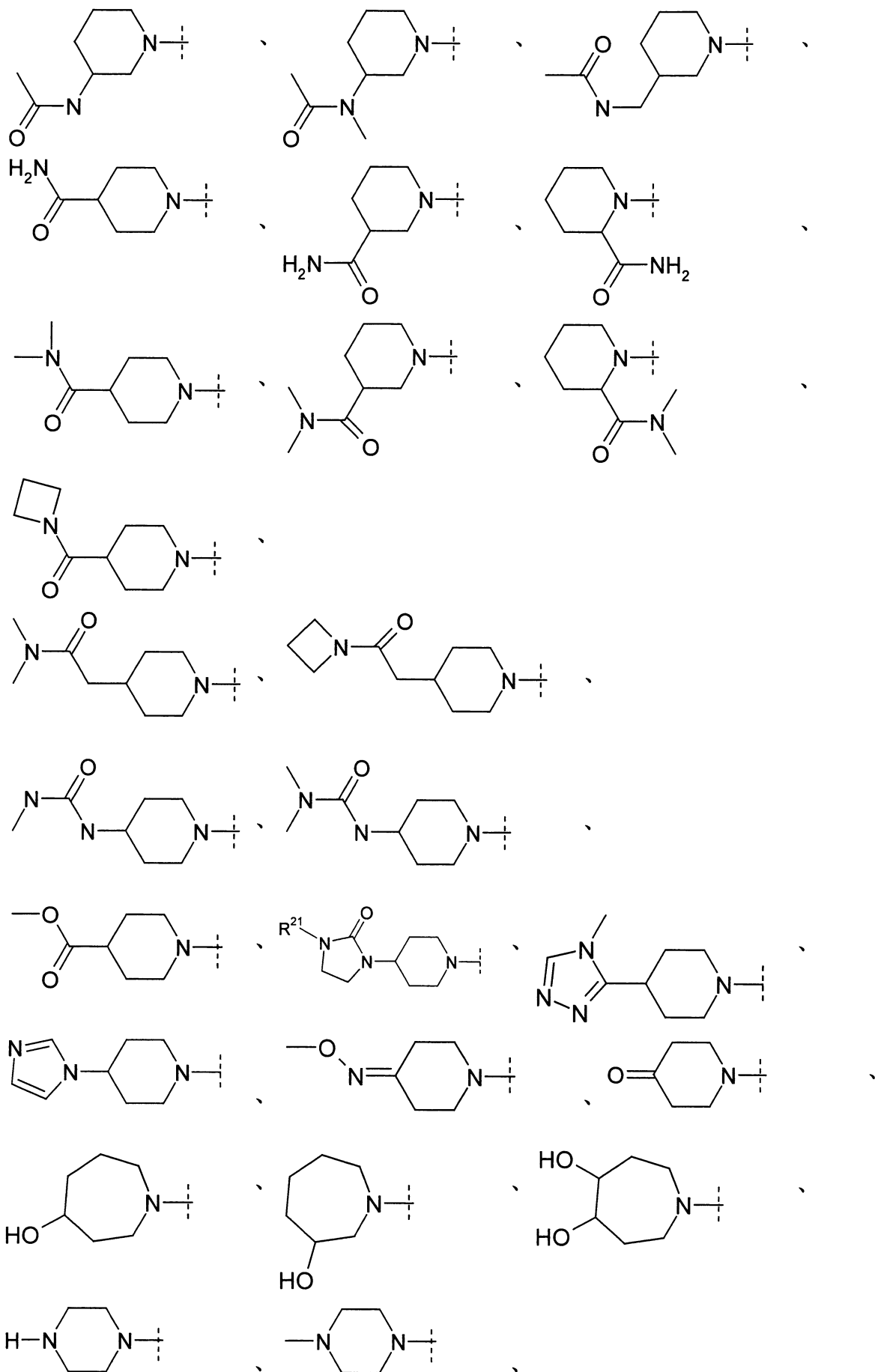
以下部分化學式為以上所指定之雜環基  的尤其最佳定義：

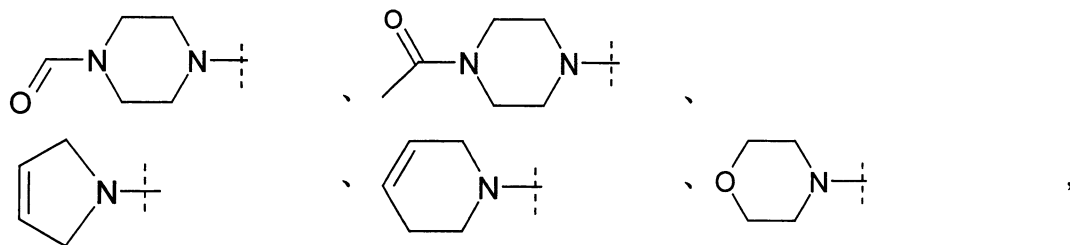












其中所提及之基團不進一步經取代，或

其中甲基或乙基可經氟單取代、雙取代或三取代，且其中由與C連接之基團 R^1R^2N -形成之雜環的一或多個H原子可彼此獨立地經氟、氯、CN、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、羥基- C_{1-3} 烷基，尤其 C_{1-3} 烷基或 CF_3 ，較佳甲基、乙基、 CF_3 取代。

在 R^1R^2N 之上述較佳及尤其較佳含義中，取代基 R^{14} 之以下定義係較佳的：

- F、Cl、Br、氟基，
- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，
- 羥基、羥基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 ω -(C_{1-4} 烷氧基)- C_{1-3} 烷基，
- C_{1-4} 烷基-羰基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羥基-羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-3} 烷基，
- 甲醯胺基、甲醯基-N(C_{1-4} 烷基)-胺基、甲醯胺基- C_{1-3} 烷基、甲醯基-N(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羰基胺基、 C_{1-4} 烷基-羰基-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基、 C_{1-4} 烷基-羰基胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羰基-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基，
- C_{1-4} 烷氧基-羰基胺基、 C_{1-4} 烷氧基-羰基胺基- C_{1-3} 烷基，

- 胺基、 C_{1-4} 烷基-胺基、 C_{3-7} 環烷基-胺基、 C_{3-7} 環烷基-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基、胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基-胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基- C_{1-3} 烷基，
- 胺基羰基、 C_{1-4} 烷基-胺基-羰基、 C_{3-7} 環烷基-胺基-羰基、 C_{3-7} 環烷基-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基、(氮雜- C_{4-6} 環烷基)-羰基、胺基羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-胺基-羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基-胺基-羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基- C_{1-3} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基- C_{1-3} 烷基、(氮雜- C_{4-6} 環烷基)-羰基- C_{1-3} 烷基，
- C_{1-4} 烷基-胺基-羰基-胺基-、二(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基-胺基-。

取代基 R^{14} 之尤其較佳含義係選自：

- F、Cl、Br，
- C_{1-4} 烷基，
- 羥基、羥基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 ω -(C_{1-4} 烷氧基)- C_{1-3} 烷基，
- 甲醯胺基、甲醯基-N(C_{1-4} 烷基)-胺基、 C_{1-4} 烷基-羰基胺基、 C_{1-4} 烷基-羰基-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基、 C_{1-4} 烷基-羰基胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羰基-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基，

- 二(C_{1-4} 烷基)-胺基、胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基-胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基- C_{1-3} 烷基，
- 胺基羰基、 C_{1-4} 烷基-胺基-羰基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基、(氮雜- C_{4-6} 環烷基)-羰基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基- C_{1-3} 烷基、(氮雜- C_{4-6} 環烷基)-羰基- C_{1-3} 烷基。

在 R^{14} 之上述較佳含義中，一或多個C原子在各情況下可另外經F單取代或多取代，及/或在各情況下一個或兩個C原子可另外彼此獨立地經Cl或Br單取代。因此， R^{14} 之較佳含義亦包括(例如)- CF_3 、- OCF_3 、 CF_3 -CO-及 CF_3 -CHOH-。

取代基 R^{14} 之尤其最佳含義為：F、 C_{1-3} 烷基、羥基- C_{1-3} 烷基、甲氧基、甲氧基甲基、羥基、胺基羰基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、甲醯胺基、甲醯基-N(C_{1-3} 烷基)胺基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基、 C_{1-3} 烷基-羰基-N-(C_{1-3} 烷基)-胺基、 C_{1-3} 烷基羰基胺基-甲基、 C_{1-3} 烷基-羰基-N-(C_{1-3} 烷基)-胺基-甲基、 C_{1-3} 烷基-胺基-羰基、二(C_{1-3} 烷基)-胺基-羰基、 C_{1-3} 烷基-胺基-羰基-甲基、二(C_{1-3} 烷基)-胺基-羰基-甲基。

R^{14} 之尤其最佳含義之實例為F、羥基、甲基、乙基、 CF_3 、甲氧基、羥基甲基、2-羥基乙基、二甲基胺基、甲醯胺基、胺基羰基、甲基胺基羰基、甲基胺基羰基甲基、二甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基甲基、甲基羰基胺基、甲基羰基胺基甲基、乙基羰基胺基、乙基羰基胺基甲基、甲基羰基-N-(甲基)-胺基、甲基羰基-N-(甲基)-胺基甲基、

乙基羰基-N-(甲基)-胺基、乙基羰基-N-(甲基)-胺基甲基。

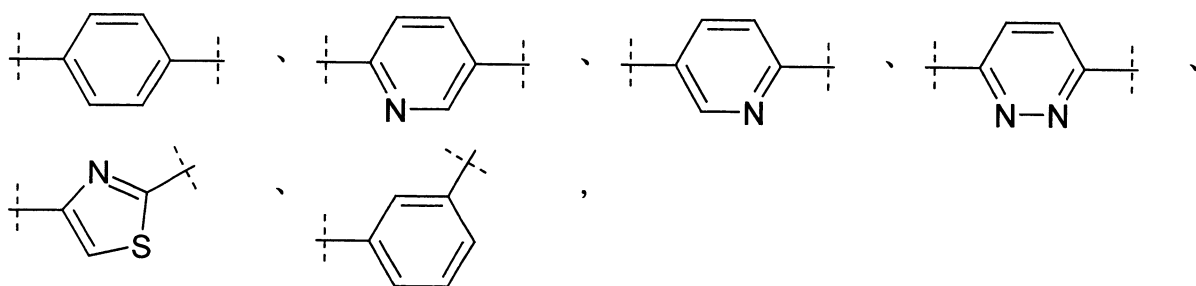
基團 X 較佳表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-$ ，其中 R^{N} 係如上文所定義，詳言之其中 R^{N} 表示 H 或甲基；最佳表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 。

在取代基 R^2 表示與基團 Y 鍵聯之伸烷基橋之情況下，則基團 X 較佳表示 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

基團 Y 較佳係選自由以下各物組成之群：苯基、吡啶基、嗒咩基、嘓啖基、吡嗪基、呋喃基及噻吩基，其所有可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代。

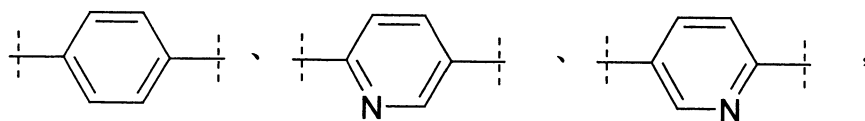
基團 Y 更佳表示苯基、吡啶基、嗒咩基及噻唑基，其可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或雙取代，尤其單取代或雙取代。

基團 Y 尤其表示特徵為選自下式之子式的基團：



其可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或雙取代。

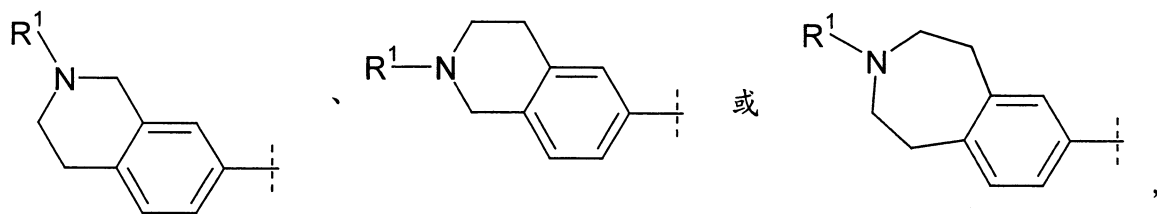
基團 Y 最佳表示特徵為選自下式之子式的基團：



其可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或雙取代。

基團 Y 之較佳取代基 R^{20} 係選自鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氧基、羥基及 CF_3 ；尤其氟、氯、溴或甲基。

在基團 R^2 表示與基團 Y 鍵聯之 C_{1-3} 伸烷基橋之情況下，則式 R^1R^2N-X-Y 之部分較佳表示



其中 R^1 係如上文所定義，詳言之 R^1 表示選自 C_{1-4} 烷基-CO-、 C_{1-4} 烷基-O-CO-、 $(C_{1-4}$ 烷基)NH-CO- 或 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ N-CO-之基團，其中烷基可經單氟化或多氟化；最佳 R^1 表示 H 或可經單氟化或多氟化之 C_{1-3} 烷基。

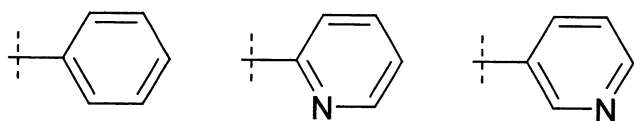
基團 Z 較佳表示 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(=O)-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(=O)-$ 或 $-CH_2-C(OH)H-$ ，其中一或多個 H 原子可經 F 原子置換。詳言之，基團 Z 表示 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-C(=O)-CH_2-$ ，其中一或多個 H 原子可經 F 原子置換。

基團 W 較佳係選自由 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-NR^N-CH_2-$ 組成之群，其中一或多個 H 原子可經 F 原子置換，且其中 R^N 係如上文所定義，詳言之，其中 R^N 表示 H 或甲基。基團 W 最佳表示 $-O-CH_2-$ 或 $-NH-CH_2-$ 。

根據第一實施例，基團 B 較佳係選自由苯基及含有 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 至 6 員不飽和或芳族雜環基組成之群，其中苯基或雜環基可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代。

基團B更佳係選自由以下基團組成之群：苯基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、呋唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基及噻唑基；尤其係選自苯基、吡啶基、呋喃基及噻吩基，其中該基團B可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代，較佳經單取代或雙取代。

基團B最佳表示特徵為選自下式之子式的基團：



其可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代，尤其經單取代或雙取代。

在基團B為6員環，尤其苯基或吡啶基之情況下，其較佳未經取代的或經相同或不同基團 R^{20} 單取代或雙取代，其中取代基之較佳位置為相對於基團W之對位。

基團B之較佳取代基 R^{20} 係選自鹵素、羥基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $(C_{1-3}$ 烷基)-羰基-、二 $(C_{1-3}$ 烷基)胺基、胺基羰基、 $(C_{1-3}$ 烷基)-羰基胺基及 $(C_{1-3}$ 烷基)-磺醯基胺基，其中在各情況下一或多個C原子可另外經F單取代或多取代。氟化基團 R^{20} 之較佳實例為 CF_3 及 $-O-CF_3$ 。 R^{20} 之尤其較佳含義為氟、氯、溴、甲基、甲氧基及二甲基胺基。

根據第二實施例，基團B較佳表示 C_{2-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該烷基、環烷基或環烷基烷基可彼此獨立地經 R^{14} 單取代或多取代；且其中在環烷基

環中一或兩個 $-\text{CH}_2-$ 基團可彼此獨立地經 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{13}-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ 置換。

甚至更佳地，根據此第二實施例，基團 B 較佳表示 C_{2-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該烷基、環烷基或環烷基烷基可彼此獨立地經 F、Cl、Br、 C_{1-3} 烷基、 CF_3 、OH 或 C_{1-3} 烷氧基單取代或多取代；且其中在環烷基環中，一個 $-\text{CH}_2-$ 基團可彼此獨立地經 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{13}-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ 置換，其中 R^{13} 係如上文或下文所定義，詳言之，其中 R^{13} 表示 H 或甲基。

最佳地，根據此第二實施例，基團 B 表示支鏈或直鏈 C_{2-6} 烷基、四氫呋喃基或四氫吡喃基，尤其 2-甲基丙-1-基及四氫吡喃-2-基。

以下為本發明之其他取代基之較佳定義：

基團 R^N 較佳彼此獨立地表示 H、甲基、乙基或甲醯基；最佳表示 H。

取代基 R^{13} 較佳具有為 R^{16} 所給出含義中之一者或甲醯基。 R^{13} 尤其較佳表示 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 ω -羥基- C_{2-3} 烷基、 ω -(C_{1-4} 烷氧基)- C_{2-3} 烷基、甲醯基或 (C_{1-4} 烷基)-羰基。 R^{13} 尤其最佳表示 H、 C_{1-4} 烷基、甲醯基、甲基羰基或乙基羰基。上文所提及之烷基可經 Cl 單取代或經 F 單取代或多取代。

取代基 R^{15} 之較佳含義為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，同時，如上文所定義，在各情況下一或多個 C 原子可另外經 F 單取代或多取代及/或在各情況下一

或兩個C原子可另外彼此獨立地經Cl或Br單取代。 R^{15} 尤其較佳表示H、 CF_3 、甲基、乙基、丙基或丁基。

取代基 R^{16} 較佳表示H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 ω -羥基- C_{2-3} 烷基或 ω -(C_{1-4} 烷氧基)- C_{2-3} 烷基，同時，如上文所定義，在各情況下一或多個C原子可另外經F單取代或多取代及/或在各情況下一或兩個C原子可另外彼此獨立地經Cl或Br單取代。 R^{16} 更佳表示H、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基；尤其H、甲基、乙基、正丙基及異丙基。

取代基 R^{17} 較佳具有為 R^{16} 所給出之較佳含義中之一者或表示 C_{1-4} 烷基羰基。 R^{17} 尤其較佳表示H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基羰基。

較佳地，取代基 R^{18} 及 R^{19} 中之一者或兩者彼此獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基，尤其氫或甲基。

一般而言，取代基 R^{20} 較佳表示鹵素、羥基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基- C_{1-4} 烷基、(C_{1-3} 烷基)-羰基-、二(C_{1-3} 烷基)胺基、胺基羰基、(C_{1-3} 烷基)-羰基胺基、(C_{1-3} 烷基)-磺醯基胺基或 R^{22} - C_{1-3} 烷基，同時，如上文所定義，在各情況下一或多個C原子可另外經F單取代或多取代及/或在各情況下一或兩個C原子可另外彼此獨立地經Cl或Br單取代。

取代基 R^{22} 較佳表示 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、羧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基羰基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基羰基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、二

(C₁₋₄烷基)-胺基、C₁₋₄烷基-羰基-胺基、胺基羰基胺基或C₁₋₄烷基胺基羰基-胺基，同時，如上文所定義，在各情況下一或多個C原子可另外經F單取代或多取代及/或在各情況下一或兩個C原子可另外彼此獨立地經Cl或Br單取代。R²²之尤其最佳含義為C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基羰基、胺基、C₁₋₄烷基胺基、二(C₁₋₄烷基)-胺基，其中一或多個H原子可經氟置換。

基團R²¹之較佳定義為C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷基磺醯基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₃烷基、-SO₂-N(C₁₋₃烷基)₂及環-C₃₋₆伸烷基亞胺基-磺醯基，同時，如上文所定義，在各情況下一或多個C原子可另外經F單取代或多取代及/或在各情況下一或兩個C原子可另外彼此獨立地經Cl或Br單取代。R²¹尤其最佳表示C₁₋₄烷基或CF₃。

Cy較佳表示C₃₋₇環烷基，尤其C₃₋₆環烷基、C₅₋₇環烯基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、芳基或雜芳基，且上述環基可在一或多個C原子處經相同不同基團R²⁰單取代或多取代，或在苯基亦可另外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經R²¹取代之情況下。基團Cy之尤其最佳定義為C₃₋₆環烷基、吡咯啉基及哌啉基，其可如所指定地經取代。

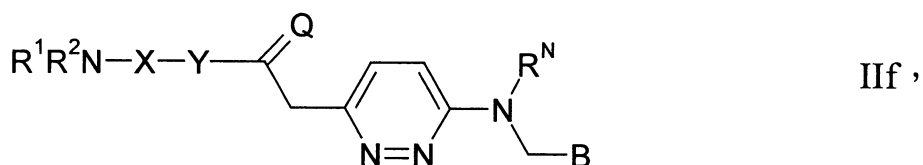
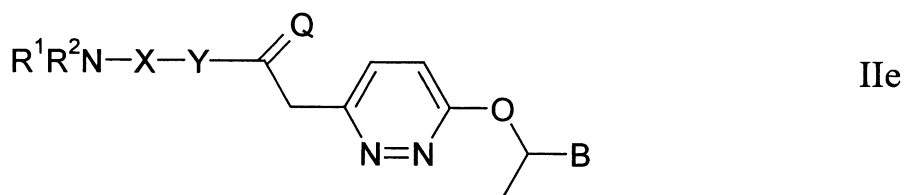
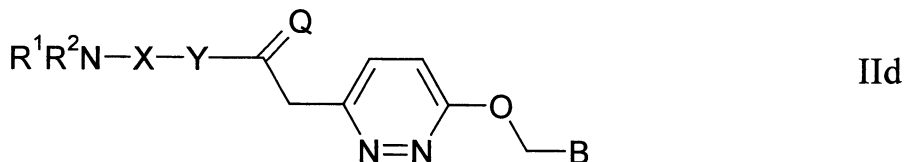
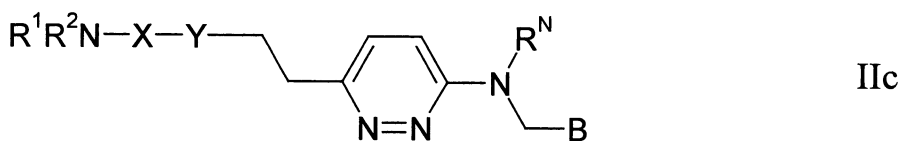
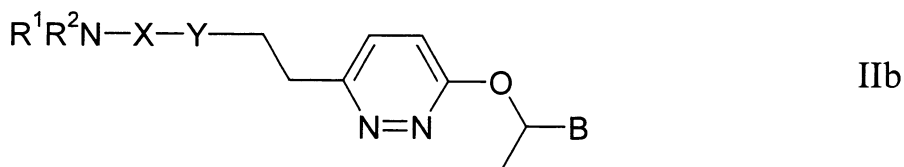
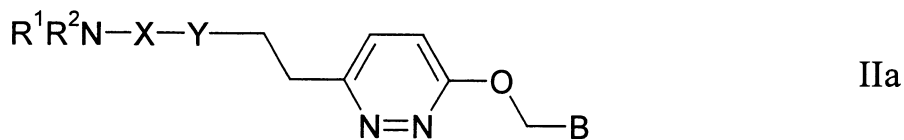
術語芳基較佳表示苯基或萘基，尤其苯基。

術語雜芳基較佳包含吡啉基、噻吩基、噻唑基或呋喃基。

本發明之較佳化合物為其中基團、取代基及/或指數中

之一或多者具有上文所給出之較佳含義中之一者的彼等化合物。

本發明之較佳化合物可由通式IIa至IIf描述：



其中：

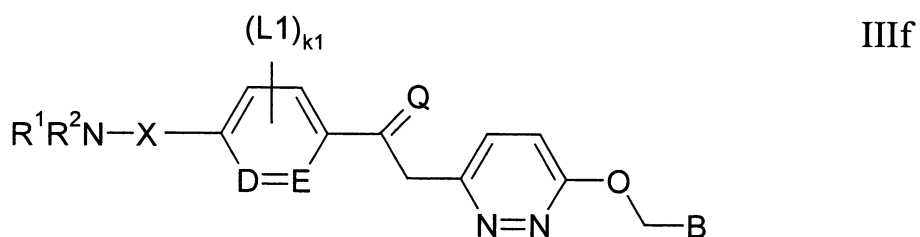
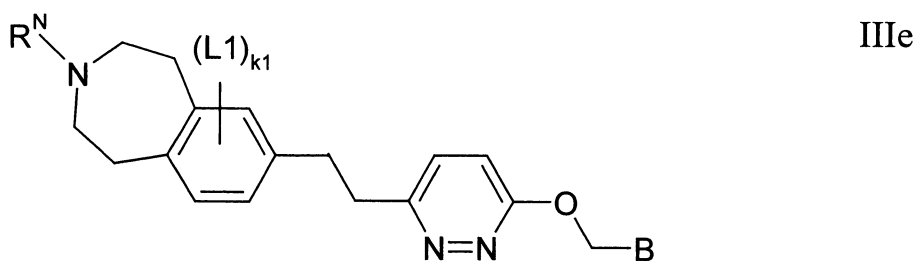
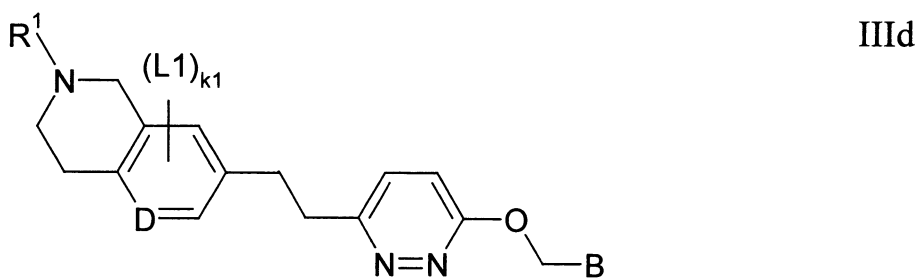
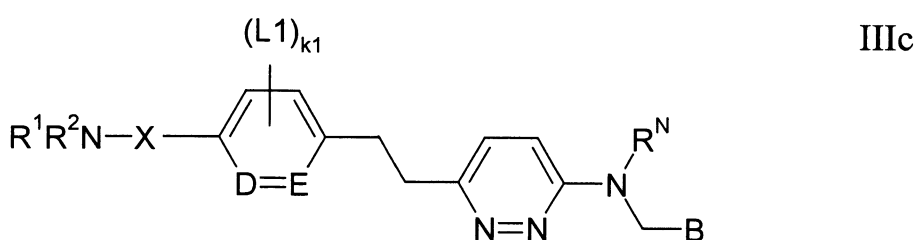
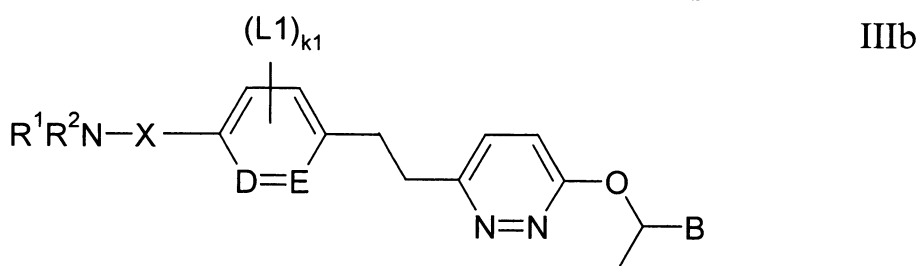
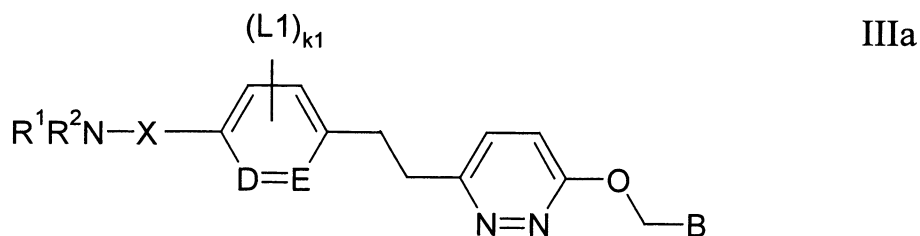
Q表示O或CH₂；且

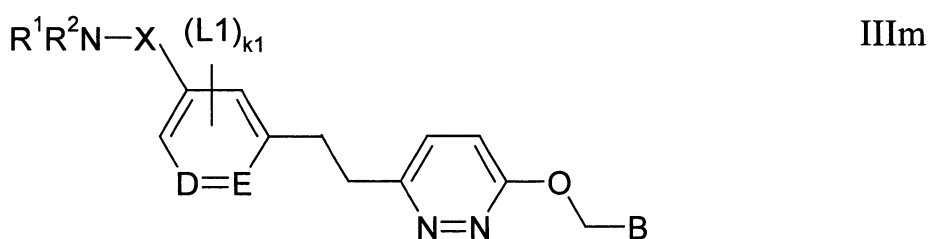
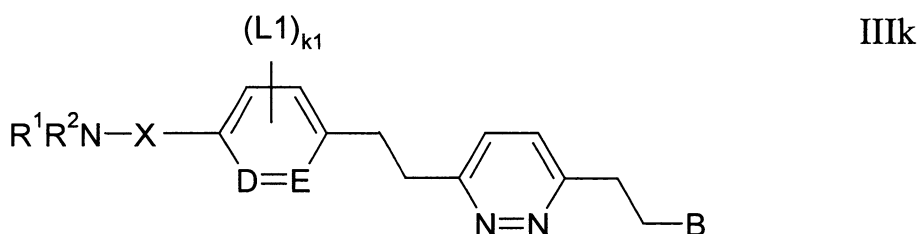
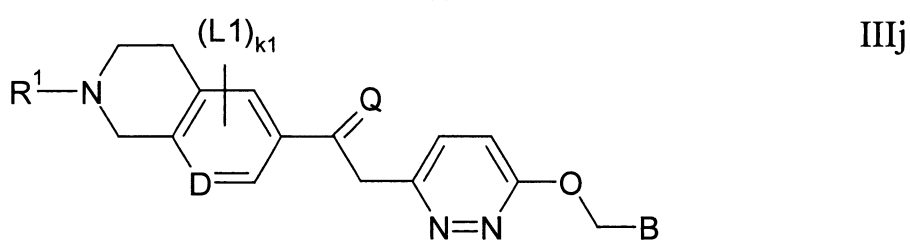
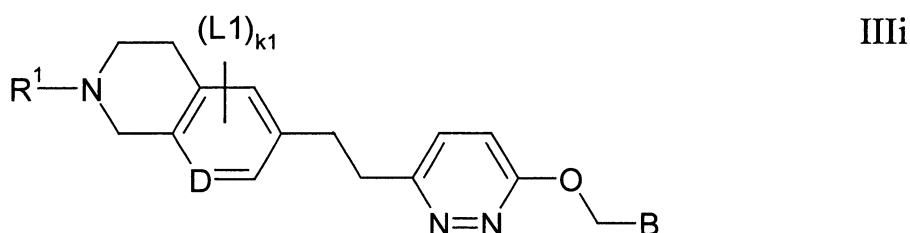
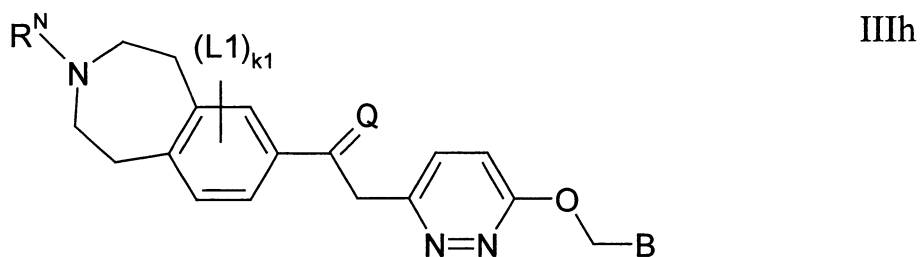
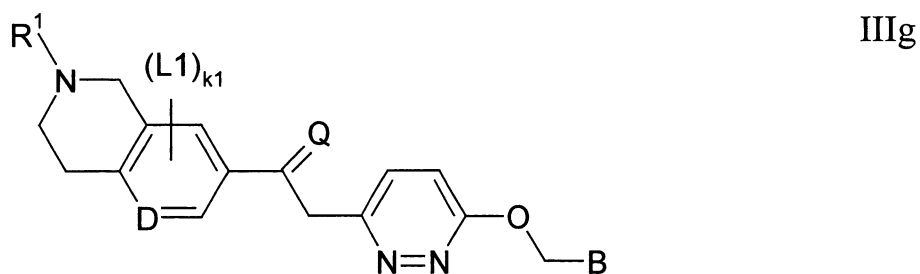
其中與基團Y鍵聯及與嗒咩基團鍵聯之-CH₂-CH₂-及-C(=Q)-CH₂-橋可經彼此獨立地選自F及C₁₋₃烷基之取代基單取代或多取代；且

其中與基團Y鍵聯及與嗒咩基團鍵聯之-CH₂-CH₂-橋可經羥基單取代；且

其中基團 R^1 、 R^2 、 R^N 、 X 、 Y 及 B 係如上文及下文所定義；
包括其互變異構體、非對映異構體、對映異構體、混合物
及其鹽。

本發明之尤其較佳化合物可由通式 IIIa 至 IIIm 描述：





其中：

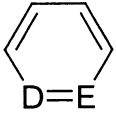
D、E 彼此獨立地表示CH或N，其中CH可經L1取代；詳言之，其中D及E表示可經L1取代之CH或其中D或E表示N且其他D及E表示可經L1取代之CH；且

L1 彼此獨立地選自如上文所定義之R²⁰的含義，尤其

作為如上文所定義之基團Y的取代基之 R^{20} 的含義；且

$k1$ 表示0、1或2；尤其0或1；且

Q 表示O或 CH_2 ；且

其中與可為  或苯基之基團Y鍵聯及與嗒吡基團鍵聯

之 $-CH_2-CH_2-$ 及 $-C(=Q)-CH_2-$ 橋可經彼此獨立地選自F及 C_{1-3}

烷基之取代基單取代或多取代；且

其中與基團Y鍵聯及與嗒吡基團鍵聯之 $-CH_2-CH_2-$ 橋可經羥基單取代；且

其中基團 R^1 、 R^2 、 R^N 、X及B係如上文及下文所定義；包括其互變異構體、非對映異構體、對映異構體、混合物及其鹽。

在上述化學式中，基團B較佳表示可經如上文所定義之相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代，尤其單取代或雙取代之苯基或吡啶基。

詳言之，在化學式IIa至IIf及IIIa至IIIIm中，以下定義較佳：

R^1 、 R^2 彼此獨立地表示 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 烯基、 C_{3-5} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、羥基- C_{3-7} 環烷基、二羥基- C_{3-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、(羥基- C_{3-7} 環烷基)- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-3} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷氧基- C_{2-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{2-3} 烷基、二(C_{1-3} 烷基)胺基- C_{2-3}

烷基、吡咯啉-N-基-C₂₋₃烷基、哌啉-N-基-C₂₋₃烷基、吡啶基甲基、吡唑基甲基、噻唑基甲基及咪唑基甲基，同時烷基、環烷基或環烷基烷基可另外經羥基及/或羥基-C₁₋₃烷基單取代或雙取代，及/或經F或C₁₋₃烷基單取代或多取代，及/或經CF₃、Br、Cl或CN單取代；且上述吡啶基、吡唑基、噻唑基或咪唑基可經彼此獨立地選自F、Cl、Br、I、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、三氟甲基、羥基、胺基、乙醯基胺基、胺基羰基之取代基單取代或多取代；且基團R¹及R²中之一者或兩者，較佳基團R¹及R²中之一者亦可表示H；或

R¹、R²連接在一起且連同與其所連接之N原子一起形成選自以下基團之雜環基：吡啶、吡咯啉、哌啉、氮雜環庚烷、2,5-二氫-1H-吡咯、1,2,3,6-四氫-吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-氮呋、2,3,6,7-四氫-1H-氮呋、哌嗪(其中自由亞胺官能基係經R¹³取代)、哌啉-4-酮、嗎啉、硫代嗎啉、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基、4-C₁₋₄烷氧基-亞胺基-哌啉-1-基及4-羥基亞胺基-哌啉-1-基；

其中一或多個H原子可經相同或不同基團R¹⁴置換，且上文所定義之雜環基可經碳環基或雜環基Cy經由單鍵取代，同時Cy係選自由C₃₋₇環烷基、環-C₃₋₆伸烷基亞胺基、咪唑、三唑組成之群，同時Cy可經相同或不同基團R²⁰單取代或多取代，其中R²⁰係如上文

所定義且較佳係選自氟、 CF_3 、 C_{1-3} 烷基、羥基- C_{1-3} 烷基及羥基，且

R^{14}

獨立地選自

- F、Cl、Br、氟基，
- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，
- 羥基、羥基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 ω -(C_{1-4} 烷氧基)- C_{1-3} 烷基，
- C_{1-4} 烷基-羰基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羥基-羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-3} 烷基，
- 甲醯胺基、N-甲醯基-N(C_{1-4} 烷基)-胺基、甲醯胺基- C_{1-3} 烷基、N-甲醯基-N(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羰基胺基、N-(C_{1-4} 烷基-羰基)-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基、 C_{1-4} 烷基-羰基胺基- C_{1-3} 烷基、N-(C_{1-4} 烷基-羰基)-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基，
- C_{1-4} 烷氧基-羰基胺基、 C_{1-4} 烷氧基-羰基胺基- C_{1-3} 烷基，
- 胺基、 C_{1-4} 烷基-胺基、 C_{3-7} 環烷基-胺基、N-(C_{3-7} 環烷基)-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基、胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基-胺基- C_{1-3} 烷基、N-(C_{3-7} 環烷基)-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基- C_{1-3} 烷基，

- 胺基羰基、 C_{1-4} 烷基-胺基-羰基、 C_{3-7} 環烷基-胺基-羰基、 $N-(C_{3-7}$ 環烷基)- $N-(C_{1-4}$ 烷基)-胺基-羰基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基、(氮雜- C_{4-6} 環烷基)-羰基、胺基羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-胺基-羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基-胺基-羰基- C_{1-3} 烷基、 $N-(C_{3-7}$ 環烷基)- $N-(C_{1-4}$ 烷基)-胺基-羰基- C_{1-3} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基- C_{1-3} 烷基、(氮雜- C_{4-6} 環烷基)-羰基- C_{1-3} 烷基，
- C_{1-4} 烷基-胺基-羰基-胺基-、二(C_{1-4} 烷基)-胺基-羰基-胺基-；

同時在上述含義中，在各情況下，一或多個C原子可另外經F單取代或多取代，及/或在各情況下一或兩個C原子可彼此獨立地經Cl或Br單取代；且

X 表示 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 或 $-CH_2-CH_2-NR^N-$ ；尤其 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 或 $-CH_2-CH_2-NH-$ ；且

B 係選自由以下各物組成之群：苯基、吡啶基、嗒吡基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基及噻唑基；尤其係選自苯基及吡啶基，其中該基團B可經相同或不同如上文或下文所定義之取代基 R^{20} 單取代或多取代，較佳單取代或雙取代；或

基團B表示 C_{2-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該烷基、環烷基或環烷基烷基可彼此獨

立地經 F、Cl、Br、C₁₋₃ 烷基、CF₃、OH 或 C₁₋₃ 烷氧基單取代或多取代；且其中在環烷基環中，一個 -CH₂- 基團可彼此獨立地經 -O-、-S-、-NR¹³- 或 -C(=O)- 置換，其中 R¹³ 係如上文或下文所定義，詳言之，其中 R¹³ 表示 H 或甲基；且

W 表示 -CH₂-O-、-O-CH₂-、-O-CH(CH₃)- 及 -NR^N-CH₂-；最佳 -O-CH₂- 或 -NH-CH₂-；且

R²⁰ 彼此獨立地表示鹵素、羥基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、(C₁₋₃ 烷基)-羰基-、二(C₁₋₃ 烷基)胺基、胺基羰基、(C₁₋₃ 烷基)-羰基胺基及 (C₁₋₃ 烷基)-磺醯基胺基，其中在各情況下一或多個 C 原子可另外經 F 單取代或多取代；尤其氟、氯、溴、甲基、甲氧基及二甲基胺基；且

R^N 彼此獨立地表示 H、C₁₋₃ 烷基或甲醯基；更佳 H 或甲基；且

L1 鹵素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、羥基及 CF₃；且

k1 為 0 或 1。

根據本發明列於實驗部分中之化合物(包括其互變異構體、非對映異構體、對映異構體、混合物及其鹽)係較佳的。

現將更充分地定義上文及下文中用以描述本發明化合物之一些表達。

術語鹵素表示選自 F、Cl、Br 及 I，較佳 F、Cl 及 Br 之原子。

術語 C_{1-n} 烷基 (其中 n 具有 3 至 8 之值) 表示具有 1 至 n 個 C 原子之飽和、支鏈或非支鏈烴基。該等基團之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、正己基、異己基等。

術語 C_{1-n} 伸烷基 (其中 n 可具有 1 至 8 之值) 表示具有 1 至 n 個 C 原子之飽和、支鏈或非支鏈烴橋。該等基團之實例包括亞甲基 ($-CH_2-$)、伸乙基 ($-CH_2-CH_2-$)、1-甲基-伸乙基 ($-CH(CH_3)-CH_2-$)、1,1-二甲基-伸乙基 ($-C(CH_3)_2-CH_2-$)、伸正丙-1,3-基 ($-CH_2-CH_2-CH_2-$)、1-甲基伸丙-1,3-基 ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$)、2-甲基伸丙-1,3-基 ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$) 等，以及相應鏡像對稱形式。

術語 C_{2-n} 烯基 (其中 n 具有 3 至 6 之值) 表示具有 2 至 n 個 C 原子及至少一個 $C=C$ -雙鍵之支鏈或非支鏈烴基。該等基團之實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基等。

術語 C_{2-n} 炔基 (其中 n 具有 3 至 6 之值) 表示具有 2 至 n 個 C 原子及 $C\equiv C$ 參鍵之支鏈或非支鏈烴基。該等基團之實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、異丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-甲基-1-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。

術語 C_{1-n} 烷氧基表示 C_{1-n} 烷基-O-基團，其中 C_{1-n} 烷基係如上所定義。該等基團之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、異己氧基等。

術語 C_{1-n} 烷基硫基表示 C_{1-n} 烷基-S-基團，其中 C_{1-n} 烷基係如上所定義。該等基團之實例包括甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、異丙基硫基、正丁基硫基、異丁基硫基、第二丁基硫基、第三丁基硫基、正戊基硫基、異戊基硫基、新戊基硫基、第三戊基硫基、正己基硫基、異己基硫基等。

術語 C_{1-n} 烷基羰基表示 C_{1-n} 烷基-C(=O)-基團，其中 C_{1-n} 烷基係如上文所定義。該等基團之實例包括甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基、第二丁基羰基、第三丁基羰基、正戊基羰基、異戊基羰基、新戊基羰基、第三戊基羰基、正己基羰基、異己基羰基等。

術語 C_{3-n} 環烷基表示具有3至n個C原子之飽和單、二、三或螺碳環，較佳單碳環基團。該等基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環十二烷基、雙環[3,2,1]辛基、螺[4,5]癸基、降呸基、降萘基、降薈基、金剛烷基等。

術語 C_{5-n} 環烯基表示具有5至n個C原子之單不飽和單、二、三或螺碳環，較佳單碳環基團。該等基團之實例包括環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、環壬烯基等。

術語 C_{3-n} 環烷基羰基表示 C_{3-n} 環烷基 -C(=O) 基團，其中 C_{3-n} 環烷基係如上文所定義。

術語芳基表示碳環、芳環系統，諸如苯基、聯苯、萘基、蒽基、菲基、萆基、茛基、并環戊二烯基、萸基、伸聯苯基等。"芳基"之一尤其較佳含義為苯基。

術語環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基表示包含3至6個亞甲基單元以及亞胺基之4至7員環，而經由亞胺基產生連接至分子之剩餘部分的鍵。

術語環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基-羰基表示經由亞胺基與羰基鍵聯之如上所定義之環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基環。

用於此申請案中之術語雜芳基表示雜環、芳環系統，其除至少一個C原子之外亦包含一或多個選自N、O及/或S之雜原子。該等基團之實例為呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,5-三唑基、哌喃基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四唑基、噻二嗪基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(硫萘次甲基)、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、嘌呤基、喹唑基、喹嗪啉基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、哌啶基、喋啶基、吡啶基、氮呋基、二氮呋基、吡啶基等。術語雜芳基亦包含經部分

氫化之雜環、芳環系統，尤其上文列出之彼等基團。該等經部分氫化之環系統之實例為2,3-二氫苯并呋喃基、吡咯啉基、吡啶啉基，吡啶基、噁啶基、噁啉基、噁氮呋基等。雜芳基尤其較佳表示雜芳族單環或雙環系統。

諸如 C_{3-7} 環烷基- C_{1-n} 烷基、雜芳基- C_{1-n} 烷基等之術語係指經 C_{3-7} 環烷基、芳基或雜芳基取代之如上所定義之 C_{1-n} 烷基。

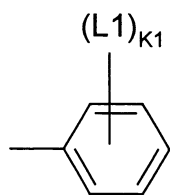
上文給出之多數術語可重複用於化學式或基團之定義中且在各情況下彼此獨立地具有上文所給出之含義中之一者。因此，例如在基團二 C_{1-4} 烷基-胺基中，兩個烷基可具有相同或不同含義。

例如，在"不飽和碳環基"或"不飽和雜環基"中之如尤其用於基團 Cy 之定義中的術語"不飽和"除單或多不飽和基團外亦包含相應全部不飽和基團，但尤其單及雙不飽和基團。

用於此申請案中之術語"視情況經取代"指示由此所示之基團未經取代或經指定取代基單取代或多取代。若所述基團經多取代，則取代基可相同或不同。

根據在環基中取代基之鍵顯示接近此環基之中心，上文及下文中所用之類型指示除非另外說明，否則此取代基可與具有 H 原子之環基的任何自由位置連接。

因此在實例



中，

當 $k_1=1$ 時，取代基 L_1 可與苯環之任何自由位置連接；當 $k_1=2$ 時，選定取代基 L_1 可彼此獨立地與苯環之不同自由位置連接。

所存在之任何羧基之 H 原子或與 N 原子(亞胺基或胺基)連接之 H 原子在各情況下可經活體內可裂解之基團置換。可自 N 原子活體內裂解之基團意謂(例如)羧基；鹽基，諸如苯甲鹽基或吡啶鹽基；或 C_{1-16} 烷鹽基，諸如甲鹽基、乙鹽基、丙鹽基、丁鹽基、戊鹽基或己鹽基；烯丙氧基羧基； C_{1-16} 烷氧基羧基，諸如甲氧基羧基、乙氧基羧基、丙氧基羧基、異丙氧基羧基、丁氧基羧基、第三丁氧基羧基、戊氧基羧基、己氧基羧基、辛氧基羧基、壬氧基羧基、癸氧基羧基、十一烷氧基羧基、十二烷氧基羧基或十六烷氧基羧基；苯基- C_{1-6} 烷氧基羧基，諸如苄氧基羧基、苯基乙氧基羧基或苯基丙氧基羧基； C_{1-3} 烷基磺鹽基- C_{2-4} 烷氧基羧基； C_{1-3} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基羧基；或 $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-$ 基團，其中：

R_e 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{5-7} 環烷基、苯基或苯基- C_{1-3} 烷基，

R_f 表示氫原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{5-7} 環烷基或苯基且

R_g 表示氫原子、 C_{1-3} 烷基或 $R_eCO-O-(R_fCR_h)-O$ 基團，其中 R_e 及 R_f 係如上文所定義且 R_h 為氫原子或 C_{1-3} 烷基，

而鄰苯二鹽亞胺基具有胺基之其他可能性，且上述酯基亦可用作可活體內轉化為羧基之基團。

如上所述之基團及取代基可如所述經單取代或多取代。較佳之氟化烷基為氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。較佳之

氟化烷氧基為氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基。較佳之氟化烷基亞磺醯基及烷基磺醯基為三氟甲基亞磺醯基及三氟甲基磺醯基。

本發明之通式I化合物可具有主要為羧基之酸基團及/或諸如胺基官能基之鹼性基團。通式I化合物因此可以內鹽形式，以與醫藥學上可用之無機酸(諸如鹽酸、硫酸、磷酸、磺酸)或有機酸(諸如順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸或乙酸)之鹽形式或以與醫藥學上可用之鹼(諸如鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或碳酸鹽，氫氧化鋅或氫氧化銨或有機胺(諸如二乙胺、三乙胺、尤其三乙醇胺))之鹽形式存在。

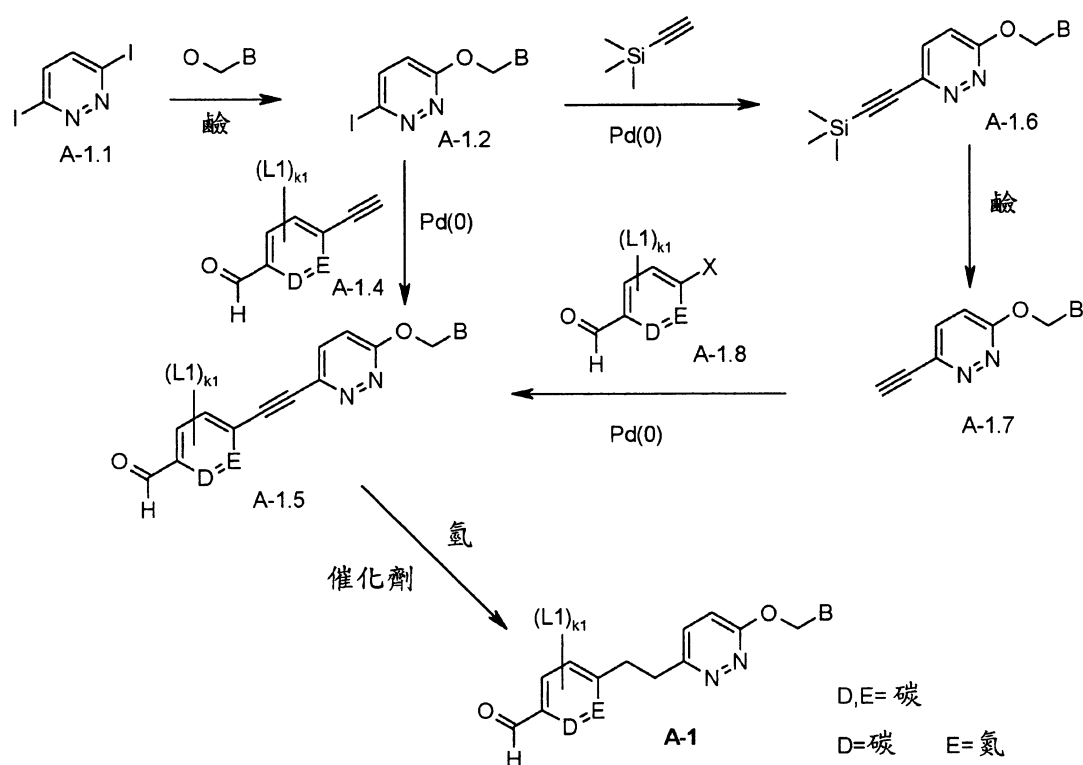
本發明化合物可使用為熟習此項技術者所知之合成方法獲得且描述於有機合成之文獻中。較佳地，化合物係以類似於下文更充分闡明之製備方法(尤其如實驗部分中所述)獲得。

通式IIIa之化合物可視鍵聯基團X及基團D及E之性質，藉由以下方法製備：

1. 較佳在室溫下，在如THF之溶劑中用諸如三乙醯氧基硼氫化物之氫化物供體(游離或樹脂結合)、適當胺及如乙酸之酸還原性胺化前驅體A-1。
2. 在室溫與120°C之間的溫度下，在諸如丙酮之溶劑中使前驅體A-2、A-5或A-6與適當胺及諸如碳酸鉀之鹼反應。
3. 在室溫與120°C之間的溫度下，於諸如DMF或甲醇之溶



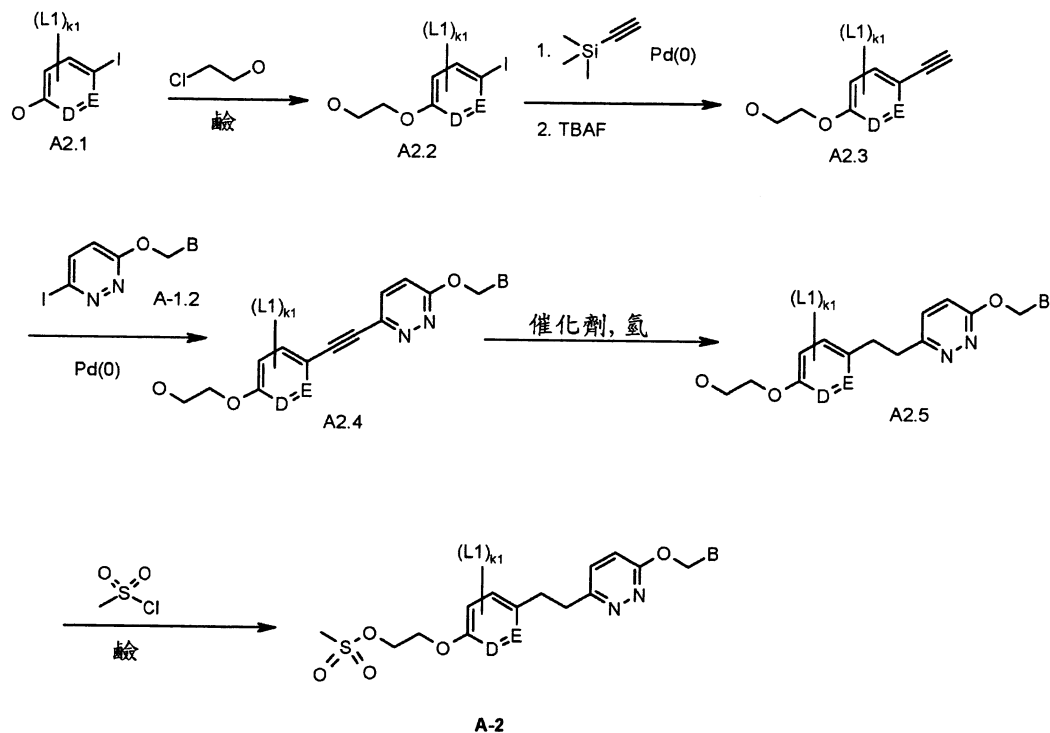
以下概述前驅體 A-1 之合成。



嗒咩衍生物 A1.2 係藉由在 0°C 與 120°C 之間的溫度下在諸如甲苯之溶劑中使適當醇之鈉鹽與 A1.1 反應來獲得。A1.5 可藉由在 0°C 與 120°C 之間的溫度下在諸如 THF 之溶劑中使 A1.2 與 A1.4 進行邵納蓋西拉反應 (Sonogashira reaction) 直接獲得。或者，A1.5 可藉由使 A1.2 與經保護乙炔衍生物進行邵納蓋西拉反應產生 A1.6，接著使用諸如氫氧化鈉之鹼去保護導致 A1.7 形式來合成。隨後使 A1.7 與 A1.8 進行邵納蓋西拉反應得到 A1.5。A1.5 可在氫氣氣中在如 DMF 之溶劑中藉由諸如阮尼鎳之催化劑催化還原為 A-1。

以下概述前驅體 A-2 之合成。

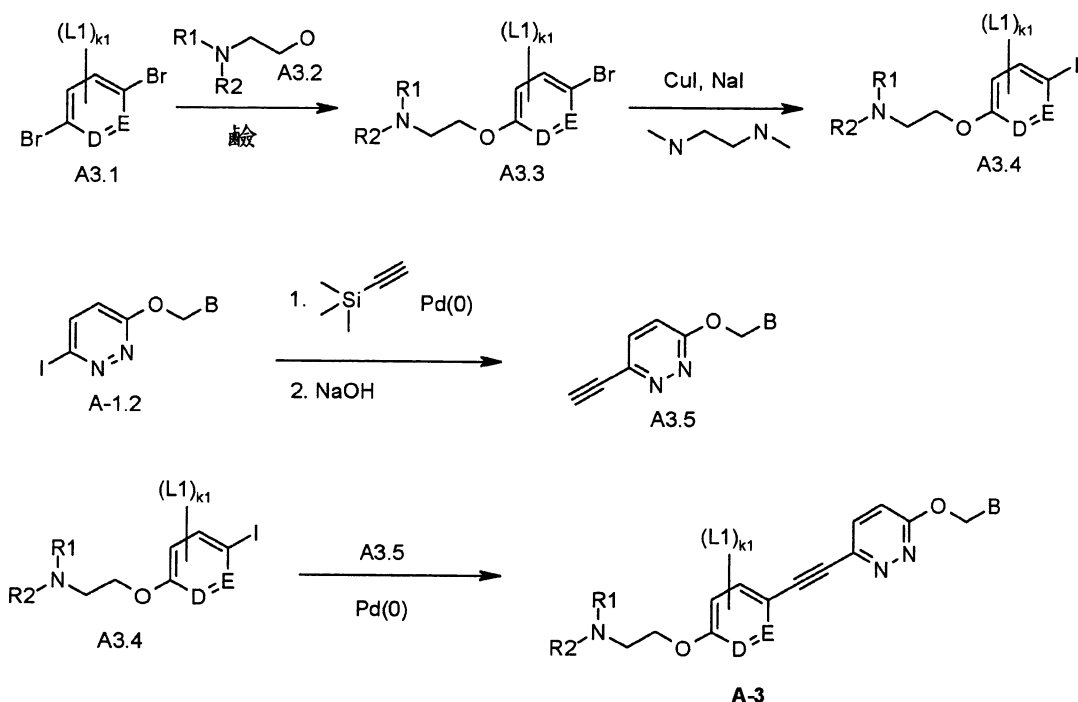
D, E = 碳



在諸如 DMF 之溶劑中，在如碳酸鉀之鹼存在下使苯酚衍生物 A2.1 與 2-氯-乙醇反應得到 A2.2。使 A2.2 與經保護乙炔進行邵納蓋西拉反應，接著用(例如)氟化四丁基銨去保護得到 A2.3。化合物 A2.4 係由 A2.3 與 A1.2 之邵納蓋西拉反應形成。在氫氣氛中，在如 DMF 之溶劑中由諸如阮尼鎳之催化劑催化還原 A2.4 得到 A2.5，在 0°C 與 120°C 之間的溫度下，在諸如二氯甲烷之溶劑中在諸如三乙胺之鹼存在下經由使其與甲烷磺醯氯反應轉化為 A-2。

以下概述前驅體 A-3 之合成。

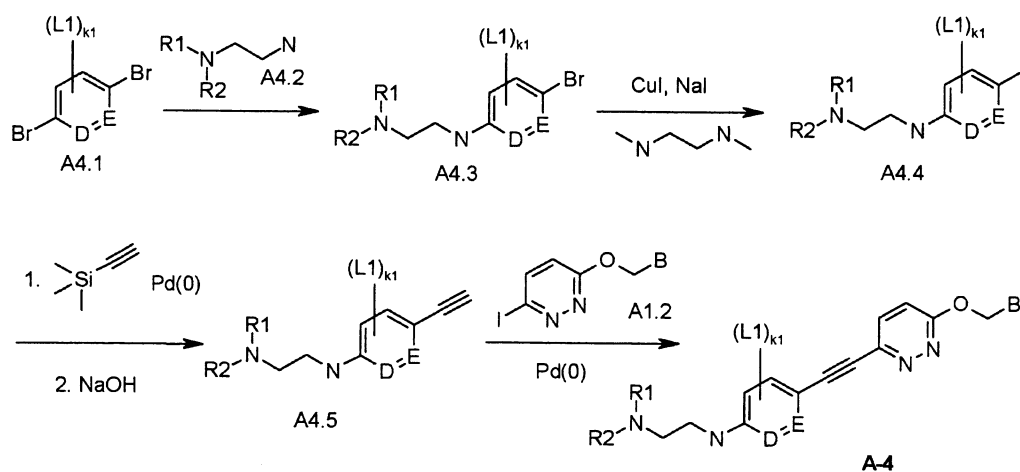
D = 氮 E = 碳



在諸如 DMF 之溶劑中，藉助於如氫化鈉之鹼使雜環二溴衍生物 A3.1 與 A3.2 反應得到 A3.3。在 0°C 與 120°C 之間的溫度下，在諸如二噁烷之溶劑中藉由與碘化鈉、碘化亞銅及 N,N'-二甲基乙二胺反應使 A3.3 轉化為碘基化合物 A3.4。使 A1.2 與經保護乙炔進行邵納蓋西拉反應，接著用 (例如) 氟化四丁基銨或氫氧化鈉去保護得到 A3.5。A-3 係由 A3.4 與 A3.5 之邵納蓋西拉反應形成。

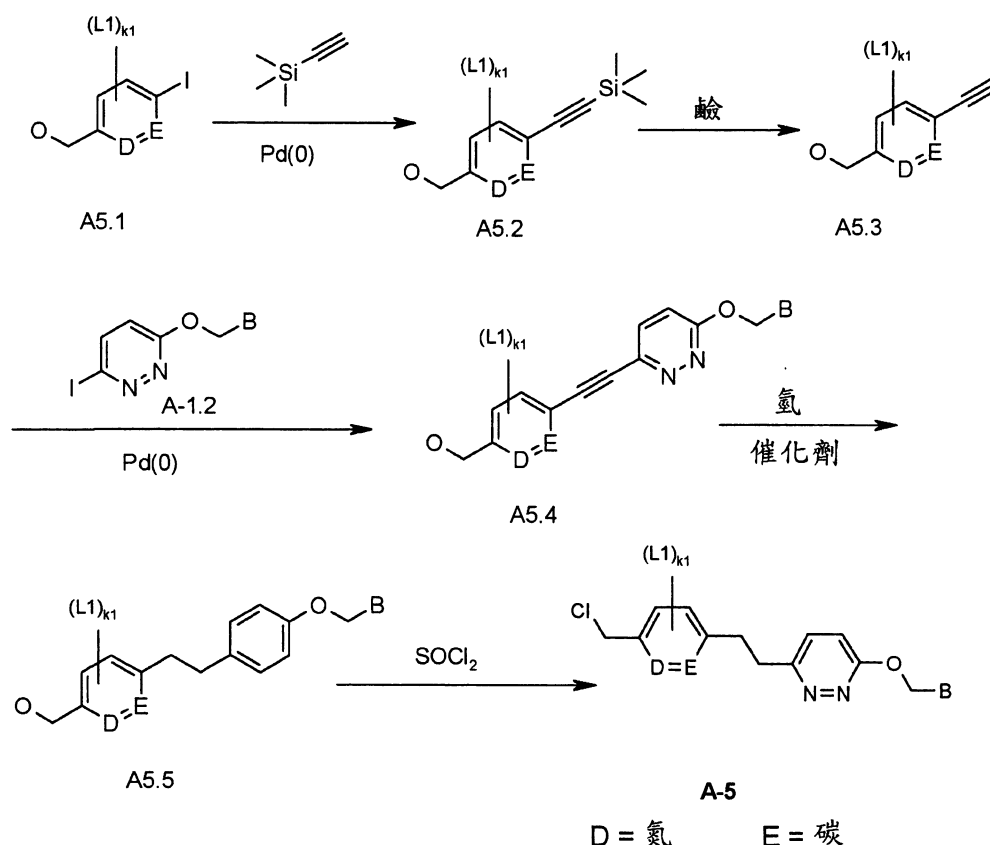
以下概述前驅體 A-4 之合成。

D = 氮 E = 碳



在 0°C 與 120°C 之間的溫度下，使雜環二溴衍生物 A4.1 與 A4.2 反應得到 A4.3。在 0°C 與 120°C 之間的溫度下，在諸如二噁烷之溶劑中藉由與碘化鈉、碘化亞銅及 N,N'-二甲基乙二胺反應使化合物 A4.3 轉化為碘基化合物 A4.4。使 A4.4 與經保護乙炔進行邵納蓋西拉反應，接著用(例如)氟化四丁基銨或氫氧化鈉去保護得到 A4.5。藉由 A4.5 與 A1.2 之邵納蓋西拉反應形成化合物 A-4。

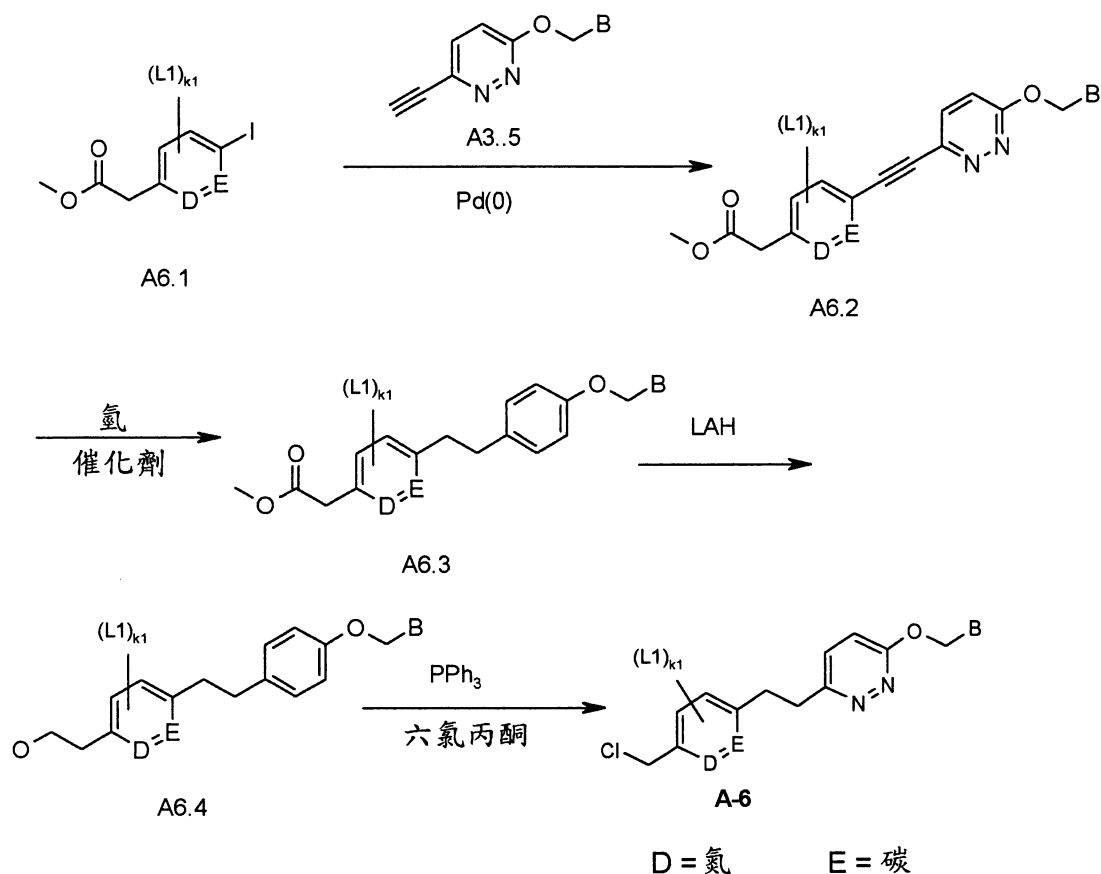
以下概述前驅體 A-5 之合成。



A-5 可藉由使 A5.1 與經保護乙炔衍生物進行邵納蓋西拉反應產生 A5.2，接著使用諸如氫氧化鈉之鹼去保護導致 A5.3 形成來合成。隨後使 A5.3 與 A-1.2 進行邵納蓋西拉反應得到 A5.4。A5.4 可在氫氣氛中在如 DMF 之溶劑中由諸如

阮尼鎳之催化劑催化還原為A5.5。A-5係由使A5.5與如亞硫醯氯之氯化劑反應獲得。

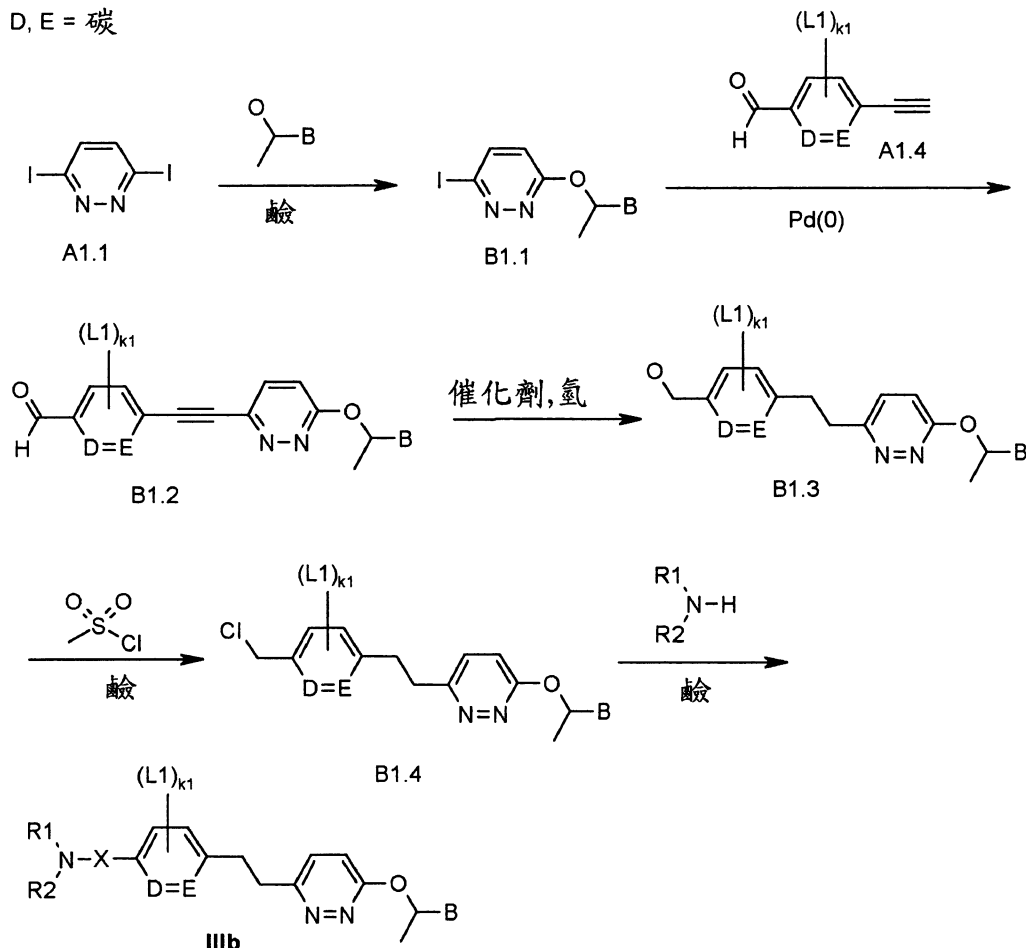
以下概述前驅體A-6之合成。



A-6可藉由使A6.1與A3.5進行邵納蓋西拉反應從而得到A6.2來合成。A6.2可在氫氣氛中在如DMF之溶劑中藉由諸如阮尼鎳之催化劑催化還原為A6.3。A6.3之還原可在如THF之溶劑中藉由氫化鋰鋁達成。轉化為A-6可藉由A6.4與六氯丙酮/三苯膦反應實現。

通式IIIb之化合物可視鍵聯基團X及基團D及E之性質藉由以下概述之合成法製備：

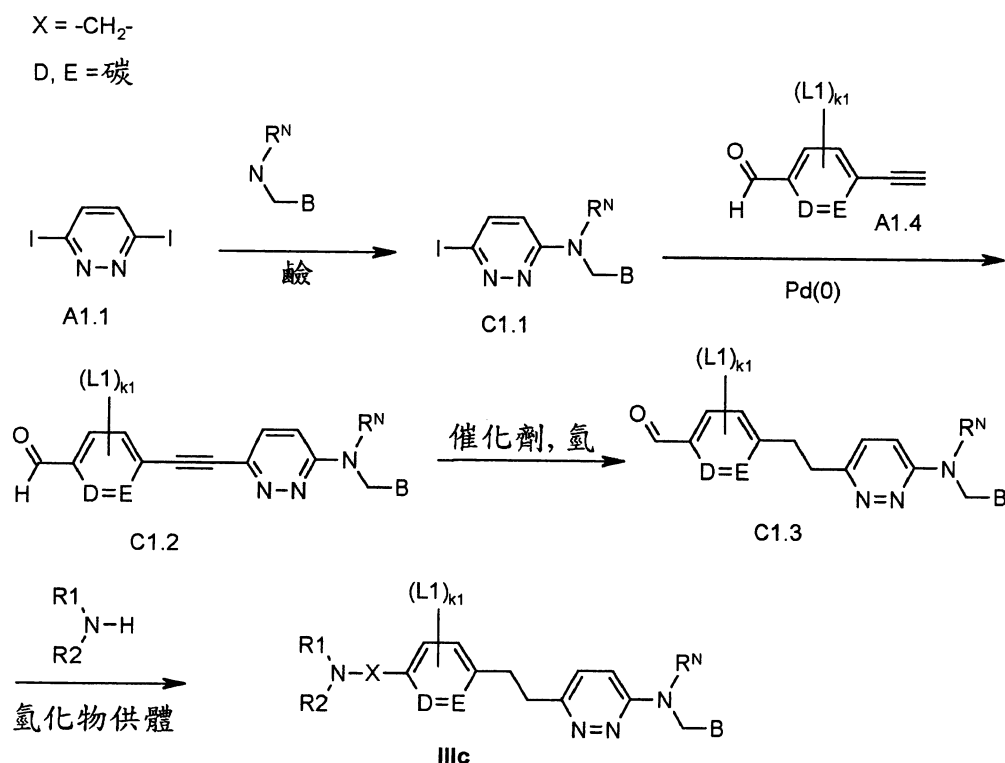
D, E = 碳



嗒咩衍生物 B1.1 係藉由在 0°C 與 120°C 之間的溫度下在諸如四氫呋喃之溶劑中使適當醇之鈉鹽與 A1.1 反應獲得。B1.2 可藉由在 0°C 與 120°C 之間的溫度下在諸如 THF 之溶劑中使 B1.1 與 A1.4 進行邵納蓋西拉反應獲得。B1.2 可在氫氣中在如 DMF 之溶劑中藉由諸如阮尼鎳之催化劑催化還原為 B1.3。可藉由在 0°C 與 120°C 之間的溫度下在諸如三乙胺之鹼存在下在諸如二氯甲烷之溶劑中與甲烷磺醯氯反應，使 B1.3 之醇官能基轉變為諸如氯離子之離去基，以得到 B1.4。IIIb 係藉由在室溫與 120°C 之間的溫度下在諸如 THF 之溶劑中使 B1.4 與適當胺反應獲得。

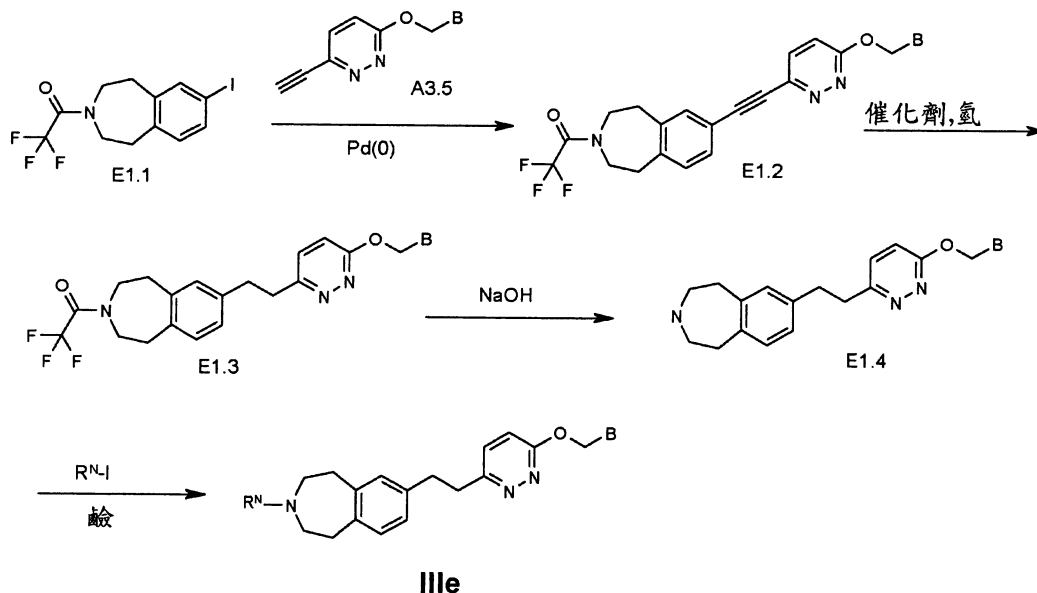
通式 IIIc 之化合物可視鍵聯基團 X 及基團 D 及 E 之性質，

藉由以下概述之合成法來製備：



嗒咩衍生物 C1.1 係藉由在 0°C 與 140°C 之間的溫度下在諸如 DMF 之溶劑中使適當胺之鈉鹽與 A1.1 反應獲得。化合物 C1.2 可藉由在 0°C 與 120°C 之間的溫度下在諸如 THF 之溶劑中使 C1.1 與 A1.4 進行邵納蓋西拉反應獲得。化合物 C1.2 可在氫氣氛中在如 DMF 之溶劑中藉由諸如阮尼鎳之催化劑催化還原為 C1.3。IIIc 係藉由較佳在室溫下在如 THF 之溶劑中用諸如三乙醯氧基硼氫化物之氫化物供體(游離或樹脂結合)、適當胺及如乙酸之酸還原胺化 C1.3 獲得。

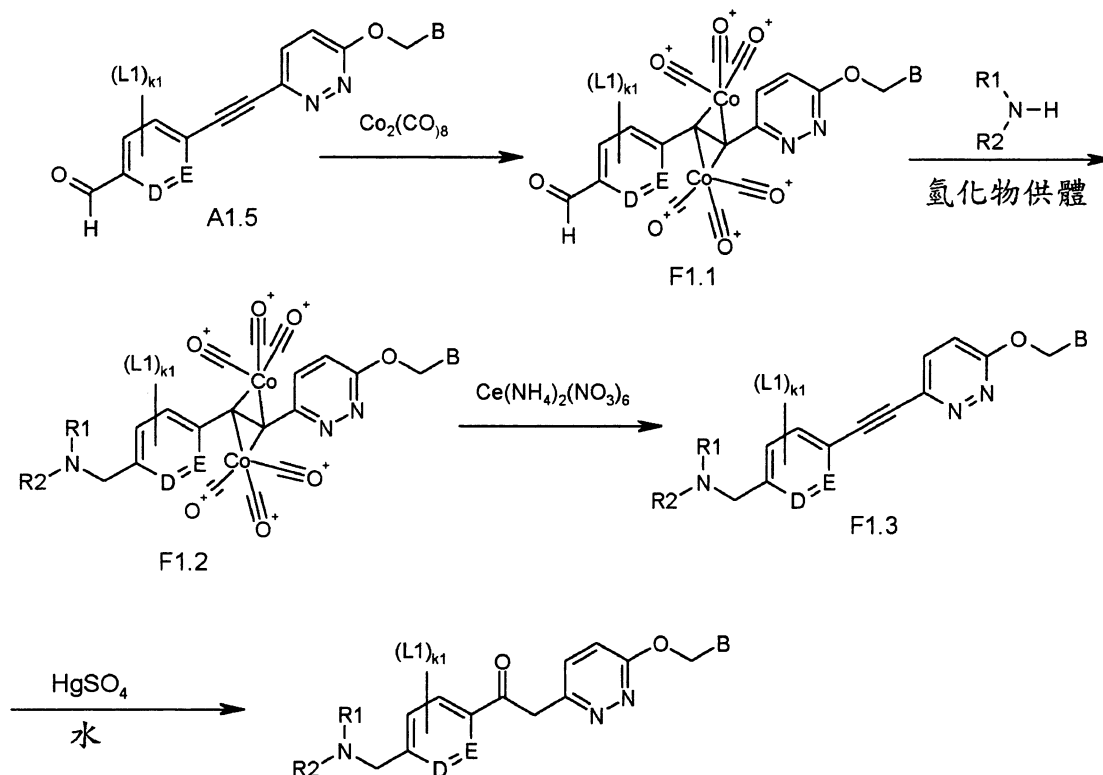
通式 IIIe 之化合物可藉由以下概述之合成法來製備：



化合物 E1.2 可藉由在 0°C 與 120°C 之間的溫度下在諸如 THF 之溶劑中使 E1.1 與 A3.5 進行邵納蓋西拉反應獲得。E1.2 可在氫氣氛中在如 DMF 之溶劑中藉由諸如阮尼鎳之催化劑催化還原為 E1.3。經由在 0°C 與 140°C 之間的溫度下，較佳在室溫下，在諸如甲醇之溶劑中用氫氧化鈉溶液裂解三氟乙醯基來實現 E1.3 之去保護以得到 E1.4。化合物 E1.4 係藉由在 0°C 與 120°C 之間的溫度下在諸如碳酸鉀之鹼存在下在諸如丙酮之溶劑中與適當烷基鹵化物、較佳烷基碘反應烷基化以得到 IIIe。

通式 IIIIf 之化合物可藉由以下概述之合成法來製備：

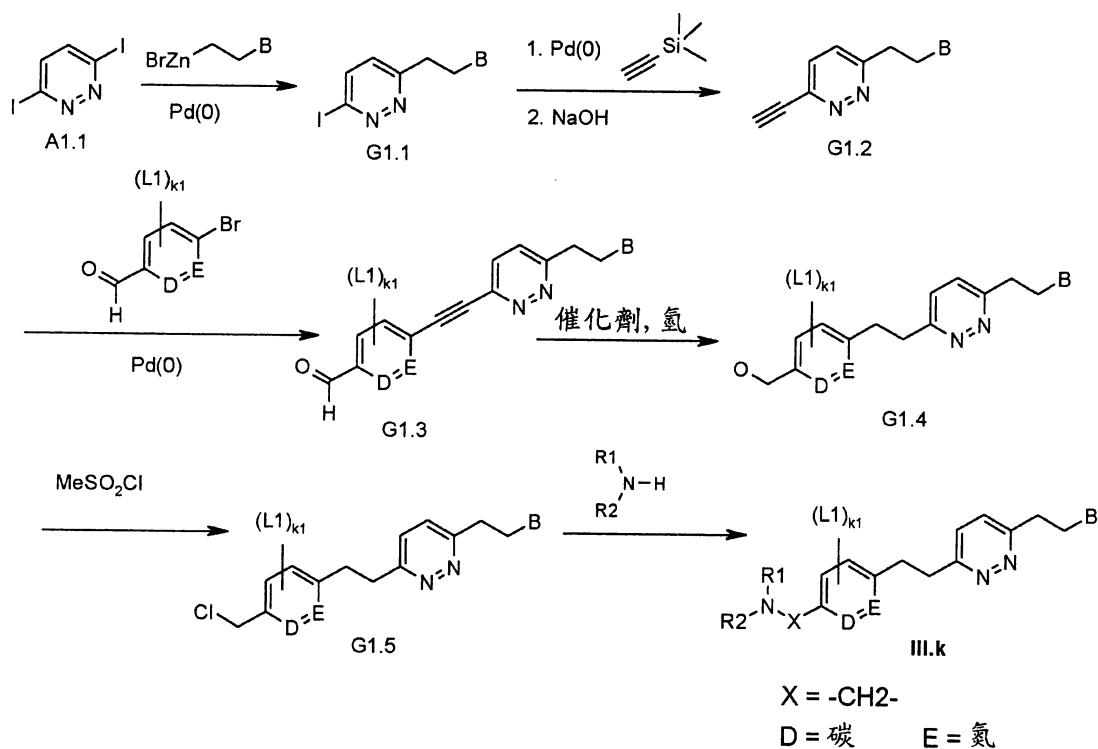
D, E = 碳



III f

鈷錯合物 F1.1 係藉由在 0°C 與 120°C 之間的溫度下，較佳在室溫下，在諸如甲苯之溶劑中使 A1.5 與 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 反應獲得。化合物 F1.2 係藉由較佳在室溫下在如 THF 之溶劑中用諸如三乙醯氧基硼氫化物之氫化物供體（游離或樹脂結合）、適當胺及如乙酸之酸還原胺化 F1.1 獲得。在甲醇中使 F1.2 與 $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_8$ 反應得到 F1.3。化合物 IIIe 可藉由在室溫與 80°C 之間的溫度下在諸如二氯甲烷之溶劑中使 F1.3 與硫酸汞、水及三氟乙酸反應製備。

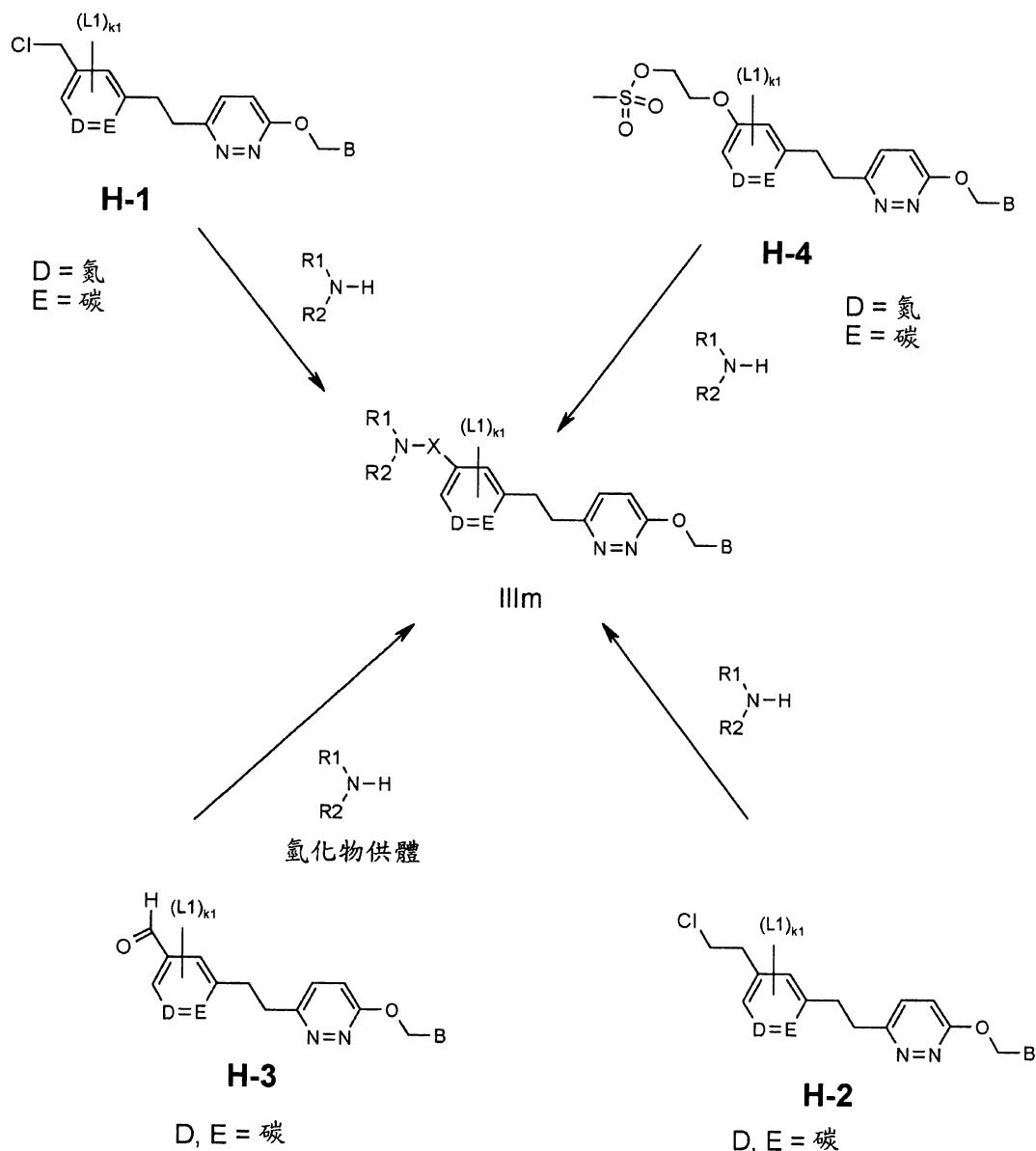
通式 IIIk 之化合物可藉由以下概述之合成法來製備：



G1.1可藉由在諸如鈀之催化劑存在下使A1.1與適當鋅試劑反應獲得。化合物G1.2可藉由使G1.1與經保護乙炔衍生物進行邵納蓋西拉反應，接著去保護來獲得。隨後由邵納蓋西拉反應得到G1.3。使用諸如阮尼鎳之催化劑氫化導致G1.4形成。G1.5之合成係藉由使G1.4與甲烷磺醯氯反應來達成。G1.5與胺之反應得到式III.k之衍生物。

通式III.m之化合物可視鍵聯基團X及基團D及E之性質，藉由以下方法製備：

1. 較佳在室溫下，在如THF之溶劑中用諸如三乙醯氧基硼氫化物之氫化物供體(游離或樹脂結合)、適當胺及如乙酸之酸還原胺化前驅體H-3。
2. 在室溫與120°C之間的溫度下，在諸如丙酮之溶劑中使前驅體H-1、H-2或H-4與適當胺及諸如碳酸鉀之鹼反應。



前驅體H-1之合成可類似於前驅體A-5之合成進行。

前驅體H-2之合成可類似於前驅體A-6之合成進行。

前驅體H-3之合成可類似於前驅體A-1之合成進行。

前驅體H-4之合成可類似於前驅體A-2之合成進行。

式(I)之立體異構化合物主要可藉由習知方法分離。

非對映異構體係基於其不同物理化學特性(例如)藉由自合適溶劑中分步結晶，藉由高壓液相或管柱層析法，使用對掌性或較佳非對掌性固定相來分離。

由通式(I)所涵蓋之外消旋體可(例如)藉由HPLC在合適對掌性固定相(例如Chiral AGP, Chiralpak AD)上分離。含有鹼性或酸性官能基之外消旋體亦可經由非對映體光學活性鹽分離,其係在與例如(+)或(-)-酒石酸、(+)或(-)-二乙醯基酒石酸、(+)或(-)-單甲基酒石酸鹽或(+)-樟腦磺酸之光學活性酸,或例如(R)-(+)-1-苯基乙胺、(S)-(-)-1-苯基乙胺或(S)-馬錢子鹼之光學活性鹼反應中產生。

根據分離異構體之習知方法,使式(I)化合物之外消旋體與上述光學活性酸或鹼中之一者在溶劑中以等莫耳量反應且使用其不同溶解度分離其所得結晶非對映體光學活性鹽。此反應可在任何類型溶劑中進行,其限制條件為在鹽之溶解度方面充分不同。較佳使用甲醇、乙醇或(例如)體積比為50:50之其混合物。隨後,將光學活性鹽中之每一者溶解於水中,用諸如碳酸鈉或碳酸鉀之鹼或用例如稀鹽酸或水性甲烷磺酸之合適酸小心中和,且以此方法獲得(+)或(-)形式之相應游離化合物。

單獨之(R)或(S)對映異構體或通式(I)之兩種光學活性非對映體化合物之混合物亦可用(R)或(S)構型之合適反應組份藉由進行上述合成獲得。

如已提及,可將式(I)化合物轉化為其鹽,尤其為醫藥用途而轉化為其生理學上及醫藥學上可接受之鹽。一方面該等鹽可以式(I)化合物與無機酸或有機酸之生理學上及醫藥學上可接受之酸加成鹽形式存在。另一方面,在酸性結合氫之情況下,式(I)化合物亦可藉由與無機鹼反應轉化為具

有鹼金屬或鹼土金屬陽離子作為抗衡離子之生理學上及醫藥學上可接受之鹽。酸加成鹽可使用(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸來製備。此外，可使用上述酸之混合物。為製備具有酸性結合氫之式(I)化合物之鹼金屬及鹼土金屬鹽，較佳使用鹼金屬及鹼土金屬氫氧化物及氫化物，而較佳為鹼金屬、尤其鈉及鉀之氫氧化物及氫化物且最佳為氫氧化鈉及氫氧化鉀。

包括生理學上可接受之鹽的本發明化合物係有效作為MCH受體，尤其MCH-1受體之拮抗劑，且在MCH受體結合研究中展示良好親合力。下文實驗部分中描述MCH-拮抗特性之藥理學測試系統。

作為MCH受體之拮抗劑，本發明化合物有利地適於作為預防及/或治療由MCH引起或以某種其他方法有原因地與MCH有關之症狀及/或疾病之醫藥活性物質。通常本發明化合物具有低毒性，其較佳藉由口服途徑吸收且具有良好腦內傳遞性，尤其腦可達性。

因此，含有至少一種本發明化合物之MCH拮抗劑尤其適用於在諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、野兔、狗、貓、綿羊、馬、豬、牛、猴子及人類之哺乳動物中治療及/或預防由MCH引起或另外有原因地與MCH有關之症狀及/或疾病。

由MCH引起或另外有原因地與MCH有關之疾病尤其為諸如肥胖症之代謝障礙，及諸如貪食症(包括神經性貪食

症)之進食障礙。肥胖症尤其包括外源性肥胖症、胰島素過高性肥胖症、高血漿性肥胖症、血中氣體過多性肥胖症(hyperphyseal adiposity)、低血漿性肥胖症、甲狀腺機能減退性肥胖症、丘腦下部性肥胖症、症狀性肥胖症、嬰兒性肥胖症、上半身肥胖症、食餌性肥胖症、性腺功能減退性肥胖症、中心性肥胖症。此適應症之範圍亦包括惡病質、厭食及過度攝食。

本發明化合物尤其可適用於減輕饑餓、抑制食慾、控制進食行為及/或誘發飽食之感覺。

此外，由MCH引起或另外有原因地與MCH有關之疾病亦包括高脂質血症、蜂窩組織炎、脂肪積聚、惡性肥大細胞增多症、系統性肥大細胞增多症、情緒障礙、情感障礙、抑鬱症，焦慮狀態、生殖障礙、性功能障礙、記憶障礙、癲癇症、各種形式之癡呆及激素障礙。

本發明化合物亦適合作為預防及/或治療其他疾病及/或病症，尤其伴隨肥胖症之彼等疾病及/或病症，諸如糖尿病(尤其II型糖尿病)、高血糖症(尤其慢性高血糖症)、包括糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病等之糖尿病併發症、抗胰島素症、病理性葡萄糖耐受、腦出血、心功能不全、心血管疾病(尤其動脈硬化及高血壓)、關節炎及膝關節炎的活性物質。

本發明之MCH拮抗劑及調配物可有利地與諸如飲食型糖尿病治療之飲食治療及鍛煉結合使用。

本發明化合物有利地適用的另一適應症範圍為預防及/

或治療諸如尿失禁、尿頻、尿急、夜尿症、遺尿症之排尿障礙，而尿頻及尿急可能或可能不與良性前列腺肥大有關。

一般而言，本發明化合物潛在地適用於預防及/或治療諸如酒精及/或菸鹼依賴性之依賴性，及/或諸如吸煙者脫離菸鹼之體重增加的戒斷症狀。本文中"依賴性"通常意謂對於獲得上癮物質及/或進行某些行為，尤其以實現幸福感或消除消極情緒之不可抗拒的衝動。詳言之，本文中使用的術語"依賴性"表示對於上癮物質之依賴性。本文中"戒斷症狀"一般意謂當使上癮物質離開依賴一或多種該等物質之患者時而會出現或可能會出現之症狀。本發明化合物尤其潛在地適用作用於降低或結束煙草消耗、治療或預防菸鹼依賴性及/或治療或預防菸鹼戒斷症狀，降低對煙草及/或菸鹼之需要的活性物質且通常用作抗煙劑。本發明化合物亦可適用於預防或至少降低當吸煙者脫離菸鹼時通常觀察到之體重增加。該等物質亦可適用作預防或至少降低對上癮物質依賴性之需要及/或復發之活性物質。術語上癮物質尤其但不僅係指具有精神運動(psycho-motor)活性之物質，諸如麻醉劑或藥物，尤其酒精、菸鹼、可卡因、安非他命、鴉片劑、苯并二氮呋及巴比妥酸鹽。

達成該作用所需之劑量適宜地對於靜脈內或皮下途徑而言為每公斤體重0.001至30 mg，較佳每公斤體重0.01至5 mg，且對於口服或鼻途徑而言或對於吸入而言為每公斤體重0.01至50 mg，較佳每公斤體重0.1至30 mg，在各情況下

均為每天1至3次。

為實現此目的，根據本發明所製備之化合物可視情況連同下文所述之其他活性物質一起調配，連同一或多種習知惰性載劑及/或稀釋劑一起調配，(例如)連同玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六基十八基醇、羧甲基纖維素或脂肪物質(諸如硬脂)或其合適混合物一起調配，以產生習知蓋倫製劑，諸如普通錠劑或包衣錠劑、膠囊、口含劑、散劑、顆粒、溶液、乳液、糖漿、用於吸入之氣霧劑、軟膏或栓劑。

除醫藥組合物外，本發明亦包括組合物，其含有至少一種本發明之烴烶化合物及/或本發明之鹽，視情況連同一或多種生理學上可接受之賦形劑一起。該等組合物亦可為(例如)其中併入本發明化合物的可為固體或液體之食物。

對於上述組合而言，其可能用作其他活性物質，尤其(例如)加強本發明之MCH拮抗劑對於上述病症中之一者之治療效應及/或能夠降低本發明之MCH拮抗劑劑量之彼等物質。較佳地，一或多種其他活性物質係選自以下物質之中：

- 用於治療糖尿病之活性物質，
- 用於治療糖尿病併發症之活性物質，
- 用於治療肥胖症之活性物質，較佳除MCH拮抗劑外，
- 用於治療高血壓之活性物質，

- 用於治療包括動脈硬化之高脂質血症的活性物質，
- 用於治療包括動脈硬化之血脂異常的活性物質，
- 用於治療關節炎之活性物質，
- 用於治療焦慮狀態之活性物質，
- 用於治療抑鬱症之活性物質。

現將藉助於實例更詳細闡明上述種類之活性物質。

用於治療糖尿病之活性物質的實例為胰島素敏化劑、胰島素分泌促進劑、雙胍(biguanide)、胰島素、 α -葡糖苷酶抑制劑、 β_3 腎上腺素受體促效劑。

胰島素敏化劑包括格列酮類(glitazones)，尤其吡格列酮(pioglitazone)及其鹽(較佳氫氯化物)、曲格列酮(troglitazone)、梵帝雅(rosiglitazone)及其鹽(較佳順丁烯二酸酯)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702及GW-1929。

胰島素分泌促進劑包括磺脲類，諸如甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲(tolazamide)、乙醯苯磺醯環己脲、格列吡脲(glyclopamide)及其銨鹽、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、格列美脲(glimepiride)。胰島素分泌促進劑之其他實例為諾和隆(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)(KAD-1229)及JTT-608。

雙胍包括二甲雙胍(metformin)、丁福明(buformin)及苯乙雙胍(phenformin)。

胰島素包括自動物(尤其牛或豬)獲得之彼等胰島素，由自動物獲得之胰島素酶促地合成之半合成人類胰島素，藉由遺傳工程(例如)自大腸桿菌(*Escherichi coli*)或酵母菌獲得之人類胰島素。此外，術語胰島素亦包括鋅胰島素(含有0.45至0.9重量%之鋅)及可自氯化鋅、硫酸魚精蛋白及胰島素獲得之魚精蛋白鋅胰島素。胰島素亦可自胰島素片段或衍生物(例如INS-1等)獲得。

胰島素亦可包括與(例如)起作用時間及作用之持續時間有關之不同種類("超立即作用型"、"立即作用型"、"兩相型"、"中間型"、"延期作用型"等)，其視患者之病理病況而選擇。

α -葡萄糖苷酶抑制劑包括醣祿(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate)。

β_3 腎上腺素受體促效劑包括AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140。

用於治療糖尿病的除上述彼等藥物外之活性物質包括巴明樂錠(ergoset)、普蘭林肽(pramlintide)、瘦體素(leptin)、BAY-27-9955以及糖原磷酸化酶抑制劑、山梨糖醇脫氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、格列脲(glipazide)、格列苯脲(glyburide)。

用於治療糖尿病或糖尿病併發症之活性物質另外包括(例如)醛糖還原酶抑制劑、糖基化抑制劑及蛋白激酶C抑制劑、DPPIV阻斷劑、GLP-1或GLP-2類似物及SGLT-2抑

制劑。

醛糖還原酶抑制劑為(例如)托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、咪瑞司他(imirestat)、折那司他(zenarestat)、SNK-860、唑泊司他(zopolrestat)、ARI-50i、AS-3201。

糖基化抑制劑之實例為匹馬吉定(pimagedine)。

蛋白激酶C抑制劑為(例如)NGF、LY-333531。

DPPIV阻斷劑為(例如)LAF237(Novartis)、MK431(Merck)以及815541、823093及825964(皆來自GlaxoSmithkline)。

GLP-1類似物為(例如)利拉糖肽(Liraglutide)(NN2211)(NovoNordisk)、CJC1131(Conjuchem)、艾塞那肽(Amylin)。

SGLT-2抑制劑為(例如)AVE-2268(Aventis)及T-1095(Tanabe, Johnson & Johnson)。

用於治療糖尿病併發症之除彼等上述物質外之活性物質包括前列地爾(alprostadil)、噻必利(thiapride)氫氯化物、西洛他唑(cilostazol)、美西律(mexiletine)氫氯化物、二十碳戊酸乙酯、美金剛胺(memantine)、匹馬吉定(ALT-711)。

較佳地，用於治療肥胖症之活性物質除MCH拮抗劑外包括脂肪酶抑制劑及減食慾藥。

脂肪酶抑制劑之一較佳實例為羅氏鮮(orlistat)。

較佳減食慾藥之實例為苯丁胺(phentermine)、馬咧哌

(mazindol)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、氟西汀(fluoxetine)、諾美婷(sibutramine)、巴美婷(baiamine)、(S)-諾美婷、SR-141716、NGD-95-1。

用於治療肥胖症之活性物質除上述彼等物質以外包括利普司他汀(lipstatin)。

此外，為達到本申請案之目的，抗肥胖活性物質之活性物質群亦包括減食慾藥，其中應強調 β_3 促效劑、擬甲狀腺素藥活性物質及NPY拮抗劑。可能被認為係較佳抗肥胖或減食慾活性物質之物質的範圍藉由以下其他列舉指示，例如：苯丙醇胺、麻黃素(ephedrine)、假麻黃素(pseudoephedrine)、苯丁胺、膽囊收縮素-A(下文稱為CCK-A)促效劑、單胺再吸收抑制劑(諸如諾美婷)、擬交感神經藥活性物質、血清素性活性物質(諸如右芬氟拉明(dexfenfluramine)、芬氟拉明(fenfluramine)、諸如BVT.933或APD356之5-HT_{2C}促效劑，或度洛西汀(duloxetine))、多巴胺拮抗劑(諸如溴麥角環肽(bromocriptine)或普拉克索(pramipexol))、促黑素細胞素、大麻鹼受體拮抗劑(利莫納班(Rimonabant)、ACOMPLIA™)、MCH拮抗劑、OB蛋白(下文稱為瘦體素)、瘦體素類似物、脂肪酸合成酶(FAS)拮抗劑、瘦體素受體促效劑、甘丙胺素拮抗劑、GI脂肪酶抑制劑或還原劑(諸如羅氏鮮)。其他減食慾藥包括鈴蟾素(bombesin)促效劑、去氫表雄固酮或其類似物、糖皮質激素(glucocorticoid)受體促效劑及拮抗劑、阿來新受體拮抗劑、尾加壓素結合蛋白拮抗劑、諸如艾生丁(exendin)、

AC 2993、CJC-1131、ZP10或GRT0203Y之升血糖素樣肽-1受體之促效劑、DPPIV抑制劑及諸如阿索開(axokine)之睫狀神經營養因子。在本文中亦應提及藉由增加周邊組織中之脂肪酸氧化作用造成重量降低之治療形式，諸如乙醯基-CoA羧化酶之抑制劑。

用於治療高血壓之活性物質包括血管收縮素轉化酶之抑制劑、鈣拮抗劑、鉀通道開放劑及血管收縮素II拮抗劑。

血管收縮素轉化酶之抑制劑包括卡托普利(captopril)、依拉普利(enalapril)、阿拉普利(alacepril)、地拉普利(delapril)(氫氯化物)、賴諾普利(lisinopril)、咪達普利(imidapril)、貝那普利(benazepril)、西拉普利(cilazapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandolapril)、馬尼地平(manidipine)(氫氯化物)。

鈣拮抗劑之實例為硝苯地平(nifedipine)、胺氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)。

鉀通道開放劑包括左色滿卡林(levcromakalim)、L-27152、AL0671、NIP-121。

血管收縮素II拮抗劑包括替米沙坦(telmisartan)、洛沙坦(losartan)、坎地沙坦西來替昔酯(candesartan cilexetil)、顯沙坦(valsartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、CS-866、E4177。

用於治療包括動脈硬化之高脂質血症之活性物質包括HMG-CoA還原酶抑制劑、纖維酸酯化合物。

HMG-CoA還原酶抑制劑包括普伐他汀(pravastatin)、斯伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、利帕替(lipantil)、伊伐他汀、ZD-4522及其鹽。

纖維酸酯化合物包括非諾貝特(fenofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、克利貝特(clinofibrate)、安妥明(clofibrate)及雙貝特(simfibrate)。

用於治療包括動脈硬化之血脂異常的活性物質包括(例如)諸如菸鹼酸及其衍生物及製劑(諸如煙酸(niaspan))之升高HDL含量之藥物以及菸鹼酸受體之促效劑。

用於治療關節炎之活性物質包括NSAID(非類固醇消炎藥)，尤其COX2抑制劑，諸如美儂西康(meloxicam)或布洛芬(ibuprofen)。

用於治療焦慮狀態之活性物質包括氯二氮環氧化物、安定(diazepam)、氧唑倫(oxazolam)、美達西泮(medazepam)、氯噁唑倫(cloxazolam)、溴西泮(bromazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、阿普唑倫(alprazolam)、氟地西泮(fludiazepam)。

用於治療抑鬱症之活性物質包括氟西汀(fluxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、丙米嗪(imipramine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)。

該等活性物質之劑量適宜地為最小正常推薦劑量之1/5，至多正常推薦劑量之1/1。

在另一實施例中，本發明亦係關於至少一種本發明之炔

煙化合物及/或本發明之鹽用於影響哺乳動物之進食行為的用途。此用途尤其係基於本發明化合物可適用於減輕饑餓、抑制食慾、控制進食行為及/或誘導飽食之感覺的事實。有利影響進食行為以致減少食物攝入。因此，本發明化合物有利地用於降低體重。本發明之另一用途為(例如)在先前已採取措施以減輕體重且對關注保持其較低體重之人中預防體重增加。其他用途可在使用通常導致體重增加之物質(諸如格列酮類)之共藥物治療中預防體重增加。根據此實施例，非治療性用途較佳。該非治療性用途可為(例如)用以改變外表之化妝品用途或用以改善一般健康狀況之應用。本發明化合物較佳非治療性地用於哺乳動物，尤其人類，其未得到任何經診斷之進食障礙，無經診斷之肥胖症、貪食症、糖尿病及/或無經診斷之排尿障礙，尤其尿失禁。較佳地，本發明化合物適於非治療性地用於BMI(身體質量指數)低於30之水平，尤其低於25之人群中，BMI係定義為其體重(以公斤計)除以其身高平方(以公尺計)。

以下實例意欲說明本發明：

初步說明：

一般而言，已獲得所製備化合物之 ^1H -NMR及/或質譜。在腔室未飽和之情況下使用預先製好之矽膠60 TLC板F₂₅₄(E. Merck, Darmstadt, 產品編號：1.05714)或在腔室未飽和之情況下使用預先製好之氧化鋁60 F₂₅₄ TLC板(E. Merck, Darmstadt, 產品編號：1.05713)測定R_f值。溶離

劑之給定比率係與所述溶劑之體積計之單位相關。按NH₃之體積計之單位係與NH₃於水中之濃溶液相關。將由微孔製得之矽膠(MATREX™, 35-70 my)用於層析純化。將Alox(E. Merck, Darmstadt, 標準化氧化鋁90, 63-200 μm, 產品編號: 1.01097.9050)用於層析純化。

根據以下參數量測所給出之HPLC資料：

流動相A：水：甲酸：99.9:0.1

流動相B：乙腈：甲酸：99.9:0.1

方法A：分析管柱：X-terra™ MS C18；2.5 μm，4.6 mm×30 mm；管柱溫度：25℃

梯度：

時間 (以min為單位)	A%	B%	流動速率 (以ml/min為單位)
0.00	95.0	5.0	1.00
0.10	95.0	5.0	1.00
3.10	2.00	98.00	1.00
4.50	2.00	98.00	1.00
5.00	95.0	5.0	1.00

方法B：分析管柱：Zorbax管柱(Agilent Technologies)，SB(Stable Bond)-C18；3.5 μm；4.6 mm×75 mm；管柱溫度：30℃

梯度：

時間 (以min為單位)	A%	B%	流動速率 (以ml/min為單位)
0.00	95.0	5.0	1.60
4.50	10.0	90.0	1.60
5.00	10.0	90.0	1.60
5.50	95.0	5.0	1.60

方法 C：分析管柱：Zorbax 管柱 (Agilent Technologies)，
SB(Stable Bond)-C18；3.5 μm ；4.6 mm $\times$ 75 mm；
管柱溫度：30 $^{\circ}\text{C}$

梯度：

時間 (以min為單位)	A%	B%	流動速率 (以ml/min為單位)
0.00	95.0	5.0	0.80
9.00	10.0	90.0	0.80
11.0	90.0	10.00	0.80

根據以下參數進行製備型 HPLC 分離：

流動相 A：水:三氟乙酸：99.8:0.2

流動相 B：乙腈：100

方法 1(方法 amsl 極性 3)：製備型管柱：atlantis™ 管柱
(Waters technologies)，DC18
OBD™，5 μm ，30 $\times$ 100 mm，管
柱溫度：25 $^{\circ}\text{C}$

梯度：

時間 (以min為單位)	A%	B%	流動速率 (以ml/min為單位)
0.00	95.0	5.0	63.00
2.00	95.0	5.0	63.00
2.50	95.0	5.0	63.00
9.50	60.0	40.0	63.00
10.00	5.00	95.0	63.00
12.00	5.00	95.0	63.00
12.50	90.0	10.0	63.00
14.50	90.0	10.0	63.00
15.00	90.0	10.0	0

方法 2(方法 amsl 極性 2)：製備型管柱：xterra™ 管柱
(Waters technologies)，MSC18

xterra™ ODB™ , 5 μ m , 30×100
mm , 管柱溫度 : 25℃

梯度 :

時間 (以min為單位)	A%	B%	流動速率 (以ml/min為單位)
0.00	95.0	5.0	63.00
2.00	95.0	5.0	63.00
2.50	95.0	5.0	63.00
9.50	60.0	40.0	63.00
10.00	5.00	95.0	63.00
12.00	5.00	95.0	63.00
12.50	90.0	10.0	63.00
14.50	90.0	10.0	63.00
15.00	90.0	10.0	0

方法 3(方法 amsl 極性 1) : 製 備 型 管 柱 : xterra™ 管 柱
(Waters technologies) , MSC18
xterra ODB™ , 5 μ m , 30×100
mm , 管柱溫度 : 25℃

梯度 :

時間 (以min為單位)	A%	B%	流動速率 (以ml/min為單位)
0.00	90.0	10.0	63.00
2.00	90.0	10.0	63.00
2.50	90.0	10.0	63.00
9.50	46.0	54.0	63.00
10.00	5.00	95.0	63.00
12.00	5.00	95.0	63.00
12.50	90.0	10.0	63.00
14.50	90.0	10.0	63.00
15.00	90.0	10.0	0

方法 4(方法 amsl 標準) : 製 備 型 管 柱 : xterra™ 管 柱
(Waters technologies) , MSC18

xterra ODB™ , 5 μ m , 30×100
mm , 管柱溫度 : 25℃

梯度 :

時間 (以min為單位)	A%	B%	流動速率 (以ml/min為單位)
0.00	90.0	10.0	63.00
2.00	90.0	10.0	63.00
2.50	67.0	33.0	63.00
9.50	33.0	67.0	63.00
10.00	5.00	95.0	63.00
12.00	5.00	95.0	63.00
12.50	90.0	10.0	63.00
14.50	90.0	10.0	63.00
15.00	90.0	10.0	0

方法 5(方法 amsl 非極性 1) : 製備型管柱 : xterra™ 管柱
(Waters technologies) , MSC18
xterra ODB™ , 5 μ m , 30×100
mm , 管柱溫度 : 25℃

梯度 :

時間 (以min為單位)	A%	B%	流動速率 (以ml/min為單位)
0.00	90.0	10.0	63.00
2.00	90.0	10.0	63.00
2.50	53.0	47.0	63.00
9.50	18.0	82.0	63.00
10.00	5.00	95.0	63.00
12.00	5.00	95.0	63.00
12.50	90.0	10.0	63.00
14.50	90.0	10.0	63.00
15.00	90.0	10.0	0

方法 6(方法 amsl 非極性 2) : 製備型管柱 : xterra™ 管柱
(Waters technologies) , MSC18

xterra ODB™ , 5 μm , 30×100

mm , 管柱溫度 : 25℃

梯度 :

時間 (以min為單位)	A%	B%	流動速率 (以ml/min為單位)
0.00	90.0	10.0	63.00
2.00	90.0	10.0	63.00
2.50	39.0	61.0	63.00
9.50	4.0	96.0	63.00
10.00	5.00	95.0	63.00
12.00	5.00	95.0	63.00
12.50	90.0	10.0	63.00
14.50	90.0	10.0	63.00
15.00	90.0	10.0	0

上文及下文中使用以下縮寫 :

abs. 無水

Cbz 苄氧基羰基

conc. 濃

DMF N,N-二甲基甲醯胺

EII 電子碰撞電離

ether 乙醚

EtOAc 乙酸乙酯

EtOH 乙醇

Fmoc 9-苝基甲氧基羰基

HCl 鹽酸

MeOH 甲醇

Ph 苯基

RT 室溫或周圍溫度(約20℃)

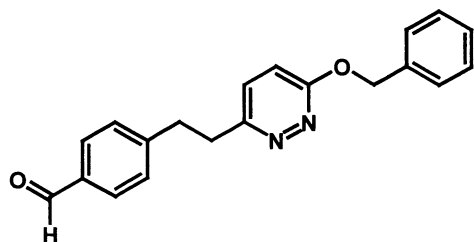
TBTU 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲-四氟
硼酸

THF 四氫呋喃

起始化合物之製備：

實例 I.1

4-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯甲醛



I.1.a

3,6-二碘嗒吡

在 70℃ 下將 3,6-二氯嗒吡及 40 ml 氫碘酸(於水中 57%)之混合物 10.0 g (67.1 mmol) 攪拌 24 小時。冷卻之後，將反應混合物傾於冰上，用 120 ml 氫氧化鉀溶液(於水中 20%)中和且過濾。用 1000 ml 水、50 ml 硫代硫酸鈉溶液(於水中 10%)及 10 ml 正己烷洗滌殘餘物。自 EtOAc 中再結晶殘餘物。

產量：9.4 g (理論值之 42%)，

I.1.b

3-苄氧基-6-碘-嗒吡

在 60℃ 下將 3,6-二碘嗒吡及 3.904 ml 苄氧化鈉(於苄醇中 1 M)於 300 ml 甲苯中之混合物 9.956 g (30 mmol) 攪拌 16 小時。使溶劑蒸發。用水及 EtOAc 萃取殘餘物。用硫酸鈉乾

燥有機層。

產量：7.2 g(理論值之77%)，

滯留時間(HPLC)：4.394 min(方法B)

$C_{11}H_9IN_2O$

EII質譜： $m/z=313/314 [M+H]^+$

I.1.c

4-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-苯甲醛

用固態二氧化碳及甲醇之混合物冷卻2.3 g(7.06 mmol)碳酸鉍及0.9 g(2.88 mmol)3-苄氧基-6-碘-嗒吡於30 ml無水THF中之混合物。將混合物除氣且用氬氣沖洗。隨後添加115 mg(0.164 mmol)二氯化雙-(三苯膦)-鉍及50 mg(0.263 mmol)碘化銅(I)。將所得混合物除氣且用氬氣沖洗。添加0.39 g(3 mmol)4-乙炔基-苯甲醛且在室溫下將混合物攪拌2小時。彼時間之後，添加0.2 g(1.53 mmol)4-乙炔基-苯甲醛且將混合物攪拌1小時。使溶劑蒸發。將水與EtOAc之混合物添加至殘餘物中。過濾混合物且在二異丙基醚存在下攪拌殘餘物。藉由過濾分離產物。

產量：0.8 g(理論值之70%)，

R_f 值：0.90(矽膠，二氯甲烷/甲醇=20:1)

$C_{20}H_{14}N_2O_2$

EII質譜： $m/z=315 [M+H]^+$

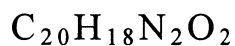
I.1.d

4-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯甲醛

在室溫下，在氬氣氛(3-4巴)中將0.2 g(0.63 mmol)4-(6-

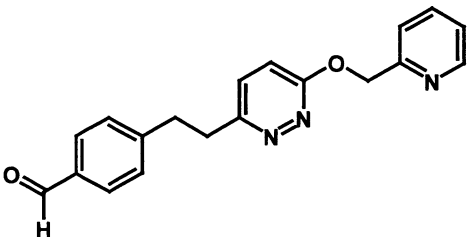
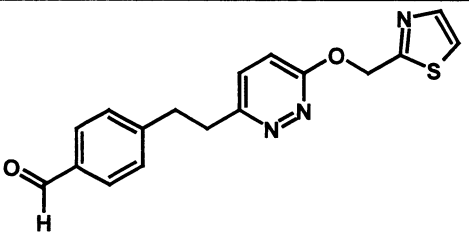
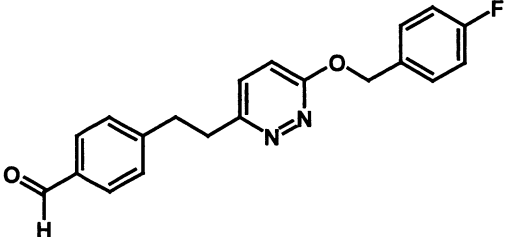
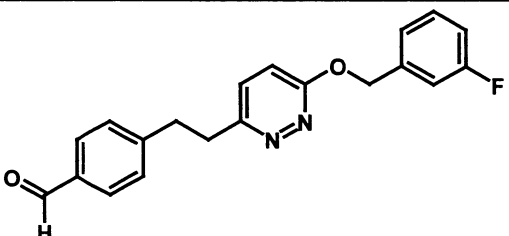
苜氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-苯甲醛及50 mg阮尼錄於10 ml無水DMF中之混合物攪拌9小時。過濾混合物，使溶劑蒸發。用二氯甲烷/MeOH/0.1%氨作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。

產量：0.08 g(理論值之56%)，

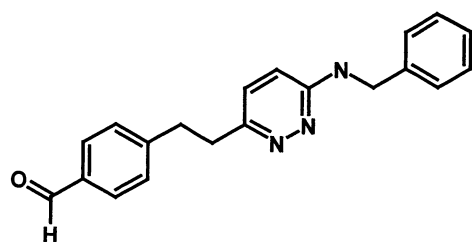


EII質譜：m/z=319 [M+H]⁺

類似於上述方法合成以下化合物：

實例	結構	質譜	滯留時間 (HPLC)
I.2		320 [M+H] ⁺	
I.3		326 [M+H] ⁺	3.35 (方法A)
I.4		337 [M+H] ⁺	3.17 (方法A)
I.5		337 [M+H] ⁺	

I.6		337 [M+H] ⁺	
I.7		325 [M+H] ⁺	
I.8		299 [M+H] ⁺	
I.9		327 [M+H] ⁺	

實例 I.10**4-[2-(6-苄基氨基-嗒咩-3-基)-乙基]-苯甲醛****I.10.a 苄基-(6-碘-嗒咩-3-基)-胺**

在 0℃ 下在氮氣氛中將 471 mg (10.8 mmol) 氫化鈉 (55%) 添加至 1.084 ml (9.8 mmol) 苄胺與 25 ml 無水 DMF 之混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。隨後添加 3.26 g (9.8 mmol) 3,6-二碘-嗒咩且在 100℃ 下將反應混合物攪拌 18 小時。濃縮反應混合物。將二氯甲烷添加至殘餘物中且

用水萃取混合物。使有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。用石油醚/EtOAc作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：0.23 g(理論值之8%)，

R_f 值：0.55(矽膠，石油醚/EtOAc=1:1)

I.10.b 4-(6-苄基胺基-嗒咩-3-基乙炔基)-苯甲醛

由苄基-(6-碘-嗒咩-3-基)-胺及4-乙炔基-苯甲醛類似於實例I.1.c來製備。

產量：0.73 g(理論值之94%)，

R_f 值：0.74(矽膠，二氯甲烷/MeOH/氨溶液=90:10:1)

$C_{20}H_{15}N_3O$

EII質譜： $m/z=314 [M+H]^+$

I.10.c 4-[2-(6-苄基胺基-嗒咩-3-基)-乙基]-苯甲醛

由4-(6-苄基胺基-嗒咩-3-基乙炔基)-苯甲醛類似於實例I.1.d來製備。

產量：0.45 g(理論值之76%)，

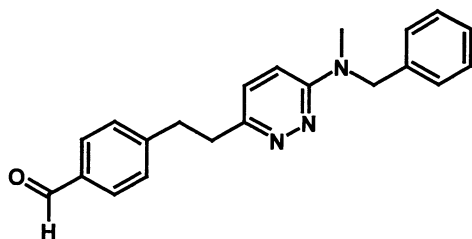
R_f 值：0.57(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨溶液=90:10:1)

$C_{20}H_{19}N_3O$

EII質譜： $m/z=318 [M+H]^+$

實例 I.11

4-{2-[6-(苄基-甲基-胺基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苯甲醛



I.11.a 苄基-(6-碘-嗒吡-3-基)-甲基-胺

由 3,6-二碘-嗒吡及 N-甲基苄基-胺類似於實例 I.7.a 來製備。

產量：1 g(理論值之 42%)，

R_f值：0.85(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬溶液=90:10:1)

I.11.b 4-[6-(苄基-甲基-胺基)-嗒吡-3-基乙炔基]-苯甲醛

由苄基-(6-碘-嗒吡-3-基)-甲基-胺及 4-乙炔基-苯甲醛類似於實例 I.1.c 來製備。

產量：1 g(理論值之 98%)，

C₂₁H₁₇N₃O

EII 質譜：m/z=328 [M+H]⁺

I.11.c 4-[2-(6-苄基胺基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯甲醛

由 4-[6-(苄基-甲基-胺基)-嗒吡-3-基乙炔基]-苯甲醛類似於實例 I.1.d 來製備。

產量：0.45 g(理論值之 76%)，

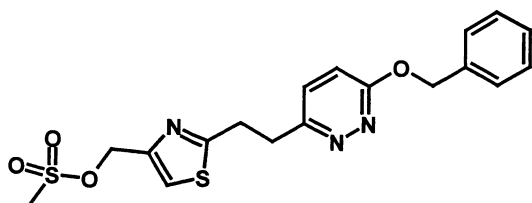
R_f值：0.54(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬溶液=90:10:1)

C₂₁H₂₁N₃O

EII 質譜：m/z=332 [M+H]⁺

實例 I.12

甲磺酸 2-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-噻唑-4-基甲酯



I.12.a 2-碘-噻唑-4-甲酸乙酯

在 0°C 下在黑暗中將 4.681 ml (34.84 mmol) 異戊基硝酸酯添加至 4 g (23.22 mmol) 乙基-2-胺基-1,3-噻唑-4-甲酸酯與 25 ml 二碘甲烷之混合物中。在室溫下在黑暗中將反應混合物攪拌 4 天。用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化反應混合物。藉由 HPLC 進一步純化粗產物 (方法 3)。用二氯甲烷萃取產物溶離份。使經合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。

產量：2.2 g (理論值之 33%)，

滯留時間 (HPLC)：2.78 min (方法 A)

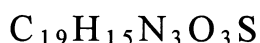


EII 質譜：m/z=284 [M+H]⁺

I.12.b 2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-噻唑-4-甲酸乙酯

由 3-苄氧基-6-乙炔基-嗒咩 (實例 III.1.b) 及 2-碘-噻唑-4-甲酸乙酯類似於實例 III.1.c 來製備。

產量：0.4 g (理論值之 97%)，

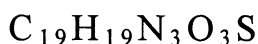


EII 質譜：m/z=366 [M+H]⁺

I.12.c 2-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-噻唑-4-甲酸乙酯

由 2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-噻唑-4-甲酸乙酯類似於實例 III.1.d 來製備。

產量：40 mg (理論值之 12%)，

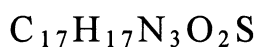


EII 質譜：m/z=370 [M+H]⁺

I.12.d {2-[2-(6-苄氧基-噻吡-3-基)-乙基]-噻唑-4-基}-甲醇

將 0.1 ml 氫化鋰鋁溶液 (於 THF 中 1 M) 添加至 40 mg (0.1 mmol) 2-[2-(6-苄氧基-噻吡-3-基)-乙基]-噻唑-4-甲酸乙酯於 2 ml 無水 THF 中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。隨後，緩慢添加水且用 EtOAc 萃取所得混合物。使有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。

產量：40 mg (理論值之 12%)，



EII 質譜： $m/z = 328$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

I.12.e 甲磺酸 2-[2-(6-苄氧基-噻吡-3-基)-乙基]-噻唑-4-基甲酯

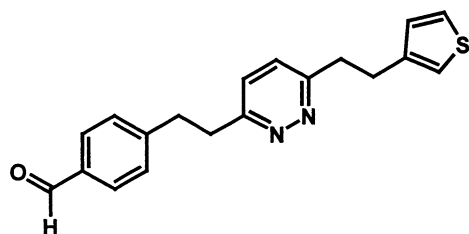
由 {2-[2-(6-苄氧基-噻吡-3-基)-乙基]-噻唑-4-基}-甲醇類以似於實例 IV.2.f 來製備。

產量：30 mg (理論值之 97%)，

滯留時間 (HPLC)：2.92 min (方法 A)

實例 I.13

4-{2-[6-(2-噻吩-3-基-乙基)-噻吡-3-基]-乙基}-苯甲醛



I.13.a 3-碘-6-噻吩-3-基乙炔基-噻吡

由 3,6-二碘-噻吡及 3-乙炔基-噻吩類似於實例 III.1.c 來製備。

產量：0.4 g(理論值之97%)，

R_f值：0.5(矽膠，二氯甲烷)

C₁₉H₁₅N₃O₃S

EII質譜：m/z=366 [M+H]⁺

I.13.b 4-(6-噻吩-3-基乙炔基-嗒吡-3-基乙炔基)-苯甲醛

由3-碘-6-噻吩-3-基乙炔基-嗒吡及4-乙炔基-苯甲醛類似於實例III.1.c來製備。

產量：0.78 g(理論值之80%)，

C₁₉H₁₀N₂OS

EII質譜：m/z=315 [M+H]⁺

I.13.c 4-{2-[6-(2-噻吩-3-基-乙基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛

由4-(6-噻吩-3-基乙炔基-嗒吡-3-基乙炔基)-苯甲醛類似於實例III.1.d來製備。

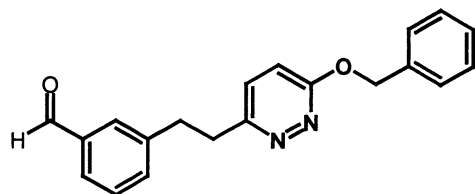
產量：0.21 g(理論值之27%)，

C₁₉H₁₈N₂OS

EII質譜：m/z=323 [M+H]⁺

實例 I.14

3-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯甲醛

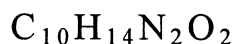


I.14.a 3-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙炔基]-苯甲醛

將3.12 g(13.45 mmol)3-碘-苯甲醛於100 ml無水THF中之

溶液如實例III1.a中所述除氣。添加625 mg(0.89 mmol)雙(三苯膦)-氯化鈹(II)及170 mg(0.89 mmol)碘化銅且再對反應混合物除氣。隨後添加3.39 g(16.13 mmol)3-苄氧基-6-乙炔基-嗒吡及5.27 ml(37.84 mmol)三乙胺且在室溫下將混合物攪拌2小時。將混合物傾入水中且用二氯甲烷萃取。使有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(1:1)作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。將固體用二異丙基醚洗滌且乾燥。

產量：2.26 g(理論值之54%)，

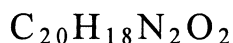


EII質譜：m/z=315 [M+H]⁺

I.14.b 3-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯甲醛

在室溫下，在氫氣氛(40-50 psi)中將2.26 g(7.19 mmol)3-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)乙炔基]-苯甲醛及0.5 g阮尼/鎳於120 ml無水DMF中之混合物攪拌6小時。當還原完成時，將反應混合物過濾且濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(1:1)作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。

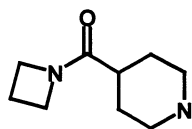
產量：1.22 g(理論值之53%)，



EII質譜：m/z=319 [M+H]⁺

實例II.1

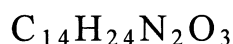
吡丁啉-1-基-哌啶-4-基-甲酮



II.1.a**4-(吡啶-1-羰基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯**

使 1 g(4.362 mmol)哌啶-1,4-二甲酸單第三丁酯溶解於 10 ml 無水 THF 中。添加 1.445 g(4.5 mmol)TBTU 及 0.632 ml (4.5 mmol)三乙胺。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。添加 0.632 ml(4.5 mmol)三乙胺及 0.304 ml(4.5 mmol)吡啶。將混合物攪拌 14 小時。在彼時間後，將混合物用水稀釋且用 EtOAc 萃取。經硫酸鈉乾燥有機層。藉由過濾獲得產物，之後蒸發溶劑。

產量：1.2 g(理論值之 100%)，

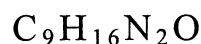


EII 質譜：m/z=269 [M+H]⁺

II.1.b**吡啶-1-基-哌啶-4-基-甲酮**

在室溫下將 1.5 g(5.59 mmol)4-(吡啶-1-羰基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯及 2.08 ml(28 mmol)三氟乙酸於 20 ml 二氯甲烷中之混合物攪拌 14 小時。濃縮混合物。將飽和碳酸鉀溶液添加至殘餘物中且將所得混合物攪拌 30 分鐘。添加 EtOAc。濃縮水相，添加二氯甲烷。使此混合物通過管柱(StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP 樹脂)。濃縮濾液。

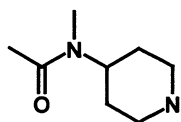
產量：0.1 g(理論值之 10%)，



EII 質譜：m/z=169 [M+H]⁺

實例 II.2

N-甲基-*N*-哌啶-4-基-乙醯胺

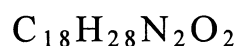


II.2.a

4-(苄基-甲基-胺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

用 7.8 g (34.96 mmol) 三乙醯氧基硼氫化鈉 (95%) 逐份處理 5.05 g (17.38 mmol) 4-苄基胺基-哌啶-1-甲酸第三丁酯、3 ml (40.03 mmol) 甲醛 (37% 於水中)、2 ml (34.97 mmol) 乙酸於 200 ml 二氯甲烷中之混合物。在攪拌隔夜之後，將碳酸鉀溶液 (15%) 添加至反應混合物中。將混合物攪拌 30 分鐘。分離有機相且用二氯甲烷萃取水相。使有機相合併，用碳酸鉀溶液及水萃取。使有機相乾燥且濃縮。

產量：4.5 g (理論值之 85%)，



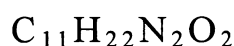
EII 質譜： $m/z=305$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

II.2.b

4-甲基胺基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

在 50°C 及 5 巴下氫化 4.5 g (14.78 mmol) 4-(苄基-甲基-胺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯與 1 g Pd/C (10%) 於 100 ml 甲醇中之混合物。將反應混合物過濾且濃縮濾液。

產量：2.95 g (理論值之 93%)，



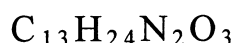
EII 質譜： $m/z=215$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

II.2.c

4-(乙醯基-甲基-胺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 0.971 ml (10.26 mmol) 乙酸酐添加至 2 g (9.32 mmol) 4-甲基胺基-哌啶-1-甲酸第三丁酯與 15 ml 乙酸之混合物中。將該混合物攪拌隔夜。之後，將混合物傾入水中。添加 2N 氫氧化鈉溶液直至混合物為鹼性。隨後，用 EtOAc 萃取混合物。將有機相用水萃取 3 次，乾燥且濃縮。

產量：1.2 g (理論值之 50%)，



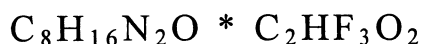
EII 質譜： $m/z=257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

II.2.d

N-甲基-*N*-哌啶-4-基-乙醯胺三氟乙酸酯

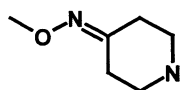
將 1.16 ml (15.05 mmol) 三氟乙酸添加至 1.2 g (4.68 mmol) 4-(乙醯基-甲基-胺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯於 20 ml 二氯甲烷中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 14 小時。濃縮反應混合物且添加甲苯。移除溶劑。

產量：1.2 g (理論值之 92%)



EII 質譜： $m/z=157$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 II.3

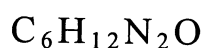
哌啶-4-酮 *O*-甲基-肼

II.3.a

哌啶-4-酮 *O*-甲基-肼

在 300 W 下在微波烘箱中將 3.84 g (25 mmol) 4-哌啶酮-水合物氫氯化物及 2.506 g (83.52 mmol) O-甲基-胍氫氯化物於 50 ml 甲醇中之混合物加熱至 60°C 歷時 1 小時 30 分鐘。冷卻之後，添加飽和碳酸鉀溶液且用二氯甲烷萃取反應混合物。且將有機相分離，乾燥且濃縮。

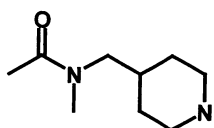
產量：1.7 g (理論值之 53%)，



EII 質譜：m/z = 129 [M+H]⁺

實例 II.4

N-甲基-N-哌啶-4-基甲基-乙醯胺三氟乙酸酯

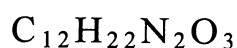


II.4.a

4-甲基胺甲醯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 8.477 g (26.4 mmol) TBTU 及 3.7 ml (26.4 mmol) 三乙胺添加至 6 g (26.17 mmol) 哌啶-1,4-二甲酸單第三丁酯於 30 ml 無水 THF 中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。添加 3.7 ml (26.4 mmol) 三乙胺及 13.5 ml (26.4 mmol) 甲胺溶液 (2M)。將反應混合物攪拌 48 小時，用水稀釋且用 EtOAc 萃取。經硫酸鈉乾燥有機相。

產量：5.8 g (理論值之 92%)，



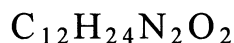
EII 質譜：m/z = 243 [M+H]⁺

II.4.b

4-胺基甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 5.76 g(16.64 mmol)4-甲基胺甲鹽基-哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於 60 ml 無水 THF 中。在 0℃ 下將此溶液添加至 1.4 g(37 mmol)硼氫化鈉於 60 ml THF 中之懸浮液中且攪拌 30 分鐘。添加 4.2 g(16.54 mmol)碘於 60 ml THF 中之溶液。將反應混合物加熱至回流歷時 18 小時。之後將反應混合物冷卻至室溫且逐滴添加 150 ml MeOH。濃縮反應混合物且添加氫氧化鈉溶液。用第三丁基甲基醚萃取反應混合物。經硫酸鈉乾燥有機相。

產量：5 g(理論值之 60%)，



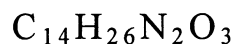
EII 質譜：m/z=229 [M+H]⁺

II.4.c

4-[(乙鹽基-甲基-胺基)-甲基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯

在 0℃ 下，將 1.3 ml(16.43 mmol)吡啶及 1.15 ml(16.18 mmol)乙鹽氣添加至 5.06 g(13.29 mmol)4-胺基甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯於二氯甲烷中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 18 小時。在彼時間之後添加水。藉由使反應混合物通過管柱(Phase Separator/Separtis)收集有機相。濃縮有機相。用二氯甲烷/MeOH 作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。

產量：2 g(理論值之 37%)，



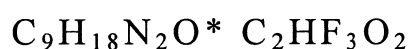
EII 質譜：m/z=271 [M+H]⁺

II.4.d

N-甲基-*N*-哌啶-4-基甲基-乙醯胺三氟乙酸酯

在室溫下，將 2 g(6.65 mmol)4-[(乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯及 2.6 ml(35 mmol)三氟乙酸於 20 ml 二氯甲烷中之反應混合物攪拌 24 小時。濃縮反應混合物且添加甲苯。再次濃縮反應混合物。

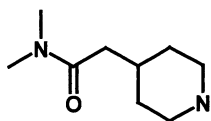
產量：1.9 g(理論值之 100%)，



EII 質譜： $m/z=171$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 II.5

N,N-二甲基-2-哌啶-4-基-乙醯胺三氟乙酸酯



II.5.a

4-二甲基胺甲醯基甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 2.665 g(8.3 mmol)TBTU 添加至 2 g(8.22 mmol)4-羧基甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及 3.481 ml(25 mmol)三乙胺於 100 ml 無水 THF 中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘。添加於 THF 中之 4.3 ml(8.22 mmol)2 M 二甲胺溶液。將反應混合物攪拌 18 小時，濃縮且用 EtOAc 及水萃取。使有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。用二異丙基醚洗滌殘餘物。

產量：2.2 g(理論值之 99%)，

R_f 值：0.45(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨溶液=90:10:1)

II.5.b

N,N-二甲基-2-哌啶-4-基-乙醯胺三氟乙酸酯

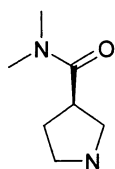
由4-二甲基胺甲醯基甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯類似於II.4.d來製備。

產量：2.29 g(理論值之99%)，

R_f 值：0.2(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬溶液=90:10:1)

實例 II.6

(*R*)-吡咯啉-3-甲酸二甲基醯胺三氟乙酸酯

**II.6.a**

(*R*)-3-二甲基胺甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

由於THF中之(*R*)-吡咯啉-1,3-二甲酸1-第三丁酯及2M二甲胺溶液類似於II.5.a來製備。

產量：5.6 g(理論值之83%)

$C_{12}H_{22}N_2O_3$

EII質譜： $m/z=243 [M+H]^+$

II.6.b

(*R*)-吡咯啉-3-甲酸二甲基醯胺三氟乙酸酯

由(*R*)-3-二甲基胺甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯類似於II.4.d來製備。

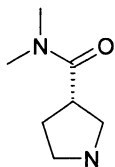
產量：4.87 g(理論值之82%)，

$C_7H_{14}N_2O * C_2HF_3O_2$

EII質譜： $m/z=143$ $[M+H]^+$

實例 II.7

(S)-吡咯啉-3-甲酸二甲基醯胺三氟乙酸酯



自(S)-吡咯啉-1,3-二甲酸1-第三丁酯開始，類似於II.6.a至II.6.b來製備。

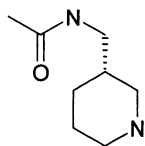
Boc去保護之產量：4.47g(理論值之62%)，



EII質譜： $m/z=143$ $[M+H]^+$

實例 II.8

N-(S)-1-哌啶-3-基甲基-乙醯胺三氟乙酸酯

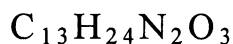


II.8.a

(R)-3-(乙醯基胺基-甲基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

首先將 370 μ l(2.1 mmol) 三乙胺添加至 300 mg(1.4 mmol)(R)-3-胺基甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯於 10 ml 二氯甲烷中之溶液中且隨後緩慢添加 0.110 ml(1.68 mmol) 乙醯氯。在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。之後添加水。使有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。

產量：370 mg(理論值之103%)



EII質譜： $m/z=257$ $[M+H]^+$

II.8.b

N-(S)-1-哌啶-3-基甲基-乙醯胺三氟乙酸酯

由(R)-3-(乙醯基胺基-甲基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯類似於II.4.d來製備。

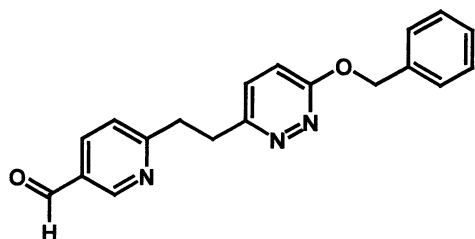
產量：550 mg(理論值之149%)，原料

$C_8H_{16}N_2O * C_2HF_3O_2$

EII質譜： $m/z=157$ $[M+H]^+$

實例 III.1

6-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-吡啶-3-甲醛



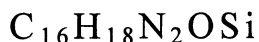
III.1.a

3-苄氧基-6-三甲基矽烷基乙炔基-嗒咩

將21.5 g(66 mmol)碳酸銨及10 g(32.04 mmol)3-苄氧基-6-碘-嗒咩於150 ml無水THF中之混合物冷卻至 -15°C 。將混合物除氣且用氬氣沖洗。隨後，添加1.19 g(1.7 mmol)雙-(三苯膦)-二氯化鈹及324 mg(1.7 mmol)碘化銅(I)。將所得混合物如上所述除氣且用氬氣沖洗。添加4.94 ml(35 mmol)乙炔基-三甲基-矽烷且將混合物在 -15°C 下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌18小時。在彼時間後，將反應混合物傾入水中且添加濃氨溶液。用EtOAc萃取混合物。將有機相

用飽和氯化鈉溶液萃取，經硫酸鈉及活性炭乾燥且濃縮。

產量：9.6 g(理論值之90%)，



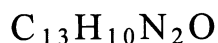
EII質譜： $m/z=283$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

III.1.b

3-苄氧基-6-乙炔基-嗒吡

在室溫下，將6.3 g(22.3 mmol)3-苄氧基-6-三甲基矽烷基乙炔基-嗒吡及50 ml 1 M氫氧化鈉溶液於300 ml甲醇中之反應混合物攪拌5小時。隨後添加檸檬酸溶液(10%)使得pH值為6。濃縮反應混合物。將殘餘物用水稀釋。收集固體且乾燥。用二氯甲烷/MeOH作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：3.1 g(理論值之66%)，



EII質譜： $m/z=211$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_f 值：0.7(矽膠，二氯甲烷/乙醇=50:1)

III.1.c

6-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-吡啶-3-甲醛

將1.4 g(7.52 mmol)6-溴-吡啶-3-甲醛及5.7 ml(40.33 mmol)二異丙胺於60 ml無水THF中之混合物如實例III1.a中所述除氣。添加280 mg(0.4 mmol)雙-(三苯膦)-氯化鈾(II)及77 mg(0.4 mmol)碘化銅且將反應混合物再次除氣。隨後，添加1.8 g(8.56 mmol)3-苄氧基-6-乙炔基-嗒吡且將混合物攪拌18小時。將混合物傾入水中且收集固體。將固體

用二異丙基醚洗滌且乾燥。

產量：1.3 g(理論值之54.8%)，

$C_{19}H_{13}N_3O_2$

EII質譜： $m/z=316 [M+H]^+$

III.1.d

6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-3-甲醛及{6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-嗒吡-3-基}-甲醇

在室溫下，在氫氣氛(40-50 psi)中將2.8 g(8.88 mmol)6-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-吡啶-3-甲醛及0.6 g阮尼/鎳於100 ml無水DMF中之混合物攪拌2天。當還原完成時，將反應混合物過濾且濃縮。用二氯甲烷/MeOH及氨溶液作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。

6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-3-甲醛：

產量：0.7 g(理論值之24.7%)，

$C_{19}H_{17}N_3O_2$

EII質譜： $m/z=320 [M+H]^+$

{6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-嗒吡-3-基}-甲醇

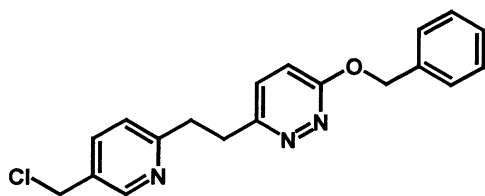
產量：0.8 g(理論值之28%)，

$C_{19}H_{19}N_3O_2$

EII質譜： $m/z=322 [M+H]^+$

實例 III.2

3-苄氧基-6-[2-(5-氯甲基-吡啶-2-基)-乙基]-嗒吡

**III.2.a**

3-苄氧基-6-[2-(5-氯甲基-吡啶-2-基)-乙基]-嗒吡

將 0.054 ml(0.7 mmol) 甲烷磺醯氯添加至 0.22 g(0.68 mmol){6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-嗒吡-3-基}-甲醇及 0.126 ml(0.9 mmol) 三乙胺於 6 ml 二氯甲烷中之溶液中。

在室溫下將反應混合物攪拌 24 小時。用水萃取反應混合物。藉由使反應混合物通過管柱(Phase Separator/Sepratis)收集有機相。濃縮有機相且在無進一步純化之情況下使用。

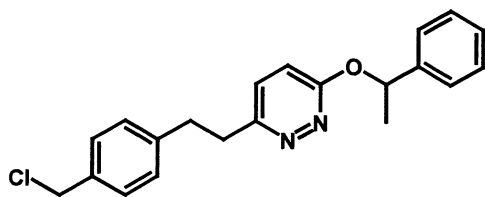
產量：0.24 g，

$C_{19}H_{18}ClN_3O$

EII 質譜： $m/z=340/342 [M+H]^+$

實例 III.3

3-[2-(4-氯甲基-苯基)-乙基]-6-(1-苯基-乙氧基)-嗒吡

**III.3.a**

3-碘-6-(1-苯基-乙氧基)-嗒吡

將 417 mg(9.55 mmol) 氫化鈉(55%)添加至 1-苯基-乙醇於 70 ml THF 中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分

鐘。隨後添加 2.882 g (8.68 mmol) 3,6-二碘-嗒吡。在室溫下將反應混合物攪拌 18 小時。在彼時間後，將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 萃取。將有機相用水萃取 3 次，經硫酸鈉乾燥且濃縮。用環己烷/EtOAc 作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。

產量：2.45 g (理論值之 86.5%)，

滯留時間 (HPLC)：3.27 min (方法 A)

$C_{12}H_{11}IN_2O$

EII 質譜： $m/z=327 [M+H]^+$

III.3.b

4-[6-(1-苯基-乙氧基)-嗒吡-3-基乙炔基]-苯甲醛

由 3-碘-6-(1-苯基-乙氧基)-嗒吡及 4-乙炔基-苯甲醛類似於 I.1.c 來製備。

產量：1.7 g (理論值之 69%)，

$C_{21}H_{16}N_2O_2$

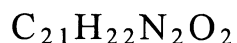
EII 質譜： $m/z=329 [M+H]^+$

III.3.c

(4-{2-[6-(1-苯基-乙氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯基)-甲醇

在室溫下，在氫氣氛 (50 psi) 中，將 1.7 g (5.17 mmol) 4-[6-(1-苯基-乙氧基)-嗒吡-3-基乙炔基]-苯甲醛及 300 mg 阮尼鎳於 80 ml EtOAc 及 70 ml 甲醇中之混合物攪拌 9 小時。過濾混合物。使溶劑蒸發。用環己烷/EtOAc 作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。

產量：0.9 g (理論值之 52%)，



EII質譜： $m/z=335$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

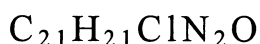
III.3.d

3-[2-(4-氯甲基-苯基)-乙基]-6-(1-苯基-乙氧基)-嗒吡

將 0.205 ml (2.64 mmol) 甲烷磺醯氯添加至 0.9 g (2.69 mmol) (4-{2-[6-(1-苯基-乙氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯基)-甲醇及 0.757 ml (5.38) 三乙胺於 70 ml 二氯甲烷中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。用水萃取反應混合物 3 次。使有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。

產量：0.8 g (理論值之 84%)，

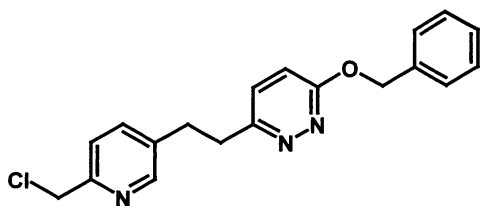
滯留時間 (HPLC)：3.85 min (方法 A)



EII質譜： $m/z=351/353$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 III.4

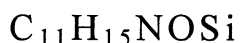
3-苄氧基-6-[2-(6-氯甲基-吡啶-3-基)-乙基]-嗒吡



III.4.a (5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基)-甲醇

由 (5-碘-吡啶-2-基)-甲醇及乙炔基-三甲基-矽烷類似於實例 III.1.a 來製備。

產量：3.3 g (理論值之 80%)，



EII質譜： $m/z=206$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

III.4.b (5-乙炔基-吡啶-2-基)-甲醇

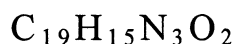
由(5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基)-甲醇類似於實例 III.1.b來製備。

產量：1.9 g(理論值之89%)，

III.4.c [5-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲醇

由(5-乙炔基-吡啶-2-基)-甲醇及3-苄氧基-6-碘-嗒吡類似於實例 III.1.c來製備。

產量：0.95 g(理論值之20%)，

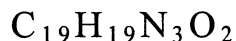


EII質譜： $m/z=318$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

III.4.d {5-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-2-基}-甲醇

由[5-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲醇類似於實例 III.1.d來製備。

產量：0.15 g(理論值之20%)，



EII質譜： $m/z=322$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

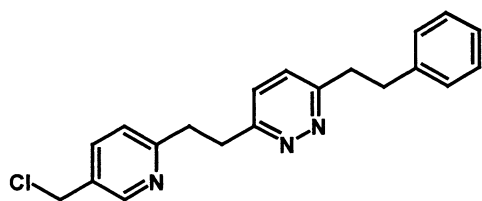
III.4.e 3-苄氧基-6-[2-(6-氯甲基-吡啶-3-基)-乙基]-嗒吡

在室溫下，將0.1 g(0.31 mmol){5-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-2-基}-甲醇及0.5 ml亞硫醯氯於20 ml二氯甲烷中之混合物攪拌2小時。添加氫氧化鈉溶液(2N)。使有機相分離且經硫酸鈉乾燥。

產量：0.06 g(理論值之56%)，

實例 III.5

3-[2-(5-氯甲基-吡啶-2-基)-乙基]-6-苯乙基-嗒吡



III.5.a 3-碘-6-苯乙基-嗒吡

將 26.55 g (80 mmol) 3,6-二碘嗒吡及 4.622 g (4 mmol) 肆(三苯膦)鉀(0)於 100 ml 無水 THF 中之混合物逐滴添加至於 THF 中之 200 ml (100 mmol) 0.5 M 苯基乙基溴化鋅溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。隨後將混合物傾入飽和碳酸氫鈉溶液中且添加乙酸乙酯。經矽藻土過濾混合物且使各相分離。經硫酸鈉乾燥有機相。藉由層析法(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯=19:1)達成純化。

產量：13.97 g (理論值之 56%)，

R_f 值：0.47 (矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯=19:1)

$C_{12}H_{11}IN_2$

EII 質譜： $m/z=311 [M+H]^+$

III.5.b 3-苯乙基-6-三甲基矽烷基乙炔基-嗒吡

由 3-碘-6-苯乙基-嗒吡及乙炔基-三甲基-矽烷類似於實例 III.1.a 來製備。

產量：13 g

R_f 值：0.73 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1:1)

$C_{17}H_{20}N_2Si$

EII 質譜： $m/z=281 [M+H]^+$

III.5.c 3-乙炔基-6-苯乙基-嗒吡

由 3-苯乙基-6-三甲基矽烷基乙炔基-嗒吡類似於實例

III.1.b來製備。

產量：5.84 g(理論值之60%)，

R_f 值：0.6(矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1:1)

$C_{14}H_{12}N_2$

EII質譜： $m/z=209 [M+H]^+$

III.5.d 6-(6-苯乙基-嗒吡-3-基乙炔基)-吡啶-3-甲醛

由3-乙炔基-6-苯乙基-嗒吡及6-溴-吡啶-3-甲醛類似於實例III.1.c來製備。

產量：6 g(理論值之72%)，

R_f 值：0.57(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨溶液=90:10:1)

$C_{20}H_{15}N_3O$

EII質譜： $m/z=314 [M+H]^+$

III.5.e {6-[2-(6-苯乙基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-甲醇

由6-(6-苯乙基-嗒吡-3-基乙炔基)-吡啶-3-甲醛類似於實例III.1.d來製備。

產量：1.23 g(理論值之22%)，

R_f 值：0.35(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨溶液=90:10:1)

$C_{20}H_{21}N_3O$

EII質譜： $m/z=320 [M+H]^+$

III.5.f 3-[2-(5-氯甲基-吡啶-2-基)-乙基]-6-苯乙基-嗒吡

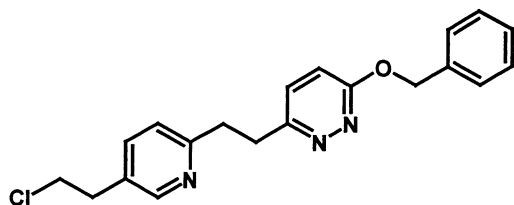
由{6-[2-(6-苯乙基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-甲醇類似於實例III.2.a來製備。

產量：0.46 g(理論值之35%)，

R_f 值：0.45(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨溶液=90:10:1)

實例 III.6

3-苄氧基-6-{2-[5-(2-氯-乙基)-吡啶-2-基]-乙基}-嗒吡

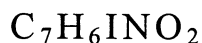


III.6.a (6-碘-吡啶-3-基)-乙酸

將 30 g (174.85 mmol) (6-氯-吡啶-3-基)-乙酸溶解於 750 ml 乙腈中。添加 524.315 g (3498 mmol) 碘化鈉。隨後逐滴添加 36 ml 濃鹽酸 (32%)。將混合物回流 48 小時。使混合物蒸發且添加 2 L 水。藉由過濾收集沈澱且將其乾燥。

藉由層析法 (矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯 = 19:1) 達成純化。

產量：40 g (理論值之 87%)，

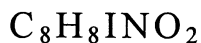


EII 質譜： $m/z = 264$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

III.6.b (6-碘-吡啶-3-基)-乙酸甲酯

將 87.44 ml (174.88 mmol) 三甲基矽烷基重氮甲烷溶液 (2 M) 逐滴添加至 40 g (152.07 mmol) 6-碘-(吡啶-3-基)-乙酸於 810 ml 乙酸乙酯及 90 ml 甲醇中之溶液中使得溫度不超過 30 °C。隨後攪拌混合物直至觀察不到進一步氣體逸出。在彼時間之後，將混合物蒸發至乾燥。

產量：42 g (理論值之 100%)，

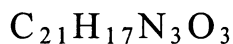


EII 質譜： $m/z = 278$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

III.6.c [6-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-吡啶-3-基]-乙酸甲酯

由(6-碘-吡啶-3-基)-乙酸甲酯及3-苄氧基-6-乙炔基-嗒咩類似於實例III.1.c來製備。

產量：4.8 g(理論值之61%)，

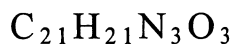


EII質譜：m/z=360 [M+H]⁺

III.6.d {6-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-乙酸甲酯

由[6-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-吡啶-3-基]-乙酸甲酯類似於實例III.1.d來製備。

產量：2.6 g(理論值之85.7%)，

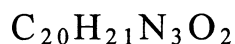


EII質譜：m/z=364 [M+H]⁺

III.6.e 2-{6-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-乙醇

將1.63 g(4.48 mmol){6-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-乙酸甲酯溶解於20 ml THF中。隨後添加2 ml(2 mmol)氫化鋰溶液(2 M)且在室溫下將混合物攪拌1小時。小心添加水。隨後將矽藻土添加至混合物中。過濾混合物。使濾液蒸發。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用水萃取所得混合物。使有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發。

產量：1.35 g(理論值之90%)，



EII質譜： $m/z=336$ $[M+H]^+$

III.6.f 3-苄氧基-6-{2-[5-(2-氯-乙基)-吡啶-2-基]-乙基}-噻吩

將 2.7 g (8.05 mmol) 2-{6-[2-(6-苄氧基-噻吩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-乙醇溶解於二氯甲烷中。添加 3.167 g (12.07 mmol) 三苯膦及 1.223 ml (8.05 mmol) 六氯丙酮。在室溫下將混合物攪拌 4 小時。添加 50 ml 二氯甲烷且用水萃取所得混合物。經硫酸鈉乾燥有機相。藉由層析法(矽膠，環己烷/乙酸乙酯=1:1-1:4)，之後 HPLC(方法 3)達成純化。

產量：1.1 g(理論值之 90%)，

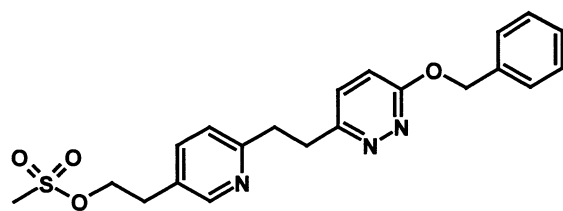
滯留時間(HPLC)：2.30 min(方法 A)

$C_{20}H_{20}ClN_3O$

EII質譜： $m/z=354$ $[M+H]^+$

實例 III.7

甲磺酸 2-{6-[2-(6-苄氧基-噻吩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-乙酯

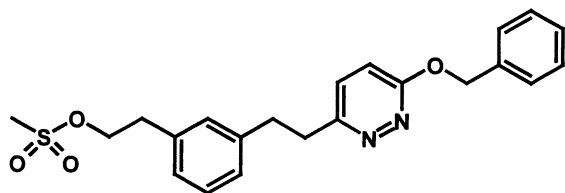


由 2-{6-[2-(6-苄氧基-噻吩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-乙醇及甲磺酸氯類似於實例 IV.2.f 來製備。

產量：0.9 g(理論值之 73%)，

實例 III.8

甲磺酸 2-{3-[2-(6-苄氧基-噻吩-3-基)-乙基]-苯基}-乙酯



III.8.a 2-(3-碘苯基)乙醇

將 9.3 g (33.7 mmol) (3-碘苯基)乙酸之溶液溶解於 160 ml 無水 THF 中且冷卻至 0°C。隨後緩慢添加 34.0 ml 1.0 M 氫化鋰鋁於 THF (34.0 mmol) 中之溶液。使反應混合物溫至室溫且攪拌 2 小時。用幾滴水小心地消除過量氫化鋰鋁且經由矽藻土過濾所得混合物。在真空中移除溶劑留下粗產物，其未經進一步純化而用於下一步中。

產量：6.83 g (理論值之 81%)，

C_8H_9IO

EII 質譜： $m/z=249 [M+H]^+$

III.8.b 2-[3-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-苯基]-乙醇

如實例 III.1.a 中所述將 1.18 g (4.76 mmol) 2-(3-碘苯基)乙醇於 40 ml 無水 THF 中之溶液除氣。添加 200 mg (0.285 mmol) 雙-(三苯膦)-氯化鈹(II) 及 60 mg (0.315 mmol) 碘化銅且將反應混合物再次除氣。隨後添加 1.00 g (4.76 mmol) 3-苄氧基-6-乙炔基-嗒吡及 1.5 ml (10.7 mmol) 二異丙胺且在室溫下將混合物攪拌 4 小時。將混合物傾入水中及用二氯甲烷萃取。使有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。

產量：1.6 g (理論值之 99%)，

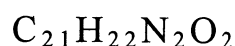
$C_{21}H_{18}N_2O_2$

EII質譜： $m/z=331$ $[M+H]^+$

III.8.c 2-[3-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙基)-苯基]-乙醇

在室溫下，在氫氣氛(40-50 psi)中將 8.93 g(27.03 mmol)2-[3-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-苯基]-乙醇及 1.0 g 阮尼/鎳於 220 ml 無水 DMF 中之混合物攪拌 24 小時。當還原完成時，將反應混合物過濾且濃縮。用水及乙酸乙酯處理殘餘物且使各層分離。使有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(1:1)及二氯甲烷/甲醇/0.1% 氨作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。將固體用二異丙基醚洗滌且乾燥。

產量：2.0 g(理論值之 22%)，

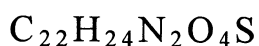


EII質譜： $m/z=335$ $[M+H]^+$

III.8.d 甲磺酸 2-[3-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙基)-苯基]-乙酯

將 0.509 ml(6.58 mmol)甲基磺醯氯逐滴添加至 2.0 g(5.98 mmol)2-[3-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙基)-苯基]-乙醇及 1.10 ml(7.84 mmol)三乙胺於 65 ml 二氯甲烷中之溶液中。在室溫下攪拌 1 小時之後，用水處理混合物且用二氯甲烷萃取。使有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。將固體用二異丙基醚洗滌且乾燥。

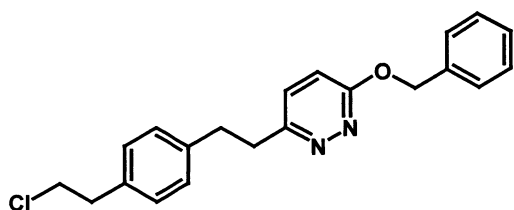
產量：2.33 g(理論值之 93%)，



EII質譜： $m/z=413$ $[M+H]^+$

實例 III.9

3-苄氧基-6-{2-[4-(2-氯-乙基)-苯基]-乙基}-嗒吡



III.9.a 2-(4-碘-苯基)-乙醇

由 2-(4-溴-苯基)-乙醇類似於實例 V.5.a 來製備。

產量：5.9 g(理論值之 90%)，

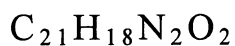


EII 質譜：m/z=249 [M+H]⁺

III.9.b 2-[4-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-苯基]-乙醇

由 2-(4-碘-苯基)-乙醇及 3-苄氧基-6-乙炔基-嗒吡類似於實例 III.1.c 來製備。

產量：1.7 g(理論值之 45%)，

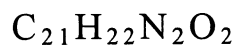


EII 質譜：m/z=331 [M+H]⁺

III.9.c 2-{4-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯基}-乙醇

由 2-[4-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-苯基]-乙醇類似於實例 III.1.d 來製備。

產量：1.9 g(理論值之 88%)，



EII 質譜：m/z=335 [M+H]⁺

III.9.d 3-苄氧基-6-{2-[4-(2-氯-乙基)-苯基]-乙基}-嗒吡

將 2.2 g(5.26 mmol) 2-{4-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯基}-乙醇溶解於 50 ml 二氯甲烷中。添加 0.386 ml(5.3

mmol)亞硫醯氯。將混合物攪拌18小時且用水萃取。經硫酸鈉乾燥有機相。藉由層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇=100:1)達成純化。

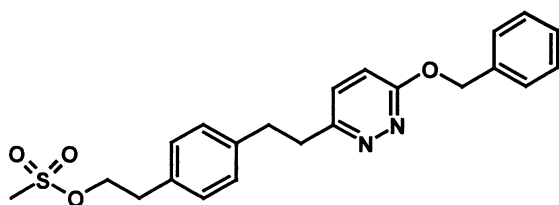
產量：1.35 g(理論值之90%)，

$C_{21}H_{21}ClN_2O$

EII質譜： $m/z=353/355 [M+H]^+$

實例 III.10

甲磺酸2-{4-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-苯基}-乙酯



由2-{4-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-苯基}-乙醇及甲磺醯氯類似於實例IV.2.f來製備。

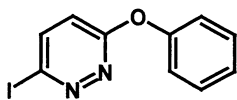
產量：1 g(理論值之53%)，

$C_{22}H_{24}N_2O_4S$

EII質譜： $m/z=413 [M+H]^+$

實例 IV.1

3-碘-6-苄氧基-嗒咩



IV.1.a

3-碘-6-苄氧基-嗒咩

將1.242 g(13.2 mmol)苯酚及1.8 g(13.2 mmol)碳酸鉀於100 ml無水乙腈中之混合物回流15分鐘。添加3.651 g(11

mmol)3,6-二碘-嗒吡且將反應混合物回流24小時。在彼時間後，過濾反應混合物。使濾液濃縮。用石油醚/EtOAc作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。

產量：3.1 g(理論值之94.5%)，

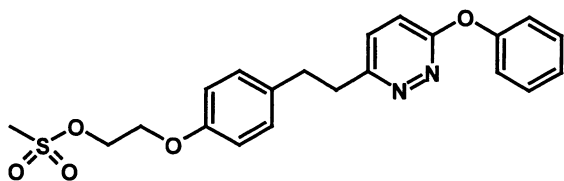
$C_{10}H_7IN_2O$

EII質譜： $m/z=299 [M+H]^+$

R_f 值：0.6(矽膠，石油醚/EtOAc=5:2)

實例 IV.2

甲磺酸2-{4-[2-(6-苯氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯氧基}-乙酯



IV.2.a

2-(4-碘-苯氧基)-乙醇

在80℃下，將50 g(0.22 mol)4-碘-苯酚、18.298 ml(0.27 mol)2-氯-乙醇及125.64 g(0.91 mol)碳酸鉀於500 ml DMF中之反應混合物攪拌16小時。添加3.6 ml 2-氯-乙醇且在80℃下將反應混合物再攪拌2小時。隨後濃縮反應混合物。將500 ml EtOAc添加至殘餘物中且將所得混合物用400 ml水萃取且用350 ml 1 M氫氧化鈉溶液萃取2次。使有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮。

產量：57.3 g(理論值之95%)，

R_f 值：0.5(矽膠，石油醚/EtOAc=1:1)

IV.2.b

2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯氧基)-乙醇

在氬氣下，將 1.404 g (2 mmol) 雙-(三苯膦)氯化鈹(II)、381 mg (2 mmol) 碘化銅及 40 ml (287 mmol) 三乙胺添加至 26.406 g (10 mmol) 2-(4-碘-苯氧基)-乙醇於 500 ml 無水 THF 中之溶液中。將 15.238 ml (11 mmol) 乙炔基-三甲基-矽烷逐滴添加至此反應混合物中。在 20 與 25°C 之間的溫度下，將反應混合物攪拌 1.5 小時。在彼時間後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於 400 ml EtOAc 中且用 500 ml 水萃取。使有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮。

產量：27.2 g (理論值之 99%)，

R_f 值：0.5 (矽膠，石油醚/EtOAc=1:1)

IV.2.c

2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙醇

將 27.949 g (10 mmol) 氟化四丁基銨添加至 27.2 g (98.64 mmol) 2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯氧基)-乙醇於 350 ml 二氯甲烷中之溶液中且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。將反應混合物用 300 ml 水萃取 2 次。使有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮。用石油醚/EtOAc 作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：11.7 g (理論值之 73%)，

R_f 值：0.5 (矽膠，石油醚/EtOAc=1:1)

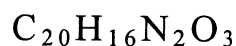
IV.2.d

2-[4-(6-苯氧基-噻吡-3-基乙炔基)-苯氧基]-乙醇

將 1 g (3.35 mmol) 3-碘-6-苯氧基-噻吡於無水 35 ml THF 中

之溶液除氣。在氬氣氛中，添加 130 mg(0.18 mmol)雙-(三苯膦)-氯化鈮(II)、0.854 ml(6.09 mmol)二異丙胺及 55 mg(0.29 mmol)碘化銅。將反應混合物除氣且再置於氬氣氛中。添加 568 mg(3.5 mmol)2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙醇且在室溫下將反應混合物攪拌2小時。濃縮反應混合物且添加水。將固體過濾，用二異丙基醚洗滌且乾燥。用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：0.92 g(理論值之82%)，



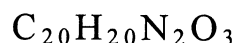
EII質譜： $m/z=333$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

IV.2.e

2-{4-[2-(6-苯氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯氧基}-乙醇

由2-[4-(6-苯氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-苯氧基]-乙醇類似於II.1.d來製備。

產量：0.82 g(理論值之75%)，



EII質譜： $m/z=337$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

IV.2.f

甲磺酸2-{4-[2-(6-苯氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯氧基}-乙酯

將 0.201 ml(2.6 mmol)甲烷磺醯氯添加至 0.82 g(2.44 mmol)2-{4-[2-(6-苯氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯氧基}-乙醇及 0.702 ml(5 mmol)三乙胺於 20 ml二氯甲烷中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌48小時。添加水。藉由使反應混合物通過管柱(Phase Separator/Sepratis)收集有機相。濃縮

有機相。

產量：0.9 g(理論值之89%)，

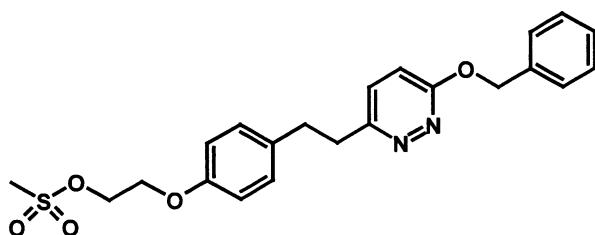
$C_{21}H_{22}N_2O_5S$

EII質譜： $m/z=415 [M+H]^+$

R_f 值：0.5(矽膠，二氯甲烷/EtOH=20:1)

實例 IV.3

甲磺酸 2-{4-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-苄氧基}-乙酯



IV.3.a

2-[4-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-苄氧基]-乙醇

由 3-苄氧基-6-碘-嗒咩及 2-(4-乙炔基-苄氧基)-乙醇類似於 IV.2.d 來製備。

產量：1.2 g(理論值之100%)，

$C_{21}H_{18}N_2O_3$

EII質譜： $m/z=347 [M+H]^+$

IV.3.b

2-{4-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-苄氧基}-乙醇

由 2-[4-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-苄氧基]-乙醇類似於 I.1.d 來製備。

產量：0.6 g(理論值之49%)，

$C_{21}H_{22}N_2O_3$

EII質譜： $m/z=351$ $[M+H]^+$

IV.3.c.

甲磺酸2-{4-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-苯氧基}-乙酯

由2-{4-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-苯氧基}-乙醇及

甲烷磺醯氯類似於IV.2.f來製備。

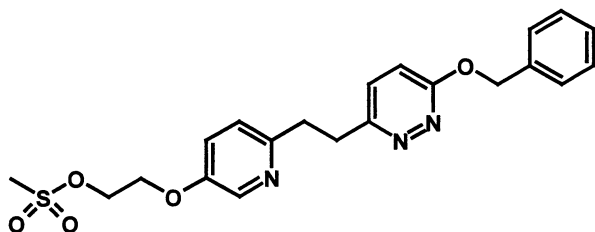
產量：0.7 g(理論值之95%)，

$C_{22}H_{24}N_2O_5S$

EII質譜： $m/z=429$ $[M+H]^+$

實例 IV.4

甲磺酸2-{6-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基氧基}-乙酯



IV.4.a

2-(6-溴-吡啶-3-基氧基)-乙醇

將 21.57 ml(321.84 mmol)2-氯乙醇及 27.82 g(201.28 mmol)碳酸鉀添加至 14 g(80.46 mmol)2-溴-5-羥基-吡啶於 350 ml乙腈中之溶液中。將混合物回流18小時且過濾。使濾液蒸發。藉由層析法(矽膠，乙酸乙酯)達成純化。

產量：17.3 g(理論值之99%)，

R_f 值：0.49(矽膠，乙酸乙酯)

IV.4.b

2-[6-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-吡啶-3-基氧基]-乙醇

由2-(6-溴-吡啶-3-基氧基)-乙醇及3-苄氧基-6-乙炔基-嗒咩類似於III.1.c來製備。

產量：4.76 g(理論值之37%)，

$C_{20}H_{17}N_3O_3$

EII質譜： $m/z=348 [M+H]^+$

IV.4.c

2-{6-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基氧基}-乙醇

由2-[6-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-吡啶-3-基氧基]-乙醇類似於I.1.d來製備。

產量：1.56 g(理論值之32%)，

R_f 值：0.3(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬溶液=90:10:1)

$C_{21}H_{22}N_2O_3$

EII質譜： $m/z=352 [M+H]^+$

IV.4.d

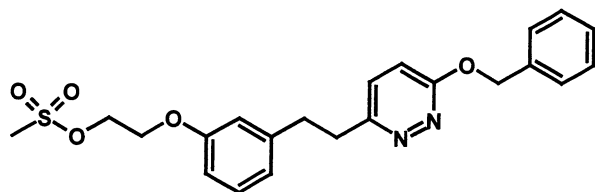
甲磺酸2-{6-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基氧基}-乙酯

由2-{6-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-吡啶-3-基氧基}-乙醇及甲磺酸氯類似於IV.2.f來製備。

產量：1.82 g(理論值之95%)，

實例 IV.5

甲磺酸2-{3-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-苄氧基}-乙酯

**IV.5.a**

2-[3-(6-苄氧基-吡啶-3-基乙炔基)-苄氧基]-乙醇

由 3-苄氧基-6-乙炔基-吡啶及 2-(3-碘-苄氧基)-乙醇類似於 III.1.c 來製備。

產量：6.67 g(理論值之 52%)，

R_f 值：0.52(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨溶液=90:10:1)

$C_{21}H_{18}N_2O_3$

EII 質譜： $m/z=347 [M+H]^+$

IV.5.b

2-{3-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-苄氧基}-乙醇

由 2-[3-(6-苄氧基-吡啶-3-基乙炔基)-苄氧基]-乙醇類似於 I.1.d 來製備。

產量：4.88 g(理論值之 79%)，

R_f 值：0.48(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨溶液=90:10:1)

$C_{21}H_{22}N_2O_3$

EII 質譜： $m/z=351 [M+H]^+$

IV.5.c.

甲磺酸 2-{3-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-苄氧基}-乙酯

由 2-{3-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-苄氧基}-乙醇及甲磺酸氯類似於 IV.2.f 來製備。

產量：5.28 g(理論值之 94%)，

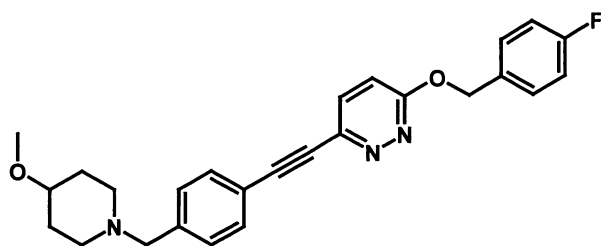
R_f 值：0.64(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨溶液=90:10:1)

$C_{22}H_{24}N_2O_5S$

EII質譜： $m/z=429$ $[M+H]^+$

實例 V.1

3-(4-氟-苄氧基)-6-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-嗒吡



V.1.a 3-(4-氟-苄氧基)-6-碘-嗒吡

由3,6-二碘嗒吡及(4-氟-苄基)-甲醇類似於實例I.1.b來製備。

產量：29 g(理論值之88%)，

滯留時間(HPLC)：3.18 min(方法A)

M.p. 104-106°C

$C_{11}H_8FIN_2O$

EII質譜： $m/z=331$ $[M+H]^+$

V.1.b 4-[4-(4-氟-苄氧基)-苄基乙炔基]-苯甲醛

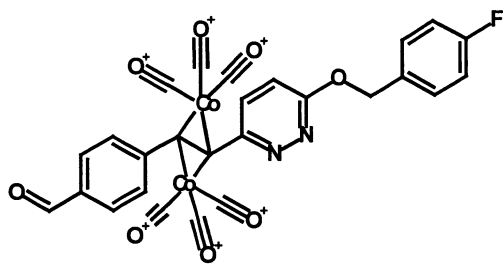
由3-(4-氟-苄氧基)-6-碘-嗒吡及4-乙炔基-苯甲醛類似於實例I.1.c來製備。

產量：1.4 g(理論值之100%)，

$C_{20}H_{13}FN_2O_2$

EII質譜： $m/z=333$ $[M+H]^+$

V.1.c



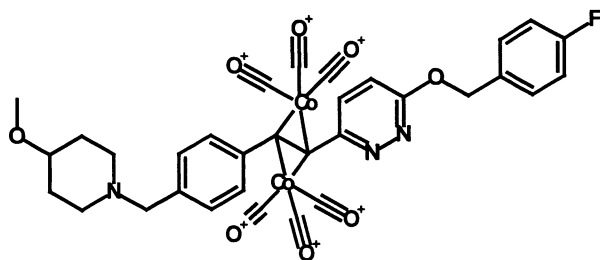
將 0.38 g (1 mmol) 八羧基二鈷添加至 0.3 g (0.9 mmol) 4-[4-(4-氟-苄氧基)-苯基乙炔基]-苯甲醛於 5 ml 甲苯中之懸浮液中。在室溫下將反應混合物攪拌 20 小時。濃縮反應混合物。用環己烷/EtOAc 作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：1.4 g (理論值之 100%)，



EII 質譜： $m/z = 619$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

V.1.d



由鈷化合物 V.1.c 及 4-甲氧基-哌啶類似於實例 1.1 來製備。

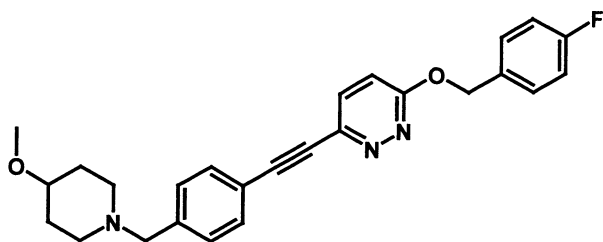
產量：0.36 g (理論值之 83%)，

R_f 值：0.45 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 = 20:1)



EII 質譜： $m/z = 718$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

V.1.e 3-(4-氟-苄氧基)-6-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-嗒吡



將 1.096 g(2 mmol) 硝酸銻(IV) 鉍添加至 0.359 g(0.5 mmol) 銻化合物 V.1.d 與 5 ml 甲醇之混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘。添加飽和氯化鈉溶液且用 EtOAc 萃取混合物。使有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：0.36 g(理論值之 83%)，

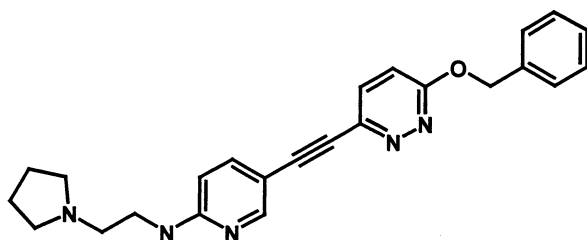
R_f 值：0.4(矽膠，二氯甲烷/乙醇=20:1)

$C_{26}H_{26}FN_3O_2$

EII 質譜： $m/z=432 [M+H]^+$

實例 V.2

[5-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-吡啶-2-基]-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-胺



V.2.a (5-溴-吡啶-2-基)-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-胺

在 100 °C 下，將 4.88 g(20 mmol) 2,5-二溴吡啶與 5.172

ml(40 mmol)1-(2-胺基乙基)-吡咯啉之混合物攪拌20分鐘。
 添加100 ml EtOAc且用100 ml水萃取混合物。經硫酸鈉乾燥有機相。用EtOAc/甲醇/氨溶液作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：2.15 g(理論值之40%)，

R_f值：0.44(矽膠，EtOAc/甲醇/氨溶液=90:10:1)

C₁₁H₁₆BrN₃

EII質譜：m/z=270/272 [M+H]⁺

V.2.b (5-碘-吡啶-2-基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺

在氮氣中將37 mg(0.19 mmol)碘化銅(I)添加至500 mg(2 mmol)(5-溴-吡啶-2-基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺與二氧雜環己烯之混合物中。隨後，在氮氣下添加41 μl(0.39 mmol)N,N'-二甲基乙二胺及0.585 g(3.9 mmol)碘化鈉。將反應混合物回流18小時。添加氨溶液(於水中30%)。用EtOAc萃取所得混合物。使有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。

產量：29 g(理論值之88%)，

滯留時間(HPLC)：1.75 min(方法A)

C₁₁H₁₆IN₃

EII質譜：m/z=318 [M+H]⁺

V.2.c (2-吡咯啉-1-基-乙基)-(5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基)-胺

由(5-碘-吡啶-2-基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺及乙炔基-三甲基-矽烷類似於實例IV.2.b來製備。

產量：310 mg(理論值之67%)，

滯留時間(HPLC)：2.66 min(方法 A)

$C_{16}H_{25}N_3Si$

EII質譜： $m/z=288 [M+H]^+$

V.2.d (5-乙炔基-吡啶-2-基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺

將 2.43 ml(2.43 mmol) 1 M 氫氧化鈉溶液添加至 310 mg(1.07 mmol)(2-吡咯啉-1-基-乙基)-(5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基)-胺於 15 ml 甲醇中之溶液中。將反應混合物攪拌 18 小時且濃縮。添加水且用 EtOAc 萃取混合物 2 次。使合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。

產量：130 mg(理論值之 56%)，

滯留時間(HPLC)：1.55 min(方法 A)

$C_{13}H_{17}N_3$

EII質譜： $m/z=216 [M+H]^+$

V.2.e [5-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-吡啶-2-基]-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺

由(5-乙炔基-吡啶-2-基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺及 3-苄氧基-6-碘-嗒吡類似於實例 I.1.c 來製備。

產量：110 mg(理論值之 45%)，

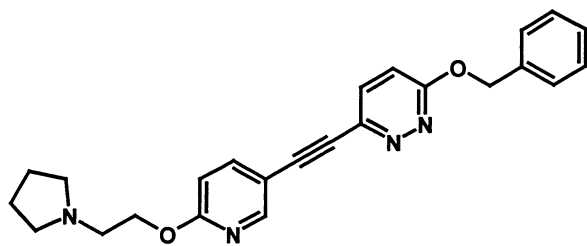
滯留時間(HPLC)：2.58 min(方法 A)

$C_{24}H_{25}N_5O$

EII質譜： $m/z=400 [M+H]^+$

實例 V.3

3-苄氧基-6-[6-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基乙炔基]-嗒吡三氟乙酸酯



V.3.a 5-溴-2-(2-(吡咯啉-1-基-乙氧基)-吡啶

將 442 mg (10.13 mmol) 氫化鈉 (55%) 添加至 0.987 ml (8.44 mmol) 2-吡咯啉-1-基-乙醇於 30 ml 無水 DMF 中之溶液中。在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。添加 2 g (8.44 mmol) 2,5-二溴-吡啶且在 80°C 下將反應混合物攪拌 5 小時。在彼時間後，將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 萃取。使有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。

產量：1.8 g (理論值之 78%)，

滯留時間 (HPLC)：1.4 min (方法 A)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$

EII 質譜：m/z = 270/272 $[M+H]^+$

V.3.b 5-碘-2-(2-(吡咯啉-1-基-乙氧基)-吡啶

由 5-溴-2-(2-(吡咯啉-1-基-乙氧基)-吡啶類似於實例 V.2.b 來製備。

產量：1.9 g (理論值之 60%)，

滯留時間 (HPLC)：1.75 min (方法 A)

$C_{11}H_{15}IN_2O$

EII 質譜：m/z = 319 $[M+H]^+$

V.3.c 3-苄氧基-6-[6-(2-(吡咯啉-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基乙炔基]-噻吡三氟乙酸酯

由 5-碘-2-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-吡啶及 3-苄氧基-6-乙炔基-嗒吡類似於實例 I.1.c 來製備。

產量：280 mg(理論值之 89%)，

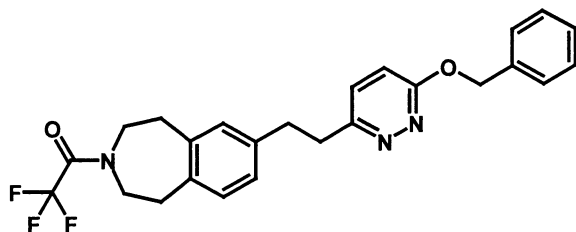
滯留時間(HPLC)：2.25 min(方法 A)

$C_{24}H_{24}N_4O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

EII 質譜：m/z=401 [M+H]⁺

實例 V.4

1-{7-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-1,2,4,5-四氫-苯并[d]氮呋-3-基}-2,2,2-三氟-乙酮



V.4.a 2,2,2-三氟-1-(7-碘-1,2,4,5-四氫-苯并[d]氮呋-3-基)-乙酮

將 3.09 g(12 mmol)1-(7-氨基-1,2,4,5-四氫-苯并[d]氮呋-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮添加至 36 ml 水與 3.6 ml 濃硫酸之混合物中。在 0℃ 下，添加 910 mg(13.2 mmol)亞硝酸鈉於 18 ml 水中之溶液。10 分鐘之後，添加 2.988 g(18 mmol)碘化鈉於 3.6 ml 1N 硫酸中之混合物。在室溫下將反應混合物攪拌 18 小時。用二氯甲烷與亞硫酸氫鈉溶液之混合物萃取反應混合物。使有機相乾燥且濃縮。用二氯甲烷作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：3.1 g(理論值之 70%)，

R_f 值：0.75(矽膠，二氯甲烷)

V.4.b 1-[7-(6-苄氧基-噻吡-3-基乙炔基)-1,2,4,5-四氫-苯并[d]氮呋-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

由2,2,2-三氟-1-(7-碘-1,2,4,5-四氫-苯并[d]氮呋-3-基)-乙酮及3-苄氧基-6-乙炔基-噻吡類似於實例I.1.c來製備。

產量：640 mg(理論值之44%)，

滯留時間(HPLC)：3.6 min(方法A)

$C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$

EII質譜： $m/z=452 [M+H]^+$

V.4.c 1-{7-[2-(6-苄氧基-噻吡-3-基)-乙基]-1,2,4,5-四氫-苯并[d]氮呋-3-基}-2,2,2-三氟-乙酮

由1-[7-(6-苄氧基-噻吡-3-基乙炔基)-1,2,4,5-四氫-苯并[d]氮呋-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮類似於實例I.1.d來製備。

產量：427 mg(理論值之68%)，

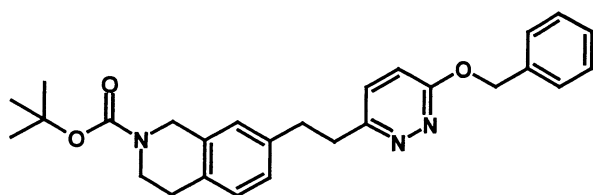
滯留時間(HPLC)：3.45 min(方法A)

$C_{25}H_{24}F_3N_3O_2$

EII質譜： $m/z=456 [M+H]^+$

實例 V.5

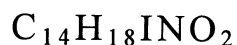
7-[2-(6-苄氧基-噻吡-3-基)-乙基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯



V.5.a 7-碘-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

將 3.473 g(17.87 mmol)碘化銅(I)、53.58 g(357.41 mmol)碘化鈉及 3.806 ml(35.74 mmol)N,N'-二甲基乙二胺添加至 55.8 g(0.179 mol)7-溴-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯於 180 ml 二噁烷中之混合物中。將反應混合物回流 18 小時。添加 300 ml 5% 氨水溶液且將混合物用乙酸乙酯萃取 2 次。用氨水溶液且隨後用水萃取經合併之有機萃取物。使有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮至無水。用石油醚洗滌殘餘物。

產量：35.4 g(理論值之 55%)，



EII 質譜：m/z=360 [M+H]⁺

V.5.b 7-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

由 3-苄氧基-6-乙炔基-嗒吡及 7-碘-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯類似於實例 III.1.c 來製備。

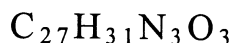
產量：2.33 g(理論值之 55%)，

V.5.c 7-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

由 7-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯類似於實例 III.1.d 來製備。

產量：1.2 g(理論值之 91%)，

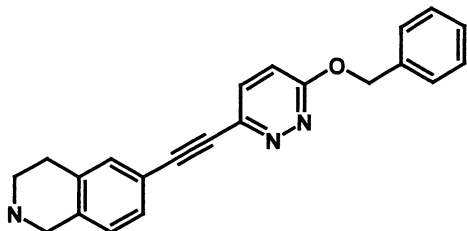
滯留時間(HPLC)：3.603 min(方法 A)



EII 質譜：m/z=446 [M+H]⁺

實例 V.6

6-(6-苄氧基-吡啶-3-基乙炔基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉三氟乙酸酯



V.6.a 6-溴-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

由 6-碘-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯類似於實例 V.5.a 來製備。

產量：14 g(理論值之 94%)，

$C_{14}H_{18}INO_2$

EII 質譜： $m/z=359 [M]^+$

V.6.b 6-三甲基矽烷基乙炔基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

由 6-溴-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯及乙炔基-三甲基-矽烷類似於實例 III.1.a 來製備。

產量：2.9 g

R_f 值：0.73(矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1:1)

V.6.c 6-乙炔基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

由 6-三甲基矽烷基乙炔基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯類似於實例 III.1.b 來製備。

產量：0.79 g(理論值之 42%)，

R_f 值：0.86(矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1:1)

V.6.d 6-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

由 6-乙炔基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯及 3-苄氧基-6-碘-嗒吡類似於實例 III.1.c 來製備。

產量：0.62 g(理論值之 45%)，

R_f 值：0.7(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬=90:10:1)

$C_{27}H_{27}N_3O_3$

EII 質譜： $m/z=442 [M]^+$

V.6.e 6-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉三氟乙酸酯

由 6-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯類似於實例 27.1(目標化合物)來製備。

產量：0.6 g(理論值之 94%)，

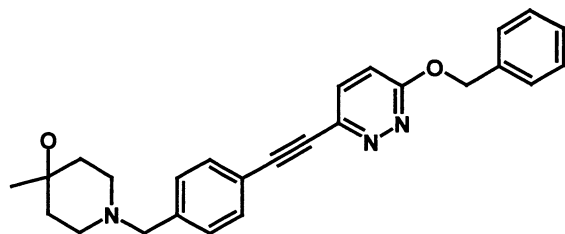
R_f 值：0.7(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬=90:10:1)

$C_{22}H_{19}N_3O^* C_2HF_3O_2$

EII 質譜： $m/z=342 [M]^+$

實例 V.7

1-[4-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-苄基]-4-甲基-哌啶-4-醇



V.7.a [4-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-苄基]-甲醇

由 (4-乙炔基-苄基)-甲醇及 3-苄氧基-6-碘-嗒吡類似於實

例 III.1.c 來製備。

產量：4.8 g(理論值之 90%)，

$C_{20}H_{16}N_2O_2$

EII 質譜： $m/z=317 [M]^+$

V.7.b 甲磺酸 4-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-苄酯

由 [4-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-苄基]-甲醇及甲磺酸
鹽類似於實例 IV.2.f 來製備。

產量：3 g(理論值之 100%)

$C_{21}H_{18}N_2O_4S$

EII 質譜： $m/z=395 [M]^+$

V.7.c 1-[4-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-苄基]-4-甲基-哌
啶-4-醇

由甲磺酸 4-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-苄酯及 4-甲基-
哌啶-4-醇類似於實例 35.1 來製備。

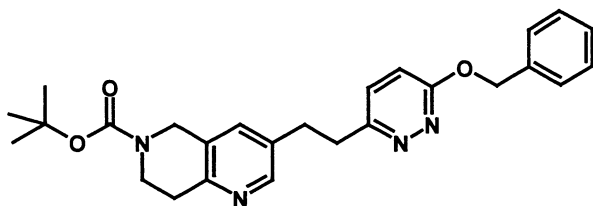
產量：0.24 g(理論值之 76%)

$C_{26}H_{27}N_3O_2$

EII 質譜： $m/z=414 [M]^+$

實例 V.8

3-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-7,8-二氫-5H-[1,6]嗒啉-6-
甲酸第三丁酯



V.8.a 3-碘-7,8-二氫-5H-[1,6]嗒啉-6-甲酸第三丁酯

將 12.72 ml 亞硝酸第三丁酯 (96.26 mmol) 及 16.288 g (64.16 mmol) 碘添加至 8 g (32.08 mmol) 3-胺基-7,8-二氫-5*H*-[1,6]噻啉-6-甲酸第三丁酯於 60 ml 四氯化碳中之溶液中。在黑暗中將混合物攪拌 12 小時。使溶劑蒸發且添加二氯甲烷。用水萃取混合物。經硫酸鎂乾燥有機相。藉由層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯=85:15-7:3)達成純化。

產量：0.9 g(理論值之 8%)，

R_f 值：0.37(矽膠，石油醚/乙酸乙酯=7:3)

$C_{13}H_{17}IN_2O_2$

EII 質譜： $m/z=361 [M]^+$

V.8.b 3-三甲基矽烷基乙炔基-7,8-二氫-5*H*-[1,6]噻啉-6-甲酸第三丁酯

由 3-碘-7,8-二氫-5*H*-[1,6]噻啉-6-甲酸第三丁酯及乙炔基-三甲基-矽烷類似於實例 III.1.a 來製備。

產量：0.63 g(理論值之 76%)

R_f 值：0.41(矽膠，石油醚/乙酸乙酯=7:3)

$C_{18}H_{26}N_2O_2Si$

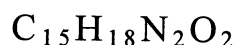
EII 質譜： $m/z=331 [M]^+$

V.8.c 3-乙炔基-7,8-二氫-5*H*-[1,6]噻啉-6-甲酸第三丁酯

在室溫下將 630 mg (1.9 mmol) 及 548 mg (2.09 mmol) 氟化四丁基銨於 10 ml 二氯甲烷中之混合物攪拌 18 小時。藉由層析法(矽膠，環己烷/乙酸乙酯=1:1)達成純化。

產量：360 mg(理論值之 73%)

R_f 值：0.36(矽膠，環己烷/乙酸乙酯=1:1)

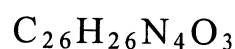


EII質譜： $m/z=259$ $[\text{M}]^+$

V.8.d 3-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-7,8-二氫-5*H*-[1,6]嗒啉-6-甲酸第三丁酯

由3-乙炔基-7,8-二氫-5*H*-[1,6]嗒啉-6-甲酸第三丁酯及3-苄氧基-6-碘-嗒吡類似於實例III.1.c來製備。

產量：420 mg(理論值之68%)

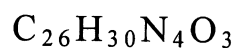


EII質譜： $m/z=443$ $[\text{M}]^+$

V.8.e 3-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-7,8-二氫-5*H*-[1,6]嗒啉-6-甲酸第三丁酯

由3-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-7,8-二氫-5*H*-[1,6]嗒啉-6-甲酸第三丁酯類似於實例III.1.d來製備。

產量：320 mg(理論值之75%)

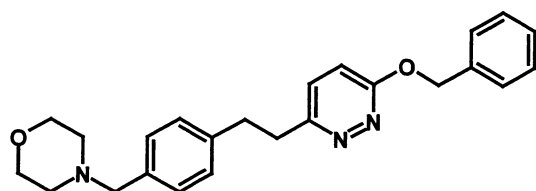


EII質譜： $m/z=447$ $[\text{M}]^+$

目標化合物之製備：

實例 1.1

4-{4-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苄基}-嗎啉



將 50 mg(0.157 mmol)4-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙基)-苯甲醛(實例 I.1)、0.014 ml(0.16 mmol)嗎啉、0.406 g(0.84

mmol)MP-三乙醯氧基-硼氫化物(2.07 mmol/g, Argonaut)及0.024 ml(0.4 mmol)冰醋酸於5 ml THF中之混合物攪拌24小時。將混合物過濾且濃縮濾液。藉由HPLC(方法2)純化殘餘物。將經純化產物溶解於二氯甲烷中且使其通過管柱(StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP樹脂)且濃縮。

產量：26 mg(理論值之42.5%)，

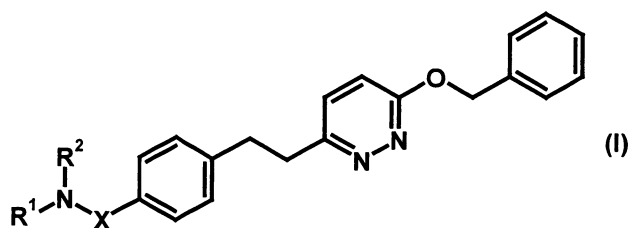
滯留時間(HPLC)：2.37 min(方法A)

C₂₄H₂₇N₃O₂

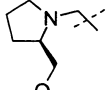
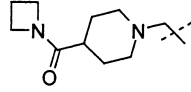
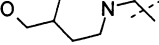
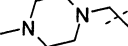
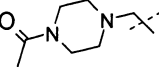
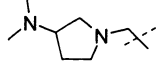
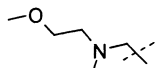
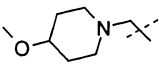
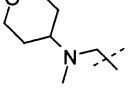
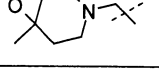
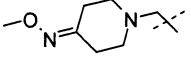
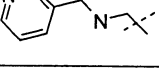
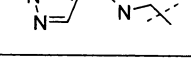
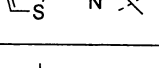
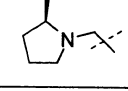
EII質譜：m/z=390 [M+H]⁺

實例 2

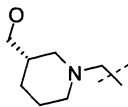
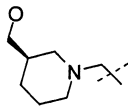
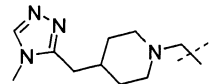
類似於實例1.1製備以下通式I之化合物，所用離析劑係顯示於標題為"離析劑"之行中：



實例	R ¹ R ² N-X-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
2.1		I.1	404 [M+H] ⁺	2.42(A)
2.2		I.1	374 [M+H] ⁺	2.45(A)
2.3		I.1	390 [M+H] ⁺	2.46(A)
2.4		I.1	376 [M+H] ⁺	2.44(A)
2.5		I.1 II.2	459 [M+H] ⁺	2.49(A)
2.6		I.1	374 [M+H] ⁺	2.53(A)

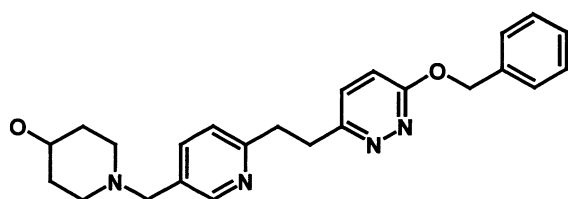
2.7		I.1	348 [M+H] ⁺	2.34(A)
2.8		I.1	404 [M+H] ⁺	2.44(A)
2.9		I.1 II.1	471 [M+H] ⁺	2.47(A)
2.10		I.1	418 [M+H] ⁺	2.4(A)
2.11		I.1	403 [M+H] ⁺	2.32(A)
2.12		I.1	431 [M+H] ⁺	2.41(A)
2.13		I.1	417 [M+H] ⁺	2.09(A)
2.14		I.1	392 [M+H] ⁺	2.4(A)
2.15		I.1	418 [M+H] ⁺	2.51(A)
2.16		I.1	418 [M+H] ⁺	2.42(A)
2.17		I.1	418 [M+H] ⁺	2.42(A)
2.18		I.1 II.3	431 [M+H] ⁺	2.52(A)
2.19		I.1	411 [M+H] ⁺	2.18(A)
2.20		I.1	414 [M+H] ⁺	2.27(A)
2.21		I.1	417 [M+H] ⁺	2.35(A)
2.22		I.1	445 [M+H] ⁺	2.27(A)

2.23		I.1	384 [M+H] ⁺	2.32(A)
2.24		I.1	414 [M+H] ⁺	2.16(A)
2.25		I.1 及 II.4	473 [M+H] ⁺	2.26(A)
2.26		I.1 及 II.5	473 [M+H] ⁺	2.50(A)
2.27		I.1	445 [M+H] ⁺	2.51(A)
2.28		I.1	445 [M+H] ⁺	2.48(A)
2.29		I.1	445 [M+H] ⁺	2.50(A)
2.30		I.1	418 [M+H] ⁺	2.50(A)
2.31		I.1	418 [M+H] ⁺	2.61(A)
2.32		I.1 及 II.6	445 [M+H] ⁺	2.51(A)
2.33		I.1 及 II.7	445 [M+H] ⁺	2.50(A)
2.34		I.1	417 [M+H] ⁺	2.48(A)
2.35		I.1	417 [M+H] ⁺	2.66(A)
2.36		I.1 及 II.8	459 [M+H] ⁺	2.28(A)
2.37		I.1	404 [M+H] ⁺	2.51(A)

2.38		I.1	418 [M+H] ⁺	2.26(A)
2.39		I.1	418 [M+H] ⁺	2.26(A)
2.40		I.1	469 [M+H] ⁺	2.08(A)

實例 3.1

1-{6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-3-基甲基}-哌啶-4-醇



在室溫下，將 167 mg(0.47 mmol)6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-3-甲醛(實例 III.1)、48 mg(0.47 mmol)4-羥基-哌啶、56 μ l(1.2 mmol)冰醋酸及 1.14 g(2.35 mmol)MP-三乙醯氧基硼氫化物(2.07 mmol/g, Argonaut)於 7 ml 無水 THF 中之混合物置放於震盪器中歷時 48 小時。將混合物過濾且濃縮濾液。用二氯甲烷/MeOH/氨溶液作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成殘餘物之純化。

產量：30 mg(理論值之 23%)，

滯留時間(HPLC)：2.02 min(方法 A)

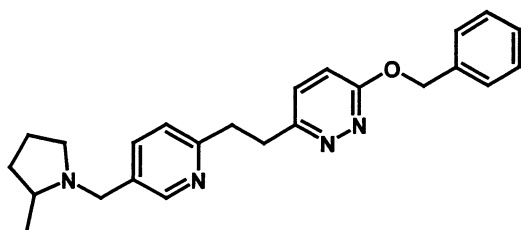
$C_{24}H_{28}N_4O_2$

EII 質譜： $m/z=405$ [M+H]⁺

實例 3.2

3-苄氧基-6-{2-[5-(2-甲基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-2-基]-乙

基}-噻吡



將 40 mg(0.12 mmol)3-苄氧基-6-[2-(5-氯甲基-吡啶-2-基)-乙基]-噻吡(實例 III.2)、12 mg(0.14 mmol)2-甲基-吡咯啉及 36 mg(0.26 mmol)碳酸鉀於 6 ml 丙酮及幾滴水中之混合物回流 24 小時。使混合物濃縮。將二氯甲烷添加至殘餘物中且用水萃取混合物。藉由使反應混合物通過管柱 (Phase Separator/Separtis) 來收集有機相且將其濃縮。藉由 HPLC(方法 3) 純化殘餘物。將經純化之產物溶解於二氯甲烷中且使其通過管柱 (StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP 樹脂) 且濃縮。

產量：12 mg(理論值之 26%)，

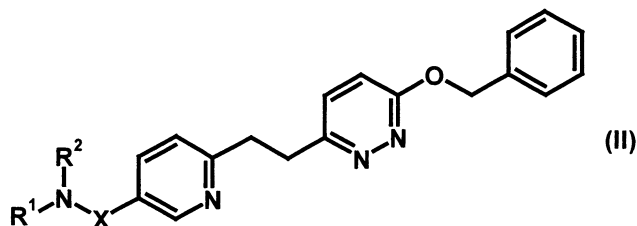
滯留時間 (HPLC)：2.2 min(方法 A)

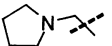
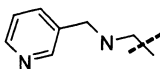
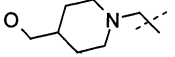
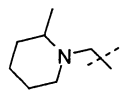
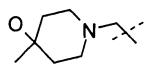
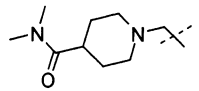
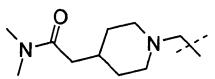
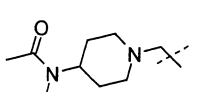
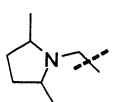
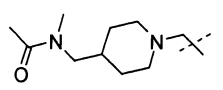
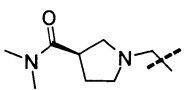
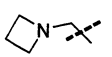
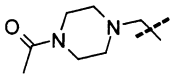
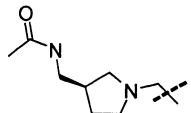
C₂₄H₂₈N₄O

EII 質譜：m/z=389 [M+H]⁺

實例 4

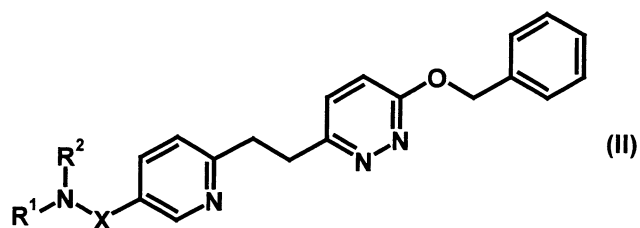
類似於實例 3.1 或 3.2 製備以下通式 II 之化合物，所用離析劑係顯示於標題為 "離析劑" 之行中：



實例	R ¹ R ² N-X-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
4.1		III.1	375 [M+H] ⁺	2.09(A)
4.2		III.1	412 [M+H] ⁺	1.96(A)
4.3		III.1	419 [M+H] ⁺	2.02(A)
4.4		III.2	403 [M+H] ⁺	2.26(A)
4.5		III.1	419 [M+H] ⁺	2.17(A)
4.6		III.1	460 [M+H] ⁺	2.21(A)
4.7		III.1 及 II.5	474 [M+H] ⁺	2.22(A)
4.8		III.1 及 II.2	460 [M+H] ⁺	2.23(A)
4.9		III.1	403 [M+H] ⁺	2.08(A)
4.10		III.1 及 II.4	474 [M+H] ⁺	2.07(A)
4.11		III.1 及 II.6	446 [M+H] ⁺	2.05(A)
4.12		III.2	361 [M+H] ⁺	1.94(A)
4.13		III.2	432 [M+H] ⁺	1.96(A)
4.14		III.2	446 [M+H] ⁺	1.88(A)

4.15		III.2	391 [M+H] ⁺	1.82(A)
4.16		III.2	446 [M+H] ⁺	1.90(A)
4.17		III.2	446 [M+H] ⁺	1.92(A)
4.18		III.2	473 [M+H] ⁺	2.08(A)
4.19		III.2	447 [M+H] ⁺	1.93(A)
4.20		III.2	425 [M+H] ⁺	2.05(A)
4.21		III.2	377 [M+H] ⁺	1.96(A)
4.22		III.2	389 [M+H] ⁺	1.96(A)

可類似於實例 3.1 或 3.2 製備以下通式 II 之化合物：



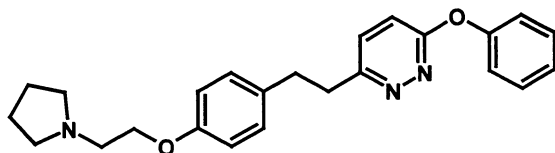
實例	R ¹ R ² N-X-
4.23	
4.24	
4.25	
4.26	
4.27	

實例	R ¹ R ² N-X-
4.38	
4.39	
4.40	
4.41	
4.42	

4.28	
4.29	
4.30	
4.31	
4.32	
4.33	
4.34	
4.35	
4.36	
4.37	
4.43	
4.44	
4.45	
4.46	
4.47	
4.48	
4.49	
4.50	
4.51	

實例 5.1

3-苯氧基-6-{2-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-
 嗒吡



將 100 mg(0.24 mmol) 甲磺酸 2-{4-[2-(6-苯氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-苯氧基}-乙酯(實例 IV.2)、41 mg(0.3 mmol) 碳酸鉀及 0.021 ml(0.25 mmol) 吡咯啶於 5 ml 丙酮及幾滴水中之

混合物回流48小時。濃縮反應混合物。用二氯甲烷及水萃取殘餘物。藉由使反應混合物通過管柱(Phase Separator/Separtis)收集有機相且將其濃縮。藉由HPLC(方法3)純化殘餘物。將經純化之產物溶解於二氯甲烷中且使其通過管柱(StratoSpheres SPE PL-HCO3 MP樹脂)且濃縮。

產量：62 mg(理論值之66%)，

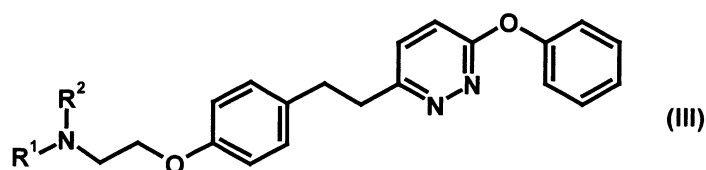
滯留時間(HPLC)：2.27 min(方法A)

$C_{24}H_{27}N_3O_2$

EII質譜： $m/z=390 [M+H]^+$

實例 6

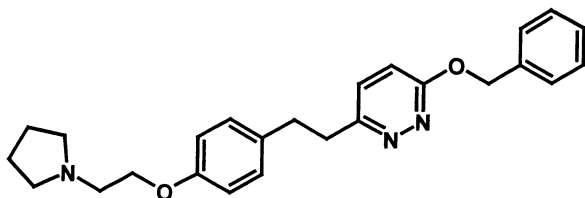
類似於實例 5.1 製備以下通式 III 之化合物，所用離析劑係顯示於標題為"離析劑"之行中：



實例	R^1R^2N-	離析劑	質譜	滯留時間 (HPLC)
6.1		IV.2	434 $[M+H]^+$	2.2(A)
6.2		IV.2 及 II.2	475 $[M+H]^+$	2.22(A)

實例 7.1

3-苄氧基-6-{2-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-
嗒吡



將 120 mg(0.28 mmol) 甲磺酸 2-{4-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-苯氧基}-乙酯(實例 IV.3)、41 mg(0.3 mmol) 碳酸鉀及 0.023 ml(0.28 mmol) 吡咯啉於 5 ml 丙酮及幾滴水中之混合物回流 48 小時。濃縮反應混合物。用二氯甲烷及水萃取殘餘物。藉由使反應混合物通過管柱 (Phase Separator/Separtis) 收集有機相且將其濃縮。藉由 HPLC(方法 3) 純化殘餘物。將經純化之產物溶解於二氯甲烷中且使其通過管柱 (StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP 樹脂) 且濃縮。

產量：65 mg(理論值之 57%)，

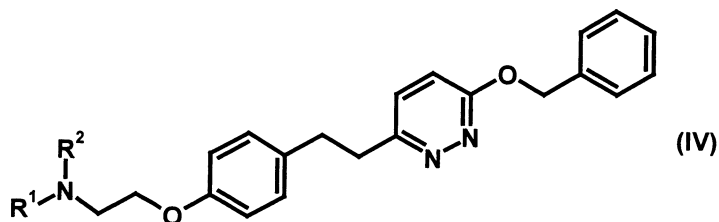
滯留時間(HPLC)：2.35 min(方法 A)

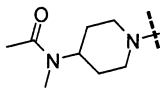
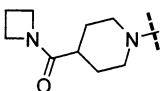
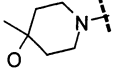
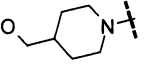
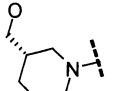
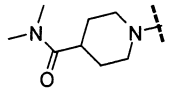
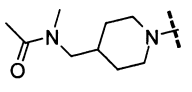
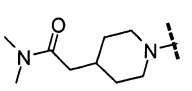
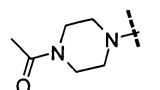
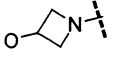
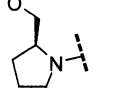
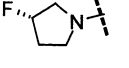
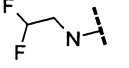
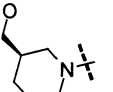
C₂₅H₂₉N₃O₂

EII 質譜：m/z=404 [M+H]⁺

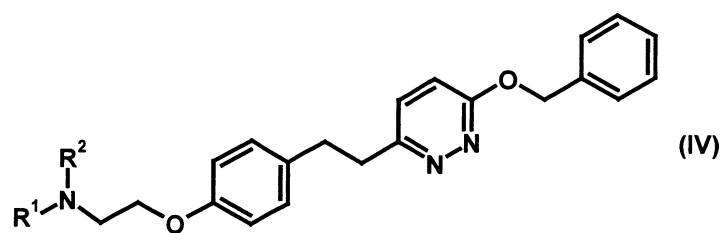
實例 8

類似於實例 7.1 製備以下通式 IV 之化合物，所用離析劑係顯示於標題為 "離析劑" 之行中：



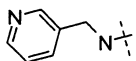
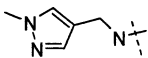
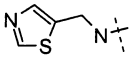
實例	R ¹ R ² N-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
8.1		IV.3	420 [M+H] ⁺	2.42(A)
8.2		IV.3 及 II.2	489 [M+H] ⁺	2.30(A)
8.3		IV.3 及 II.1	501 [M+H] ⁺	2.43(A)
8.4		IV.3	448 [M+H] ⁺	
8.5		IV.3	448 [M+H] ⁺	2.23(A)
8.6		IV.3	448 [M+H] ⁺	2.30(A)
8.7		IV.3	489 [M+H] ⁺	2.32(A)
8.8		IV.3 及 II.4	503 [M+H] ⁺	2.31(A)
8.9		IV.3 及 II.5	503 [M+H] ⁺	2.32(A)
8.10		IV.3	461 [M+H] ⁺	2.28(A)
8.11		IV.3	406 [M+H] ⁺	2.29(A)
8.12		IV.3	434 [M+H] ⁺	2.31(A)
8.13		IV.3	422 [M+H] ⁺	2.33(A)
8.14		IV.3	414 [M+H] ⁺	2.34(A)
8.15		IV.3	448 [M+H] ⁺	2.30(A)

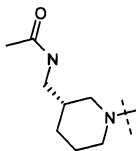
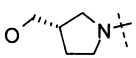
可類似於實例 7.1 製備以下通式 IV 之化合物：



實例	R ¹ R ² N-
8.16	
8.17	
8.18	
8.19	
8.20	
8.21	
8.22	
8.23	
8.24	
8.25	
8.26	

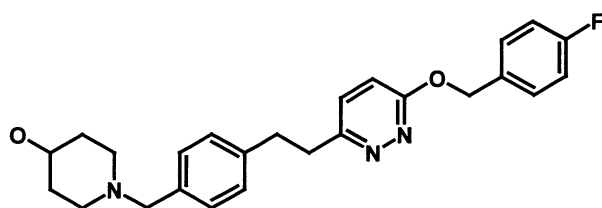
實例	R ¹ R ² N-
8.30	
8.31	
8.32	
8.33	
8.34	
8.35	
8.36	
8.37	
8.38	
8.39	
8.40	

8.27	
8.28	
8.29	

8.41	
8.42	

實例 9.1

1-(4-{2-[6-(4-氟-苄氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苄基)-哌啶-4-醇



由 4-{2-[6-(4-氟-苄氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苯甲醛(實例 I.4)及 4-羥基-哌啶類似於實例 1.1 來製備。

產量：230 mg(理論值之 38%)，

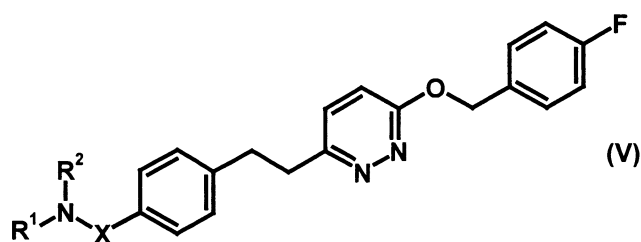
滯留時間(HPLC)：2.58 min(方法 A)

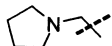
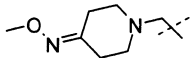
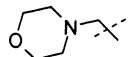
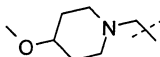
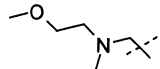
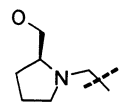
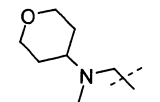
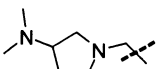
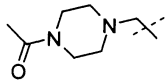
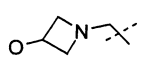
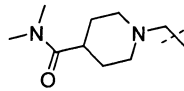
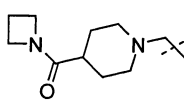
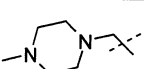
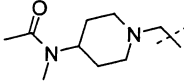
$C_{25}H_{28}FN_3O_2$

EII 質譜： $m/z=422 [M+H]^+$

實例 10

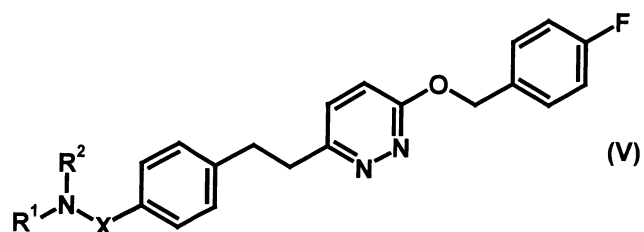
類似於實例 9.1 製備以下通式 V 之化合物，所用離析劑係顯示於標題為"離析劑"之行中：



實例	R ¹ R ² N-X-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
10.1		I.4	392 [M+H] ⁺	2.55(A)
10.2		I.4 及 II.3	449 [M+H] ⁺	2.55(A)
10.3		I.4	408 [M+H] ⁺	2.33(A)
10.4		I.4	436 [M+H] ⁺	2.58(A)
10.5		I.4	410 [M+H] ⁺	2.58(A)
10.6		I.4	422 [M+H] ⁺	2.53(A)
10.7		I.4	436 [M+H] ⁺	2.61(A)
10.8		I.4	435 [M+H] ⁺	2.24(A)
10.9		I.4	449 [M+H] ⁺	2.61(A)
10.10		I.4	394 [M+H] ⁺	2.42(A)
10.11		I.4	477 [M+H] ⁺	2.45(A)
10.12		I.4 及 II.1	489 [M+H] ⁺	2.30(A)
10.13		I.4	421 [M+H] ⁺	2.30(A)
10.14		I.4 及 II.2	477 [M+H] ⁺	2.28(A)

10.15		I.4	436 [M+H] ⁺	2.30(A)
10.16		I.4	436 [M+H] ⁺	2.35(A)
10.17		I.4	366 [M+H] ⁺	2.28(A)
10.18		I.4	408 [M+H] ⁺	2.60(A)

可類似於實例 9.1 製備以下通式 V 之化合物。



實例	R ¹ R ² N-X-
10.19	
10.20	
10.21	
10.22	
10.23	
10.24	
10.25	

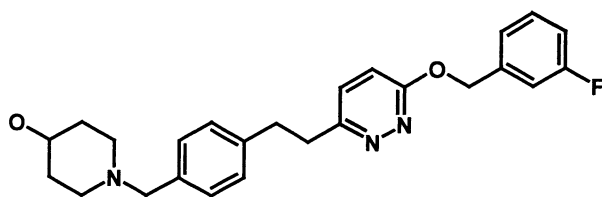
實例	R ¹ R ² N-X-
10.34	
10.35	
10.36	
10.37	
10.38	
10.39	
10.40	

10.26	
10.27	
10.28	
10.29	
10.30	
10.31	
10.32	
10.33	

10.41	
10.42	
10.43	

實例 11.1

1-(4-{2-[6-(3-氟-苄氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苄基)-哌啶-4-醇三氟乙酸酯



由 4-{2-[6-(3-氟-苄氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苯甲醛(實例 I.5)及 4-羥基-哌啶類似於實例 1.1 來製備。

產量：80 mg(理論值之 42%)，

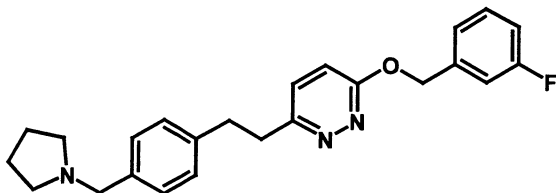
滯留時間(HPLC)：2.56 min(方法 A)

$C_{25}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

EII質譜： $m/z=422$ $[M+H]^+$

實例 11.2

3-(3-氟-苄氧基)-6-[2-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-乙基]-嗒
吡三氟乙酸酯



由 4-{2-[6-(3-氟-苄氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛(實例 I.5)及吡咯啉類似於實例 1.1 來製備。

產量：125 mg(理論值之 69%)，

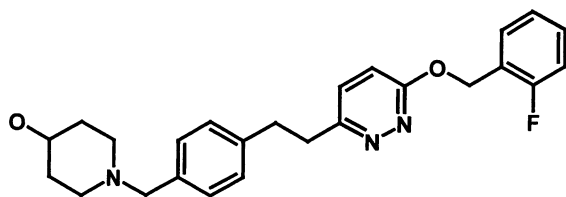
滯留時間(HPLC)：2.44 min(方法 A)

$C_{24}H_{26}FN_3O^* C_2HF_3O_2$

EII質譜： $m/z=392$ $[M+H]^+$

實例 12.1

1-(4-{2-[6-(2-氟-苄氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苄基)-哌啶-4-醇



由 4-{2-[6-(3-氟-苄氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛(實例 I.6)及 4-羥基-哌啶類似於實例 1.1 來製備。

產量：40 mg(理論值之 32%)，

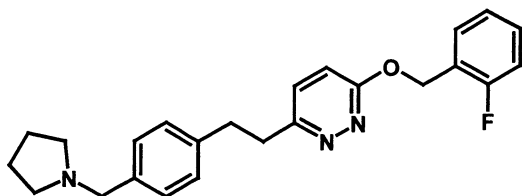
滯留時間(HPLC)：2.33 min(方法 A)

$C_{25}H_{28}FN_3O_2$

EII 質譜： $m/z=422$ $[M+H]^+$

實例 12.2

3-(2-氟-苄氧基)-6-[2-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-乙基]-嗒
 吡三氟乙酸酯



由 4-{2-[6-(3-氟-苄氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛 (I.5)

及吡咯啉類似於實例 1.1 來製備。

產量：45 mg(理論值之 39%)，

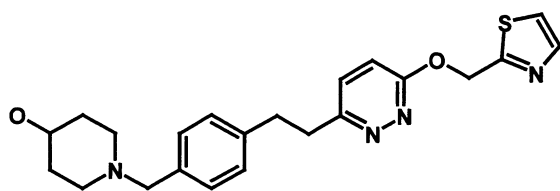
滯留時間(HPLC)：2.38 min(方法 A)

$C_{24}H_{26}FN_3O$

EII 質譜： $m/z=392$ $[M+H]^+$

實例 13.1

1-(4-{2-[6-(噻唑-2-基甲氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苄基)-哌
 啉-4-醇三氟乙酸酯



由 4-{2-[6-(噻唑-2-基甲氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛
 (實例 I.3) 及 4-羥基-哌啶類似於實例 1.1 來製備。

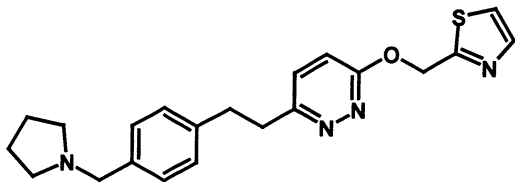
產量：20 mg(理論值之 15%)，

$C_{22}H_{26}N_4O_2S \cdot C_2HF_3O_2$

EII 質譜： $m/z=411$ $[M+H]^+$

實例 13.2

3-[2-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-乙基]-6-(噻唑-2-基甲氧基)-
 嗒吡三氟乙酸酯



由 4-{2-[6-(噻唑-2-基甲氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛
 (I.3)及吡咯啉類似於實例 1.1 來製備。

產量：40 mg(理論值之 33%)，

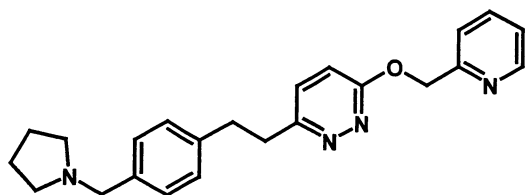
滯留時間(HPLC)：2.15 min(方法 A)

$C_{21}H_{24}N_4OS \cdot C_2HF_3O_2$

EII 質譜： $m/z=381 [M+H]^+$

實例 14.1

3-(吡啶-2-基甲氧基)-6-[2-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-乙基]-
 嗒吡三氟乙酸酯



由 4-{2-[6-(吡啶-2-基甲氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛
 (實例 I.2)及吡咯啉類似於實例 1.1 來製備。

產量：90 mg(理論值之 73%)，

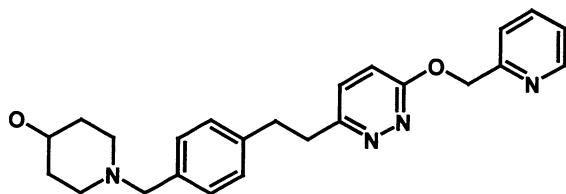
滯留時間(HPLC)：2.01 min(方法 A)

$C_{23}H_{26}N_4O \cdot C_2HF_3O_2$

EII 質譜： $m/z=372 [M+H]^+$

實例 14.2

1-(4-{2-[6-(吡啶-2-基甲氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苄基)-哌啶-4-醇三氟乙酸酯



由 4-{2-[6-(吡啶-2-基甲氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛 (實例 I.2) 及 4-羥基-哌啶類似於實例 1.1 來製備。

產量：30 mg (理論值之 23%)，

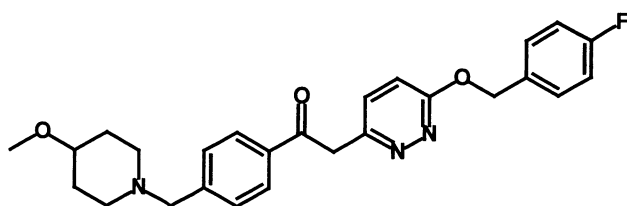
滯留時間 (HPLC)：1.91 min (方法 A)

$C_{24}H_{28}N_4O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

EII 質譜： $m/z=405$ $[M+H]^+$

實例 15.1

2-[6-(4-氟-苄氧基)-嗒吡-3-基]-1-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-乙酮



在 50°C 下，將 110 mg (0.25 mmol) 3-(4-氟-苄氧基)-6-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-嗒吡、1 ml 三氟乙酸、1 ml 水及 5 mg 硫酸汞(II) 之反應混合物攪拌 8 小時。濃縮反應混合物。將二氯甲烷添加至殘餘物中且用水萃取所得混合物。藉由使反應混合物通過管柱 (Phase

Separator/Separtis)收集有機相且將其濃縮。藉由HPLC(方法3)達成純化。將經純化之產物溶解於二氯甲烷中且使其通過管柱(StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP樹脂)且濃縮。

產量：19 mg(理論值之13%)，

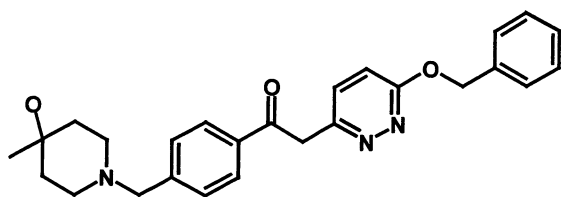
滯留時間(HPLC)：2.45 min(方法A)

C₂₆H₂₈N₃O₃

EII質譜：m/z=450 [M+H]⁺

實例 15.2

2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-1-[4-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-乙酮



由1-[4-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙炔基)-苄基]-4-甲基-哌啶-4-醇類似於實例15.1來製備。

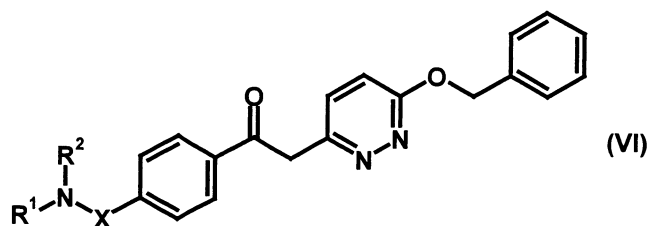
產量：2 mg(理論值之1%)，

滯留時間(HPLC)：2.17 min(方法A)

C₂₆H₂₉N₃O₃

EII質譜：m/z=432 [M+H]⁺

可類似於實例15.1製備以下通式VI之化合物：



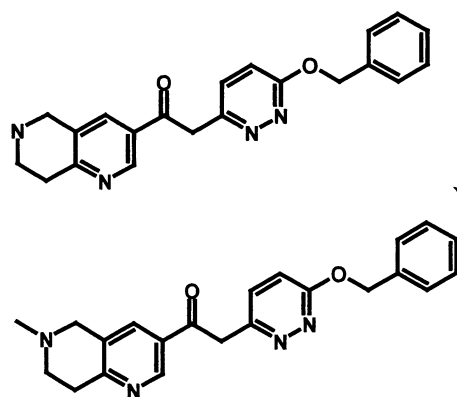
實例	R^1R^2N-X-
15.3	
15.4	
15.5	
15.6	
15.7	
15.8	
15.9	
15.10	
15.11	
15.12	
15.13	
15.14	
15.15	
15.16	
15.17	

實例	R^1R^2N-X-
15.23	
15.24	
15.25	
15.26	
15.27	
15.28	
15.29	
15.30	
15.31	
15.32	
15.33	
15.34	
15.35	
15.36	
15.37	

15.18	
15.19	
15.20	
15.21	
15.22	

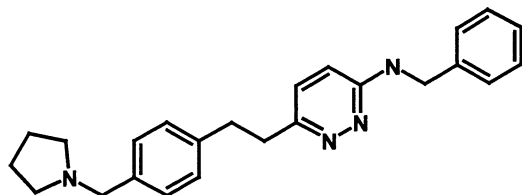
15.38	
15.39	
15.40	
15.41	

可類似於實例 15.1 製備以下化合物：



實例 16.1

苄基 - {6 - [2 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基 甲基 - 苯基) - 乙基] - 嗒 咩 - 3 - 基} - 胺



由 4 - [2 - (6 - 苄基 胺基 - 嗒 咩 - 3 - 基) - 乙基] - 苯 甲 醛 (實 例 I.10)
及 吡 咯 啉 類 似 於 實 例 1.1 來 製 備。

產量：30 mg(理論值之17%)，

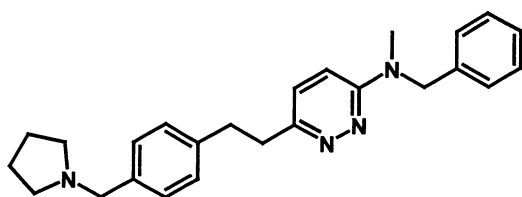
滯留時間(HPLC)：1.74 min(方法A)

$C_{24}H_{28}N_4$

EII質譜： $m/z=373 [M+H]^+$

實例 16.2

苄基-甲基-{6-[2-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-乙基]-嗒吡-3-基}-胺



由4-{2-[6-(苄基-甲基-胺基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛(實例I.11)及吡咯啶類似於實例1.1來製備。

產量：102 mg(理論值之44%)，

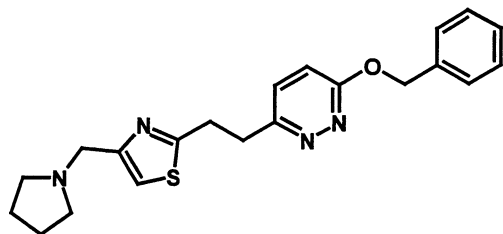
滯留時間(HPLC)：1.86 min(方法A)

$C_{25}H_{30}N_4$

EII質譜： $m/z=387 [M+H]^+$

實例 17.1

3-苄氧基-6-[2-(4-吡咯啶-1-基甲基-噻唑-2-基)-乙基]-嗒吡



由甲磺酸2-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-噻唑-4-基甲酯(實例I.12)及吡咯啶類似於實例7.1來製備。

產量：8 mg(理論值之28%)，

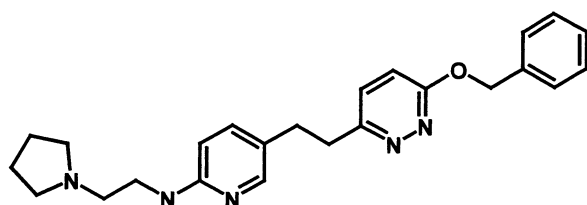
滯留時間(HPLC)：2.3 min(方法A)

$C_{21}H_{24}N_4OS$

EII質譜： $m/z=381 [M+H]^+$

實例 18.1

{5-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-2-基}-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺



由[5-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-吡啶-2-基]-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺(實例 V.2)類似於實例 I.1.d 來製備。

產量：50 mg(理論值之70%)，

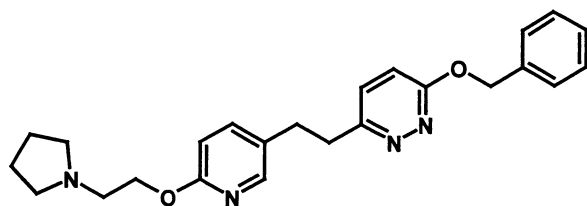
滯留時間(HPLC)：2.13 min(方法A)

$C_{24}H_{29}N_5O$

EII質譜： $m/z=404 [M+H]^+$

實例 19.1

3-苄氧基-6-{2-[6-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-乙基}-嗒吡三氟乙酸酯



由3-苄氧基-6-[6-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基乙炔

基]-嗒吡(實例 V.3)類似於實例 I.1.d 來製備。

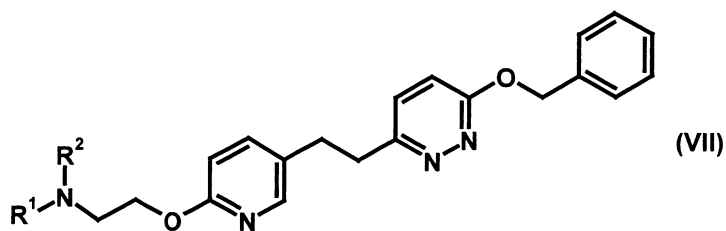
產量：25 mg(理論值之 16%)，

滯留時間(HPLC)：2.35 min(方法 A)

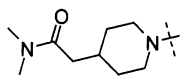
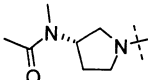
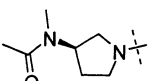
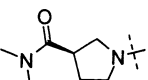
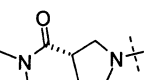
$C_{24}H_{28}N_4O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

EII 質譜：m/z=405 [M+H]⁺

可類似於實例 19.1 製備以下通式 VII 之化合物：

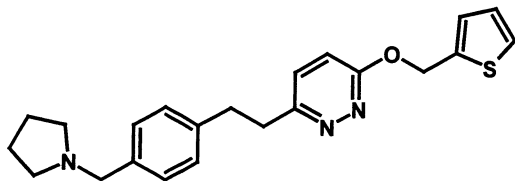


實例	R ¹ R ² N-
19.2	
19.3	
19.4	
19.5	
19.6	
19.7	
19.8	
19.9	
19.10	

19.11	
19.12	
19.13	
19.14	
19.15	

實例 20.1

3-[2-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-乙基]-6-(噻吩-2-基甲氧基)-嗒吡



由 4-{2-[6-(噻吩-2-基甲氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛 (I.7) 及吡咯啉類似於實例 1.1 來製備。

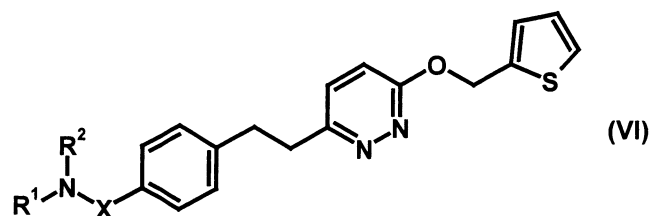
產量：40 mg(理論值之 34%)，

滯留時間(HPLC)：2.27 min(方法 A)

$C_{22}H_{25}N_3OS$

EII 質譜： $m/z=380 [M+H]^+$

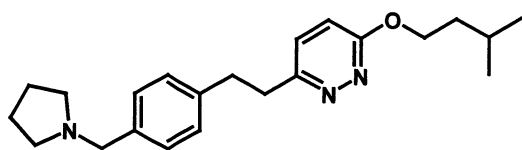
類似於實例 20.1 製備以下通式 VI 之化合物，所用離析劑係顯示於標題為 "離析劑" 之行中：



實例	R¹R²N-X-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
20.2		I.7	396 [M+H] ⁺	2.23(A)
20.3		I.7	410 [M+H] ⁺	2.23(A)
20.4		I.7	380 [M+H] ⁺	2.33(A)
20.5		I.7	396 [M+H] ⁺	2.23(A)
20.6		I.7 及 II.3	437 [M+H] ⁺	2.36(A)

實例 21.1

3-(3-甲基-丁氧基)-6-[2-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-乙基]-
嗒吡



由 4-{2-[6-(3-甲基-丁氧基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛(實
例 I.8)及吡咯啉類似於實例 1.1 來製備。

產量：118 mg(理論值之 30%)，

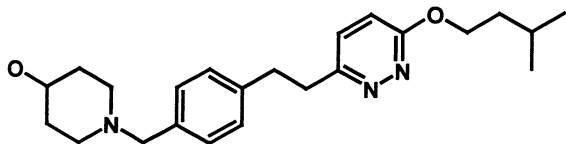
滯留時間(HPLC)：2.42 min(方法 A)

C₂₂H₃₁N₃O

EII 質譜：m/z=354 [M+H]⁺

實例 21.2

1-(4-{2-[6-(3-甲基-丁氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苄基)-哌啶-4-醇



由 4-{2-[6-(3-甲基-丁氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苯甲醛(實例 I.8)及 4-羥基-哌啶類似於實例 1.1 來製備。

產量：149 mg(理論值之 35%)，

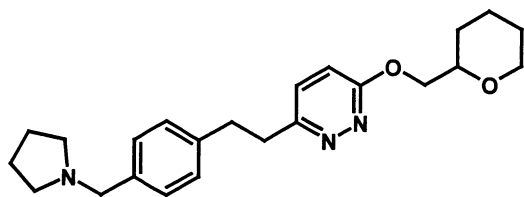
滯留時間(HPLC)：2.28 min(方法 A)

$C_{22}H_{33}N_3O_2$

EII 質譜：m/z=384 [M+H]⁺

實例 22.1

3-[2-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-乙基]-6-(四氫-哌喃-2-基甲氧基)-嗒咩



由 4-{2-[6-(四氫-哌喃-2-基甲氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苯甲醛(實例 I.9)及吡咯啶類似於實例 1.1 來製備。

產量：65 mg(理論值之 46%)，

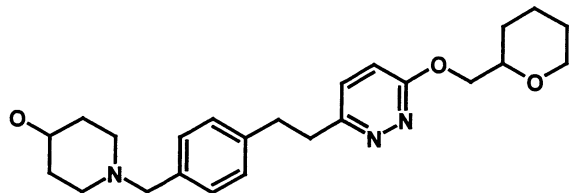
滯留時間(HPLC)：2.03 min(方法 A)

$C_{23}H_{31}N_3O_2$

EII 質譜：m/z=382 [M+H]⁺

實例 22.2

1-(4-{2-[6-(四氫-哌喃-2-基甲氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苄基)-哌啶-4-醇



由 4-{2-[6-(四氫-哌喃-2-基甲氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苄基
 甲醛(I.9)及 4-羥基-哌啶類似於實例 1.1 來製備。

產量：55 mg(理論值之 36%)，

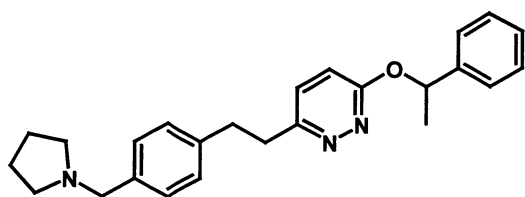
滯留時間(HPLC)：2.03 min(方法 A)

$C_{24}H_{33}N_3O_3$

EII 質譜： $m/z=412$ $[M+H]^+$

實例 23.1

3-(1-苄基-乙氧基)-6-[2-(4-吡咯啶-1-基甲基-苄基)-乙基]-
 嗒咩



將 0.142 ml(1.7 mmol)吡咯啶添加至 0.2 g(0.56 mmol)3-
 [2-(4-氯甲基-苄基)-乙基]-6-(1-苄基-乙氧基)-嗒咩(實例
 III.3)於 5 ml 無水 THF 中之溶液中。在 50°C 下將反應混合物
 攪拌 18 小時。隨後，將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 萃
 取。將有機相用水萃取 3 次，經硫酸鈉/活性碳乾燥且濃

縮。用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：15 mg(理論值之7%)，

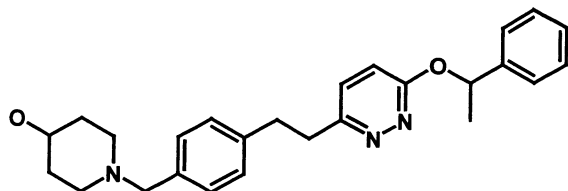
滯留時間(HPLC)：2.75 min(方法A)

$C_{25}H_{29}N_3O$

EII質譜： $m/z=388 [M+H]^+$

實例 23.2

1-(4-{2-[6-(1-苯基-乙氧基)-嗒咩-3-基]-乙基}-苄基)-哌啶-4-醇



由 3-[2-(4-氯甲基-苯基)-乙基]-6-(1-苯基-乙氧基)-嗒咩(實例 III.3)及 4-羥基-哌啶類似於 23.2 來製備。

產量：30 mg(理論值之12%)，

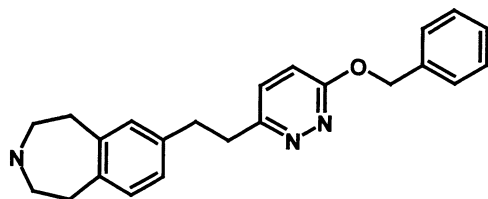
滯留時間(HPLC)：2.55 min(方法A)

$C_{26}H_{31}N_3O_2$

EII質譜： $m/z=418 [M+H]^+$

實例 24.1

7-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[d]氮呋



在室溫下將 2 ml 1N 氫氧化鈉溶液添加至 400 mg (0.88 mmol) 1-{7-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-1,2,4,5-四氫-苯并[d]氮呋-3-基}-2,2,2-三氟-乙酮與 10 ml 甲醇之混合物中。將反應混合物攪拌 18 小時且濃縮直至溶劑之一半蒸發。將水添加至殘餘物中。過濾混合物。將剩餘固體乾燥且用二異丙基醚洗滌。

產量：260 mg (理論值之 82%)，

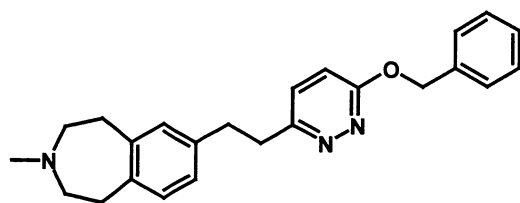
滯留時間 (HPLC)：2.46 min (方法 A)

$C_{23}H_{25}N_3O$

EI 質譜： $m/z=360 [M+H]^+$

實例 24.2

7-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋



在室溫下，將 17.46 μ l (0.27 mmol) 碘代甲烷添加至 100 mg (0.27 mmol) 7-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋及 76 mg (0.55 mmol) 碳酸鉀於 5 ml 丙酮中之混合物中。將反應混合物攪拌 2 小時且過濾。使濾液濃縮。用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使有機相乾燥且濃

縮。用二氯甲烷/甲醇/於水中之氫作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法達成純化。

產量：21 mg(理論值之20%)，

滯留時間(HPLC)：2.61 min(方法A)

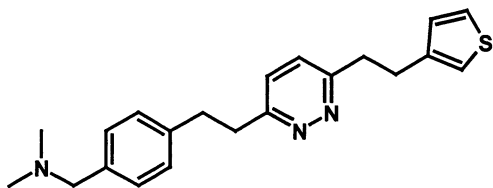
$C_{24}H_{27}N_3O$

EII質譜： $m/z=374 [M+H]^+$

4-{2-[6-(2-噻吩-3-基-乙基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛

實例 25.1

二甲基-(4-{2-[6-(2-噻吩-3-基-乙基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苄基)-胺三氟乙酸酯



由4-{2-[6-(2-噻吩-3-基-乙基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苯甲醛(實例I.13)及二甲胺類似於實例1.1來製備。

產量：101 mg(理論值之70%)，

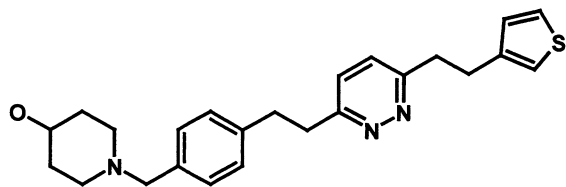
滯留時間(HPLC)：2.12 min(方法A)

$C_{21}H_{25}N_3S \cdot C_2HF_3O_2$

EII質譜： $m/z=352 [M+H]^+$

實例 25.2

1-(4-{2-[6-(2-噻吩-3-基-乙基)-嗒吡-3-基]-乙基}-苄基)-哌啶-4-醇三氟乙酸酯



由 4-{2-[6-(2-噻吩-3-基-乙基)-吡啶-3-基]-乙基}-苯甲醛 (實例 I.13) 及 4-羥基-哌啶類似於實例 1.1 來製備。

產量：63 mg(理論值之 39%)，

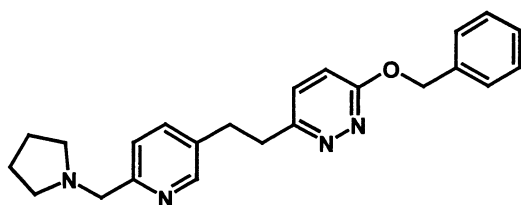
滯留時間(HPLC)：2.36 min(方法 A)

$C_{24}H_{29}N_3OS \cdot C_2HF_3O_2$

EII 質譜： $m/z=408 [M+H]^+$

實例 26.1

3-苄氧基-6-[2-(6-吡咯啶-1-基甲基-吡啶-3-基)-乙基]-吡啶



在室溫下，將 0.1 g(0.29 mmol) 3-苄氧基-6-[2-(6-氯甲基-吡啶-3-基)-乙基]-吡啶及 83 mg(1.1 mmol) 吡咯啶於 3 ml DMF 中之混合物攪拌 2 小時。藉由 HPLC(方法 2) 達成純化。將含有溶離份之產物合併，藉由添加氫氧化鈉溶液(2 N)調節至鹼性 pH 值且用二氯甲烷萃取。

產量：90 mg(理論值之 82%)，

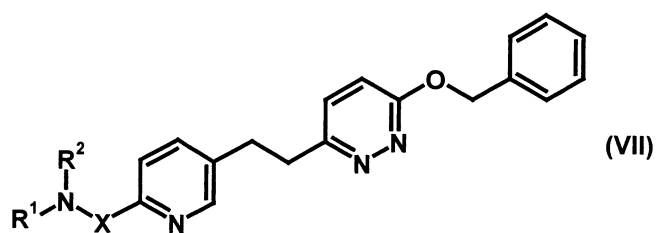
滯留時間(HPLC)：2.27 min(方法 A)

$C_{23}H_{26}N_4O$

EII 質譜： $m/z=374 [M+H]^+$

類似於實例 26.1 製備以下通式 VII 之化合物；所用離析劑

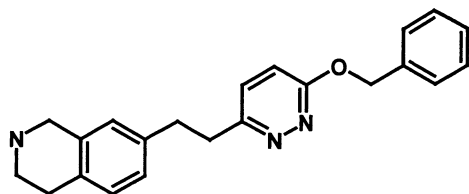
係顯示於標題為"離析劑"之行中：



實例	R¹R²N-X-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
26.2		III.4	419 [M+H] ⁺	2.13(A)
26.3		III.4	419 [M+H] ⁺	2.03(A)
26.4		III.4	460 [M+H] ⁺	2.10(A)
26.6		III.4	474 [M+H] ⁺	2.04(A)

實例 27.1

7-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉



在室溫下，將 0.55 g (1.23 mmol) 7-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁酯及 1.5 ml 三氟乙酸於 50 ml 二氯甲烷中之混合物攪拌 1 小時。用 2 N 氫氧化鈉水溶液將混合物調節至鹼性 pH 值。將有機相用水萃取且經硫酸鈉乾燥。

產量：380 mg (理論值之 89%)，

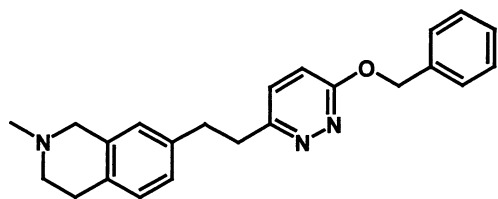
滯留時間(HPLC)：2.17 min(方法 A)

$C_{22}H_{23}N_3O$

EII質譜： $m/z=346 [M+H]^+$

實例 27.2

2-甲基-7-{2-[6-((3Z,5Z)-2-亞甲基-庚-3,5-二烯基氧基)-嗒
吡-3-基]-乙基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉



將 1.05 ml 檸檬酸鈉緩衝溶液(pH值為 5)及 0.109 mg(0.516 mmol)三乙鹽氧基硼氫化鈉添加至 0.15 g(0.434 mmol)7-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉及 0.07 ml 甲醛溶液(於水中 37%)於 6 ml THF 中之混合物中。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。隨後添加水及二氯甲烷。分離有機相。用二氯甲烷萃取水相。將所合併之有機相用水萃取 3 次且經硫酸鈉乾燥。藉由 HPLC(方法 2)達成純化。將含有溶離份之產物合併，藉由添加氫氧化鈉溶液(2 N)調節至鹼性 pH 值且用二氯甲烷萃取。

產量：70 mg(理論值之 45%)，

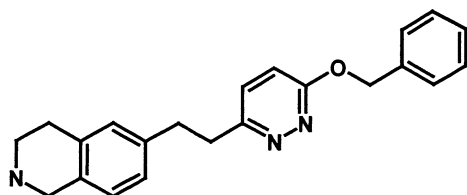
滯留時間(HPLC)：2.13 min(方法 A)

$C_{23}H_{25}N_3O$

EII質譜： $m/z=360 [M+H]^+$

實例 27.3

6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉



由 6-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉三
氟乙酸酯類似於實例 III.1.d 來製備。

產量：198 mg(理論值之 87%)，

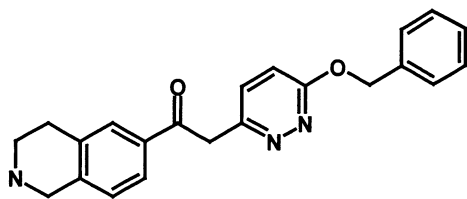
滯留時間(HPLC)：2.14 min(方法 A)

$C_{23}H_{25}N_3O$

EII 質譜： $m/z=346 [M+H]^+$

實例 27.4

2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-1-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基)-乙酮



由 6-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙炔基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉類
似於實例 15.1 來製備。

產量：85 mg(理論值之 36%)，

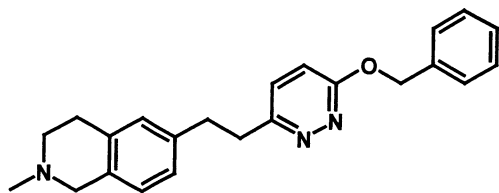
滯留時間(HPLC)：2.18 min(方法 A)

$C_{23}H_{21}N_3O_2$

EII 質譜： $m/z=360 [M+H]^+$

實例 27.5

6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫-異
喹啉



由 6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉類似於實例 27.2 來製備。

產量：65 mg(理論值之 52%)，

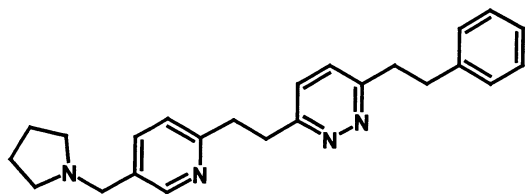
滯留時間(HPLC)：2.27 min(方法 A)

$C_{23}H_{25}N_3O$

EII 質譜：m/z=360 $[M+H]^+$

實例 28.1

3-苄乙基-6-[2-(5-吡咯啉-1-基甲基-吡啶-2-基)-乙基]-嗒吡



由 3-[2-(5-氯甲基-吡啶-2-基)-乙基]-6-苄乙基-嗒吡及吡咯啉類似於實例 3.2 來製備。

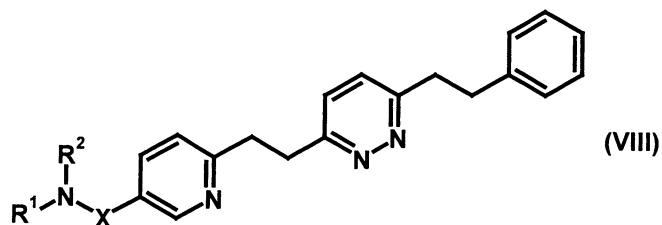
產量：40 mg(理論值之 23%)，

滯留時間(HPLC)：1.94 min(方法 A)

$C_{24}H_{28}N_4$

EII 質譜：m/z=373 $[M+H]^+$

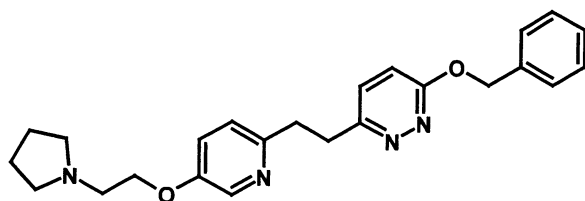
類似於實例 3.2 製備以下通式 VIII 之化合物；所用離析劑係顯示於標題為"離析劑"之行中：



實例	R ¹ R ² N-X-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
28.2		III.5	417 [M+H] ⁺	1.90(A)
28.3		III.5	359 [M+H] ⁺	1.90(A)
28.4		III.5	347 [M+H] ⁺	1.93(A)

實例 29.1

3-苄氧基-6-{2-[5-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-吡啶-2-基]-乙基}-吡啶



由甲磺酸 2-{6-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-吡啶-3-基氧基}-乙酯及吡咯啉類似於實例 7.1 來製備。

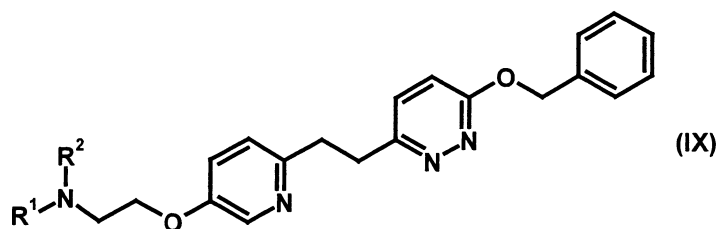
產量：188 mg(理論值之 80%)，

滯留時間(HPLC)：1.94 min(方法 A)

C₂₄H₂₈N₄O₂

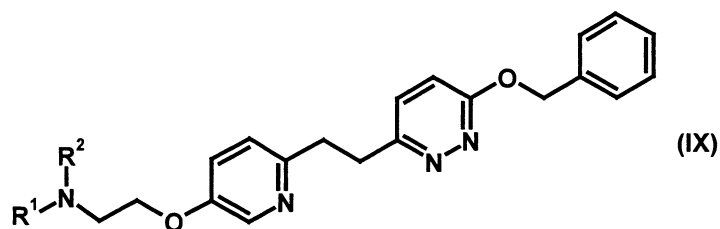
EII 質譜：m/z=405 [M+H]⁺

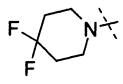
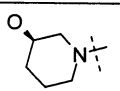
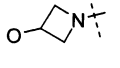
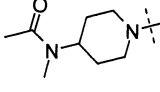
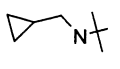
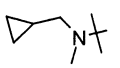
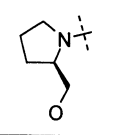
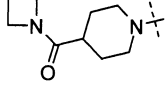
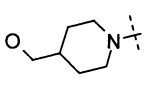
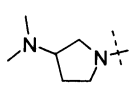
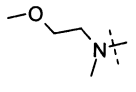
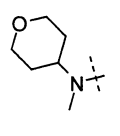
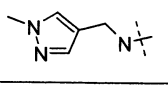
類似於實例 7.1 製備以下通式 IX 之化合物；所用離析劑係顯示於標題為 "離析劑" 之行中：

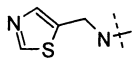
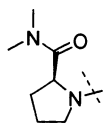
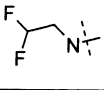
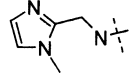
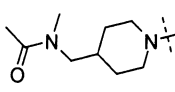
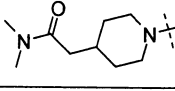
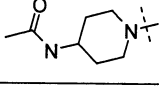
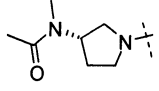
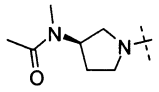
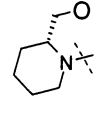
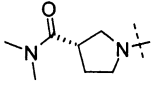
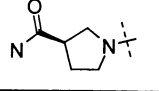
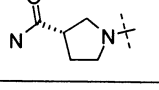
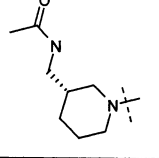
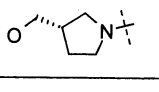
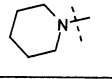


實例	R ¹ R ² N-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
29.2		IV.4	449 [M+H] ⁺	1.90(A)
29.3		IV.4	421 [M+H] ⁺	1.96(A)
29.4		IV.4	379 [M+H] ⁺	1.86(A)
29.5		IV.4	449 [M+H] ⁺	1.88(A)
29.6		IV.4	434 [M+H] ⁺	1.81(A)
29.7		IV.4	435 [M+H] ⁺	1.85(A)
29.8		IV.4	449 [M+H] ⁺	1.88(A)
29.9		IV.4	449 [M+H] ⁺	1.90(A)
29.10		IV.4	462 [M+H] ⁺	1.89(A)
29.11		IV.4	391 [M+H] ⁺	2.01(A)

可類似於實例 7.1 製備以下通式 IX 之化合物：

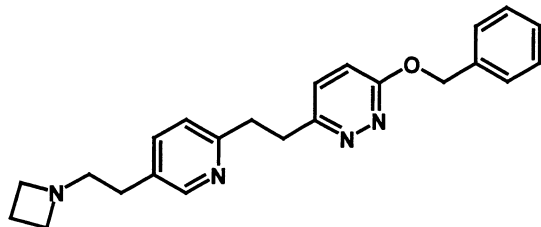


實例	R^1R^2N-
29.12	
29.13	
29.14	
29.15	
29.16	
29.17	
29.18	
29.19	
29.20	
29.21	
29.22	
29.23	
29.24	
29.25	
29.26	
29.27	

實例	R^1R^2N-
29.28	
29.29	
29.30	
29.31	
29.32	
29.33	
29.34	
29.35	
29.36	
29.37	
29.38	
29.39	
29.40	
29.41	
29.42	
29.43	

實例 30.1

1-(2-{6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-乙基)-
吡啶-3-醇



由在乙腈中之甲磺酸 2-{6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-乙酯及吡啶-3-醇類似於實例 7.1 來製備。

產量：80 mg(理論值之 19%)，

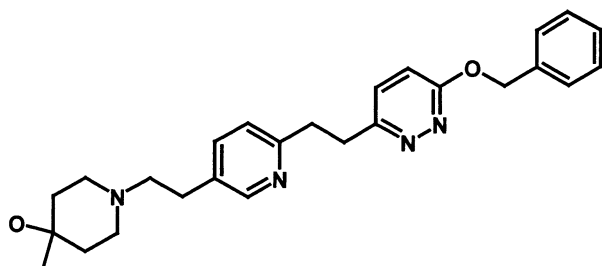
滯留時間(HPLC)：1.83 min(方法 A)

$C_{23}H_{26}N_4O_2$

EII 質譜： $m/z=391 [M+H]^+$

實例 30.2

1-(2-{6-[2-(6-苄氧基-嗒吡-3-基)-乙基]-吡啶-3-基}-乙基)-
4-甲基-哌啶-4-醇



在 70°C 下，將 0.3 g(0.848 mmol)3-苄氧基-6-{2-[5-(2-氯-乙基)-吡啶-2-基]-乙基}-嗒吡及 0.196 g(1.7 mmol)4-甲基-哌啶-4-醇於 3 ml 乙腈中之混合物攪拌 18 小時。藉由

HPLC(方法3)純化混合物。

產量：80 mg(理論值之19%)，

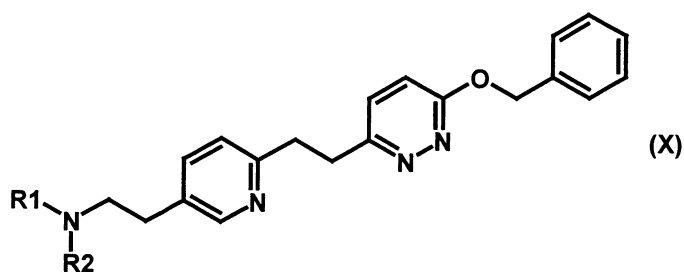
滯留時間(HPLC)：1.85 min(方法A)

$C_{26}H_{32}N_4O_2$

EII質譜： $m/z=433 [M+H]^+$

實例31

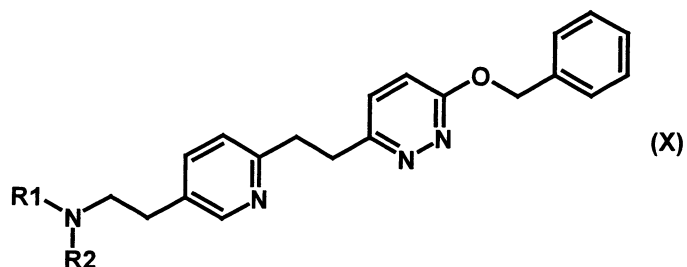
類似於實例30.1或30.2製備以下通式X之化合物；所用離析劑係顯示於標題為"離析劑"之行中：



實例	R^1R^2N-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
31.1		III.7	389 $[M+H]^+$	1.82(A)
31.2		III.7	363 $[M+H]^+$	1.82(A)
31.3		III.7	375 $[M+H]^+$	1.80(A)
31.4		III.7	433 $[M+H]^+$	1.75(A)
31.5		III.7	433 $[M+H]^+$	1.86(A)
31.6		III.6	418 $[M+H]^+$	2.22(A)
31.7		III.6	446 $[M+H]^+$	2.18(A)
31.8		III.6	405 $[M+H]^+$	1.95(A)

31.9		III.6	405 [M+H] ⁺	1.95(A)
31.10		III.6	419 [M+H] ⁺	1.85(A)
31.11		III.6	433 [M+H] ⁺	1.95(A)

可類似於實例 30.1 或 30.2 製備以下通式 X 之化合物：



實例	R ¹ R ² N-
31.12	
31.13	
31.14	
31.15	
31.16	
31.17	
31.18	
31.19	
31.20	

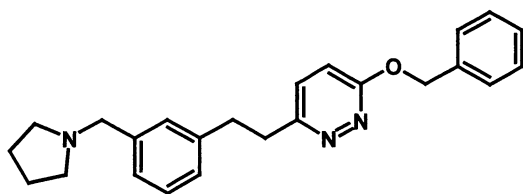
實例	R ¹ R ² N-
31.28	
31.29	
31.30	
31.31	
31.32	
31.33	
31.34	
31.35	
31.36	

31.21	
31.22	
31.23	
31.24	
31.25	
31.26	
31.27	

31.37	
31.38	
31.39	
31.40	
31.41	
31.42	
31.43	

實例 32.1

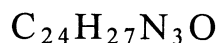
3-{4-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-苄基}-吡咯啉



將 318 mg (1.0 mmol) 3-(6-苄氧基-嗒咩-3-基乙基)-苯甲醛、0.093 ml (1.1 mmol) 吡咯啉、2.42 g (5.0 mmol) MP-三乙醯氧基硼氫化物 (2.07 mmol/g, Argonaut) 及 0.131 ml (2.3 mmol) 冰醋酸於 16 ml THF 中之混合物振盪 16 小時。將混合物過濾且濃縮濾液。用二氯甲烷/MeOH/0.1% 氬作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。

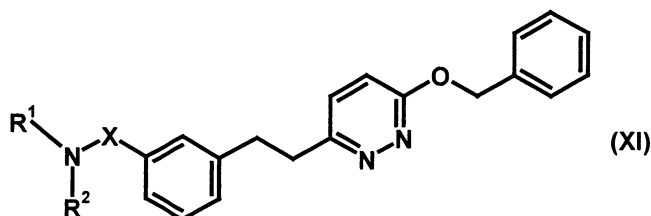
產量：260 mg (理論值之 63%)，

滯留時間 (HPLC)：2.18 min (方法 A)



EII 質譜： $m/z=374$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

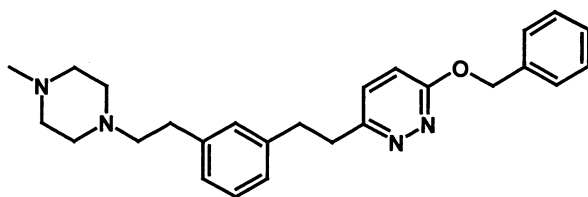
類似於實例 XI 製備以下通式 XI 之化合物，所用離析劑係顯示於標題為 "離析劑" 之行中：



實例	$\text{R}^1\text{R}^2\text{N-X-}$	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
32.2		I.14	$417 [\text{M}+\text{H}]^+$	1.85(A)
32.3		I.14	$405 [\text{M}+\text{H}]^+$	1.88(A)

實例 33.1

3- 苄氧基 -6-{2-[3-(2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)- 乙基)- 苯基]- 乙基 }- 嗒 吡



將 250 mg(0.61 mmol) 甲磺酸 2-[3-(6-苄氧基-嗒吡-3-基乙基)-苯基]-乙酯 (實例 III.8)、335 mg(2.42 mmol) 碳酸鉀及 0.067 ml(0.61 mmol) 4-甲基哌嗪於 25 ml 丙酮中之混合物回流 48 小時。濃縮反應混合物。用二氯甲烷及水萃取殘餘物。使有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。用二氯甲烷/

MeOH/0.1% 氨作為溶離劑，藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物。將固體用二異丙基醚洗滌且乾燥。

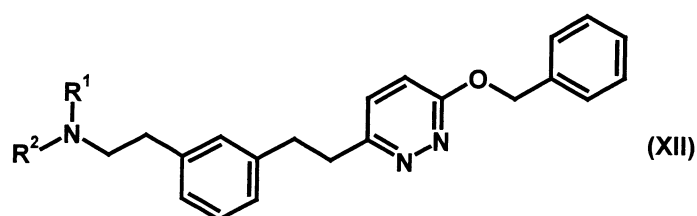
產量：174 mg(理論值之69%)，

滯留時間(HPLC)：2.12 min(方法A)

$C_{26}H_{32}N_4O$

EII 質譜： $m/z=417 [M+H]^+$

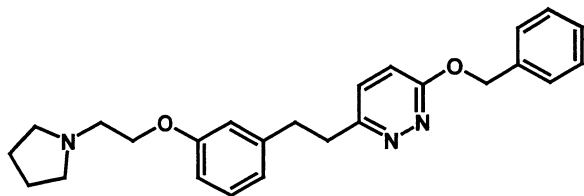
類似於實例 33.1 製備以下通式 XII 之化合物，所用離析劑係顯示於標題為"離析劑"之行中：



實例	R^1R^2N-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
33.2		III.8	362 $[M+H]^+$	2.16(A)
33.3		III.8	404 $[M+H]^+$	2.20(A)
33.4		III.8	432 $[M+H]^+$	2.22(A)
33.5		III.8	432 $[M+H]^+$	2.20(A)

實例 34.1

3-苄氧基-6-{2-[3-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-
嗒吡



由甲磺酸 2-{3-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-苯氧基}-乙酯及吡咯啉類似於實例 7.1 來製備。

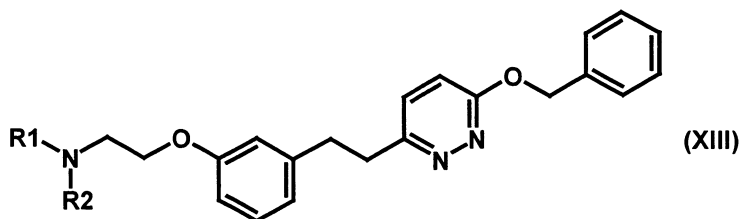
產量：102 mg(理論值之 36%)，

滯留時間(HPLC)：2.32 min(方法 A)

$C_{25}H_{29}N_3O_2$

EII 質譜： $m/z=404 [M+H]^+$

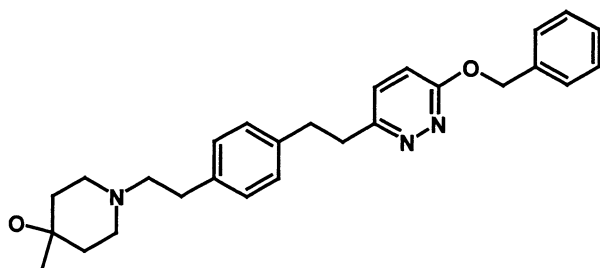
類似於實例 7.1 製備以下通式 XIII 之化合物，所用離析劑係顯示於標題為"離析劑"之行中：



實例	R^1R^2N-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
34.2		IV.5	420 $[M+H]^+$	2.25(A)
34.3		IV.5	378 $[M+H]^+$	2.29(A)
34.4		IV.5	448 $[M+H]^+$	2.23(A)
34.5		IV.5	448 $[M+H]^+$	2.34(A)

實例 35.1

1-(2-{4-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-苯基}-乙基)-4-甲基-哌啶-4-醇



將 0.2 g(0.48 mmol) 甲磺酸 2-{4-[2-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-乙基]-苯基}-乙酯、58 mg(0.5 mmol) 4-甲基-哌啶-4-醇、75 mg(0.5 mmol) 碘化鈉及 138 mg(1 mmol) 碳酸鉀於 15 ml 乙腈中之混合物回流 48 小時。使混合物蒸發且添加二氯甲烷及水。萃取混合物。分離有機相。藉由 HPLC(方法 2) 達成純化。

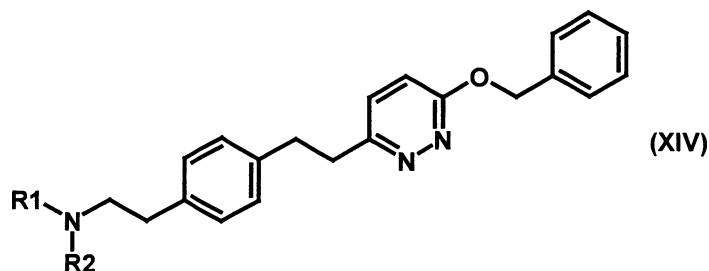
產量：78 mg(理論值之 37%)，

滯留時間(HPLC)：2.20 min(方法 A)

$C_{27}H_{33}N_3O_2$

EII 質譜： $m/z=432 [M+H]^+$

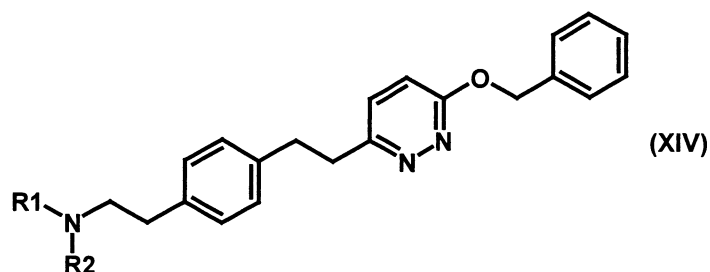
類似於實例 35.1 製備以下通式 XIV 之化合物，所用離析劑係顯示於標題為"離析劑"之行中：



實例	R^1R^2N-	離析劑	質譜	滯留時間(HPLC)
35.2		III.10	432 $[M+H]^+$	2.36(A)
35.3		III.10	404 $[M+H]^+$	2.30(A)

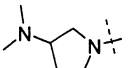
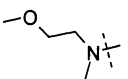
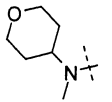
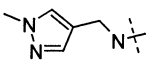
35.4		III.9	417 [M+H] ⁺	2.17(A)
35.5		III.9	362 [M+H] ⁺	2.23(A)

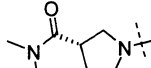
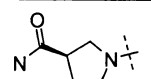
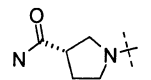
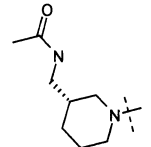
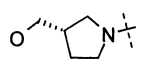
可類似於實例 35.1 製備以下通式 XIV 之化合物。



實例	R ¹ R ² N-
35.6	
35.7	
35.8	
35.9	
35.10	
35.11	
35.12	
35.13	
35.14	
35.15	

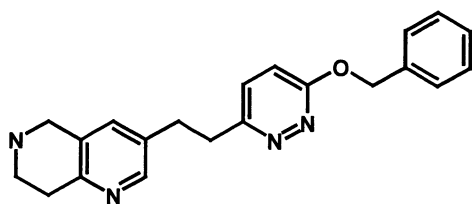
實例	R ¹ R ² N-
35.22	
35.23	
35.24	
35.25	
35.26	
35.27	
35.28	
35.29	
35.40	
35.41	

35.16	
35.17	
35.18	
35.19	
35.20	
35.21	

35.42	
35.43	
35.44	
35.45	
35.46	
35.47	

實例 36.1

3-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-5,6,7,8-四氫-[1,6]啉啞



用 0.55 ml 三氟乙酸處理 0.32 g (0.71 mmol) 3-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-7,8-二氫-5H-[1,6]啉啞-6-甲酸第三丁酯於 10 ml 二氯甲烷中之溶液且在室溫下攪拌攪拌 18 小時。添加 10 ml 2 N 氫氧化鈉溶液且使各層分離。將水層用二氯甲烷萃取 2 次且使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇=6:4)達成純化。

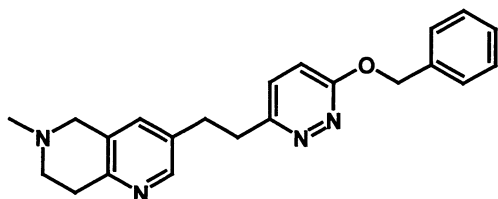
產量：110 mg (理論值之 44%)。

$C_{21}H_{22}N_4O$

EII 質譜： $m/z=347 [M+H]^+$

實例 36.2

3-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-6-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,6]嗒咩



用 25 μ l(0.34 mmol)37% 甲醛溶液、2 ml 乙酸及 73 mg(0.34 mmol) 三乙醯氧基硼氫化鈉處理 80 mg(0.23 mmol)3-[2-(6-苄氧基-嗒咩-3-基)-乙基]-5,6,7,8-四氫-[1,6]嗒咩於 6 ml THF 中之溶液且在室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除四氫呋喃且將殘餘物溶解於 DMF 中。藉由製備型 HPLC(方法 2)純化產物。用 1 N 氫氧化鈉溶液鹼化所收集之產物溶離份且用二氯甲烷萃取。使有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。

產量：32 mg(理論值之 38%)，

$C_{22}H_{24}N_4O$

EII 質譜： $m/z=361 [M+H]^+$

現將描述用於測定 MCH 受體拮抗活性之一些測試方法。此外，可使用為熟習此項技術者所知之其他測試方法，(例如)如由 Hoogduijn M 等人於 "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296(2002) 698-701 中所述之藉由 MCH 受體介導之抑制對 cAMP 製造之抑制作用及如由 Karlsson OP 及 Lofas S. 於 "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors

for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300(2002), 132-138 中所述之藉由在拮抗物質存在下，藉由電漿共振生物感官量測 MCH 與 MCH 受體之結合。測試對 MCH 受體之拮抗活性的其他方法係包含於上文所述之參考文獻及專利文獻中，且因此將所使用之測試方法的說明併入本申請案中。

MCH-1 受體結合測試

方法： MCH 與 hMCH-1R 轉染細胞結合

物種： 人類

測試細胞： hMCH-1R 穩定轉染至 CHO/Galpha16 細胞中

結果： IC₅₀ 值

將來自用人類 hMCH-1R 穩定轉染之 CHO/Galpha16 細胞之薄膜用注射器(針 0.6×25 mm)再懸浮且於測試緩衝液(50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 值為 7.00; 0.1% 牛血清白蛋白(無蛋白酶), 0.021% 枯草菌素, 1 µg/ml 抗蛋白酶, 1 µg/ml 亮抑蛋白酶肽及 1 µM 磷阿米酮)中稀釋至 5 至 15 µg/ml 之濃度。

在周圍溫度下將 200 微升此薄膜部分(含有 1 至 3 µg 蛋白質)與 100 pM ¹²⁵I-酪胺鹽基黑色素濃集激素(可自 NEN 購得之 ¹²⁵I-MCH)及增加濃度之測試化合物以 250 微升之最終體積一起培育 60 分鐘。在培育之後，使用細胞收集器經由 0.5% PEI 處理之玻璃纖維過濾器(GF/B, Unifilter Packard)過濾反應物。隨後在添加閃爍體物質(Packard Microscint 20)之後，在量測裝置(TopCount of Packard)中測定保持於

過濾器上之膜結合放射能。

在培育期期間，在1微莫耳MCH存在下將非特異性結合定義為結合放射能。

假定在一個受體結合位點下進行濃度結合曲線分析。

標準：

未經標記之MCH與經標記 ^{125}I -MCH競爭以與受體結合，具有在0.06與0.15 nM之間的 IC_{50} 值。

放射性配位子之KD值為0.156 nM。

MCH-1受體偶合之 Ca^{2+} 移動測試

方法：用人類MCH(FLIPR³⁸⁴)進行鈣移動測試

物種：人類

測試細胞：用hMCH-R1穩定轉染之CHO/Galpha 16細胞

結果：第一次量測：參考物(MCH 10^{-6}M)之刺激%
第二次量測：pKB值

試劑：	HBSS(10x)	(GIBCO)
	HEPES緩衝液(1 M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	羧苯磺胺(Probenecid)	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	牛血清白蛋白(無蛋白酶)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)

L-麩胺鹽胺	(GIBCO)
濕黴素B(Hygromycin B)	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)
腐草黴素(Zeocin)	(Invitrogen)

在 Ham's F12 細胞培養基 (具有 L-麩胺鹽胺 ; BioWhittaker ; 目錄編號 : BE12-615F) 中培養純系 CHO/Galpha16 hMCH-R1 細胞。每 500 ml 此包含 10% FCS、1% PENStrep、5 ml L-麩胺鹽胺 (200 mM 儲備溶液)、3 ml 濕黴素 B (於 PBS 中 50 mg/ml) 及 1.25 ml 腐草黴素 (100 µg/ml 儲備溶液)。在實驗前一天，將細胞以每空腔 2500 個細胞之密度塗於 384 孔微量滴定盤 (具有透明底板之黑壁，由 Costar 製造) 上且在 37°C、5% CO₂ 及 95% 相對濕度下在上述培養基中培養隔夜。在實驗當天，在 37°C 下將細胞與其中已添加 2 mM Fluo-4 及 4.6 mM 羧苯磺胺之細胞培養基一起培育 45 分鐘。在用螢光染料填充之後，將細胞用已與 0.07% 羧苯磺胺合併之 Hanks 緩衝溶液 (1×HBSS, 20 mM HEPES) 洗滌 4 次。於與 2.5% DMSO 合併之 Hanks 緩衝溶液中稀釋測試物質。在最後洗滌步驟之後 5 分鐘，在 FLIPR³⁸⁴ 裝置 (Molecular Devices ; 激發波長 : 488 nm ; 發射波長 : 帶通 510 至 570 nm) 中於 384 孔微量滴定盤中在物質存在下量測未受刺激之細胞之背景螢光。為刺激細胞，在最後洗滌步驟之後 35 分鐘，將 MCH 於含有 0.1% BSA 之 Hanks 緩衝液中稀釋，移液至 384 孔細胞培養板上且隨後在 FLIPR³⁸⁴ 裝置中量測 MCH 刺激之螢光。

資料分析：

第一次量測：以相對螢光之峰值減去背景來量測細胞之 Ca^{2+} 移動且表示為參考物 (MCH 10^{-6}M) 之最大信號的百分比。此量測係用以識別測試物質之任何可能的促效作用。

第二次量測：以相對螢光之峰值減去背景來量測細胞之 Ca^{2+} 移動且表示為參考物 (MCH 10^{-6}M ，將信號標準化為 100%) 之最大信號的百分比。具有及不具有測試物質 (定義之濃度) 之 MCH 劑量活性曲線之 EC_{50} 值係藉由 GraphPad Prism 2.01 曲線程式圖解地測定。在所繪製之圖表中，MCH 拮抗劑使 MCH 刺激曲線移至右側。

抑制作用係表示為 pKB 值：

$$\text{pKB} = \log (\text{EC}_{50}(\text{測試物質} + \text{MCH}) / \text{EC}_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c_{(\text{測試物質})}$$

本發明化合物 (包括其鹽) 在上述測試中展示 MCH-受體拮抗活性。使用上述 MCH-1 受體結合測試，在約 10^{-10} 至 10^{-5} M，尤其 10^{-9} 至 10^{-6} M 之劑量範圍內獲得拮抗活性。

為說明具有不同結構元素之本發明之化合物具有良好至極為良好之 MCH-1 受體拮抗活性，提供下表中所述之化合物的 IC_{50} 值。應注意鑒於其不同結構元素 (例如) 而不欲突出任何特定化合物來選擇化合物。

以下實例編號之 化合物	IC_{50} 值 [nM]
1.1	4
4.1	16
4.2	20
4.4	8
8.10	27
10.5	4

12.2	13
15.1	9
16.2	590
22.2	136
29.10	19
31.10	4

現將描述調配物之一些實例，其中術語"活性物質"表示一或多種本發明之化合物，包括其鹽。在與先前所述之一或多種其他活性物質的組合中之一者的情況下，術語"活性物質"亦包括其他活性物質。

實例 A

含有 100 mg 活性物質之錠劑

組成：

1 個錠劑含有：

活性物質	100.0 mg
乳糖	80.0 mg
玉米澱粉	34.0 mg
聚乙炔吡咯啉酮	4.0 mg
硬脂酸鎂	2.0 mg
	220.0 mg

製備方法：

將活性物質、乳糖及澱粉一起混合且用聚乙炔吡咯啉酮水溶液均勻地濕潤。篩檢潮濕組合物(2.0 mm之篩孔尺寸)且在 50°C 下於托架型乾燥器中乾燥後，將其再次篩檢(1.5 mm之篩孔尺寸)且添加潤滑劑。壓縮所完成之混合物以形成錠劑。

錠劑重量：220 mg

直徑：10 mm，雙面

實例 B

含有 150 mg 活性物質之錠劑

組成：

1 個錠劑含有：

活性物質	150.0 mg
粉末狀乳糖	89.0 mg
玉米澱粉	40.0 mg
膠狀二氧化矽	10.0 mg
聚乙炔吡咯啉酮	10.0 mg
硬脂酸鎂	1.0 mg
	300.0 mg

製備：

將與乳糖、玉米澱粉及二氧化矽混合之活性物質用 20% 聚乙炔吡咯啉酮水溶液濕潤且使其通過具有 1.5 mm 之篩孔尺寸之篩網。將顆粒在 45°C 下乾燥，再次通過同一篩網且與指定量之硬脂酸鎂混合。自該混合物壓製錠劑。

錠劑重量：300 mg

模具：10 mm，平坦

實例 C

含有 150 mg 活性物質之硬明膠膠囊

組成：

1 個膠囊含有：

活性物質		150.0 mg
玉米澱粉(乾燥)	約	180.0 mg
乳糖(粉末狀)	約	87.0 mg
硬脂酸鎂		3.0 mg
	約	420.0 mg

製備：

將活性物質與賦形劑混合，通過具有 0.75 mm 之篩孔尺寸之篩網且使用合適裝置均勻混合。將所完成之混合物裝入 1 號硬明膠膠囊中。

膠囊填充：約 320 mg

膠囊殼：1 號硬明膠膠囊。

實例 D

含有 150 mg 活性物質之栓劑

組成：

1 個栓劑含有：

活性物質	150.0 mg
聚乙二醇 1500	550.0 mg
聚乙二醇 6000	460.0 mg
聚氧乙烯脫水山梨糖醇單硬脂酸酯	840.0 mg
	2,000.0 mg

製備：

栓劑基質熔融後，使活性物質均勻分布於其中且將熔融物傾入冷模具中。

實例 E

含有 10 mg 活性物質之安瓿

組成：

活性物質 10.0 mg

0.01 N 鹽酸適量

再蒸餾水 至 2.0 ml

製備：

將活性物質溶解於必需量之 0.01 N HCl 中，用食鹽使其等滲，無菌過濾且轉移至 2 ml 安瓿中。

實例 F

含有 50 mg 活性物質之安瓿

組成：

活性物質 50.0 mg

0.01 N 鹽酸適量

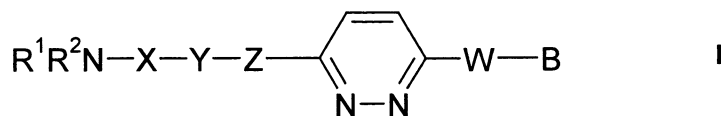
再蒸餾水 至 10.0 ml

製備：

將活性物質溶解於必需量之 0.01 N HCl 中，用食鹽使其等滲，無菌過濾且轉移至 10 ml 安瓿中。

五、中文發明摘要：

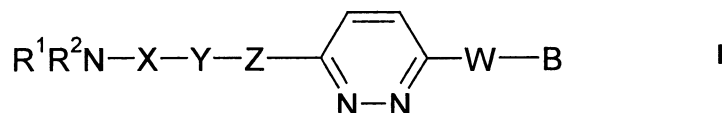
本發明係關於通式I之化合物：



其中基團B、W、X、Y、Z、R¹、R²具有請求項1中所給出之含義。此外，本發明係關於含有至少一種本發明化合物之醫藥組合物。藉助於其MCH受體拮抗活性，本發明之醫藥組合物適用於治療代謝障礙及/或進食障礙，尤其肥胖症、貪食症、厭食、過度攝食及糖尿病。

六、英文發明摘要：

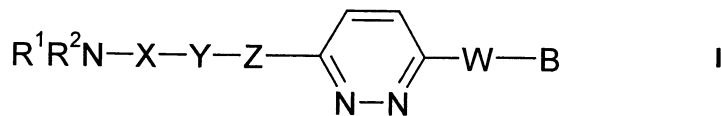
The present invention relates to compounds of general formula I



wherein the groups and radicals B, W, X, Y, Z, R¹, R², have the meanings given in claim 1. Moreover the invention relates to pharmaceutical compositions containing at least one compound according to the invention. By virtue of their MCH-receptor antagonistic activity the pharmaceutical compositions according to the invention are suitable for the treatment of metabolic disorders and/or eating disorders, particularly obesity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式I之化合物：



其中：

R^1 、 R^2 彼此獨立地表示H、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，同時該烷基或環烷基可經相同或不同基團 R^{11} 單取代或多取代，且5、6或7員環烷基之位置3或4處之 $-CH_2-$ 基團可經 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{13}-$ 取代；或

R^2 表示與基團Y鍵聯之 C_{1-3} 伸烷基橋，其中該伸烷基橋可經一或多個 C_{1-3} 烷基取代，且 R^1 係如上文所定義或表示選自 C_{1-4} 烷基 $-CO-$ 、 C_{1-4} 烷基 $-O-CO-$ 、 $(C_{1-4}\text{烷基})NH-CO-$ 或 $(C_{1-4}\text{烷基})_2N-CO-$ 之基團，其中烷基可經單氟化或多氟化；或

R^1 及 R^2 形成 C_{3-8} 伸烷基橋，其中不與該 R^1R^2N 基團之N原子相鄰之 $-CH_2-$ 基團可經 $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-C(=N-O-(C_{1-4}\text{烷基}))-$ 或 $-NR^{13}-$ 置換，

而在當 R^1 及 R^2 形成伸烷基橋之情況下，在該伸烷基橋中一或多個H原子可經相同或不同基團 R^{14} 置換，且

以上所定義之該伸烷基橋可經一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，以此方式經由以下各物產生在該伸烷基橋與該基團Cy之間的鍵：

- 經由單鍵或雙鍵，
- 經由形成螺環系統之共用C原子，
- 經由兩個形成稠合雙環系統之共用相鄰C及/或N原子或
- 經由三個或三個以上形成橋式環系統之C及/或N原子；

X 表示選自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-$ 組成之群的橋基，所有橋基皆可包含一個、兩個或三個相同或不同 C_{1-4} 烷基取代基，同時兩個烷基可連接在一起形成3至7員環基，且同時在 C_{2-3} 伸烷基橋中，一或兩個C原子可經 R^{10} 單取代；且

R^{10} 係選自由羥基、羥基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-3} 烷基組成之群；且

Y 表示5至6員芳族碳環基，其可含有1、2或3個獨立地選自N、O及/或S之雜原子；其環基可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代；

Z 表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ ，其所有可經彼此獨立地選自 C_{1-3} 烷基之取代基單取代或多取代；

W 係選自由 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 及 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 組成之群，其中一或多個H原子可

彼此獨立地經 C_{1-3} 烷基置換；

R^N 彼此獨立地表示 H、 C_{1-4} 烷基、甲醯基、 C_{1-3} 烷基羰基或 C_{1-3} 烷基磺醯基；且

B 為 5 或 6 員不飽和或芳族碳環基，其可含有 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 及 / 或 S 之雜原子；其環基可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代；或表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，其中該烷基、環烷基或環烷基烷基可彼此獨立地經 R^{14} 單取代或多取代；且其中在環烷基中，一或兩個 $-CH_2-$ 基團可彼此獨立地經 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{13}-$ 或 $-C(=O)$ 置換；且

Cy 表示選自以下含義中之一者之碳環基或雜環基：

- 飽和 3 至 7 員碳環基，
- 不飽和 4 至 7 員碳環基，
- 苯基，
- 具有 N、O 或 S 原子作為雜原子之飽和 4 至 7 員或不飽和 5 至 7 員雜環基，
- 具有兩個或兩個以上 N 原子或具有一或兩個 N 原子-及 O 或 S 原子作為雜原子之飽和或不飽和 5 至 7 員雜環基，
- 具有一或多個選自 N、O 及 / 或 S 之相同或不同雜原子之芳族雜環 5 或 6 員基團，

同時上述飽和 6 或 7 員基團亦可以具有亞胺基、(C_{1-4} 烷基)-亞胺基、亞甲基、伸乙基、(C_{1-4} 烷

基)-亞甲基或二(C₁₋₄烷基)亞甲基橋之橋式環系統形式存在，且

同時上述環基可在一或多個C原子處經相同或不同基團R²⁰單取代或多取代，或在苯基亦可另外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經R²¹取代之情況下；且

同時在上述飽和或不飽和碳環基或雜環基中，-CH₂-基團可經-C(=O)-基團置換；

R¹¹ 表示鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO-O-、氰基、R¹⁶R¹⁷N-、R¹⁸R¹⁹N-CO-或Cy，同時在上述基團中，一或多個C原子可彼此獨立地經選自鹵素、OH、CN、CF₃、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、羥基-C₁₋₃烷基之取代基取代；

R¹³ 具有為R¹⁷所給出含義中之一者或表示甲醯基；

R¹⁴ 表示鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO-、R¹⁵-CO-O-、R¹⁶R¹⁷N-、HCO-NR¹⁵-、R¹⁸R¹⁹N-CO-、R¹⁸R¹⁹N-CO-NH-、R¹⁵-O-C₁₋₃烷基、R¹⁵-O-CO-C₁₋₃烷基-、R¹⁵-SO₂-NH-、R¹⁵-SO₂-N(C₁₋₃烷基)-、R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃烷基-、R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃烷基-、R¹⁵-CO-C₁₋₃烷基-、R¹⁵-CO-O-C₁₋₃烷基-、R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃烷基-、R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃烷基-或Cy-C₁₋₃烷基-，

R¹⁵ 表示H、C₁₋₄烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₃

烷基、苯基、苯基- C_{1-3} 烷基、吡啶基或吡啶基- C_{1-3} 烷基，

R^{16} 表示 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{4-7} 環烯基、 C_{4-7} 環烯基- C_{1-3} 烷基、 ω -羥基- C_{2-3} 烷基、 ω -(C_{1-4} 烷氧基)- C_{2-3} 烷基、胺基- C_{2-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基-胺基- C_{2-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{2-6} 烷基或環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基- C_{2-6} 烷基，

R^{17} 具有為 R^{16} 所給出含義中之一者或表示苯基、苯基- C_{1-3} 烷基、吡啶基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{3-7} 環烷基羰基、羥基羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基- C_{2-3} 烷基、N-(C_{1-4} 烷基羰基)-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{2-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基胺基-羰基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基胺基- C_{2-3} 烷基或 N-(C_{1-4} 烷基磺醯基)-N-(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{2-3} 烷基；

R^{18} 、 R^{19} 彼此獨立地表示 H 或 C_{1-6} 烷基，其中可使 R^{18} 、 R^{19} 鍵聯以形成 C_{3-6} 伸烷基橋，其中不與 N 原子相鄰之- CH_2 -基團可經-O-、-S-、-SO-、-(SO_2)-、-CO-、-C(=CH₂)-或-NR¹³-置換；

R^{20} 表示鹵素、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、羥基- C_{1-3} 烷基、 R^{22} - C_{1-3} 烷基或具有為 R^{22} 所給出含義中之一者；且

R^{21} 表示 C_{1-4} 烷基、 ω -羥基- C_{2-6} 烷基、 ω - C_{1-4} 烷氧基-

C_{2-6} 烷基、 ω - C_{1-4} 烷基-胺基- C_{2-6} 烷基、 ω -二(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{2-6} 烷基、 ω -環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基- C_{2-6} 烷基、苯基、苯基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷基-羰基、 C_{1-4} 烷氧基-羰基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基或環- C_{3-6} 伸烷基-亞胺基-磺醯基，

R^{22} 表示吡啶基、苯基、苯基- C_{1-3} 烷氧基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基- C_{2-4} 烷氧基、OHC-、HO-N=HC-、 C_{1-4} 烷氧基-N=HC-、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、羧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基羰基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基羰基、環- C_{3-6} 烷基-胺基-羰基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基-羰基、苯基胺基羰基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基- C_{2-4} 烷基-胺基羰基、 C_{1-4} 烷基-磺醯基、 C_{1-4} 烷基-亞磺醯基、 C_{1-4} 烷基-磺醯基胺基、 C_{1-4} 烷基-磺醯基-N-(C_{1-4} 烷基)胺基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基、 C_{1-4} 烷基-羰基-胺基、 C_{1-4} 烷基-羰基-N-(C_{1-4} 烷基)胺基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基、苯基- C_{1-3} 烷基胺基、N-(C_{1-4} 烷基)-苯基- C_{1-3} 烷基胺基、乙醯基胺基、丙醯基胺基、苯基羰基、苯基羰基胺基、苯基羰基甲基胺基、羥基- C_{2-3} 烷基胺基羰基、(4-嗎啉基)羰基、(1-吡咯啉基)羰基、(1-哌啉基)羰基、(六氫-1-氮呋基)羰基、(4-甲基-1-哌嗪基)羰基、胺基羰基胺基或 C_{1-4} 烷基胺基羰

基胺基，

同時在上述基團中，尤其在W、X、Z、 R^N 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 至 R^{22} 中，一或多個C原子在各情況下可另外經F單取代或多取代，及/或在各情況下一或兩個C原子可另外彼此獨立地經Cl或Br單取代，及/或在各情況下一或多個苯環可另外彼此獨立地包含一個、兩個或三個選自基團F、Cl、Br、I、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)-胺基、乙醯基胺基、胺基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基- C_{1-3} 烷基-及二(C_{1-3} 烷基)-胺基- C_{1-3} 烷基之取代基及/或可經硝基單取代，且

所存在之任何羧基之H原子或與N原子結合之H原子在各情況下可經活體內可裂解之基團置換，

其互變異構體、非對映異構體、對映異構體、混合物及其鹽。

2. 如請求項1之化合物，其特徵在於基團 R^1 、 R^2 彼此獨立地選自由以下各基組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 烯基、 C_{3-5} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、羥基- C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、(羥基- C_{3-7} 環烷基)- C_{1-3} 烷基、羥基- C_{2-4} 烷基、 ω -NC- C_{2-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基-羰基- C_{1-4} 烷基、羧基- C_{1-4} 烷基、胺基- C_{2-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-胺基- C_{2-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基- C_{2-4} 烷基、環- C_{3-6} 伸烷基亞胺基- C_{2-4} 烷基、吡咯啉-

3-基、N-(C₁₋₄烷基)-吡咯啉-3-基、吡咯啉基-C₁₋₃烷基、N-(C₁₋₄烷基)-吡咯啉基-C₁₋₃烷基、哌啉-3-基、哌啉-4-基、N-(C₁₋₄烷基)-哌啉-3-基、N-(C₁₋₄烷基)-哌啉-4-基、哌啉基-C₁₋₃烷基、N-(C₁₋₄烷基)-哌啉基-C₁₋₃烷基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、苯基-C₁₋₃烷基或吡啶基-C₁₋₃烷基，同時在上述基團中，一或多個C原子可彼此獨立地經F、C₁₋₃烷基或羥基-C₁₋₃烷基單取代或多取代，及/或一或兩個C原子可彼此獨立地經Cl、Br、OH、CF₃或CN單取代，且上述環基可在一或多個C原子處經相同或不同基團R²⁰單取代或多取代，在苯基亦可另外經硝基單取代，及/或一或多個NH基團可經R²¹取代之情況下，其中R²⁰及R²¹係如請求項1中所定義。

3. 如請求項1之化合物，其特徵在於R¹及R²連同其所連接之N原子一起形成選自含義吡啶、吡咯啉、哌啉、氮雜環庚烷、2,5-二氫-1H-吡咯、1,2,3,6-四氫-吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-氮呋、2,3,6,7-四氫-1H-氮呋、哌嗪(其中自由亞胺官能基係經R¹³取代)、哌啉-4-酮、嗎啉、硫代嗎啉、1-側氧基-硫代嗎啉-4-基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基之雜環基；

同時一或多個H原子可經相同或不同基團R¹⁴置換，及/或所指定之雜環基可經一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，以此方式經由以下各物產生在該伸烷基橋與該基團Cy之間的鍵：

- 經由單鍵或雙鍵，
- 經由形成螺環系統之共用C原子，
- 經由兩個形成稠合雙環系統之共用相鄰C及/或N原子或
- 經由三個或三個以上形成橋式環系統之C及/或N原子；

且基團 R^{13} 、 R^{14} 及基團 Cy 係如請求項 1 中所定義。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其特徵在於 X 表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{N}}-$ ，其中一或兩個氫原子可經相同或不同 C_{1-3} 烷基置換，同時兩個烷基可鍵聯在一起以形成 3 至 6 員環烷基，而 R^{N} 係如請求項 1 中所定義。
5. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其特徵在於該基團 Y 表示苯基、吡啶基、嗒咩基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、呋喃基及噻吩基，其所有均可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代，而 R^{20} 係如請求項 1 中所定義。
6. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其特徵在於該基團 Z 表示選自 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 之基團，其中一或多個 H 原子可經 F 原子置換。
7. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其特徵在於該基團 W 表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-$ ，其中一或多個 H 原子可經 F 原子置換，且其中 R^{N} 係如請求項 1 中所定義。
8. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其特徵在於該基團 B

係選自由苯基、吡啶基、嗒咁基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基及噻唑基組成之群，其中該基團B可經相同或不同取代基 R^{20} 單取代或多取代，而 R^{20} 係如請求項1中所定義。

9. 如請求項1至3中任一項之化合物，其特徵在於：

R^{20} 表示鹵素、羥基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基- C_{1-4} 烷基、(C_{1-3} 烷基)-羰基-、二(C_{1-3} 烷基)胺基、胺基羰基、(C_{1-3} 烷基)-羰基胺基、(C_{1-3} 烷基)-磺醯基胺基或 R^{22} - C_{1-3} 烷基，同時在各情況下一或多個C原子可另外經F單取代或多取代，及/或在各情況下一或兩個C原子可另外彼此獨立地經Cl或Br單取代；且

R^{22} 表示 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)-胺基，其中一或多個H原子可經氟置換。

10. 一種如請求項1至9中任一項之化合物的生理學上可接受之鹽。

11. 一種組合物，其含有至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽，視情況連同一或多種生理學上可接受之賦形劑。

12. 一種醫藥組合物，其含有至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

13. 一種至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請

求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一者的用途，其係用於製造用以影響哺乳動物進食行為之藥物。

14. 一種至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一者的用途，其係用於製造用以降低哺乳動物體重及/或預防哺乳動物體重增加之藥物。

15. 一種至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一者的用途，其係用以製備具有MCH受體拮抗活性之醫藥組合物。

16. 一種至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一者的用途，其係用以製備適用於預防及/或治療由MCH引起或另外有原因地與MCH相關之症狀及/或疾病的醫藥組合物。

17. 一種至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一者的用途，其係用以製備適用於預防及/或治療代謝障礙及/或進食障礙，尤其肥胖症、貪食症、神經性貪食症、惡病質、厭食、神經性厭食及過度攝食之醫藥組合物。

18. 一種至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一者的用途，其係用以製備適用於預防及/或治療與肥胖症，尤其糖尿病，特別II型糖尿病，包括糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病之糖尿病併發症；抗胰島素症；病理性葡萄糖耐受；腦出血；心功能不全；心血

管疾病，尤其動脈硬化及高血壓；關節炎及膝關節炎相關之疾病及/或病症的醫藥組合物。

19. 一種至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一者的用途，其係用以製備適用於預防及/或治療高脂質血症、蜂窩組織炎、脂肪積聚、惡性肥大細胞增多症、系統性肥大細胞增多症、情緒障礙、情感障礙、抑鬱症、焦慮、睡眠障礙、生殖障礙、性功能障礙、記憶障礙、癲癇症、各種形式之癡呆及激素障礙之醫藥組合物。

20. 一種至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一者的用途，其係用以製備適用於預防及/或治療諸如尿失禁、尿頻、尿急、夜尿症及遺尿症之排尿障礙的醫藥組合物。

21. 一種至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一者的用途，其係用以製備適用於預防及/或治療依賴性及/或戒斷症狀之醫藥組合物。

22. 一種用於製備如請求項11、12及15至21中任一項之組合物或醫藥組合物的方法，其特徵在於將至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽藉由非化學方法併入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

23. 一種醫藥組合物，其含有：

第一活性物質，其係選自如請求項1至9中任一項之化合物及/或如請求項10之鹽或其生理學上可接受之鹽之一

者，及

第二活性物質，其係選自由用於治療糖尿病之活性物質、用於治療糖尿病性併發症之活性物質、較佳除MCH拮抗劑以外用於治療肥胖症之活性物質、用於治療高血壓之活性物質、用於治療包括動脈硬化之高脂質血症的活性物質、用於治療關節炎之活性物質、用於治療焦慮狀態之活性物質及用於治療抑鬱症之活性物質組成之群，

視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

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：