201925179

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201925179 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：107138004 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 26 日

(51)Int. Cl.： *C07D223/10 (2006.01)* *C07D243/08 (2006.01)*
C07D243/14 (2006.01) *C07D409/12 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/55 (2006.01) *A61K31/551 (2006.01)*
A61K31/5513 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/10/27 歐洲專利局 17382721.3

(71)申請人：西班牙商艾斯提夫製藥公司 (西班牙) ESTEVE PHARMACEUTICALS, S. A. (ES)
西班牙

(72)發明人：歐門沙 羅莎勒斯 卡門 ALMANSA-ROSALES, CARMEN (ES)；庫凡思 寇度貝 菲利克斯 (ES)

(74)代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 181 頁

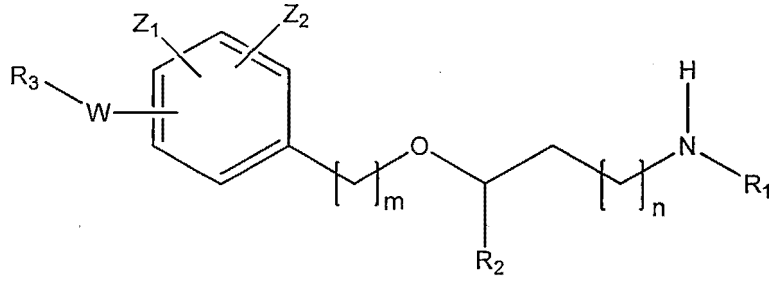
(54)名稱

治療疼痛及疼痛相關病症之新型烷氧基胺基衍生物

NEW ALCOXYAMINO DERIVATIVES FOR TREATING PAIN AND PAIN RELATED CONDITIONS

(57)摘要

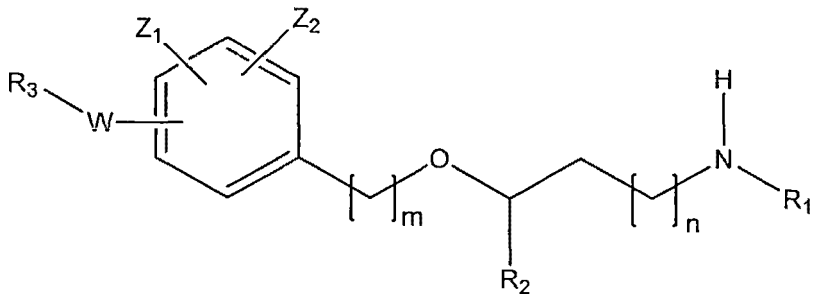
本發明係關於通式(I)之新型化合物，該等化合物表現出對電位閘控鈣通道(VGCC)之 α2δ 次單元的高親合性及活性，或對電位閘控鈣通道(VGCC)之 α2δ 次單元與去甲腎上腺素轉運體(NET)的雙重活性。本發明亦係關於製備該等化合物的方法以及包含它們的組成物，以及它們作為藥物的用途。



(I)

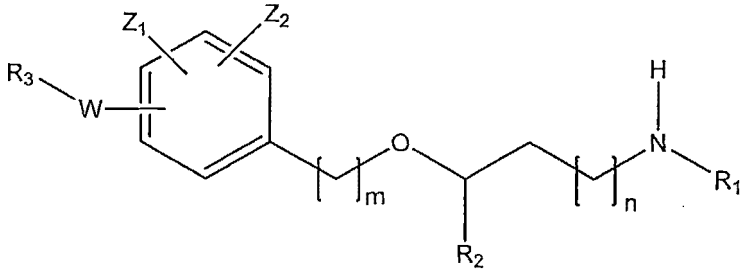
The present invention relates to new compounds of formula (I) that show great affinity and activity towards the subunit α2δ of voltage-gated calcium channels (VGCC), or dual activity towards the subunit α2δ of voltage-gated calcium channels (VGCC) and the noradrenaline transporter (NET). The invention is also related to the process for the preparation of said compounds as well as to compositions comprising them, and to their use as medicaments.

TW 201925179 A



(I)

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】 治療疼痛及疼痛相關病症之新型烷氧基胺基衍生物／NEW ALCOXYAMINO DERIVATIVES FOR TREATING PAIN AND PAIN RELATED CONDITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新型化合物，該等化合物表現出對電位閘控鈣通道（voltage-gated calcium channel；VGCC）之α2δ次單元的高親合性及活性，尤其是電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ-1次單元，或對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元的雙重活性，尤其是電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ-1次單元及去甲腎上腺素轉運體（NET）。本發明亦係關於製備該等化合物的方法以及包含它們的組成物，以及它們作為藥物的用途。

【先前技術】

【0002】 疼痛的適當處理是一項重要的考驗，因為目前可用的治療方法在許多情況下僅提供適度的改善，使許多患者無法緩解（Turk, D.C., Wilson, H.D., Cahana, A.; 2011; Lancet; 377; 2226-2235）。疼痛影響了一大部分人群，估計患病率為 20%，且其發病率，特別是慢性疼痛，隨著人口的老化而提升。此外，疼痛明顯與合併症相關，如憂鬱、焦慮和失眠，從而導致嚴重的生產力損失和社會經濟負擔（Goldberg, D.S., McGee, S.J.; 2011; BMC Public Health; 11; 770）。目前疼痛的治療方法包括非類固醇抗發炎藥物（non-steroidal anti-inflammatory drugs；NSAIDs）、腦內啡促進劑（opioid agonist）、鈣通道阻斷劑（calcium channel blockers）及抗憂鬱劑

（antidepressants），但是它們的安全率遠低於理想狀態。這些藥物的治療效果有限，且特別是在慢性環境下，可能導致一系列的副作用而阻礙藥物的使用。

【0003】 電位閘控鈣通道（VGCC）是體內許多關鍵功能所必需的。不同亞型的電位閘控鈣通道(VGCC)已於先前研究中被提及(Zamponi et al.; Pharmacol. Rev.; 2015; 67; 821-870）。該電位閘控鈣通道（VGCC）係由不同次單元，即α1（$Ca_v\alpha1$）、β（$Ca_v\beta$）、α2δ（$Ca_v\alpha2\delta$）及γ（$Ca_v\gamma$）的交互作用而組成。α1 次單元係通道複合物的關鍵多孔形成單元，負責鈣離子的傳導及產生鈣離子流入。α2δ、β及γ次單元屬於輔助型次單元，然而它們對於通道的調控非常重要，可提升細胞膜中α1 次單元的表現，以及透過調控自身功能可產生功能多樣性之不同種類的細胞。基於其生理及藥理特性，電位閘控鈣通道（VGCC）可細分成低電位激活 T-型（$Ca_v3.1$、$Ca_v3.2$ 及 $Ca_v3.3$）以及高電位激活 L-型（$Ca_v1.1$ 至 $Ca_v1.4$）、N-型（$Ca_v2.2$）、P/Q-型（$Ca_v2.1$）及 R-型（$Ca_v2.3$），取決於形成 $Ca_v\alpha$次單元的通道。所有這五類亞型通道係存在於中樞及周邊神經系統中。透過活化該些電位閘控鈣通道（VGCC）對細胞內鈣離子的調控具有以下必要之作用：（1）神經傳遞物質的釋放、（2）細胞膜的去極化及過極化、（3）酵素的活化及去活化以及（4）基因的調控（Perret and Luo; Neurotherapeutics; 2009; 6; 679-692; Zamponi et al., 2015; Neumaier et al.; Prog. Neurobiol.; 2015; 129; 1-36）。大量的數據已清楚顯示電位閘控鈣通道（VGCC）涉及多種疾病狀態的調解，包括疼痛的處理，因此，藉由與該不同亞型之鈣通道及不同次單元作用的藥物因而被開發。目前的治療藥劑包括靶向 L-型 $Ca_v1.2$ 鈣通道的藥物，特

別是 1,4-二氫吡啶，廣泛用於高血壓的治療。T-型（Ca_v3）通道係甲乙琥珀亞胺（ethosuximide）的標靶，廣泛用於失神性癲癇。辛抗寧（Ziconotide）是一種 N-型（$Ca_v2.2$）鈣通道的肽阻斷劑，已被核准用於治療頑固性疼痛。

【0004】 Ca_v1 及 Ca_v2 次家族含有一輔助α2δ次單元，該次單元係加巴噴丁類（gabapentinoid）藥物於治療某些癲癇和慢性神經性疼痛的治療標靶（Perret and Luo, 2009; Vink and Alewood; British J. Pharmacol.; 2012; 167; 970-989）。迄今為止，已知有四種α2δ次單元，每種都由一個獨特的基因編碼，且都具有剪接變異體（splice variants）。每個α2δ蛋白係由單一傳訊 RNA 編碼，且經由後轉譯切割後，再藉由雙硫鍵連接。由四種基因編碼的α2δ次單元現在已被複製。α2δ-1 最初是從骨骼肌中複製出來，具有相當普遍的分布。α2δ-2 及α2δ-3 次單元隨後從腦中複製出來。最近發現的次單元，α2δ-4 在很大程度上是非神經元的。人類α2δ-4 蛋白序列與α2δ-1、α2δ-2 及α2δ-3 次單元分別具有 30、32 及 61%一致性。所有α2δ次單元的基因結構皆相似。所有α2δ次單元皆可表現多種剪接變異體（Davies et al.; Trends Pharmacol. Sci.; 2007; 28; 220-228; Dolphin, A.C.; Nat. Rev. Neurosci.; 2012; 13; 542-555; Dolphin, A.C.; Biochim. Biophys. Acta; 2013; 1828; 1541-1549）。

【0005】 Ca_vα2δ-1 次單元可能於神經性疼痛的發生中扮演重要的角色（Perret and Luo, 2009; Vink and Alewood, 2012）。生化數據顯示，當神經受損後，在脊髓背角（spinal dorsal horn）及背根神經節（dorsal root ganglia，DRG）中有一顯著 Ca_vα2δ-1（而非 Ca_vα2δ-2）次單元的上調現象，此與神經性疼痛的發生有關。此外，阻斷損傷誘導之背根神經節（DRG）Ca_vα2δ-1 次單元的軸突傳送至中樞突觸前終端（central presynaptic terminals）可減輕

神經損傷動物的觸覺異常性疼痛，認為增加的背根神經節（DRG）$Ca_v\alpha2\delta$-1 次單元可能導致神經觸感疼痛。

【0006】 加巴噴丁（gabapentin）會與 $Ca_v\alpha2\delta$-1 次單元（及 $Ca_v\alpha2\delta$-2，但不包括 $Ca_v\alpha2\delta$-3 及 $Ca_v\alpha2\delta$-4 次單元）的結合位結合，於病人及動物模型中具有抗異常性疼痛／痛覺過敏的特性。由於損傷誘導之 $Ca_v\alpha2\delta$-1 的表現與神經性疼痛及其發生與維持有關，且已知許多鈣通道係有助於脊髓突觸的神經傳遞和背根神經節（DRG）神經元的興奮性，損傷誘導之 $Ca_v\alpha2\delta$-1 次單元的上調可藉由改變背根神經節（DRG）神經元及其中樞終端（central terminals）之次族群中電位閘控鈣通道（VGCC）的特性及／或分布，導致神經性疼痛的發生與維持，因而可調節脊髓背角（spinal dorsal horn）中的興奮性及／或突觸的神經可塑性。鞘內反義寡核苷酸抗 $Ca_v\alpha2\delta$-1 次單元可阻斷損傷誘導之 $Ca_v\alpha2\delta$-1 次單元的上調、及防止異常性疼痛的發生並延遲已形成之異常性疼痛的發作。

【0007】 如上述，電位閘控鈣通道（VGCC）的α2δ次單元形成加巴噴丁（gabapentin）及普瑞巴林（pregabalin）的結合位，前述兩種藥物為抑制型神經傳遞物質γ-胺基丁酸（GABA）的結構衍生物，但它們不與γ-胺基丁酸 A 型（GABAA）、γ-胺基丁酸 B 型（GABAB）或苯二氮呯（benzodiazepine）之受體結合，或不改變動物大腦製劑中 GABA 的調控。加巴噴丁（gabapentin）及普瑞巴林（pregabalin）與 $Ca_v\alpha2\delta$-1 次單元的結合會引起多種神經傳遞物質之鈣依賴性釋放的減少，而產生神經性疼痛之處理的功效及耐受性。加巴噴丁類（gabapentinoids）也可藉由抑制突觸新

生（synaptogenesis）降低興奮性（Perret and Luo, 2009; Vink and Alewood, 2012, Zamponi et al., 2015）。

【0008】 因此，本發明係關於化合物，該等化合物表現出對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元的抑制效果，較佳對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ-1 次單元的抑制效果。

【0009】 又已知，去甲腎上腺素（noradrenaline，NA），又稱作正腎上腺素（norepinephrine），在人的大腦與身體中作為激素及神經傳遞物質。去甲腎上腺素在生物體中可產生多種作用，且調節多種功能。去甲腎上腺素的作用係由兩種不同超級家族受體，α-型及β-型的腎上腺受體所調節。它們進一步細分成可在調節動物行為和認知方面具有特定作用的亞組。在整個哺乳動物大腦中釋放神經傳遞物質去甲腎上腺素對於在許多行為中調節注意力，喚醒和認知是很重要的（Mason,S.T.; Prog. Neurobiol.; 1981; 16; 263-303）。

【0010】 去甲腎上腺素轉運體（NET；SLC6A2）係主要表現於周邊及中樞神經系統的單胺轉運體。去甲腎上腺素轉運體（NET）主要從突觸間隙將去甲腎上腺素（NA）回收至突觸前神經元，也可回收血清素及多巴胺。去甲腎上腺素轉運體（NET）是藥物的治療標靶，可用於治療多種情緒及行為障礙，例如憂鬱、焦慮、及注意力缺陷／多動障礙（attention-deficit/hyperactivity disorder，ADHD）。許多這類的藥物可抑制去甲腎上腺素（NA）經由去甲腎上腺素轉運體（NET）吸收至突觸前細胞。因此，這些藥物提高去甲腎上腺素（NA）與突觸後受體結合的有效性而調控腎上腺素的神經傳遞。去甲腎上腺素轉運體（NET）的抑制劑可具有專

一性。舉例言之，注意力缺陷／多動障礙（ADHD）之藥物，阿托莫西汀（atomoxetine）是去甲腎上腺素再吸收抑制劑（NA reuptake inhibitor，NRI），該藥物對去甲腎上腺素轉運體（NET）具有高度的選擇性。瑞波西汀（reboxetine）為新抗憂鬱藥物類的第一個去甲腎上腺素再吸收抑制劑（NRI）（Kasper et al.; Expert Opin. Pharmacother.; 2000; 1; 771-782）。部分去甲腎上腺素轉運體（NET）的抑制劑也可與多個標靶結合，增加其功效以及潛在的患者人口。

【0011】 內生性、下行的去甲腎上腺纖維可對調節疼痛信號之傳遞的脊髓傳入神經網路施加鎮痛控制（Ossipov et al.; J. Clin. Invest.; 2010; 120; 3779-3787）。與去甲腎上腺素相關之疼痛處理的多個層面的變化，尤其是在神經性疼痛的狀態，已被公開（Ossipov et a., 2010; Wang et al.; J. Pain; 2013; 14; 845-853）。許多研究指出，脊髓α2-腎上腺受體的活化具有強烈的抗疼痛效果。脊髓可尼丁（clonidine）可阻斷健康人體中熱疼痛及辣椒素（capsaicin）誘導的疼痛（Ossipov et a., 2010）。去甲腎上腺素再吸收抑制劑（NRI），尤其是三環類抗憂鬱劑、阿米替林（amitriptyline）及去甲替林（nortriptyline）已被用於慢性疼痛的治療達數十年。一旦去甲腎上腺素（NA）從突觸前神經元釋放，通常具有短暫效果，即會被快速的運回神經末梢。當阻斷去甲腎上腺素（NA）再吸收回突觸前神經元，更多的神經傳遞物質可維持較長一段時間因而可與突觸前及突觸後α2-腎上腺受體（AR）產生交互作用。三環類抗憂鬱劑及其他去甲腎上腺素再吸收抑制劑（NRI）可藉由提高脊髓去甲腎上腺素（NA）的有效性而增強腦內啡類（opioids）的抗疼痛效果。在動物體及人體中，α2A-AR 對於脊髓腎上腺的止痛作用以

及腦內啡類（opioids）與大多數促進劑組合的協同作用是必須的（Chabot-Doré et al.; Neuropharmacology; 2015; 99; 285-300）。研究顯示，神經性疼痛之大鼠模型中脊髓去甲腎上腺素轉運體（NET）的上調會伴隨著血清素轉運體的下調（Fairbanks et al.; Pharmacol. Ther.; 2009; 123; 224-238）。去甲腎上腺素再吸收的抑制劑例如尼索西汀（nisoxetine）、去甲替林（nortriptyline）及馬普替林（maprotiline）以及去甲腎上腺素與血清素再吸收的雙重抑制劑例如丙咪嗪（imipramine）及米那普崙（milnacipran）在強直性疼痛的福馬林模型中可產生有效的抗疼痛作用。雙重吸收的抑制劑，萬拉法辛（venlafaxine）可抑制由坐骨神經之慢性收縮性損傷所引起的神經性疼痛。在脊髓神經接合模型中，阿米替林（amitriptyline），非選擇性之血清素與去甲腎上腺素的再吸收阻斷劑、去甲腎上腺素再吸收的選定抑制劑，去甲丙咪嗪（desipramine）、以及選擇性之血清素與去甲腎上腺素的再吸收抑制劑，米那普崙（milnacipran）與度洛西汀（duloxetine），可降低疼痛敏感性，然而選擇性血清素再吸收抑制劑，氟西汀（fluoxetine），是無效的（Mochizucki,D.; Psychopharmacol.; 2004; Supplm. 1; S15-S19; Hartrick,C.T.; Expert Opin. Investig. Drugs; 2012; 21; 1827-1834）。一些非選擇性研究試劑對於去甲腎上腺素機制之多種作用機制之間的加成或甚至協同相互作用的潛力正在開發（Hartrick, 2012）。

【0012】 多重藥理學（Polypharmacology）係指一藥物與多個標靶而非單一標靶具有顯著親合力的現象。多重藥理學於治療上的效果可以是正面（即，有效治療）及／或負面（即，副作用）的。正面及／或負面的效果可能是由於與相同或不同標靶之子集合（subsets）的結合所造成，與部分

標靶結合卻不具任何作用。多組分藥物或多標靶藥物可透過抵抗生物補償以克服與高劑量單一藥物相關的毒性和其他副作用，使各種化合物的劑量減少或獲取特定環境下的多標靶機制。由於多標靶機制需要其標靶對於協同作用的有效性，因此可以預期，相較於單一藥劑的活性，協同作用會發生於較窄範圍之具有藥物標靶之不同表現的細胞表型中。事實上，研究結果已顯示，相較於單一藥劑的活性，協同藥物組合通常對特定細胞環境更具專一性，這種選擇性可透過藥物標靶之不同表現在具有治療性但無毒性作用相關的細胞類型中來實現（Lehar et al.; Nat. Biotechnol.; 2009; 27; 659-666）。

【0013】 在慢性疼痛（一種多因素疾病）的情況下，多標靶藥物可能產生多個標靶的協同藥理干預作用和驅動疼痛的信息路徑。由於多標靶（或多組分藥物）方法實際上使用了生物複雜性（biological complexity），因此多標靶（或多組分藥物）方法是治療多因素疾病例如疼痛最有希望的方法之一（Gilron et al.; Lancet Neurol.; 2013; 12(11); 1084-1095）。事實上，已有研究提及了數種化合物（包括止痛劑）的正面協同交互作用（Schröder et al; J. Pharmacol. Exp. Ther.; 2011; 337; 312-320; Zhang et al.; Cell Death Dis.; 2014; 5; e1138; Gilron et al., 2013）。

【0014】 有鑑於藥物動力學、新陳代謝及生物有效性中的顯著差異，藥物組合（多組分藥物）的重新配製具有挑戰性。通常分別投予兩種藥物為安全的，並不能因此而認定兩種藥物的結合也具有安全性。除了藥物間可能的有害作用之外，若藥理學理論指出在表型上的影響可能源自於擊中多個標靶，那麼這種組合的表型擾動可能是有效或有害的。兩種藥物策略

的主要挑戰是法規中規定各別藥物為一單獨試劑或為一組合時皆須具備安全性（Hopkins,A.L.; Nat. Chem. Biol.; 2008; 4; 682-690）。

【0015】 對於多標靶治療的替代策略是設計一具有選擇性多重藥理學的單一化合物（多標靶藥物）。許多經批准的藥物係作用於多個標靶。就公平的藥物動力學及生物分布的方面來說，投予一單一化合物可能優於一藥物組合。實際上，由於組合治療的組分之間不相容的藥物動力學，藥物暴露的最低濃度可能產生低劑量的機會之窗，其中下降的選擇壓力會導致抗藥性。在藥物登記方面，作用於多標靶之單一化合物的核准面臨的法規限制顯著低於新藥組合的核准（Hopkins, 2008）。

【0016】 因此，於一較佳的實施態樣中，本發明的化合物對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元具有親合性，較佳對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ-1 次單元具有親合性，此外，對於去甲腎上腺素轉運體（NET）也具有抑制效果，因此，可有效治療慢性疼痛。

【0017】 去甲腎上腺素轉運體（NET）與α2δ-1 次單元抑制作用之間具有兩個重要潛在的交互作用：（1）止痛的協同作用，因此可降低特殊副作用的風險；以及（2）疼痛相關之情感合併症（例如焦慮及／或類似憂鬱行為）的抑制（Nicolson et al.; Harv. Rev. Psychiatry; 2009; 17; 407-420）。

（1） 臨床前研究已顯示，加巴噴丁類（gabapentinoids）可透過下行去甲腎上腺素系統之棘突上的活化，減緩疼痛相關的行為（Tanabe et al.; J. Neuroosci. Res.; 2008; Hayashida, K.; Eur. J. Pharmacol.; 2008; 598; 21-26）。因此，透過抑制去甲腎上腺素轉運體（NET）可以增強由去甲腎上腺素（NA）誘導之脊髓 α2-腎上腺素受體的活化

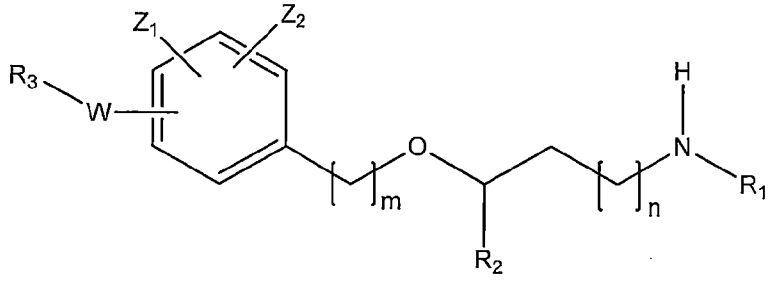
所調節的α2δ-1 相關止痛作用。一些來自神經性疼痛之臨床前模型之組合研究的證據係存在。於大鼠中，口服投予度洛西汀（duloxetine）與加巴噴丁（gabapentin）可降低由神經損傷所誘導的過敏反應（Hayashida; 2008）。加巴噴丁（gabapentin）與去甲替林（nortriptyline）藥物的組合對於患有口面疼痛及周邊神經受損模型的小鼠具有協同性（Miranda, H.F. et al.; J. Orofac. Pain; 2013; 27; 361-366; Pharmacology; 2015; 95; 59-64）。

（2） 去甲腎上腺素轉運體（NET）與α2δ-1 次單元的藥物調控已被證實可分別產生抗憂鬱和抗焦慮效果（Frampton,J.E.; CNS Drugs; 2014; 28; 835-854; Hajós,M. et al.; CNS Drug Rev.; 2004; 10; 23-44）。因此，可抑制電位閘控鈣通道（VGCC）之去甲腎上腺素轉運體（NET）與α2δ-1 次單元的雙重藥物可能也可藉由直接作用於身體疼痛和可能的情緒變化來穩定與疼痛相關的情緒障礙。

【發明內容】

【0018】 本發明係關於對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元具有高度親合性的新型化合物，尤其是α2δ-1次單元，且在一較佳實施態樣中，該等新型化合物對去甲腎上腺素轉運體（NET）也具有抑制效果，因此，產生一雙重作用，用於治療疼痛及疼痛相關的疾病。

【0019】 本發明之主要目的係關於一種通式（I）之化合物，



（I）

其中：

R_1係為支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基；

R_2係為6員芳基，視需要被鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基或羥基取代；或者為具有至少一個選自N、O及S的雜原子的5員或6員雜芳基；

n及m係獨立地為0或1；

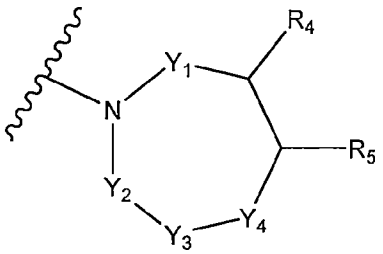
Z_1及Z_2係獨立地選自氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；鹵素原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；C_{3-6}環烷基；C_{1-6}-鹵代烷基；以及C_{1-6}-鹵代烷氧基；

-W-R_3係處於間位或對位；

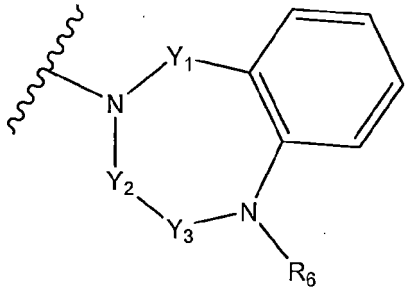
W係為-$(CH_2)_p$-；-C(O)-；或一鍵結；

p為1或2；

R_3表示以下部分其中之一：



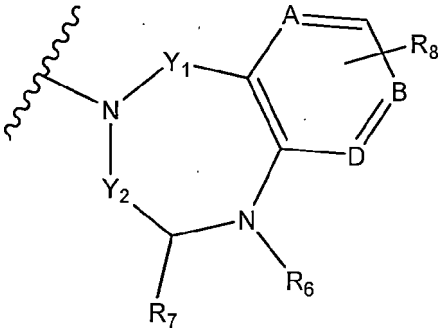
;



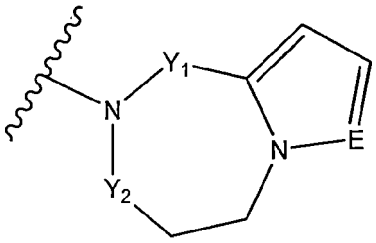
;

(IA)

(IB)



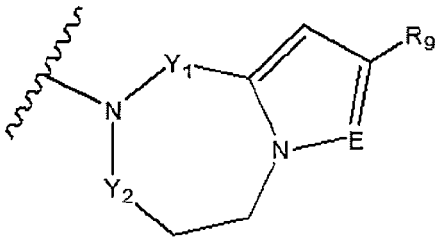
;



(IC)

(ID)

或者



(IE)

其中

Y_1及Y_2係獨立地為-CH_2-或-C(O)-；

Y_3係為-CHR_7-或-C(O)-；

Y_4係為-CH-或-N-R_6；

R_4及R_5係獨立地為氫原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基或-$(CH_2)_q$-NRR'基，其

中q係為0或1且R及R'係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈C_{1-6}-烷基；

A、B及D其中之一或二者表示-N-而其他係為-CH-；

E表示-N-或-CH-；

R_6係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基；或-C(O)-CH_2-$NR_{6a}R_{6b}$基，其中R_{6a}及R_{6b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；

R_7係為氫原子；

或者另一選擇為，R_6與R_7可形成5員或6員雜環烷基；

R_8係為氫原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；鹵素原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；羥基；C_{1-6}-鹵代烷基；或-$NR_{8a}R_{8b}$基，其中R_{8a}及R_{8b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；

R_9係為支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；或支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；

或其醫藥上可接受的鹽、異構體、前藥或溶劑合物。

【0020】 本發明之一目的關於製備通式（I）之化合物的不同方法。

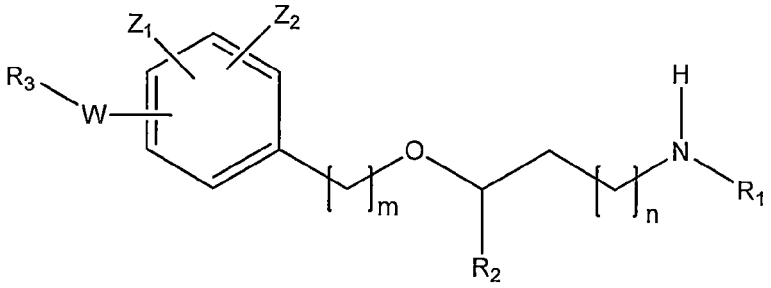
【0021】 本發明之另一目的係關於該等通式（I）之化合物於治療及／或預防由α2δ-1次單元介導的障礙，更佳係用於治療及／或預防由電位閘控鈣通道（VGCC）及／或去甲腎上腺素轉運體（NET）之α2δ-1次單元介導的障礙。本發明之化合物尤其可用於治療疼痛，特別是神經性疼痛、及疼痛相關或疼痛導致的病症。

【0022】 本發明之又一目的關於醫藥組成物，其包含一或多種通式（I）之化合物及至少一醫藥上可接受之賦形劑。根據本發明之醫藥組成物可以採用任何給藥途徑投予，可以是口服或腸胃外給藥，例如肺部、鼻腔、直腸及／或靜脈內給藥。因此，根據本發明之製劑可適用於局部或全身之

應用，特別是用於皮膚、皮下、肌肉內、關節內、腹腔內、肺部、口腔、舌下、鼻腔、經皮、陰道、口服或腸胃外之應用。

【實施方式】

【0023】 首先，本發明係關於通式（I）之化合物，



（I）

其中：

R_1係為支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基；

R_2係為6員芳基，視需要被鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基或羥基取代；或者為具有至少一個選自N、O及S的雜原子的5員或6員雜芳基；

n及m係獨立地為0或1；

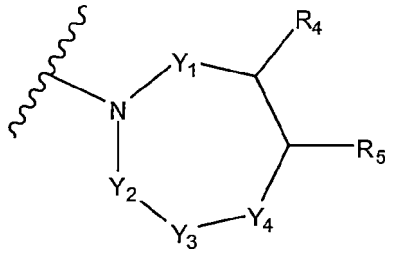
Z_1及Z_2係獨立地選自氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；鹵素原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；C_{3-6}環烷基；C_{1-6}-鹵代烷基；以及C_{1-6}-鹵代烷氧基；

-W-R_3係處於間位或對位；

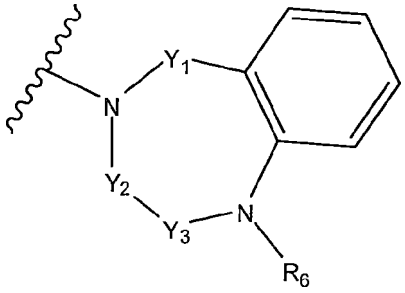
W係為-$(CH_2)_p$-；-C(O)-；或一鍵結；

p為1或2；

R_3表示以下部分其中之一：



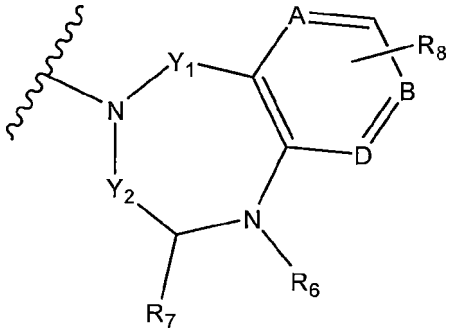
;

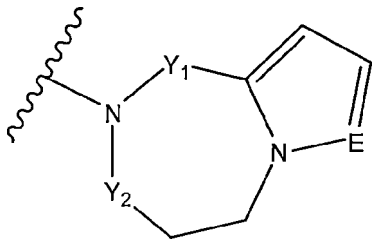


;

(IA)

(IB)

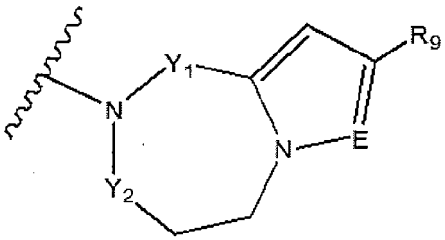




(IC)

(ID)

或者



(IE)

其中

Y_1及Y_2係獨立地為-CH_2-或-C(O)-；

Y_3係為-CHR_7-或-C(O)-；

Y_4係為-CH-或-N-R_6；

R_4及R_5係獨立地為氫原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基或-$(CH_2)_q$-NRR'基，其

中q係為0或1且R及R'係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈C_{1-6}-烷基；

A、B及D其中之一或二者表示-N-而其他係為-CH-；

E表示-N-或-CH-；

R_6係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基；或-C(O)-CH_2-$NR_{6a}R_{6b}$基，其中R_{6a}及R_{6b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；

R_7係為氫原子；

或者另一選擇為，R_6與R_7可形成5員或6員雜環烷基；

R_8係為氫原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；鹵素原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；羥基；C_{1-6}-鹵代烷基；或-$NR_{8a}R_{8b}$基，其中R_{8a}及R_{8b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；

R_9係為支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；或支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；

或其醫藥上可接受的鹽、異構體、前藥或溶劑合物。

【0024】 除非另有說明，本發明之化合物還意味著包括同位素標記的形式，即，差別僅在於存在一或多個富含同位素原子的不同化合物。舉例言之，除了用氘或氚取代至少一個氫原子，或用富含^{13}C-或^{14}C-的碳取代至少一個碳，或用富含^{15}N-的氮取代至少一個氮之外，具有本發明之結構的化合物皆在本發明之範圍內。

【0025】 該等通式（I）之化合物或其鹽類或溶劑合物較佳係一醫藥上可接受的或實質上純粹的形式。醫藥上可接受之形式的意義尤其是指具有醫藥上可接受的純度水平，不包括常規醫藥添加劑，例如稀釋劑及載劑，且不包括在正常劑量水平下被認為有毒的物質。藥物的純度水平較佳為超過50%，更佳為超過70%，最佳為超過90%。在本發明之一較佳實施態樣中，

通式（I）之化合物或其鹽類、溶劑合物或前藥之純度水平為超過95%。

【0026】 本文提及的任何化合物旨在表示該特定化合物以及某些變異體或形式。尤其是本文提及的任何化合物可具有不對稱中心，因而可以不同的鏡像異構體或非鏡像異構體的形式存在。因此，本文提及的任何已知化合物旨在表示一外消旋物，一或多種鏡像異構體形式，一或多種非鏡像異構體形式及前述混合物中的任何一種。同樣地，關於雙鍵的立體異構或幾何異構也是可能的，因此，在一些情況下，分子可以（E）-異構體或（Z）-異構體（即，反式及順式異構體）存在。如果分子含有數個雙鍵，則各雙鍵將具有其自身的立體異構性，可以與分子之其他雙鍵的立體異構性相同或不同。此外，本文提及的化合物可以構型異構體存在。所有立體異構體，包括本文提及之化合物的鏡像異構體、非鏡像異構體、幾何異構體與構型異構體、及其混合物，皆被認為包含在本發明的範圍內。

【0027】 此外，本文提及的任何化合物可以互變異構體存在。具體而言，所謂「互變異構體（tautomer）」係指化合物的兩種或多種結構異構體中的一種，其平衡存在，且易於從一種異構形式轉化為另一種異構形式。常見的互變異構對有胺-亞胺、醯胺-亞胺酸、酮-烯醇、內醯胺-內醯亞胺等。

【0028】 本發明中提及的「鹵素（halogen）」或「鹵基（halo）」係指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）。當「鹵基（halo）」與其他取代基組合時，例如「C_{1-6}鹵代烷基」或「C_{1-6}鹵代烷氧基」，表示該烷基或烷氧基可分別含有至少一個鹵素原子。

【0029】 「離去基（leaving hroup）」係指在異解鍵（heterolytic bond）斷裂中保留該鍵結之電子對的基團。合適的離去基為本領域所熟知，包括

Cl、Br、I及-O-SO_2R^{14}，其中R^{14}為F、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-鹵代烷基、或為視需要被取代的苯基。較佳地，該離去基為Cl、Br、I、甲苯磺酸酯（tosylate）、甲磺酸酯（mesylate）、三氟甲磺酸酯（triflate）、全氟丁基磺酸酯（nonaflate）及氟化磺酸酯（fluorosulphonate）。

【0030】 本發明中提及的「C_{1-6}烷基」係指飽和脂肪族基團。它們可以為直鏈（無支鏈）或支鏈以及視需要被取代。C_{1-6}烷基於本發明中代表有1、2、3、4、5或6個碳原子的烷基。根據本發明之烷基較佳包含，但不限於，甲基、乙基、丙基、正丙基、異丙基、丁基、正丁基、三級丁基、異丁基、二級丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基或1-甲基戊基。本發明之烷基更佳為C_{1-4}烷基，例如甲基、乙基、丙基、正丙基、異丙基、丁基、正丁基、三級丁基、異丁基、二級丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基或1,1-二甲基乙基。如本發明所定義的烷基可視需要地分別被選自鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基、三鹵代烷基、羥基或胺基例如-$NR_{4a}R_{4b}$基的取代基單取代或多取代。

【0031】 本發明中提及的「C_{1-6}烷氧基」應理解為如上定義的烷基透過氧鍵結至分子之其餘部分。烷氧基的例子包括，但不限於，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或三級丁氧基。

【0032】 本發明中提及的「C_{3-6}-環烷基」應理解為係指具有3至6個碳原子的飽和及不飽和（非芳香族）環狀烴，其可視需要地為未取代、單取代或多取代。環烷基的例子較佳包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊

基或環已基。如本發明所定義的環烷基可視需要地分別被選自鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基、三鹵代烷基或羥基的取代基單取代或多取代。

【0033】 本發明中提及的「雜環烷基」應理解為係指通常為飽和及不飽和（非芳香族）之具有5員或6員的環狀烴，其可視需要地為未取代、單取代或多取代，且在其結構中具有至少一個選自N、O及S的雜原子。雜環烷基的例子較佳包括，但不限於，吡咯啉（pyrroline）、吡咯啶（pyrrolidine）、吡唑啉（pyrazoline）、氮丙啶（aziridine）、氮雜環丁烷（azetidine）、四氫吡咯（tetrahydropyrrole）、環氧乙烷（oxirane）、環氧丙烷（oxetane）、二環氧丙烷（dioxetane）、四氫吡喃（tetrahydropyrane）、四氫呋喃（tetrahydrofurane）、二噁烷（dioxane）、二氧戊環（dioxolane）、噁唑烷（oxazolidine）、哌啶（piperidine）、哌嗪（piperazine）、嗎福啉（morpholine）、氮雜環庚烷（azepane）或二氮雜環庚烷（diazepane）。如本發明所定義的雜環烷基可視需要地分別被選自鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基、三鹵代烷基及羥基的取代基單取代或多取代。更佳地，於本發明中的雜環烷基為視需要之至少單取代的5員或6員環狀系統。

【0034】 本發明中提及的「芳基」應理解為係指具有至少一個芳香環但沒有雜原子的環系統，即使僅在一個環中。該些芳基可視需要地分別被選自鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基及羥基的取代基單取代或多取代。芳基的例子較佳包括，但不限於，苯基、萘基、丙二烯合茀基（fluoranthenyl）、茀基、四

氫化萘基、二氫茚基或蒽基，若非另外定義，其可視需要地被單取代或多取代。更佳地，於本發明中的芳基為視需要之至少單取代的6員環狀系統。

【0035】 本發明中提及的「雜芳基」應理解為係指具有至少一個芳香環，並可視需要地含有一或多個選自N、O及S之雜原子的雜環環狀系統，且可視需要地分別被選自鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基、三鹵代烷基及羥基的取代基單取代或多取代。雜芳基的例子較佳包括，但不限於，呋喃（furan）、苯并呋喃（benzofuran）、吡咯（pyrrole）、吡啶（pyridine）、嘧啶（pyrimidine）、噠嗪（pyridazine）、吡嗪（pyrazine）、噻吩（thiophene）、喹啉（quinoline）、異喹啉（isoquinoline）、呔井（phthalazine）、三唑（triazole）、吡唑（pyrazole）、異噁唑（isoxazole）、吲哚（indole）、苯并三唑（benzotriazole）、苯并二氧戊環（benzodioxolane）、苯并二噁烷（benzodioxane）、苯并咪唑（benzimidazole）、咔唑（carbazole）或喹唑啉（quinazoline）。更佳地，於本發明中的雜芳基為視需要之至少單取代的5員或6員環狀系統。

【0036】 本發明中提及的「雜環系統」係包含任何飽和、不飽和或芳香族碳環環狀系統，其可視需要地被至少一單取代且含有至少一個雜原子作為環成員。較佳地，這些雜環基的雜原子係N、S或O。較佳地，根據本發明之雜環基的取代基係F、Cl、Br、I、NH_2、SH、OH、SO_2、CF_3、羧基、醯胺基、氰基、胺基甲醯基、硝基、苯基、苄基、$-SO_2NH_2$、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基及／或支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基。

【0037】 根據本發明所提及的「環狀系統」係指由至少一個連接原子之環組成的系統，但也包括二或多個連接原子之環以「接合」連接的系統，

表示各個環共用一個（如螺旋結構），二個或多個接合環之成員的原子。該「環狀系統」因而被定義為包含飽和、不飽和或芳香族碳環環狀系統，其可視需要地含有至少一個雜原子作為環成員，且視需要地被至少一單取代並可與其他碳環環狀系統例如芳基、雜芳基、環烷基等結合。

【0038】 本文中提及的「縮合的（condensed）」、「環狀的（annulated）」或「稠合的（annelated）」亦係本領域具有通常知識者用於表示該類的結合。

【0039】 本文中提及的「鹽」應理解為係指根據本發明之任何形式的活性化合物，其中其呈現離子形式或帶電荷，並且與相對離子（陽離子或陰離子）偶聯或在溶液中。此也可理解為活性化合物與其他分子和離子的複合物，特別是透過離子交互作用構成的複合物。該定義尤其包括生理學上可接受的鹽，該用語應理解為等同於「藥理學上可接受的鹽」。

【0040】 本發明中提及的「醫藥上可接受的鹽」係指任何鹽類（通常係指其無毒性，尤其是因為相對離子）當以適當的方式用於治療，特別是用於人類及／或哺乳動物時，具有生理上的耐受性。該些生理學上可接受的鹽可經由與陽離子或鹼形成，且在本發明中，特別是當用於人類及／或哺乳動物時，應理解為由至少一種根據本發明使用之化合物所形成的鹽—通常是酸（去質子化的）—例如陰離子與至少一種生理學上耐受的陽離子，較佳為無機的所組成。較佳為含有鹼及鹼土金屬的鹽，以及該些經由與銨離子形成（NH_4^+）的鹽。較佳地，該鹽類係經由與（單或雙）鈉、（單或雙）鉀、鎂或鈣所形成。該等生理學上可接受的鹽亦可經由與陰離子或酸所形成，於本發明中，特別是當用於人類及／或哺乳動物時，可理解為由至少一種根據本發明使用之化合物—通常是例如在氮中質子化的—如陽離子和

至少一種生理學上可耐受的陰離子所形成的鹽。於本發明中，特別是當用於人及／或哺乳動物時，該定義具體係包括由生理學上耐受的酸形成的鹽，即，特定活性化合物與生理學上耐受的有機或無機酸形成的鹽。這類鹽的例子係可與以下所形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、杏仁酸、反丁烯二酸、乳酸或檸檬酸。

【0041】 本文中提及的「溶劑合物」可理解為係指根據本發明之任何形式的活性化合物，其中該化合物係透過非共價鍵與另一分子（極可能是極性溶劑）結合，尤其包括水合物及醇化物，例如甲醇化物。

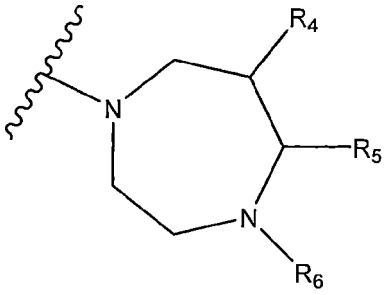
【0042】 本文中提及的「前藥」以其最廣泛的含義使用，並且包括該些在體內可轉化為本發明之化合物的衍生物。該些衍生物為本領域具有通常知識者所熟知的，並且根據存在於分子中的官能基，可包括，但不限於本發明之化合物的以下衍生物：酯類、胺基酸酯類、磷酸酯類、金屬鹽磺酸酯類、胺甲酸酯類或醯胺類。製備特定作用化合物之前藥的熟知方法的例子係本領域具有通常知識者所知，此可參見例如：Krogsgaard-Larsen等人之文獻，「Textbook of Drug design and Discovery」，Taylor & Francis (April 2002)。

【0043】 任何可作為通式（I）之化合物的前藥的化合物皆在本發明之範圍內。特別有利的前藥是當將這些化合物投予至患者時，可提高本發明之化合物的生物有效性（例如，透過口服給藥使化合物更容易被吸收至血液中），或相較於原藥（parent species），可增加原構化合物（parent compound）運送至生物腔室（例如，腦或淋巴系統）。

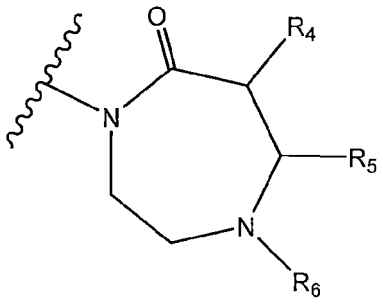
【0044】 在本發明之一具體且較佳之實施態樣中，R_2係為苯基，視需

要被鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基或羥基取代；或者係為視需要被取代的噻吩基。更佳地，該苯基係為未取代的或經鹵素原子取代，較佳為F，且該噻吩基係為未取代的。

【0045】 在本發明之另一具體且較佳之實施態樣中，R_3係選自下列：

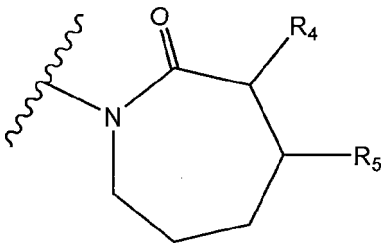


；

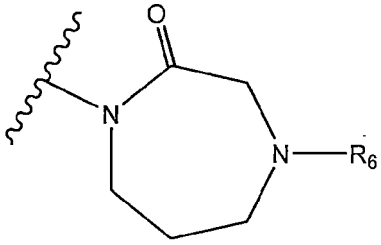


：

(IA_1)　　(IA_2)

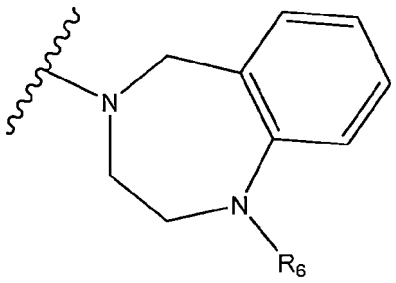


；

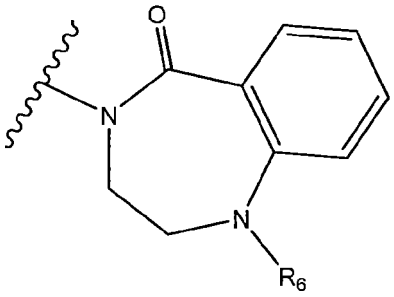


；

(IA_3)　　(IA_4)



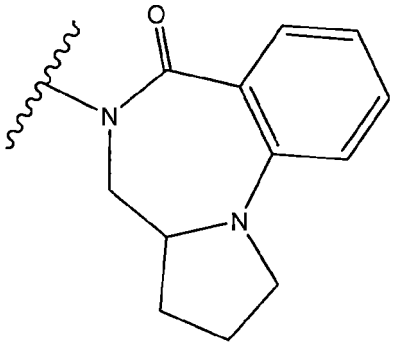
;



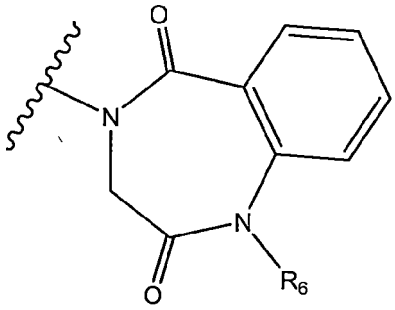
;

(IB_1)

(IB_2)



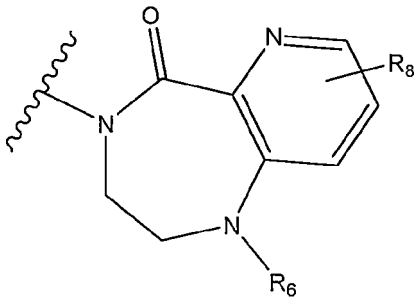
;



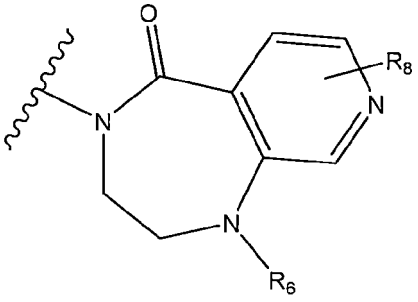
;

(IB_3)

(IB_4)



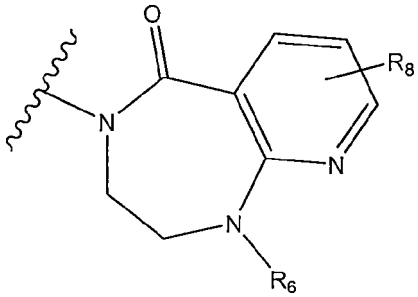
;



;

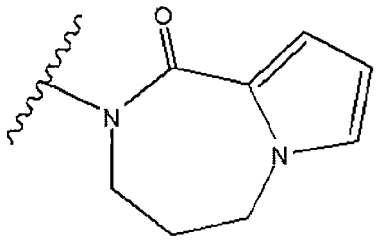
(IC_1)

(IC_2)



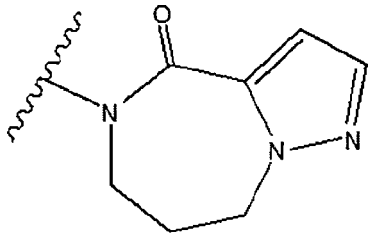
;

(IC_3)



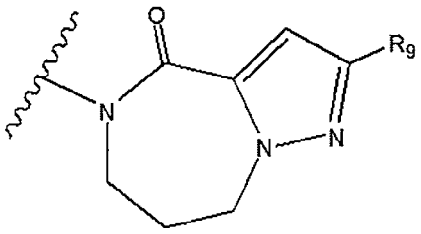
(ID$_1$)

;



(ID$_2$)

及

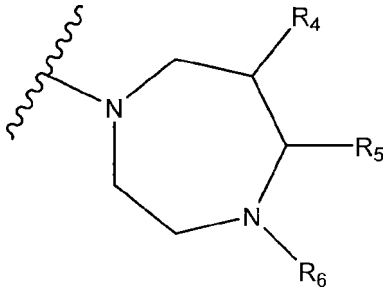


(IE$_1$)

;

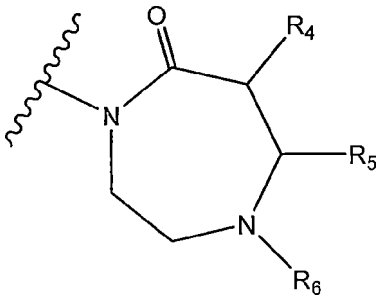
其中R_4、R_5、R_6、R_8及R_9係如上述所定義。

【0046】 在本發明之另一具體且較佳之實施態樣中，R_3係選自下列：



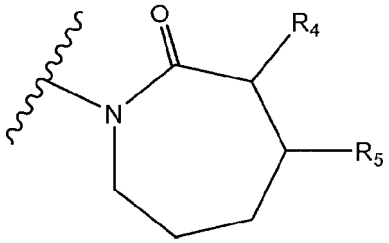
(IA$_1$)

;



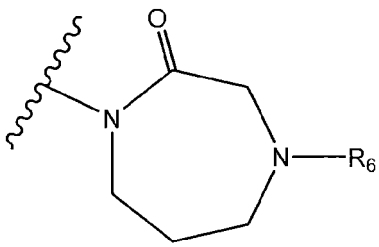
(IA$_2$)

:



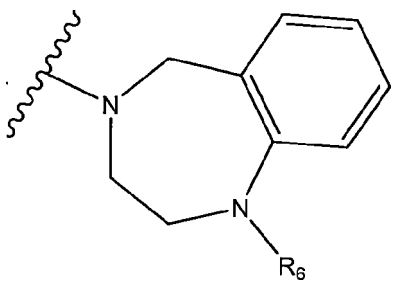
(IA$_3$)

;

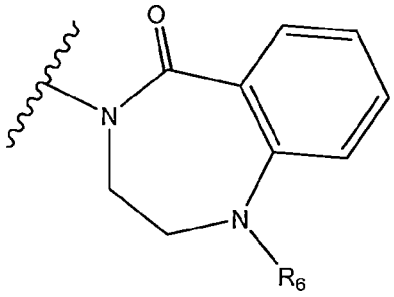


(IA$_4$)

;



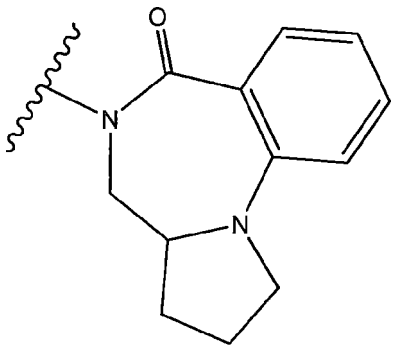
;



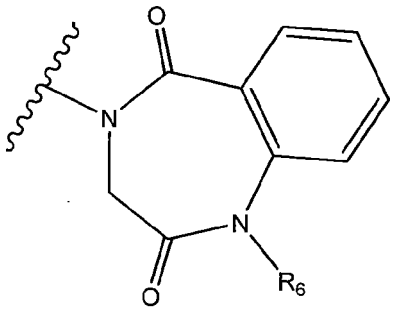
;

(IB$_1$)

(IB$_2$)



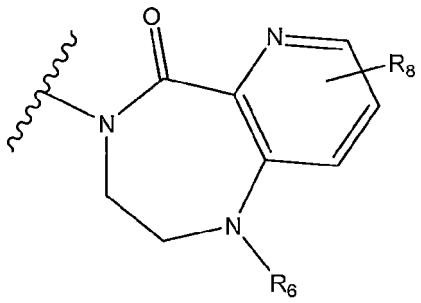
;



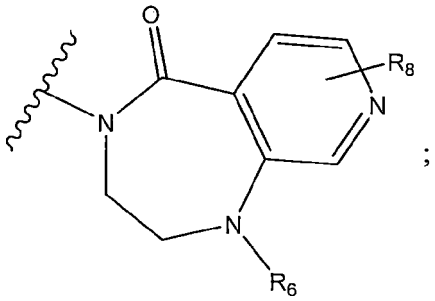
;

(IB$_3$)

(IB$_4$)



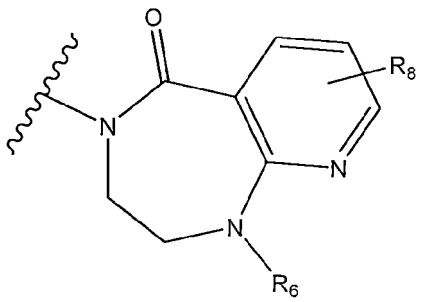
;



;

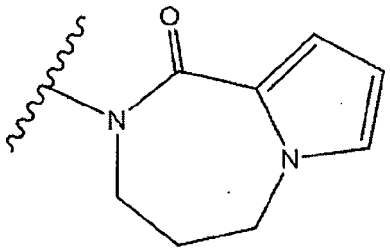
(IC$_1$)

(IC$_2$)

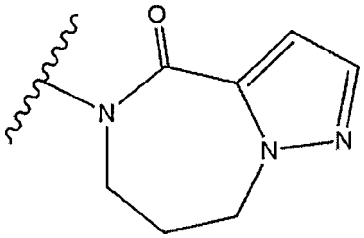


;

(IC$_3$)



(ID$_1$)　及



(ID$_2$)　；

其中R_4、R_5、R_6及R_8係如上述所定義。

【0047】　在本發明之一具體實施態樣中，Z_1及Z_2係獨立地選自氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；C_{3-6}-環烷基；以及鹵素原子。在本發明之一較佳實施態樣中，Z_1及Z_2係獨立地為氫原子、F、環丙基或甲基。在本發明之另一具體實施態樣中，Z_1及Z_2係獨立地選自氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；以及鹵素原子。在本發明之一較佳實施態樣中，Z_1及Z_2係獨立地為氫原子、F或甲基。在本發明之一更佳實施態樣中，Z_1及Z_2係為氫原子。

【0048】　在本發明之另一具體實施態樣中，其中R_4及R_5係獨立地為氫原子或-$(CH_2)_q$-NRR'基，其中q係為0或1且R及R'係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳乙基。在本發明之一較佳實施態樣中，R_4及R_5係獨立地為氫原子或-$(CH_2)_q$-NRR'基，其中q係為1且R及R'係獨立地為氫原子或乙基。在本發明之一較佳實施態樣中，R_4及R_5皆係為氫原子或其中一個為氫原子，另一個為-$(CH_2)_q$-NRR'基，其中q係為1，R係為氫原子，且R'係為乙基。

【0049】　在又另一具體實施態樣中，其中R_6係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基，較佳甲基、乙基或異丙基；或-C(O)-CH_2-$NR_{6a}R_{6b}$基，其中R_{6a}及R_{6b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳乙基；且R_7係

為氫原子。在本發明之一較佳實施態樣中，R_6係為甲基、乙基、異丙基或-C(O)-CH_2-$NR_{6a}R_{6b}$基，其中R_{6a}係為氫原子且R_{6b}係為乙基；以及R_7係為氫原子。

【0050】 在本發明之再一具體實施態樣中，R_6及R_7可形成吡咯啶環。

【0051】 在本發明之另一具體實施態樣中，預期R_8係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基；鹵素原子，較佳F；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基，較佳甲氧基；羥基；C_{1-6}鹵代烷基，較佳三氟甲基；或-$NR_{8a}R_{8b}$基，其中R_{8a}及R_{8b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基或乙基。在本發明之又一具體實施態樣中，預期R_8係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基；鹵素原子，較佳F；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基，較佳甲氧基；C_{1-6}鹵代烷基，較佳三氟甲基；或-$NR_{8a}R_{8b}$基，其中R_{8a}及R_{8b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基或乙基。在本發明之一較佳實施態樣中，R_8係為氫原子、甲基、F、甲氧基、三氟甲基或-$NR_{8a}R_{8b}$基，其中R_{8a}及R_{8b}係獨立地為氫原子、甲基或乙基。在本發明之一較佳實施態樣中，R_8係為氫原子。

【0052】 在本發明之另一具體實施態樣中，預期R_9係為甲基或甲氧基。

【0053】 本發明之一具體較佳實施態樣係以通式(I)之化合物表示，其中：

R_1係為支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基；

R_2係為苯基，視需要被鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基或羥基取代；或者為未取代

的噻吩基；

n及m係獨立地為0或1；

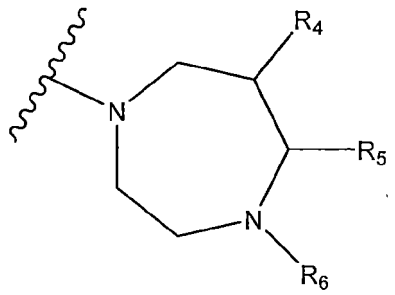
Z_1及Z_2係獨立地選自氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基；C_{3-6}環烷基，較佳環丙基；以及鹵素原子，較佳F；

-W-R_3係處於間位或對位；

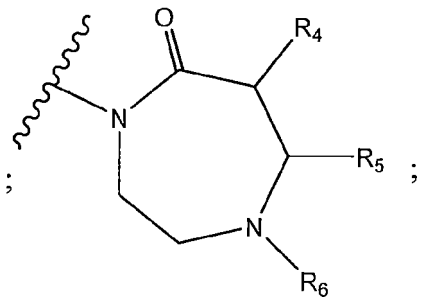
W係為-$(CH_2)_p$-；-C(O)-；或一鍵結；

p為1或2；

R_3表示以下部分其中之一：

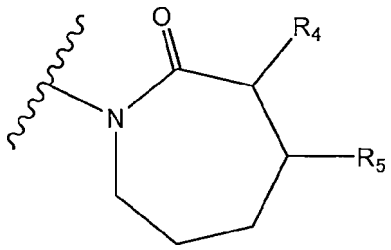


；

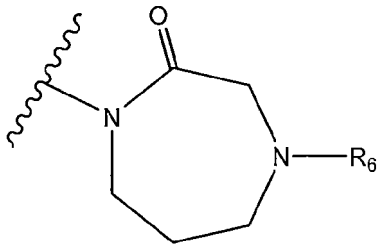


；

(IA_1)　　(IA_2)

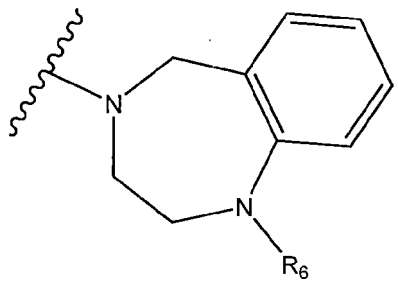


；

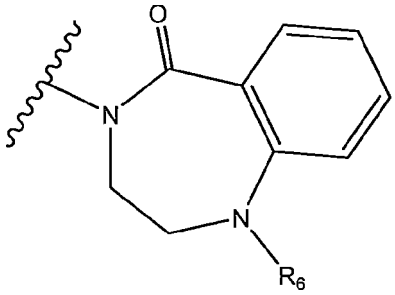


；

(IA_3)　　(IA_4)



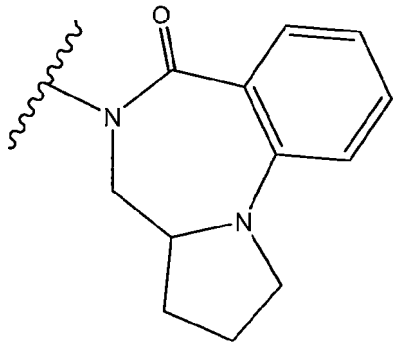
;



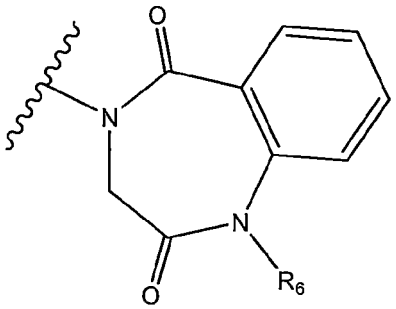
;

(IB_1)

(IB_2)



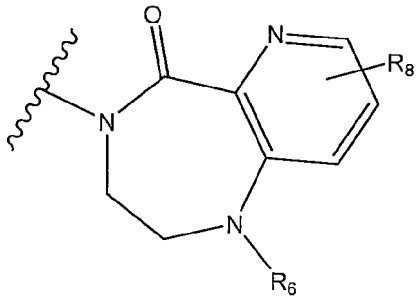
;



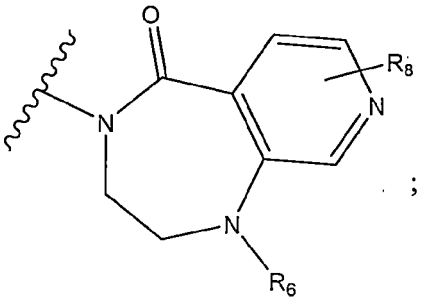
;

(IB_3)

(IB_4)



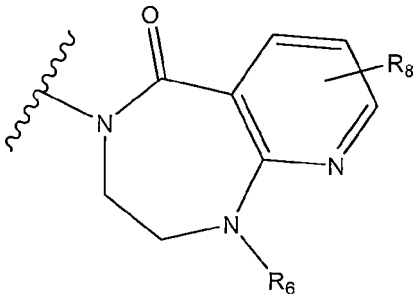
;



;

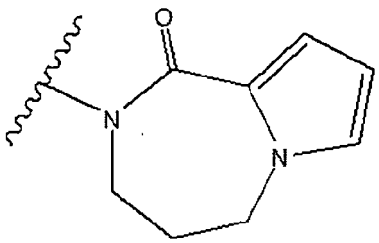
(IC_1)

(IC_2)

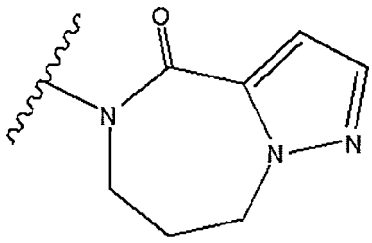


;

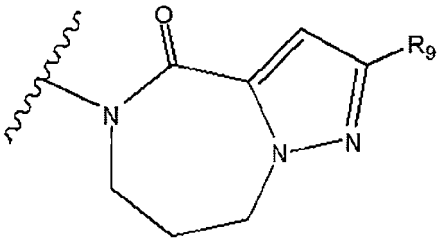
(IC_3)



(ID$_1$)



(ID$_2$)



(IE$_1$)

及 ；

R_4及R_5係獨立地為氫原子或-$(CH_2)_q$-NRR'基，其中q係為0或1且R及R'係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈C_{1-6}-烷基，較佳乙基；

R_6係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基，較佳甲基、乙基或異丙基；或-C(O)-CH_2-$NR_{6a}R_{6b}$基，其中R_{6a}及R_{6b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳乙基；

R_7係為氫原子；

或者另一選擇為，R_6及R_7可形成吡咯啶環；

R_8係為氫原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基；鹵素原子，較佳F；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基，較佳甲氧基；羥基；C_{1-6}-鹵代烷基，較佳三氟甲基；或-$NR_{8a}R_{8b}$基，其中R_{8a}及R_{8b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基或乙基；

R_9係為甲基或甲氧基；

或其醫藥上可接受的鹽、異構體、前藥或溶劑合物。

【0054】 本發明之另一具體較佳實施態樣係以通式（I）之化合物表示，其中：

R_1係為支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基；

R_2係為苯基，視需要被鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基或羥基取代；或者為未取代的噻吩基；

n及m係獨立地為0或1；

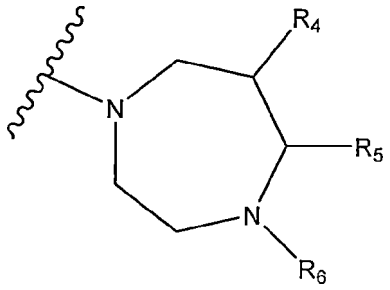
Z_1及Z_2係獨立地選自氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基；以及鹵素原子，較佳F；

-W-R_3係處於間位或對位；

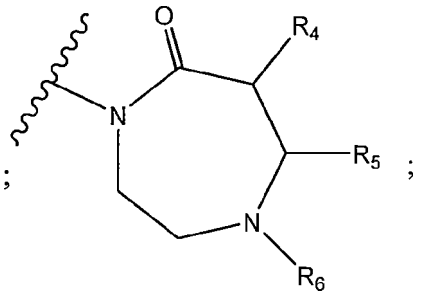
W係為-$(CH_2)_p$-；-C(O)-；或一鍵結；

p為1或2；

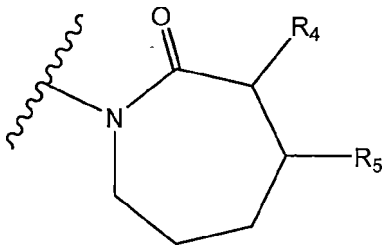
R_3表示以下部分其中之一：



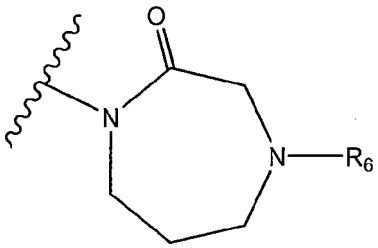
(IA$_1$) ;



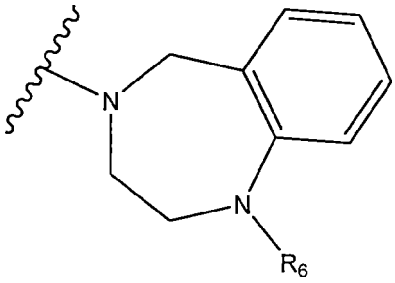
(IA$_2$) ;



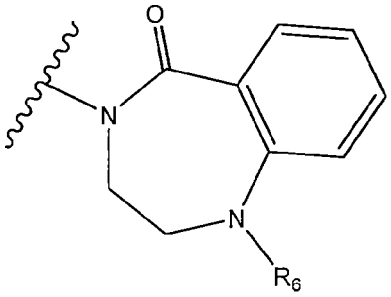
(IA$_3$) ;



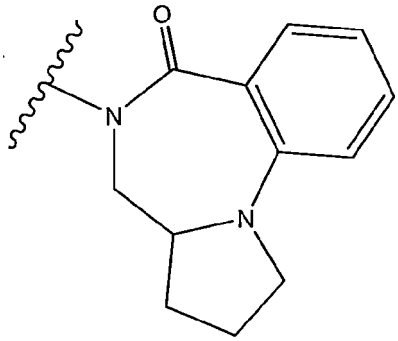
(IA$_4$) ;



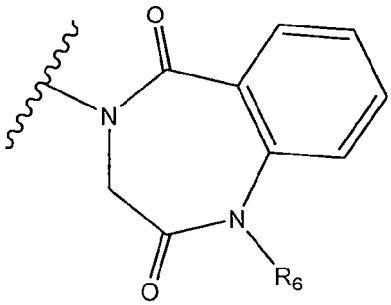
(IB$_1$) ;



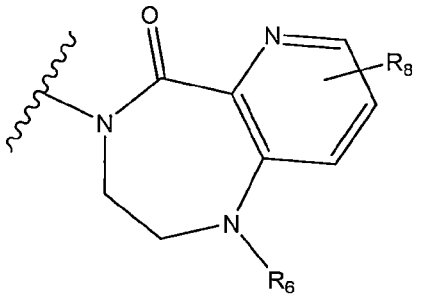
(IB$_2$) ;



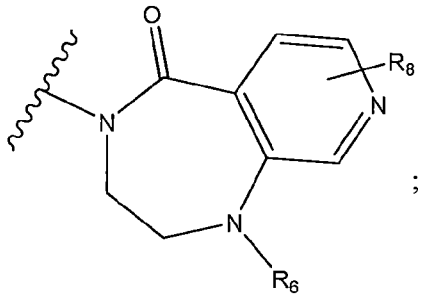
(IB$_3$) ;



(IB$_4$) ;

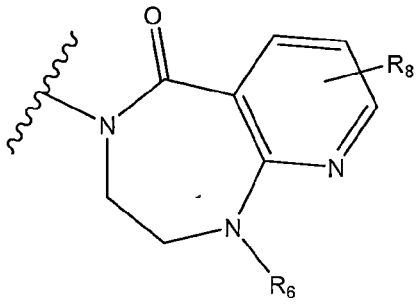


;



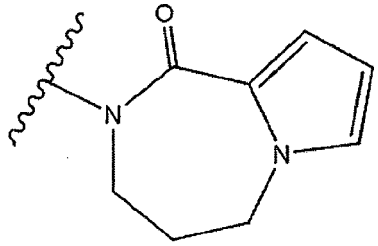
;

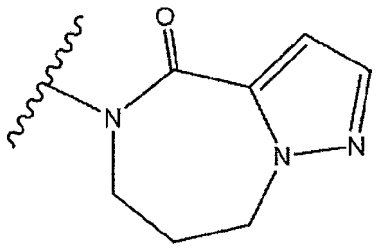
(IC$_1$)　　(IC$_2$)



;

(IC$_3$)





(ID$_1$)　　或　　(ID$_2$)　　;

R_4及R_5係獨立地為氫原子或-$(CH_2)_q$-NRR'基，其中q係為0或1且R及R'係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈C_{1-6}-烷基，較佳乙基；

R_6係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基，較佳甲基、乙基或異丙基；或-C(O)-CH_2-$NR_{6a}R_{6b}$基，其中R_{6a}及R_{6b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳乙基；

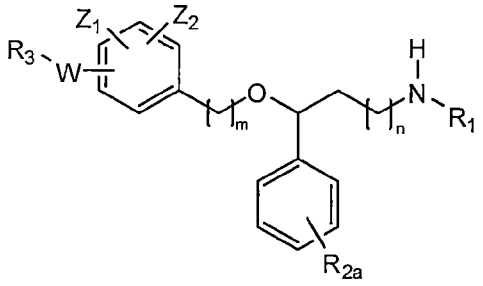
R_7係為氫原子；

或者另一選擇為，R_6及R_7可形成吡咯啶環；

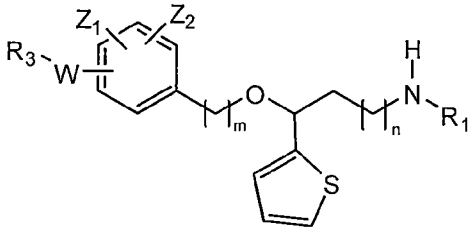
R_8係為氫原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基；鹵素原子，較佳F；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基，較佳甲氧基；C_{1-6}-鹵代烷基，較佳三氟甲基；或-$NR_{8a}R_{8b}$基，其中R_{8a}及R_{8b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基或乙基；

或其醫藥上可接受的鹽、異構體、前藥或溶劑合物。

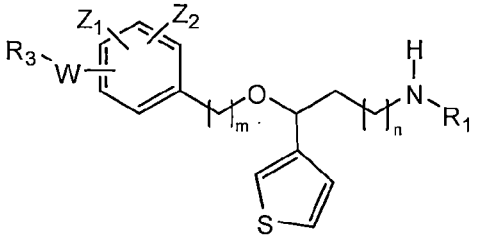
【0055】 本發明之另一具體較佳實施態樣係以具有下列子式（I_{1a}）、（I_{1b}）、（I_{1c}）、（I_{2a1}）、（I_{2a2}）、（I_{2a3}）、（I_{2a4}）、（I_{2b1}）、（I_{2b2}）、（I_{2b3}）、（I_{2b4}）、（I_{2c1}）、（I_{2c2}）、（I_{2c3}）、（I_{2d1}）、（I_{2d2}）、（I_{2d3}）、（I_{3a}）、（I_{3b}）或（I_{3c}）的通式（I）之化合物表示：



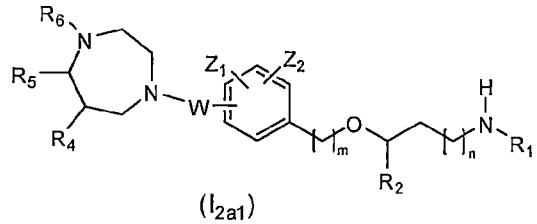
(I_{1a})



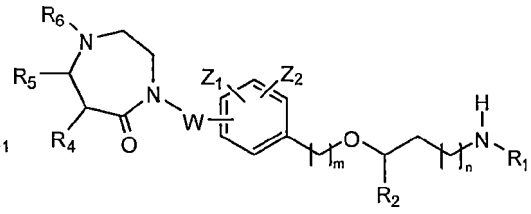
(I_{1b})



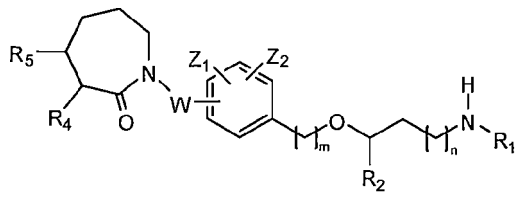
(I_{1c})



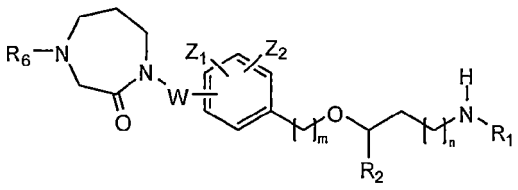
(I_{2a1})



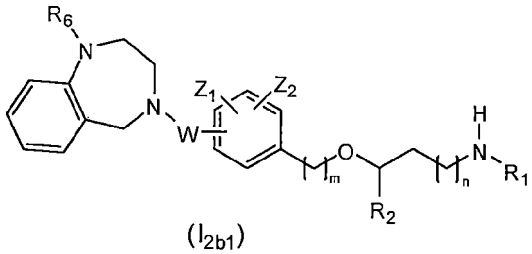
(I_{2a2})



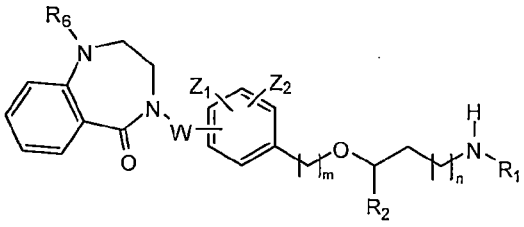
(I_{2a3})



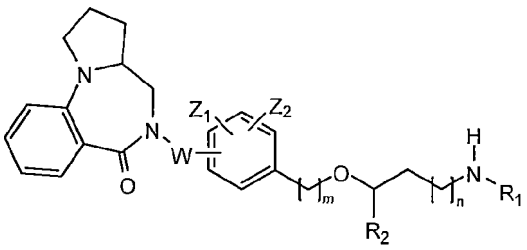
(I_{2a4})



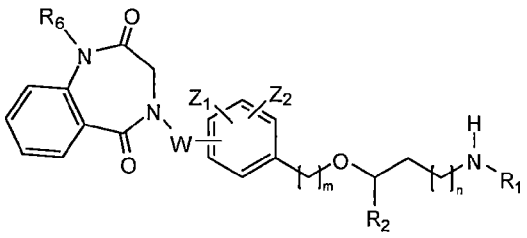
(I_{2b1})



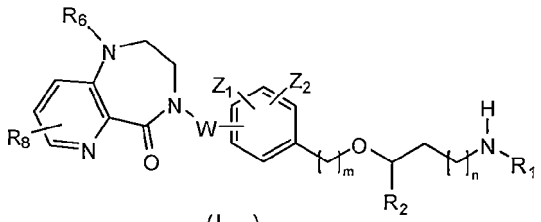
(I_{2b2})



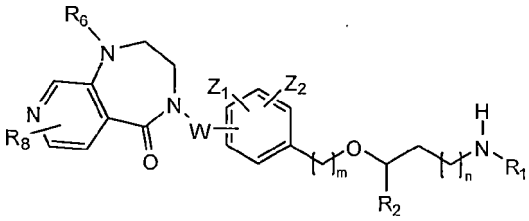
(I_{2b3})



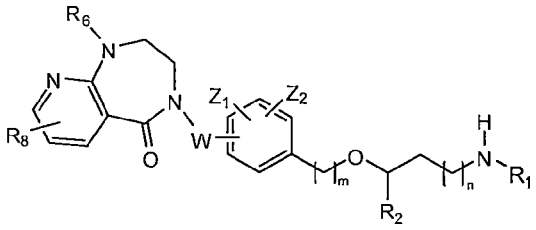
(I_{2b4})



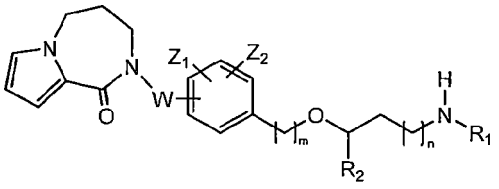
(I_{2c1})



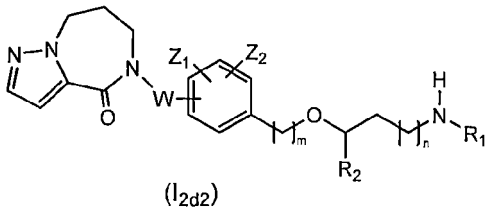
(I_{2c2})



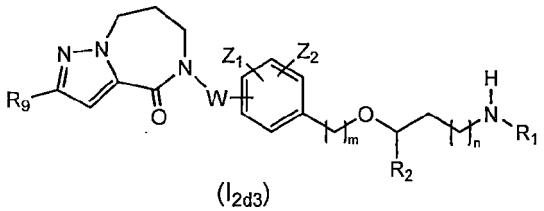
(I_{2c3})



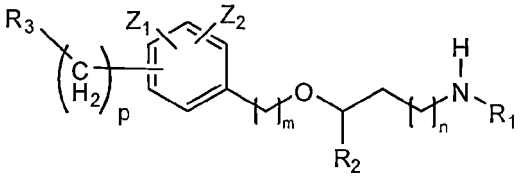
(I_{2d1})



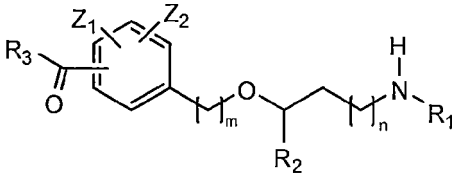
(I_{2d2})



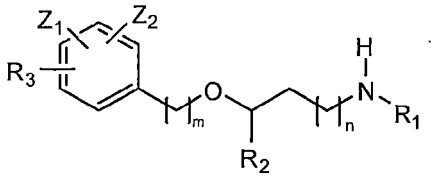
(I_{2d3})



(I_{3a})



(I_{3b})



(I_{3c})

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_8、R_9、W、Z_1、Z_2、n及m係如上述所定義，且R_{2a}係為氫原子；鹵素原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；C_{1-6}-鹵代烷氧基或C_{1-6}-鹵代烷基，更佳為氫原子或鹵素原子，尤其為F；

或其醫藥上可接受的鹽、異構體、前藥或溶劑合物。

【0056】 本發明之另一具體較佳實施態樣係以具有如上述子式（I_{1a}）、（I_{1b}）、（I_{1c}）、（I_{2a1}）、（I_{2a2}）、（I_{2a3}）、（I_{2a4}）、（I_{2b1}）、（I_{2b2}）、（I_{2b3}）、（I_{2b4}）、（I_{2c1}）、（I_{2c2}）、（I_{2c3}）、（I_{2d1}）、（I_{2d2}）、（I_{3a}）、（I_{3b}）或（I_{3c}）的通式（I）之化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_8、W、Z_1、Z_2、n及m係如上述

所定義，且R_{2a}係為氫原子；鹵素原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；C_{1-6}-鹵代烷氧基或C_{1-6}-鹵代烷基，更佳為氫原子或鹵素原子，尤其為F；

或其醫藥上可接受的鹽、異構體、前藥或溶劑合物。

【0057】 如上述子式（I）、（I_{1a}）、（I_{1b}）、（I_{1c}）、（I_{2a1}）、（I_{2a2}）、（I_{2a3}）、（I_{2a4}）、（I_{2b1}）、（I_{2b2}）、（I_{2b3}）、（I_{2b4}）、（I_{2c1}）、（I_{2c2}）、（I_{2c3}）、（I_{2d1}）、（I_{2d2}）、（I_{2d3}）、（I_{3a}）、（I_{3b}）或（I_{3c}）的本發明之化合物可包括取決於掌性中心（chiral centers）存在的鏡像異構體或取決於雙鍵存在的異構體（例如Z、E）。單一異構體、鏡像異構體或非鏡像異構體以及其混合物皆在本發明之範圍內。

【0058】 在所有通式（I）之化合物中，下列化合物較佳係可對電位閘控鈣通道（VGCC）的α2δ-1次單元表現強烈的抑制作用：

[1] N-甲基-3-(3-((1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呼-4-基)甲基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[2] (4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)甲酮；

[3] (4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)甲酮；

[4] (1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呼-4-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)甲酮；

[5] N-甲基-3-(3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-苯基丙-1-胺；

[6] N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[7] N-甲基-3-((3-(1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呼-4-基)苄基)

氧)-3-苯基丙-1-胺；

[8] N-甲基-3-(3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[9] N-甲基-3-(3-(1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呯-4-基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[10] N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[11] 2-(乙基胺基)-1-(4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)乙-1-酮；

[12] (S)-N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[13] (R)-N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[14] (R)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[15] (S)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[16] 1-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[17] 1-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[18] (R)-3-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[19] (S)-3-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜

環庚烷-2-酮；

[20] (R)-3-((乙基胺基)甲基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[21] (S)-3-((乙基胺基)甲基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[22] (R)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[23] (S)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[24] (S)-6-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[25] (R)-6-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[26] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[27] 8-氟-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[28] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[29] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[30] (S)-5-(3-(((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氫

-6H-苯並[f]吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呼-6-酮；

[31] (S)-5-(3-(((R)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氫-6H-苯並[f]吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呼-6-酮；

[32] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮,

[33] 1-(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[34] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[35] 1-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[36] 4-甲基-1-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-2-酮；

[37] 4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[38] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[39] 4-(3-((1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[40] 4-(3-((1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[41] (R)-4-(3-((1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[42] (S)-4-(3-((1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[43] 4-(3-((3-(乙基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-

苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[44] 4-(3-((3-((2-氟乙基)胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[45] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[46] 1-甲基-4-(4-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[47] (R)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[48] 1,8-二甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[49] (S)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[50] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[51] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-3,4-二氫-1H-苯並[e][1,4]二氮呼-2,5-二酮；

[52] 4-甲基-1-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-2-酮；

[53] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[54] (S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯

基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[55] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[56] (R)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[57] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[58] 1-乙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[59] 4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[60] 1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[61] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[62] (R)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[63] (R)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[64] (R)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[65] (S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[66] (S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[67] (R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[68] 1-(乙基甘胺醯基)-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[69] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[70] 8-(二甲基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[71] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[72] 1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[73] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[74] 8-氟-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[75] 1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[76] (R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[77] (S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[78] 1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[79] (R)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[80] (S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[81] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[82] (S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[83] (S)-8-胺基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[84] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[85] 1-甲基-4-(4-((2-(甲基胺基)-1-苯基乙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[86] (R)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[87] (S)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[88] 1-甲基-4-(4-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[89] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[90] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[91] (S)-1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[92] (S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[93] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[94] (S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[95] (S)-8-(二甲基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[96] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[97] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[98] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[99] 1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[100] 1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[101] 1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[102] N-甲基-3-(4-((4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[103] (S)-8-胺基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[104] (S)-5-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[105] (S)-2-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-2,3,4,5-四氫-1H-吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呯-1-酮；

[106] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[107] (S)-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[108] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[109] 1-甲基-4-(4-((2-(甲基胺基)-1-苯基乙氧基)甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[110] 1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[111] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[112] 1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[113] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[114] (S)-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[115] 4-(4-(1-(4-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[116] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[117] 4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[118a] (R)-4-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[118b] (S)-4-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[119] 4-(2-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[120] (S)-4-(3-氟-5-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[121] 4-(3-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[122] 4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[123] 4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[124] (S)-2-甲基-5-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[125] (S)-7-氟-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[126] (S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[127] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)-2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[128] (S)-4-(2-環丙基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[129] 4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[130] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)-2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[131] 8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[132] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[133] (S)-4-(2-環丙基-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[134] (S)-2-甲氧基-5-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[135] (R)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[136] (S)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[137] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[138] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[139] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[140] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[141] (S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[142] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[143] (S)-7-氟-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[144] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[145] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[146] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-9-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[147] (R)-8-(乙基胺基)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[148] (S)-8-(乙基胺基)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[149] (S)-4-(2-氯-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[150] (R)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

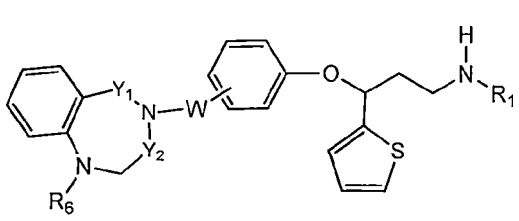
[151] (S)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[152] (S)-4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮，以及

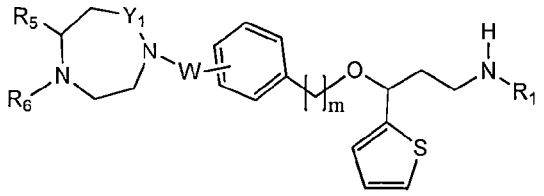
[153] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

或其醫藥上可接受的鹽、前藥或溶劑合物。

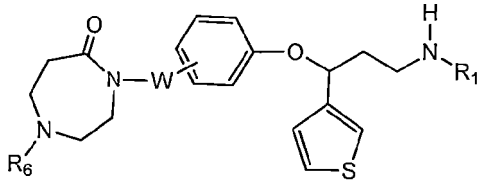
【0059】 在通式（I）之化合物中，一些化合物的亞組也表現出對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ-1次單元與去甲腎上腺素轉運體（NET）的雙重親合性。這些具有雙重親合性的化合物係為本發明之較佳實施態樣，且係以下列通式（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）或（Im）中的其中之一表示：



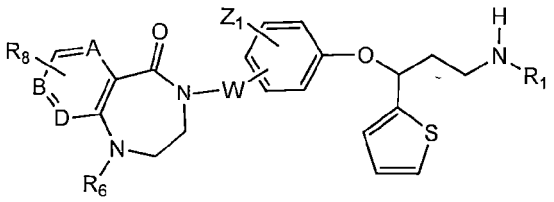
(Ic)



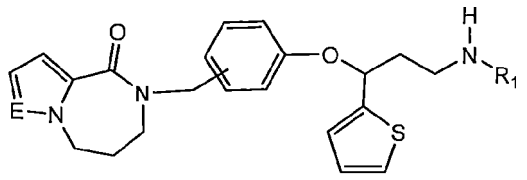
(Id)



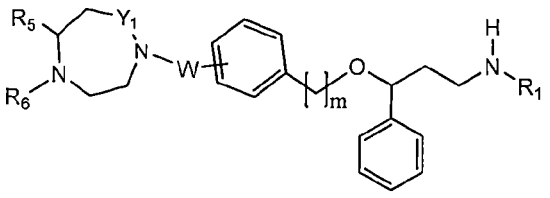
(Ie)



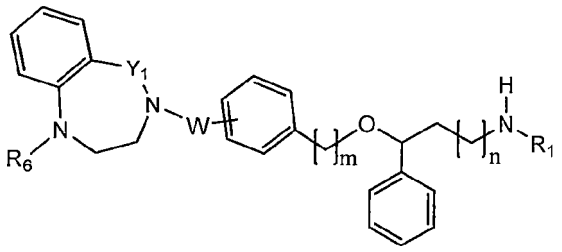
(If)



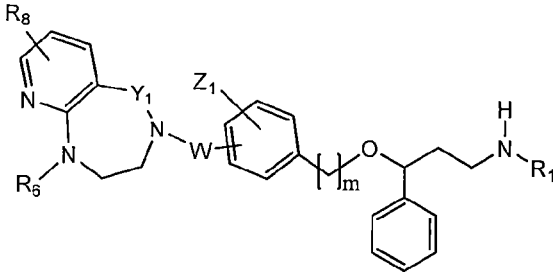
(Ig)



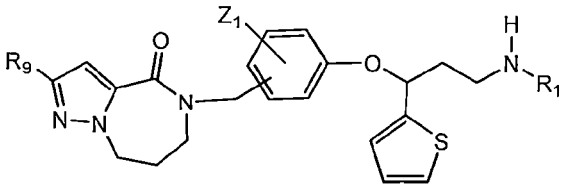
(Ih)



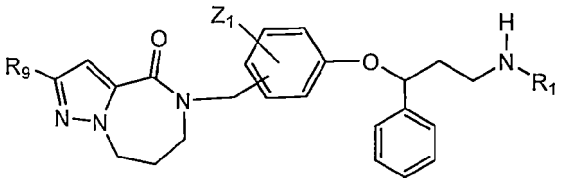
(Ii)



(Ij)



(Ik)



(Im)

其中R_1、R_5、R_6、R_8、R_9、Y_1、Y_2、W、Z1、A、B、D、E、n及m係如上述所定義。

【0060】 這些對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ-1次單元與去甲腎上腺素轉運體（NET）具有雙重親合性的化合物係為本發明之較佳實施態樣，且較佳係以如上所述通式（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）或（Ij）中的其中之一表示；其中R_1、R_5、R_6、R_8、Y_1、Y_2、W、Z1、A、B、D、E、n及m係如上述所定義。

【0061】 對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ-1次單元與去甲腎上腺素轉運體（NET）具有雙重親合性的本發明之較佳化合物係選自下列群組：

[1] N-甲基-3-(3-((1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呼-4-基)甲基)苯

氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[3] (4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)甲酮；

[6] N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[7] N-甲基-3-((3-(1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呼-4-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[10] N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[29] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[34] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[37] 4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[50] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[54] (S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[55] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[56] (R)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[58] 1-乙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚

烷-5-酮；

[60] 1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[61] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[65] (S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[66] (S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[67] (R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[69] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[70] 8-(二甲基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[71] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[72] 1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[75] 1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[76] (R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜

環庚烷-5-酮；

[77] (S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[78] 1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[80] (S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[81] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；,

[82] (S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[83] (S)-8-胺基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[84] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[86] (R)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[90] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[91] (S)-1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[92] (S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄

基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[93] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[94] (S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[96] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[97] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[98] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[99] 1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[100] 1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[103] (S)-8-胺基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[104] (S)-5-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[105] (S)-2-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-2,3,4,5-四氫-1H-吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呯-1-酮；

[108] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-

四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[110] 1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[111] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[114] (S)-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[115] 4-(4-(1-(4-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[116] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[117] 4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[119] 4-(2-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[120] (S)-4-(3-氟-5-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[121] 4-(3-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[123] 4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[126] (S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-

四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[129] 4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[131] 8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[132] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[134] (S)-2-甲氧基-5-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[136] (S)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[137] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[138] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[139] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[140] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[141] (S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[142] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-羥基-1-甲基

-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[143] (S)-7-氟-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[144] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[145] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[148] (S)-8-(乙基胺基)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[149] (S)-4-(2-氯-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[150] (R)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[151] (S)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[152] (S)-4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮，以及

[153] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

或其醫藥上可接受的鹽、前藥或溶劑合物。

【0062】 在另一方面，本發明係關於製備通式(I)之化合物的方法。已經發展了多種方法來製備本發明之所有化合物。其中幾種方法將於以下

方法A、B及C詳述。

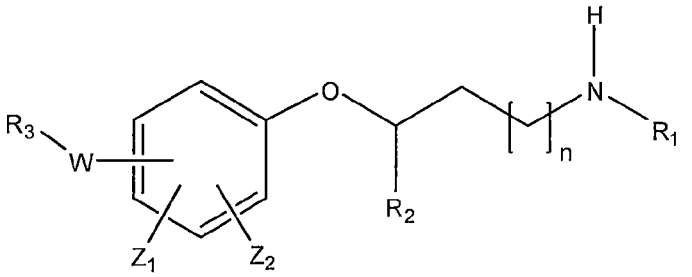
【0063】 將所得到的反應產物可視需要透過常規方法，例如結晶及色層分析法純化。當下述用於製備本發明之化合物的方法產生立體異構體的混合物時，這些異構體可透過常規技術，例如製備層析法分離。若存在掌性中心，則可將化合物製備成外消旋形式，或者可將個別鏡像異構體透過鏡像特異性合成或離析而製備。

【0064】 **方法A**

【0065】 方法A表示合成通式（I）化合物的第一種方法。方法A允許通式（Ia）化合物的製備，通式（Ia）化合物係為其中m為0之通式（I）化合物。以下將描述兩種製備通式（Ia）之化合物的方法，即方法A1及A2。

【0066】 **方法A1**

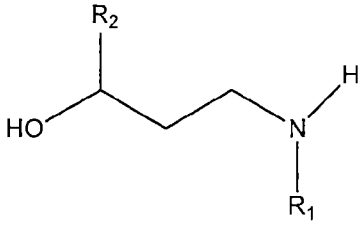
【0067】 一種描述製備通式（Ia）之化合物的方法，



（Ia）

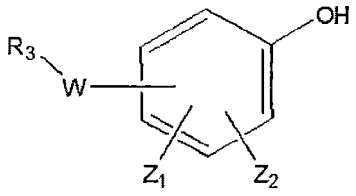
該方法包含：

式（IIa）之化合物：

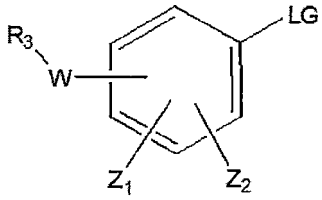


（IIa）

與式（IIIa）或（IIIb）之化合物的反應：



（IIIa）



（IIIb）

其中R_1、R_2、R_3、W、Z_1、Z_2及n係如上述所定義且LG表示合適的離去基，例如氯基、溴基、碘基、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

【0068】 在通式（IIa）之化合物與通式（IIIa）之羥基化合物之間進行反應的情況下，該反應係於常規光延反應（Mitsunobu conditions）在偶氮化合物（例如1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶（ADDP）、偶氮二甲酸二異丙酯（DIAD）或偶氮二甲酸二乙酯（DEAD））及膦（例如三丁基膦（tributylphosphine）或三苯基膦（triphenylphosphine））的存在下，以通式（IIIa）之化合物處理通式（IIa）之醇類。該光延反應係於合適的溶劑，例如甲苯或四氫呋喃（THF）；以及在0°C至回流溫度的合適溫度下，較佳室溫進行，或者該反應可在微波反應器中進行。

【0069】 當通式（IIa）之化合物與通式（IIIb）之化合物之間進行反應時，該反應係於常規芳香族親核取代條件（aromatic nucleophilic substitution conditions）在強鹼例如氫化鈉的存在下，以通式（IIIb）之化合物處理通式（IIa）之醇類，其中LG係為離去基，較佳氟基。該反應較佳係

於合適的溶劑，例如極性非質子的溶劑，較佳二甲基甲醯胺（DMF）或二甲基乙醯胺；以及在室溫至回流溫度的合適溫度下，較佳加熱進行，或者該反應可在微波反應器中進行。或者，當LG為三氟甲磺酸酯、溴基或碘基時，可以使用Pd或Cu催化劑和合適的配位基在交叉偶聯的條件下，導入通式（IIIb）之化合物。

【0070】 通式（IIa）之化合物可由市面上購得或經由對應酮類的還原反應而得，較佳使用氫化物源。此外，該還原反應可在文中所述之非對稱的條件下進行，以使通式（IIa）之掌性化合物呈現純鏡像異構體的形式。舉例言之，可在Corey-Bakshi-Shibata噁唑硼烷（oxazaborolidine）催化劑；合適的溶劑（例如四氫呋喃或甲苯）；以及合適的溫度（較佳在0°C至室溫下），使用氫化物源，例如硼烷-四氫呋喃錯合物（borane-tetrahydrofuran complex）或硼烷-二甲基硫化物錯合物（borane-dimethyl sulfide complex），進行該掌性還原反應。

【0071】 或者，通式（IIa）之化合物可經由任何合適之保護基團（P），例如Boc（三級丁氧羰基）或Teoc（2-（三甲基矽烷基）乙氧基羰基）保護的通式（IIa）-P之化合物（參見流程圖1）的去保護作用而得。Boc或Teoc的去保護作用可透過任何合適的方法發生反應，例如在適當的溶劑如1,4-二噁烷、二氯甲烷（DCM）、乙酸乙酯或有機溶劑與水的混合物中，以酸，較佳HCl或三氟乙酸處理；或者，在有機溶劑中，較佳DCM，以$ZnBr_2$處理。或者，針對Teoc的去保護作用，可在20°C至130°C的溫度下於有機溶劑中，較佳DMF，或在微波紫外線照射下，與CsF進行反應。

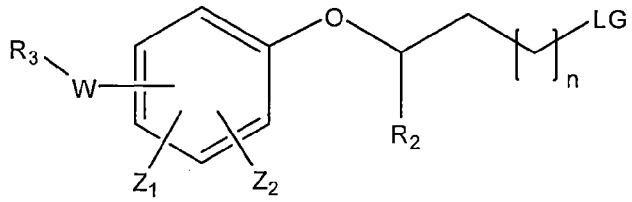
【0072】 通式（IIa）之化合物亦可透過通式（VI）之化合物的烷基

化反應將胺基併入通式（IIa）-LG之化合物中而獲得（參見流程圖1）。於合適的溶劑中，例如乙醇、二甲基甲醯胺、二甲基亞碸（DMSO）、乙腈（ACN）或有機溶劑與水的混合物，較佳乙醇；視需要在鹼例如K_2CO_3或三乙胺（TEA）的存在下；在室溫至回流溫度的合適溫度下，較佳加熱，進行該烷基化反應，或者該反應可在微波反應器中進行。此外，可使用例如碘化鈉或碘化鉀等活化劑。

【0073】 通式（IIIa）、（IIIb）或（VI）之化合物可經由市面購得或可透過參考文獻中描述的常規方法製備。

【0074】 **方法A2**

【0075】 另一種製備通式（Ia）之化合物的方法，包含通式（IV）-LG之化合物：



（IV）-LG

與通式（VI）之化合物的反應：

$$H_2NR_1$$

（VI）

其中R_1、R_2、R_3、W、Z_1、Z_2及n係如上述所定義，且LG表示合適的離去基，例如氯基、溴基、碘基、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

【0076】 於合適的溶劑中，例如乙醇、二甲基甲醯胺、二甲基亞碸、

乙腈或有機溶劑與水的混合物，較佳乙醇；視需要在鹼例如K_2CO_3或三乙胺的存在下；在室溫至回流溫度的合適溫度下，較佳加熱，進行該烷基化反應，或者該反應可在微波反應器中進行。此外，可使用例如碘化鈉或碘化鉀等活化劑。

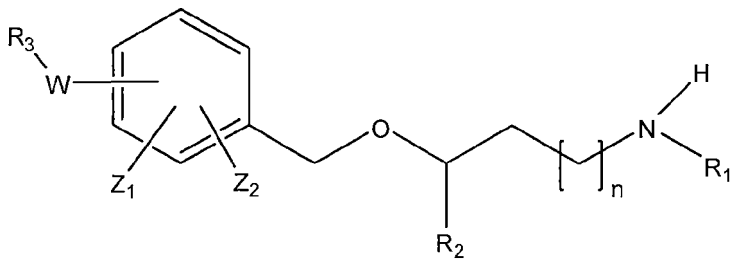
【0077】 通式（IV）-LG之化合物可經由通式（IIb）-LG之化合物與通式（IIIa）之化合物反應而得，其中LG表示離去基（例如氯基、溴基、碘基、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯）（參見流程圖1）。該反應較佳可於鹼，例如氫化鈉的存在下進行。該烷基化反應係於合適的溶劑中，例如四氫呋喃或二甲基甲醯胺；在0°C至回流溫度的合適溫度下，較佳室溫下進行。

【0078】 **方法B**

【0079】 方法B表示合成通式（Ib）化合物的方法，通式（Ib）化合物即其中m為1之通式（I）化合物。以下將描述兩種製備通式（Ib）化合物的方法，即方法B1及B2。

【0080】 **方法B1**

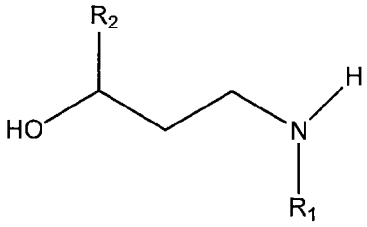
【0081】 第一步驟係描述通式（Ib）之化合物的製備，



（Ib）

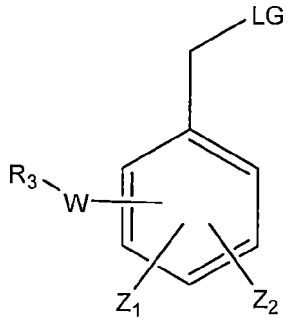
包含：

a) 通式（IIa）之化合物：



（IIa）

與通式（IIIc）之化合物的反應：



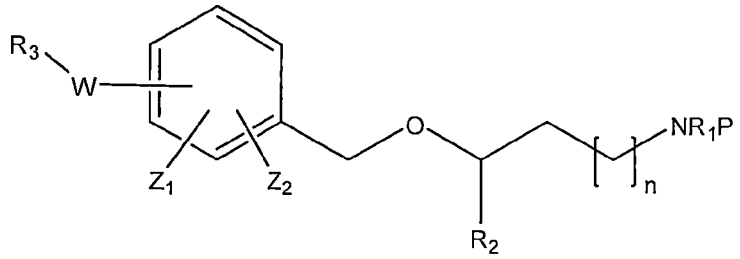
（IIIc）

其中R_1、R_2、R_3、W、Z_1、Z_2及n係如上述所定義，且LG表示合適的離去基，例如氯基、溴基、碘基、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

【0082】 該通式（IIa）之化合物與通式（IIIc）之烷基化劑之間的反應係於強鹼如氫化鈉或三級丁醇鉀存在下進行。該烷基化反應較佳係於合適的溶劑中，例如四氫呋喃或二甲基甲醯胺；在0°C至回流溫度的合適溫度下，較佳室溫下進行，或者，該反應可在微波反應器中進行。此外，可使用例如碘化鈉或相轉移催化劑如碘化四丁基銨等活化劑。

【0083】 **方法B2**

【0084】 該用於製備通式（Ib）之化合物的第二方法係包含通式（V）-P之化合物的去保護作用：



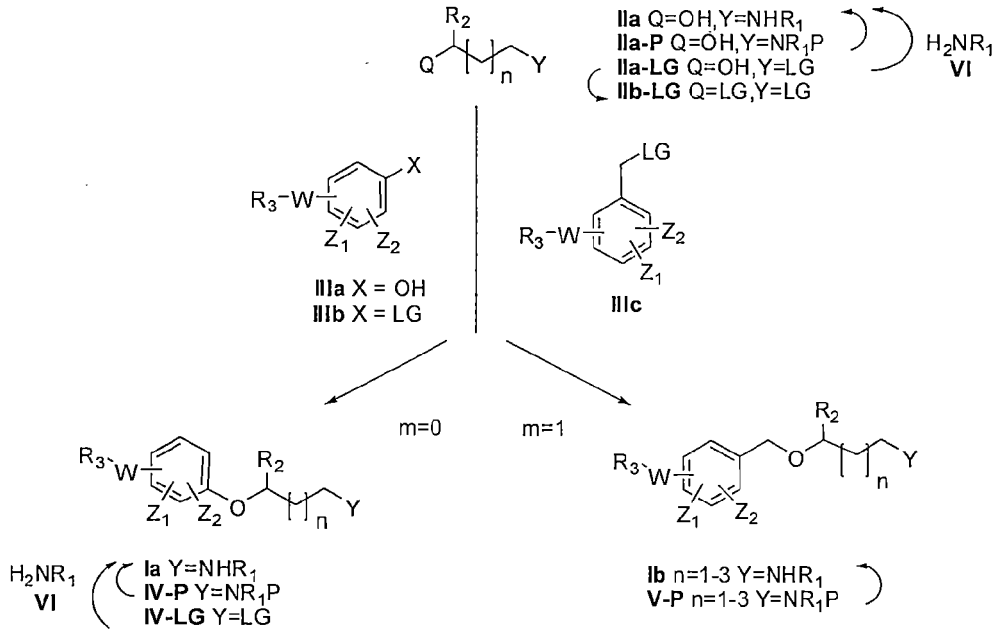
（V）-P

其中R_1、R_2、R_3、W、Z_1、Z_2及n係如上述所定義，且P表示保護基團，例如Boc（三級丁氧羰基）或Teoc（2-（三甲基矽烷基）乙氧基羰基）。

【0085】 Boc或Teoc的去保護作用可透過任何合適的方法發生反應，例如在適當的溶劑如1,4-二噁烷、DCM、乙酸乙酯或有機溶劑與水的混合物中，以酸，較佳HCl或三氟乙酸處理；或者，在有機溶劑中，較佳DCM，以$ZnBr_2$處理。或者，針對Teoc的去保護作用，可在20°C至130°C的溫度下於有機溶劑中，較佳DMF，或在微波紫外線照射下，與CsF進行反應。

【0086】 下方流程圖1統整方法A（包括A1及A2）及B（包括B1及B2）的合成路線。

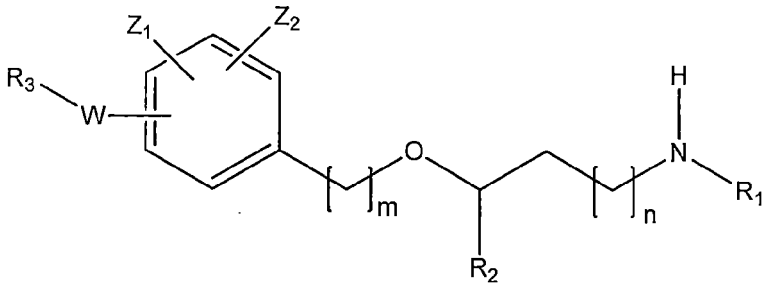
流程圖1



【0087】 方法C

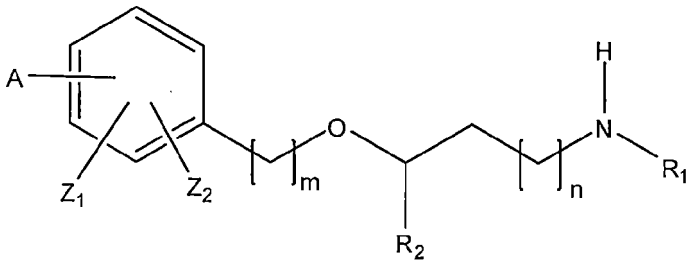
【0088】 方法C表示合成通式（I）之化合物的第三種方法。

【0089】 在意義上係提供製備通式（I）之化合物的方法：



（I）

該方法係自通式（VII）之化合物開始：



（VII）

其中R_1、R_2、R_3、W、Z_1、Z_2、m及n係如上述所定義，且其中A表示醛、羧酸、合適的離去基或$-(CH_2)_p$-LG基，其中LG表示合適的離去基且p係為1或2，並且其中進行的反應端視A及W之性質而定，該反應包含：

- 在還原劑存在下的還原胺化反應，此時A係為醛且W係為$-(CH_2)_p$-；
- 在羧酸活化試劑存在下的反應，此時A係為羧酸且W係為-C(O)-基；
- 在金屬催化劑存在下的偶聯反應，此時A係為合適的離去基且W係為一鍵結；或者
- 在鹼存在下的反應，此時A係為$-(CH_2)_p$-LG基且W係為$-(CH_2)_p$-基。

【0090】 如上述，通式（VII）之中間體或其對應物（VII）-P和（VII）

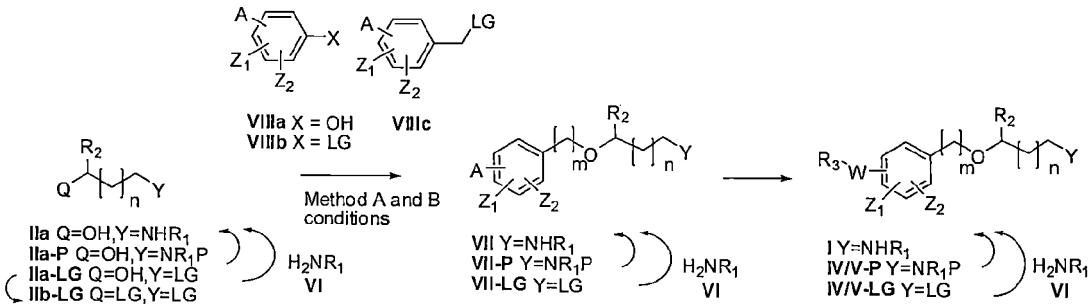
-LG（參見下方流程圖2）得到式（I）化合物（或分別得到其對應物（IV/V）-P及（IV/V）-LG）的反應可在不同的反應條件下進行，取決於基團A及R_3-W的性質：

- 當A係為醛且W係為-$(CH_2)_p$-，於還原劑（較佳三乙醯氧基硼氫化鈉）存在下，於鹼（較佳二異丙基乙胺（DIPEA）或三乙胺（TEA））存在下，在有機溶劑（較佳1,2-二氯乙烷（DCE））中進行還原胺化反應。
- 當 A 係為羧酸且 W 係為-C(O)-，在羧酸活化試劑存在下，較佳 2-(7-氮雜-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓（HATU）或 *N*-(3-二甲基胺丙基)-*N*'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽（EDCI），於鹼（較佳 DIPEA 或 TEA）存在下在有機溶劑（較佳 DCM）中反應。或者，透過使用任何合適的方法轉化為醯氯中間體（acid chloride intermediate）。
- 當 A 係為合適的離去基如鹵素原子且 W 係為一鍵結，使用金屬催化偶聯反應，舉例言之，於 80°C至 130°C的溫度範圍內，在銅鹽（較佳 CuI）作為催化劑、適當的配位基（較佳 *N1,N2*-二甲基乙烷-1,2-二胺或脯胺酸）以及無機鹼（較佳 K_3PO_4 或 K_2CO_3）的存在下，在有機溶劑（較佳 DMF 或 DMSO）中進行反應。或者，於 80°C至回流溫度，在銅粉末存在下，於極性溶劑（較佳水）中進行反應。或者，於 50°C至 150°C的溫度範圍內，在鈀催化劑（較佳 $Pd_2(dba)_3$）及配位基（較佳 2-環己基-2',4',6'-三異丙基聯苯（Xphos））的存在下，於鹼（較佳 NaOtBu）的存在下在有機溶劑（較佳甲苯或 1,4-二噁烷）中進行反應。
- 當 A 係為-$(CH_2)_p$-LG 基（其中 LG 係為合適的離去基如鹵素原子或磺酸酯），且 W 係為-$(CH_2)_p$-，該反應可在合適的溫度（較佳 0°C至 100°C）下，

於鹼（較佳 NaH、DIPEA 或 TEA）的存在下在有機溶劑（較佳 DMF 或 THF）中進行。或者，在碘化四丁基銨（TBAI）的存在下進行。

【0091】 包括方法C的不同合成路線以及用於製備此類反應之中間化合物的反應於流程圖2中描述。

流程圖2



【0092】 在流程圖2中，R_1、R_2、R_3、W、Z_1、Z_2、m及n如上述通式（I）之化合物所定義，LG表示離去基，例如氯基、溴基、碘基、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯），P表示胺基官能基的保護基，例如Boc（三級丁氧羰基）或Teoc（2-（三甲基矽烷基）乙氧基羰基），以及A表示可被轉換為R_3-W-基的合適官能基。

【0093】 類型（VII）之中間體可以使用與上述方法A及B中所述相同的反應條件，由通式（IIa）或（IIb）之化合物和及通式（VIIIa）、（VIIIb）或（VIIIc）之試劑獲得。

【0094】 通式（IIa）、（IIa）-P及（IIa）-LG可由市面上購得或經由對應酮類的還原反應而得，較佳使用氫化物源。此外，該還原反應可在文中所述之非對稱的條件下進行，以使通式（IIa）之掌性化合物呈現純鏡像異構體的形式。舉例言之，可在Corey-Bakshi-Shibata噁唑硼烷（oxazaborolidine）催化劑存在下於合適的溶劑（例如四氫呋喃或甲苯）以及合適的溫度（較

佳在0°C至室溫下），使用氫化物源，例如硼烷-四氫呋喃錯合物或硼烷-二甲基硫化物錯合物，進行該掌性還原反應。

【0095】 通式（IIb）-LG之化合物可經由市面購得或可透過參考文獻中描述的常規方法製備。舉例言之，於0°C至室溫的溫度範圍內，在鹼（較佳TEA或DIPEA）的存在下，於有機溶劑（較佳DCM）中，使用甲磺醯氯。

【0096】 通式（VI）、（VIIIa）、（VIIIb）及（VIIIc）之化合物可經由市面購得或可透過參考文獻中描述的常規方法製備。

【0097】 再者，在標準實驗條件下，使用有機化學中熟知的反應，透過官能基適當的轉化反應，在一或多個步驟中，也可以從其它通式（I）之化合物開始，以獲得本發明的某些化合物。

【0098】 此外，表現對掌性的通式（I）之化合物的離析也可經由掌性製備型高效能液相層析法或者非鏡像異構鹽或共結晶體的結晶作用，進行外消旋通式（I）之化合物的離析而獲得。或者，可以使用任何合適的中間體在前一階段進行離析步驟。

【0099】 在另一方面，本發明亦關於通式（I）之化合物的醫療用途。如上述，通式（I）之化合物對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元，更佳α2δ-1次單元，具有強烈的親合性。在本發明之一更佳的實施態樣中，通式（I）之化合物對對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元，更佳α2δ-1次單元，以及去甲腎上腺素轉運體（NET）皆具有強烈的親合性，且可以作為其促進劑、拮抗劑、反向促進劑、部分拮抗劑或部分促進劑。因此，通式（I）之化合物可作為藥劑。

【0100】 它們適用於治療及／或預防由電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元，尤其α2δ-1次單元，及／或去甲腎上腺素轉運體（NET）介導的疾病及／或障礙。在意義上，通式（I）之化合物適用於治療及／或預防疼痛，尤其神經性疼痛、炎性疼痛及急性疼痛或其他涉及異常性疼痛及／或痛覺過敏的疼痛病症、抑鬱、焦慮及注意力缺陷／多動障礙（ADHD）。

【0101】 通式（I）之化合物尤其係適用於治療疼痛，包括中度到重度疼痛、內臟疼痛、慢性疼痛、癌痛、偏頭痛、炎性疼痛、急性疼痛或神經性疼痛、異常性疼痛或痛覺過敏。此可能包括機械異常性疼痛或熱痛覺過敏。

【0102】 疼痛被國際疼痛研究協會（IASP）定義為一種與實際或潛在組織損傷相關之令人不快的感覺及情緒體驗，或者可描述成該種損傷（IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210）。儘管疼痛總是主觀的，但其原因或綜合症狀可被分類。

【0103】 在本發明之一較佳實施態樣的化合物係用於治療及／或預防異常性疼痛，更具體係為機械或熱異常性疼痛。

【0104】 在本發明之另一較佳實施態樣的化合物係用於治療及／或預防痛覺過敏。

【0105】 在本發明之又另一較佳實施態樣的化合物係用於治療及／或預防神經性疼痛，更具體係為痛性病症。

【0106】 本發明的相關方面涉及通式（I）之化合物在製備用於治療及／或預防由電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元，尤其α2δ-1次單元，及／或去甲腎上腺素轉運體（NET）介導的疾病及／或障礙的藥劑，如上

述。

【0107】 本發明的另一方面涉及治療及／或預防由電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元，尤其α2δ-1次單元，及／或去甲腎上腺素轉運體（NET）介導的疾病及／或障礙的方法，如上述包含對一有需要之個體投予一醫藥上有效量的通式（I）之化合物。

【0108】 本發明的另一方面涉及一種醫藥組成物，其係包含至少一通式（I）之化合物或其醫藥上可接受的鹽、前藥、異構體或溶劑合物，以及至少一種醫藥上可接受的載劑、添加劑、佐劑或媒劑。

【0109】 本發明的醫藥組成物可以配製成不同醫藥形式的藥劑，包含至少一與電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ次單元，尤其α2δ-1次單元，及／或去甲腎上腺素轉運體（NET）結合的化合物，以及視需要至少一種其他活性物質及／或視需要至少一種輔助物質。

【0110】 該輔助物質或添加物可以選自載劑、賦形劑、載體物質、潤滑劑、充填劑、溶劑、稀釋劑、著色劑、調味劑例如糖、抗氧化劑及／或凝集劑。在栓劑的情況下，這可能意味著用於腸胃外施用的蠟或脂肪酸酯或防腐劑，乳化劑及／或載劑。該輔助物質及／或添加物的選擇及用量將取決於該醫藥組成物的使用形式。

【0111】 根據本發明的醫藥組成物可適於任何形式的給藥，可以是口服或腸胃外給藥，例如經肺部，鼻腔，直腸及／或靜脈內給藥。

【0112】 較佳地，該組成物適用於口服或腸胃外給藥，更佳適用於口服、靜脈內、腹腔內、肌肉內、皮下、鞘內、直腸、經皮、經黏膜或鼻腔給藥。

【0113】 可將該組成物製備成適於口服投藥的任何劑型，較佳係選自以下群組：錠劑、糖衣錠、膠囊劑、丸劑、口香糖、粉末、滴劑、凝膠、果汁、糖漿劑、溶液劑及懸液劑。本發明適用於口服投藥的組成物亦可以複粒的形式提供，較佳微粒、微錠劑、團粒或顆粒，視需要壓縮成一錠劑、填入一膠囊或懸浮於一合適的液體中。合適的液體係為本領域所熟知。

【0114】 用於腸胃外施用之合適的製劑是係為溶液、懸浮液、可復原的乾燥製劑或噴霧劑。

【0115】 本發明之化合物可以配製成溶解形式或貼布形式的沉積物，適用於經皮施用。

【0116】 皮膚的施用包括軟膏、凝膠、乳霜、化妝水、懸浮液或乳液。

【0117】 直腸施用的較佳形式係透過栓劑。

【0118】 在一較佳實施態樣中，醫藥組成物為口服形式，可為固體或液體。口服給藥的合適劑型可為錠劑、膠囊劑、糖漿劑或溶液劑，且可包含本領域已知的常規賦形劑如結合劑，例如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨醇、黃蓍或聚乙烯吡咯烷酮；充填劑，例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨醇或甘胺酸；壓片潤滑劑，例如硬脂酸鎂；崩散劑，例如澱粉、聚乙烯吡咯烷酮、澱粉羥乙酸鈉或微晶纖維素；或者吸濕劑，例如十二烷基硫酸鈉。

【0119】 該固體口服組成物可透過常規的混合、填充或壓片方法製備。可重複混合操作步驟使活性劑均勻分佈在使用大量充填劑的組成物中。該些操作步驟係為本領域常規使用。該錠劑可經由例如溼式或乾式粒化作用製備，且視需要可根據常規醫藥實務中熟知的方法包衣，尤其是使

用腸溶衣。

【0120】 該醫藥組成物亦可採用腸胃外給藥，例如適當單位劑型中的無菌溶液、懸浮液或冷凍乾燥產品。可使用適當的賦形劑，例如填充劑、緩衝劑或表面活性劑。

【0121】 所提及的製劑將使用標準方法製備，例如英國與美國藥典中所描述或提及以及類似的參考文獻。

【0122】 人類及動物的每日劑量可能因各自物種中有其基準的因素或其他因素，例如年齡、性別、體重或病程等而異。人類的每日劑量可較佳為每天一次或數次投予1毫克至2000毫克的活性物質，較佳1毫克至1500毫克的活性物質，更佳1毫克至1000毫克的活性物質。

【0123】 下列實施例僅提供作為本發明之部分實施態樣的說明，而非用以限制本發明之保護範圍。

【0124】 **實施例**

【0125】 在接下來的製備實施例中，揭露中間體化合物以及本發明之化合物的製備。

【0126】 下方縮寫的使用：

ACN：乙腈

Anh：無水的

Aq：含水的

Conc：濃度

CH：環己烷

DCM：二氯甲烷

DCE：1,2-二氯乙烷

DEA：二乙胺

DIAD：偶氮二甲酸二異丙酯

DIBAL：氫化二異丁基鋁

DIPEA：N,N-二異丙基乙胺

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

DMSO：二甲基亞碸

EtOAc：乙酸乙酯

EtOH：乙醇

Ex：實施例

h：小時

HATU：2-(7-氮雜-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽

Hex：己烷

HPLC：高效能液相層析法

INT：中間體

IPA：異丙醇

MeOH：甲醇

MS：質譜分析法

Min：分鐘

PPh_3：三苯基膦

Quant：定量分析

Ret：停留時間

rt：室溫

Sat：飽和

TBAF：氟化四丁基銨

TBAI：碘化四丁基銨

TEA：三乙胺

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

XPhos：2-環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯

Wt：重量

【0127】 以下方法用於產生HPLC或HPLC-MS數據：

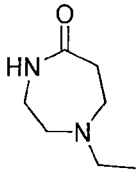
方法A：管柱Eclipse XDB-C18 4.6 x 150毫米，5微米；流率為1毫升／分鐘；A：水（0.05%TFA）；B：ACN；梯度：7分鐘內5%至95%的B；等強度：5分鐘內95%的B

方法B：管柱Zorbax SB-C18 2.1 x 50毫米，1.8微米；流率為0.5毫升／分鐘；

A：水（0.1%甲酸）；B：ACN（0.1%甲酸）；梯度：4分鐘內5%至95%的B；等強度：4分鐘內95%的B

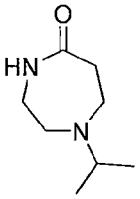
【0128】 <u>中間體的合成</u>

【0129】 **INT 1：1-乙基-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮**



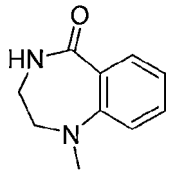
【0130】 於在ACN（15毫升）中含有1,4-二氮雜環庚烷-5-酮三氟乙酸鹽（330毫克，1.44毫莫耳）、K_2CO_3（800毫克，5.79毫莫耳）的懸浮液加入碘乙烷（250毫克，1.60毫莫耳），並將混合物於55°C下加熱14小時。將該反應混合物在室溫下冷卻並過濾。使濾液在真空下進行濃縮，將殘留物以DCM進行研磨，並將固體過濾，以獲得標題的化合物（132毫克，64%的產率），無需進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 7.53 (bs, 1H)，3.17 (m, 2H)，2.49 (m, 4H)，2.46 (m, 2H)，2.41 (q, J = 7 Hz, 2H)，0.94 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0131】 **INT 2：1-異丙基-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮**



【0132】 使用2-碘丙烷在INT 1的使用條件下製備該化合物（60%的產率）。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 6.57 (bs, 1H)，3.28 (m, 2H)，2.91 (sept, J = 6.7 Hz, 1H)，2.63 (m, 6H)，1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

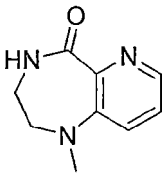
【0133】 **INT 3：1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮**



【0134】 於在DCE（20毫升）中含有1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮（410毫克，2.53毫莫耳）的懸浮液加入DIPEA（653毫克，5.06毫莫耳）、三聚甲醛（296毫克，9.35毫莫耳）、$NaBH(OAc)_3$（1.98克，9.35毫莫耳）及乙酸（152毫克，2.53毫莫耳），並將反應混合物於室溫下攪拌48小時。加入$NaHCO_3$飽和溶液並以DCM進行萃取。以Na_2SO_4對有機層進行乾燥、過濾，並在真空下除去溶劑。將殘留物以乙醚進行研磨，將固體過濾並以乙醚清洗，以獲得標題的化合物（410毫克，92%的產率），無需進一步純化即可用於下一步驟。

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.37 (bs, 1H)，7.67 (m, 1H)，7.38 (m, 1H)，6.98 (m, 1H)，6.89 (m, 1H)，3.36 (m, 2H)，3.30 (m, 2H)，2.84 (s, 3H)。

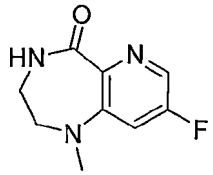
【0135】 **INT 4：1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呼-5-酮**



【0136】 於在DMA（2.2毫升）中含有3-氟吡啶甲酸乙酯（190毫克，1.12毫莫耳）的溶液加入K_2CO_3（310毫克，2.24毫莫耳）及N1-甲基乙烷-1,2-二胺（83毫克，1.12毫莫耳），並將混合物置於密封管中於150°C下加熱64小時。將該反應混合物在室溫下冷卻並在真空下濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至20%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（56克，28%的產率）。

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.33 (m, 1H)，7.98 (bs, 1H)，7.32 (m, 1H)，7.27 (m, 1H)，3.45 (m, 2H)，3.37 (m, 2H)，2.89 (s, 3H)。

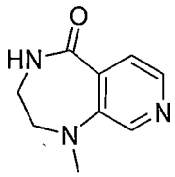
【0137】 **INT 5：8-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮**



【0138】 在INT 4中的使用條件下對3,5-二氟吡啶甲酸甲酯進行處理，以獲得標題的化合物（27%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.62 (bs, 1H)，8.13 (m, 1H)，6.93 (m, 1H)，3.45 (m, 4H)，3.00 (s, 3H)。

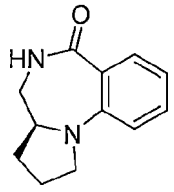
【0139】 **INT 6：1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮**



【0140】 在INT 4中的使用條件下對3-氟異菸酸甲酯進行處理，以獲得標題的化合物（24%的產率）。

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.29 (s, 1H)，8.21 (m, 1H)，7.80 (bs, 1H)，7.54 (m, 1H)，3.43 (m, 4H)，2.99 (s, 3H)。

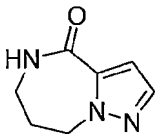
【0141】 **INT 7：(S)-1,2,3,3a,4,5-六氫-6H-苯並[f]吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呯-6-酮**



【0142】 在INT 4中的使用條件下以(S)-吡咯烷-2-基甲胺對2-氟苯甲酸甲酯進行處理，以獲得標題的化合物（25%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.36 (bs, 1H)，8.06 (m, 1H)，7.30 (m, 1H)，6.71 (m, 1H)，6.60 (m, 1H)，3.75 (m, 1H)，3.35 (m, 4H)，2.09 (m, 2H)，1.74 (m, 2H)。

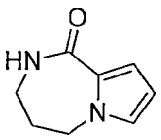
【0143】 **INT 8：5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呼-4-酮**



【0144】 於在ACN與THF（ACN: RHF = 1: 6，7毫升）混合物中含有1H-吡唑-5-羧酸甲酯（350毫克，2.78毫莫耳）及3-溴丙-1-胺氫溴酸鹽（1.0克，4.58莫耳）的溶液加入1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯（2.11克，13.88毫莫耳），並將反應混合物於室溫下攪拌18小時。將反應混合物於0°C下冷卻，加入NaCl（1.0克）、水（4.5毫升）及H_3PO_4（85%重量比，0.3毫升）並將混合物進行攪拌30分鐘。在真空下除去有機溶劑，並將殘留物以DCM進行萃取。以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（115毫克，27%的產率）。

^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD)，δ ppm: 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H)，6.88 (d, J = 2 Hz, 1H)，4.56 (m, 2H)，3.39 (m, 2H)，2.34 (m, 2H)。

【0145】 **INT 9：2,3,4,5-四氫-1H-吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呼-1-酮**



【0146】 （a）**1-(3-溴丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯**：於在DMSO（12毫升）中含有1H-吡咯-2-羧酸甲酯（440毫克，3.52毫莫耳）的溶液加入KOH（1.18克，21.10毫莫耳），並將混合物於室溫下攪拌1小時。加入1,3-二溴丙烷（7.10克，35.2毫莫耳），並將混合物於室溫下攪拌24小時。加入水，以EtOAc進行萃取，並使有機層在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（830毫克，96%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，5.15 min；ESI^+-MS *m/z*，246.0 (M+H)。

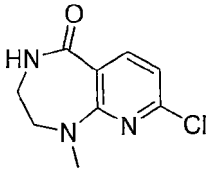
【0147】 （b）**1-(3-疊氮丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯**：於在DMF（15毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（805毫克，3.27毫莫耳）的溶液加入NaN_3（425毫克，6.54毫莫耳）及TBAI（121毫克，0.32毫莫耳），並將混合物於室溫下攪拌16小時。加入水，以EtOAc進行萃取，並使有機層在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（545毫克，80%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，4.96 min；ESI^+-MS *m/z*，209.1 (M+H)。

【0148】 （c）**1-(3-胺丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯**：於在MeOH（6毫升）中含有由步驟(b)製備的化合物（500毫克，2.40毫莫耳）的溶液加入鈀/碳（5%重量，120毫克，0.05毫莫耳），並將混合物於室溫及H_2的環境下攪拌3小時。將該反應混合物以矽藻土墊過濾，並使濾液在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至40%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（335毫克，77%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，0.40 min；ESI^+-MS *m/z*，183.1 (M+H)。

【0149】 （d）標題化合物：於在EtOH（6毫升）中含有由步驟(c)製備的化合物（300毫克，1.64毫莫耳）的溶液加入NaOMe（445毫克，8.23毫莫耳），並將混合物置於密封管中於90°C下加熱5小時。將該反應混合物於室溫下冷卻，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至35%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（175毫克，70%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 7.58 (bs, 1H)，8.06 (m, 1H)，6.85 (m, 1H)，6.71 (m, 1H)，6.12 (m, 1H)，4.15 (m, 2H)，3.31 (m, 2H)，2.12 (m, 2H)。

【0150】 **INT 10：8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮**



【0151】 （a）**(2-(2,6-二氯菸醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯：**於在THF（18毫升）中0°C下含有2,6-二氯菸醯氯（2.54克，11.67毫莫耳）的溶液加入在THF（27毫升）中含有(2-胺基乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（1.90克，10.90毫莫耳）的溶液及TEA（5.64毫升，40.50毫莫耳）。將混合物於0°C下攪拌10分鐘，再置於室溫下攪拌2.5小時。加入水，以DCM對該混合物進行萃取，以Na_2SO_4進行乾燥，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（2.9克，76%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，4.49 min；ESI$^+$-MS *m/z*，370.0 (M+Na)。

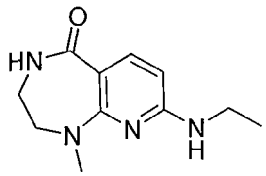
【0152】 （b）**2,6-二氯-N-(2-(甲基胺基)乙基)菸醯胺鹽酸鹽：**於在二噁烷（15毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（2.9克，8.33毫莫耳）的溶液加入HCl（於二噁烷中的4莫耳濃度溶液，31.2毫升，125毫莫耳），並將

混合物於室溫下攪拌2小時。使該反應混合物在真空中進行濃縮至乾燥，以獲得為鹽酸鹽之標題的化合物（2.3克，定量分析下的產率）。HPLC（方法B）：Ret，0.40 min；ESI$^+$-MS *m/z*，248.1 (M+H)。

【0153】 **（c）標題化合物：**於在DMF（125毫升）中氬氣環境下含有由步驟(b)製備的化合物（1.2克，3.74毫莫耳）及CsF（2.84克，18.69毫莫耳）的混合物加入TEA（1.25毫升，8.97毫莫耳），並將混合物置於75°C下加熱16小時。將該反應混合物於室溫下冷卻，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至40%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（729毫克，92%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H)，7.26 (bs, 1H)，6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H)，3.65 (m, 2 H)，3.54 (m, 2H)，3.19 (s, 3H)

【0154】 **INT 11：8-(乙胺)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮**

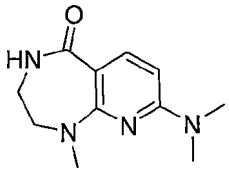


【0155】 8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮（INT 10，95毫克，0.45毫莫耳）及乙胺（含有70%的溶液的水，2.75毫升，34.1毫莫耳）的混合物於130°C下以微波照射2小時。在真空下除去溶劑，並對殘留物以急速層析（矽膠，梯度為DCM至40%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（84毫克，85%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H)，6.19 (bs, 1H)，5.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H)，4.58 (bs, 1H)，3.58 (m, 2 H)，3.49 (m, 2H)，3.38 (m,

2H)，3.17 (s, 3H)，1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

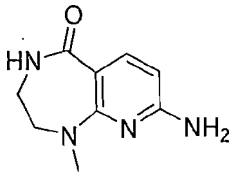
【0156】 **INT 12：8-(二乙胺)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮**



【0157】 在INT 11的使用條件下，以二乙胺（於水中的40%溶液，2.00毫升，16.16毫莫耳）對8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮（INT 10，45毫克，0.21毫莫耳）進行處理，以獲得標題的化合物（42毫克，90%的產率）。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H)，6.43 (bs, 1H)，5.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H)，3.56 (m, 2 H)，3.46 (m, 2H)，3.17 (s, 3H)，3.08 (s, 6H)。

【0158】 **INT 13：8-胺基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮**

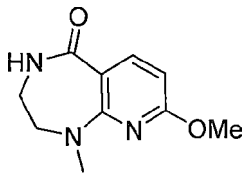


【0159】 於一乾燥的舒倫克管（Schlenk tube）中加入$Pd_2(dba)_3$（87毫克，0.094毫莫耳）、[1,1'-聯苯]-2-基-二環己基膦（79毫克，0.22毫莫耳）及8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮（INT 10，400毫克，1.89毫莫耳）。將舒倫克管的氣抽空，並用氬氣回填，再加入脫氣的THF（3.4毫升）及雙（三甲基甲矽烷基）胺基化鋰（於THF中的1莫耳濃度溶液，4.72毫升，4.72毫莫耳），並將該混合物於70°C下加熱16小時。將該

反應混合物於室溫下冷卻，加入TBAF的溶液（於THF中的1莫耳濃度溶液，5.67毫升，5.67毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌30分鐘。再加入DCM，以水清洗，以Na_2SO_4進行乾燥，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至20%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（292毫克，80%的產率）。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD)，δ ppm: 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H)，6.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H)，3.61 (m, 2 H)，3.48 (m, 2H)，3.18 (s, 3H)。

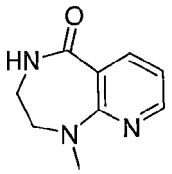
【0160】 **INT 14：8-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮**



【0161】 於在MeOH（17毫升）中含有8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮（INT 10，500毫克，2.36毫莫耳）的溶液加入NaOMe（766毫克，14.17毫莫耳），並對該混合物於110°C下以微波照射2小時。在真空下除去溶劑，並對殘留物以急速層析（矽膠，梯度為DCM至30%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（440毫克，90%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD)，δ ppm: 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H)，6.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H)，3.91 (s, 3H)，3.63 (m, 2 H)，3.47 (m, 2H)，3.22 (s, 3H)。

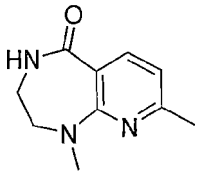
【0162】 **INT 15：1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮**



【0163】 於在THF（12毫升）中含有8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮（INT 10，550毫克，2.60毫莫耳）的溶液加入鈀/碳（5%重量，221毫克，0.10毫莫耳），並將混合物置於密封管中於0°C下冷卻。加入三乙基矽烷（1.51克，13.0毫莫耳），將該反應混合物於0°C下攪拌5分鐘，再於室溫下攪拌16小時。將該反應混合物以矽藻土墊過濾，並使濾液在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至30%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（378毫克，82%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.32 (dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 4.6 Hz, 1H)，8.21 (dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 7.6 Hz, 1H)，7.01 (bs, 1H)，6.75 (dd, J1 = 4.6 Hz, J2 = 7.6 Hz, 1H)，3.62 (m, 2 H)，3.54 (m, 2H)，3.16 (s, 3H)。

【0164】 **INT 16：1,8-二甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮**

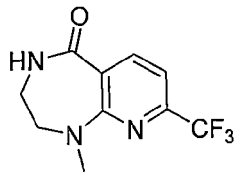


【0165】 在氬氣環境下，於8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮（INT 10，50毫克，0.23毫莫耳）、硼酸甲酯（16毫克，0.27毫莫耳）、$Pd(Ph_3)_4$（27毫克，0.024毫莫耳）及K_2CO_3（98毫克，0.71毫莫耳）的混合物加入脫氣的二噁烷（1.2毫升），並將混合物置於密封管中於130°C下加熱48小時。將該反應混合物置於室溫下冷卻再以矽藻土墊過濾。使濾液在真空下進行濃縮，並對殘留物以急速層析（矽膠，梯度為Hex

至100% 丙酮）進行純化，以獲得標題的化合物（45毫克，77%的產率）。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H)，6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H)，6.56 (bs, 1H)，3.61 (m, 2 H)，3.53 (m, 2H)，3.19 (s, 3H)，2.45 (s, 3H)。

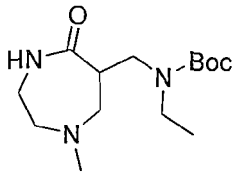
【0166】 **INT 17：1-甲基-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮**



【0167】 依照INT 10中使用的序列並從2-氯-6-(三氟甲基)菸醯氯開始製備標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H)，7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H)，6.96 (bs, 1H)，3.70 (m, 2 H)，3.58 (m, 2H)，3.23 (s, 3H)。

【0168】 **INT 18：乙基((1-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯**



【0169】 **（a）4-(4-甲氧基苄基)-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸三級丁酯**：於在0°C下冷卻之DMF（18毫升）中含有5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸三級丁酯（1.0克，4.67毫莫耳）的溶液加入NaH（礦物油中含有60%，280毫克，7.0毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌45分鐘。加入4-甲氧基苄基氯（1.1克，7.0毫莫耳）及TBAI（172毫克，0.46毫莫耳），並將該混合物於55°C下加熱16小時。將該反應混合物置於室溫下冷卻，加入

水，再以EtOAc進行萃取。以Na_2SO_4對有機層進行乾燥、過濾，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為Hex至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（944毫克，60%的產率）。ESI$^+$-MS *m/z*，357.1 (M+Na)。

【0170】 **（b） 4-(4-甲氧基苄基)-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1,6-二羧酸1-(三級丁基)酯6-甲酯：**於在氬氣環境、-78°C下冷卻之THF（11.5毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（650毫克，1.94毫莫耳）的溶液緩慢加入雙(三甲基矽烷基)胺基化鋰（THF中的1莫耳濃度溶液，3.89毫升，3.89毫莫耳），並將該混合物於-78°C下攪拌1小時。加入碳酸二甲酯（385毫克，4.28毫莫耳），並將該混合物於-78°C至0°C下攪拌3小時。加入水，以EtOAc對該混合物進行萃取，以Na_2SO_4對有機層進行乾燥、過濾，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為Hex至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（660毫克，87%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，4.94 min；ESI$^+$-MS *m/z*，393.2 (M+H)。

【0171】 **（c）6-(羥甲基)-4-(4-甲氧基苄基)-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸三級丁酯：**於在0°C下冷卻之MeOH（2.7毫升）中含有由步驟(b)製備的化合物（528毫克，1.34毫莫耳）及$CaCl_2$（149毫克，1.34毫莫耳）的懸浮液加入$NaBH_4$（102毫克，2.69毫莫耳）。該反應混合物於0°C下攪拌2小時，再於室溫下攪拌14小時。在真空下除去溶劑，加入1莫耳濃度的檸檬酸溶液直至完全溶解。以DCM對含水層進行萃取。以Na_2SO_4對有機層進行乾燥、過濾，並在真空下除去溶劑，以獲得標題的化合物（1.34克，定量分析下的產率），無需進一步純化即可用於下一步驟。HPLC（方法B）：Ret，4.53 min；ESI$^+$-MS *m/z*，365.2 (M+H)。

【0172】 **（d）4-(4-甲氧基苄基)-6-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)-5-側氧**

基-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸三級丁酯：於在0°C下冷卻之DCM（9.5毫升）中含有由步驟(c)製備的化合物（490毫克，1.34毫莫耳）的溶液加入甲磺醯氯（185毫克，1.61毫莫耳）及TEA（272毫克，2.69毫莫耳），並將該反應混合物於0°C下攪拌1小時，加入水，以DCM對混合物進行萃取。以Na_2SO_4對有機相進行乾燥、過濾，並在真空下除去溶劑，以獲得標題的化合物（580毫克，定量分析下的產率），無需進一步純化即可用於下一步驟。HPLC（方法B）：Ret，4.99 min；ESI^+-MS *m/z*，465.1 (M+Na)。

【0173】 **（e）6-((乙基胺基)甲基)-4-(4-甲氧基苄基)-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸三級丁酯**：以乙胺（於水中的70%溶液，3.11毫升，38.6毫莫耳）對由步驟(d)製備的化合物（657毫克，1.48毫莫耳）進行處理，並將該混合物置於密封管中於130°C下加熱1小時。將該反應混合物置於室溫下冷卻，再加入水，並以DCM對混合物進行萃取。在真空下除去溶劑，以獲得標題的化合物（515毫克，89%的產率），無需進一步純化即可用於下一步驟。HPLC（方法B）：Ret，3.81 min；ESI^+-MS *m/z*，392.2 (M+Na)。

【0174】 **（f）6-((((苄氧基)羰基)(乙基)胺基)甲基)-4-(4-甲氧基苄基)-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸三級丁酯**：於在氬氣環境、0°C下冷卻之DCM（7毫升）中含有由步驟(e)製備的化合物（509毫克，1.30毫莫耳）的溶液加入TEA（145毫克，1.43毫莫耳）及氯甲酸苄酯（228毫克，1.34毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌16小時。加入水，以DCM進行萃取，以Na_2SO_4進行乾燥、過濾，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為Hex至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（556毫克，81%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，6.42 min；ESI^+-MS *m/z*，526.3 (M+H)。

【0175】 **（g）乙基((1-(4-甲氧基苄基)-7-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-6-**

基)甲基)胺基甲酸苄酯：於在二噁烷（2.5毫升）中含有由步驟(f)製備的化合物（720毫克，1.37毫莫耳）的溶液加入含有4莫耳濃度HCl於二噁烷中的溶液（4.8毫升，19.18毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌45分鐘。在真空下除去溶劑，以獲得為鹽酸鹽之標題的化合物（630毫克，定量分析下的產率），無需進一步純化即可用於下一步驟。HPLC（方法B）：Ret，4.26 min；ESI$^+$-MS *m/z*，426.2 (M+H)。

【0176】 **（h）乙基((4-(4-甲氧基苄基)-1-甲基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-6-基)甲基)胺基甲酸苄酯：**於在DCE（9.6毫升）中含有由步驟(g)製備的化合物（239毫克，0.51毫莫耳）的溶液加入DIPEA（134毫克，1.03毫莫耳）、多聚甲醛（60毫克，0.91毫莫耳）、$NaBH(OAc)_3$（406毫克，1.91毫莫耳）及乙酸（31毫克，0.51毫莫耳），並將該反應混合物於室溫下攪拌64小時。加入$NaHCO_3$鹽溶液，以DCM進行萃取，以Na_2SO_4進行乾燥、過濾，及在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至20%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（207毫克，91%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 7.37 (m, 5H)，7.18 (m, 2H)，6.85 (m, 2H)，5.15 (m, 2H)，4.52 (m, 2H)，3.81 (s, 3H)，3.59 (m, 3H)，3.39 (m, 2H)，3.15 (m, 2H)，2.75 (m, 2H)，2. 21 (m, 3H)，1.90 (m, 2H)，1.15 (m, 3H)。

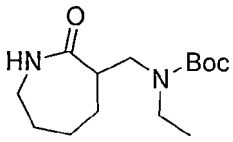
【0177】 **（i）6-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮：**將由步驟(h)製備的化合物（100毫克，0.22毫莫耳）、TFA（1.67毫升，21.61毫莫耳）及甲磺酸（33毫克，0.34毫莫耳）的混合物於82°C下加熱16小時。將該反應混合物置於室溫下冷卻，加入MeOH，並在真空下除去溶劑，以獲得為三氟乙酸鹽之標題的化合物（83毫克，96%的產率），無需進一步純化即可用於下一步驟。HPLC（方法B）：Ret，0.42 min；ESI$^+$-MS *m/z*，

186.1(M+H)。

【0178】 **（i）標題化合物：**於在0°C下冷卻之DCE（1.2毫升）中含有由步驟(i)製備的化合物（80毫克，0.21毫莫耳）的溶液加入TEA（85毫克，0.84毫莫耳）、在DCE（0.4毫升）中含有二碳酸二三級丁酯（69毫克，0.31毫莫耳）的溶液及DMAP（1.3毫克，0.01毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌20小時。在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至40%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（45毫克，75%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 6.06 (bs, 1H)，3.46 (m, 3H)，3.32 (m, 1H)，3.20 (m, 2H)，2.97 (m, 1H)，2.84 (m, 2H)，2.35 (s, 3H)，2.21 (m, 2H)，1.47 (s, 9H)，1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

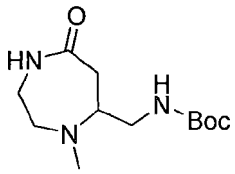
【0179】 **INT 19：乙基((2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯**



【0180】 依照INT 18中使用的序列從氮雜環庚烷-2-酮開始製備。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 5.90 (bs, 1H)，3.34 (m, 6H)，2.84 (m, 1H)，2.02 (m, 1H)，1.80 (m, 2H)，1.57 (m, 1H)，1.46 (s, 9H)，1.34 (m, 2H)，1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

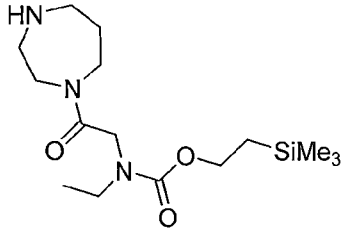
【0181】 **INT 20：((4-甲基-7-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-5-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯**



【0182】 於在MeOH（11.5毫升）中含有2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-羧酸三級丁酯（1.0克，5.73毫莫耳）的溶液加入N1-甲基乙烷-1,2-二胺（425毫克，5.73毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌48小時。在真空下除去溶劑，對殘留物以急速層析（矽膠，梯度為DCM至40%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（617毫克，41%的產率）。

^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD)，δ ppm: 3.45 (m, 2H)，3.26 (m, 1H)，3.16 (m, 1H)，3.08 (m, 1H)，2.96 (m, 1H)，2.85 (m, 1H)，2.77 (s, 1H)，2.64 (m, 1H)，2.58 (s, 3H)。

【0183】 **INT 21：(2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2-側氧基乙基)(乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯**



【0184】 **（a）N-乙基-N-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)羰基)甘胺酸**：於在DCM（5毫升）中含有N-乙基甘胺酸三氟乙酸酯鹽（646毫克，2.27毫莫耳）的溶液加入DIPEA（1.1毫克，6.30毫莫耳）及在DCM（5毫升）中含有(2-(三甲基矽烷基)乙基)碳酸4-硝基苯酯（900毫克，3.18毫莫耳）的溶液，並將該混合物於室溫下攪拌64小時。加入$NaHCO_3$鹽溶液，以DCM清洗。以1當量濃度的鹽酸溶液對含水層進行處理，直到含水層的pH值小於4，再以DCM進行萃取。以Na_2SO_4進行乾燥、過濾，及在真空下進行濃縮。以急速

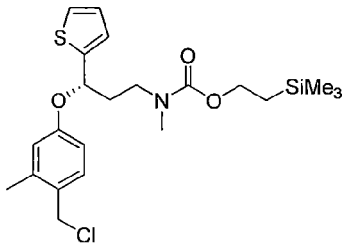
層析(矽膠，梯度為DCM至30%MeOH)進行純化，以獲得標題的化合物(542毫克，69%的產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 7.96 (bs, 1H)，4.22 (m, 2H)，4.02 (m, 2H)，3.39 (m, 2H)，1.12 (t, J=7.3 Hz, 3H)，1.04 (m, 2H)，0.06 (s, 9H)。

【0185】 **(b)標題化合物：**於在乾燥的DMF（3毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（250毫克，1.01毫莫耳）的溶液加入HATU（500毫克，1.31毫莫耳）及在DMF（2毫升）中含有1,4-二氮雜環庚烷（506毫克，5.05毫莫耳）的溶液，並將該混合物於室溫下攪拌16小時。加入NH_4Cl鹽溶液，以EtOAc進行萃取，再以Na_2SO_4進行乾燥、過濾，及在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至30%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（277毫克，83%的產率）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 4.16 (m, 2H)，4.04 (m, 2H)，3.85 (m, 2H)，3.63 (m, 2H)，3.38 (m, 4H)，2.21 (m, 4H)，1.12 (m, 3H)，1.00 (m, 2H)，0.04 (s, 9H)。

【0186】 **INT 22：(S)-(3-(4-(氯甲基)-3-甲基苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯**



【0187】 **(a)(S)-4-(3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯：**於在DMA（44毫升）中含有(S)-(3-羥基-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（2.15克，7.94毫莫耳）及4-氟-2-甲

基苯甲酸甲酯（2.67克，15.87毫莫耳）的溶液加入NaH（礦物油中含有60%的懸浮液，476毫克，11.91毫莫耳），並將該反應混合物於室溫下攪拌2小時。加入水，以EtOAc進行萃取，再以Na_2SO_4進行乾燥、過濾，及在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（3.10克，93%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，6.65 min；ESI^+-MS *m/z*，442.1 (M+Na)。

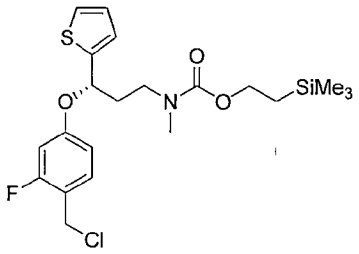
【0188】 **（b）(S)-2-甲基-4-(3-(甲基((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)羰基)胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯甲酸甲酯：**在圓底燒瓶中，將$ZnBr_2$（5.5克，24.67毫莫耳）在真空、200°C下乾燥4小時。一旦固體到達室溫，加入在DCM（49毫升）中的含有由步驟(a)製備的化合物（2.07克，4.93毫莫耳）的溶液，並將該混合物於室溫、氬氣環境下攪拌20小時。加入水，再攪拌該混合物2小時。傾析出各分層，以DCM對含水層進行萃取，並使有機層在真空下進行濃縮。將殘留物溶解於DCM（8.5毫升）中，加入DIPEA（2.6毫升，15.15毫莫耳）及在DCM（8.5毫升）中含有 (2-(三甲基矽烷基)乙基)碳酸4-硝基苯酯（1.6克，5.55毫莫耳）的溶液，並將該混合物於室溫下攪拌16小時。使該反應混合物在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（1.1克，47%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，7.18 min；ESI^+-MS *m/z*，486.1 (M+Na)。

【0189】 **（c）(S)-(3-(4-(羥甲基)-3-甲基苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯：**於室溫、氬氣的環境下在Et_2O（1.5毫升）中含有由步驟(b)製備的化合物（103毫克，0.22毫莫耳）的溶液加入氫化鋰三-三級丁氧基鋁（於THF中的1莫耳濃度溶液，1.5毫升，1.5毫莫耳）。反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，接著在50°C下加熱16小時。該反應混合物

置於0°C下冷卻，緩慢加入EtOAc及酒石酸鉀鈉四水合物飽和溶液，並攪拌45分鐘。傾析出各分層，以EtOAc對含水層進行萃取。再以Na_2SO_4對該合併的有機層進行乾燥、過濾，及在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（62毫克，64%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，6.44 min；ESI^+-MS *m/z*，458.2 (M+Na)。

【0190】 **（d）標題化合物：**於在0°C下冷卻之DCM（3.3毫升）中含有由步驟(c)製備的化合物（174毫克，0.40毫莫耳）的溶液加入DIPEA（103毫克，0.80毫莫耳）及甲磺醯氯（59毫克，0.52毫莫耳），並將該反應混合物於室溫下攪拌16小時。加入冷水，以DCM對該混合物進行萃取。以冷鹽水溶液清洗有機層，以Na_2SO_4對該合併的有機層進行乾燥、過濾，及在真空下進行濃縮，以獲得標題的化合物，無需進一步純化即可用於下一步驟。HPLC（方法B）：Ret，7.53 min；ESI^+-MS *m/z*，476.1 (M+Na)。

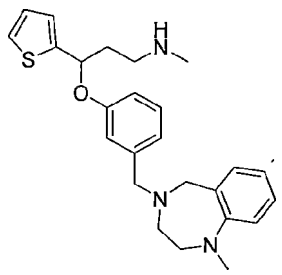
【0191】 **INT 23：(S)-(3-(4-(氯甲基)-3-氟苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯**



【0192】 依照INT 22中使用的序列並從2,4-二氟苯甲酸甲酯開始製備標題化合物。

【0193】 <u>合成實施例</u>

【0194】 **實施例1：N-甲基-3-(3-((1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呯-4-基)甲基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺**



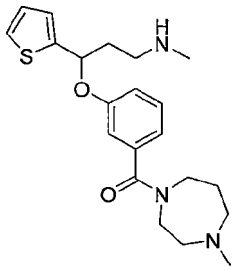
【0195】 （a）**3-(3-氯-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯甲醛**：於在THF（10毫升）中含有3-氯-1-(噻吩-2-基)丙-1-醇（1.00克，5.66毫莫耳）的溶液加入3-羥基苯甲醛（0.69克，5.66毫莫耳）及PPh_3（1.63克，6.23毫莫耳）。將該混合物置於0°C下冷卻，逐滴加入DIAD（1.26克，6.23毫莫耳）。將該反應混合物置於室溫緩慢溫熱並攪拌16小時。在真空下除去溶劑，並將殘留物以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（700毫克，44%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，5.56 min；ESI^+-MS *m/z*，281.2 (M+H)。

【0196】 （b）**4-(3-(3-氯-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[e][1,4]二氮呼**：於在DCE（5毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（100毫克，0.35毫莫耳）的溶液加入1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[e][1,4]二氮呼（64毫克，0.39毫莫耳）、$NaBH(OAc)_3$（113毫克，0.53毫莫耳）及DIPEA（55毫克，0.42毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌16小時。加入$NaHCO_3$鹽溶液，以DCM對該溶液進行萃取，且該有機層在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（88毫克，58%的產率）。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，δ ppm: 7.22 (m, 3H)，7.05 (m, 1H)，6.93 (m, 7H)，5.71 (m, 1H)，3.83 (m, 1H)，3.77 (s, 2H)，3.63 (m, 1H)，3.55 (s, 2H)，2.99 (m, 2H)，2.93 (m, 2H)，2.92 (s, 3H)，2.59 (m, 1H)，2.33 (m, 1H)。

【0197】 **（c）標題化合物**：於在EtOH（0.2毫升）中含有由步驟(b)製備的化合物（88毫克，0.20毫莫耳）的溶液加入甲胺（40%的水溶液，1.0毫升，13.4毫莫耳），並將該混合物置於密封管中於100°C加熱1小時。將該混合物置於室溫下冷卻，並在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至20%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（43毫克，50%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，4.89 min；ESI^+-MS *m/z*，422.3 (M+H)。

【0198】 **實施例2：(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)甲酮**



【0199】 **（a）3-(3-氯-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯甲酸甲酯**：在實施例1步驟(a)的條件下，以3-羥基苯甲酸甲酯對3-氯-1-(噻吩-2-基)丙-1-醇進行處理，於50°C下加熱16小時，以獲得標題的化合物（51%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，5.80 min；ESI^--MS *m/z*，309.1 (M-H)。

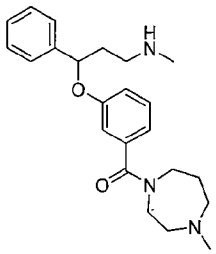
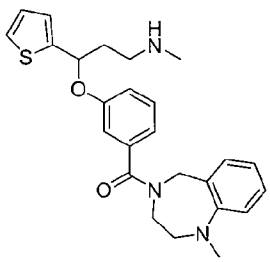
【0200】 **（b）3-(3-氯-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯甲酸**：於在MeOH（32毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（1.0克，3.22毫莫耳）的溶液加入LiOH單水合物（810毫克，19.31毫莫耳），並將該混合物於100°C下加熱1小時。將該混合物置於室溫下冷卻，加入檸檬酸溶液直到pH為5，再以DCM進行萃取，以獲得標題的化合物，無需進一步純化即可用於下一步驟（定量分析下的產率）。HPLC（方法B）：Ret，5.14 min；ESI^+-MS *m/z*，319.0 (M+Na)。

【0201】 **（c）(3-(3-氯-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)(4-甲基-1,4-二氮雜**

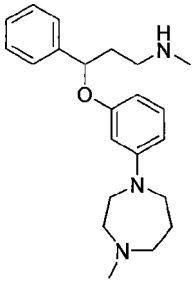
環庚烷-1-基)甲酮：於在DCM（2毫升）中含有由步驟(b)製備的化合物（130毫克，0.43毫莫耳）的溶液加入HATU（183毫克，0.48毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌30分鐘。加入DIPEA（62毫克，0.48毫莫耳）及1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷（50毫克，0.43毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌16小時。加入DCM，以水及鹽水清洗，以Na_2SO_4進行乾燥，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至10%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（128毫克，74%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，4.04 min；ESI^+-MS *m/z*，393.1 (M+H)。

【0202】 **（d）標題化合物**：以實施例1步驟(c)中所使用的條件對由步驟(c)製備的化合物進行處理，以獲得標題的化合物（34%的產率）。HPLC（方法A）：Ret，4.11 min；ESI^+-MS *m/z*，388.2 (M+H)。

【0203】 該方法用於使用合適的起始材料以製備實施例3及4：

實施例	結構	化學名稱	方法	**Ret (min)**	**MS**
3		(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)甲酮	A	4.14	
4		(1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呯-4-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)甲酮	A	6.00	436.2 (M+H)

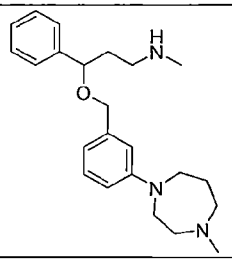
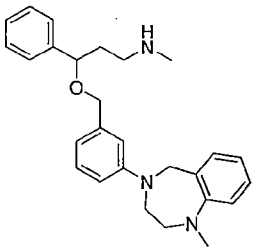
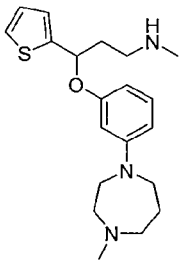
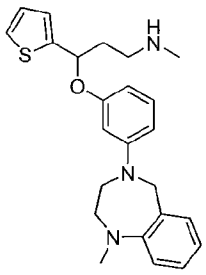
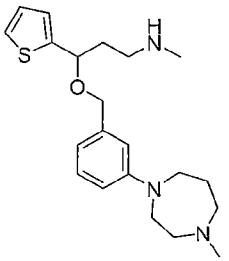
【0204】 **實施例5：N-甲基-3-(3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-苯基丙-1-胺**



【0205】 **（a）甲基(3-(3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-苯基丙基)胺基甲酸三級丁酯：**將於乾燥的DMSO（1.2毫升）中含有碘化亞銅（25毫克，0.13毫莫耳）及L-脯胺酸（23毫克，0.19毫莫耳）的混合物於室溫、氬氣的環境下攪拌15分鐘。加入(3-(3-碘苯氧基)-3-苯基丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（322毫克，0.69毫莫耳）、K_2CO_3（182毫克，1.31毫莫耳）及1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷（75毫克，0.65毫莫耳），並將該混合物於100°C下加熱42小時。將該反應混合物置於室溫下冷卻，加入DCM，並以水及NH_4Cl鹽溶液清洗。使該有機層在真空下進行濃縮，並將殘留物以急速層析（矽膠，梯度為Hex至100%丙酮）進行純化，以獲得標題的化合物（78毫克，26%的產率）。HPLC（方法A）：Ret，6.93 min；ESI^+-MS *m/z*，454.3 (M+H)。

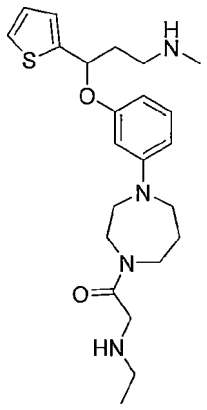
【0206】 **（b）標題化合物：**於在二噁烷（0.1毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（9毫克，0.020毫莫耳）的溶液加入在二噁烷中的4莫耳濃度鹽酸溶液（0.14毫升，0.55毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌1小時。該反應混合物在真空下進行濃縮至乾燥。加入DCM，以10%Na_2CO_3含水溶液清洗並濃縮，以獲得標題的化合物（7毫克，定量分析下的產率）。HPLC（方法A）：Ret，4.55 min；ESI^+-MS *m/z*，354.2 (M+H)。

【0207】 該方法用於使用合適的起始材料以製備實施例6至10：

實施例	結構	化學名稱	方法	Ret (min)	MS
6		N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺	A	4.74	368.2 (M+H)
7		N-甲基-3-((3-(1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呯-4-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺	A	6.39	416.2 (M+H)
8		N-甲基-3-(3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺	A	4.47	360.2 (M+H)
9		N-甲基-3-(3-(1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呯-4-基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺	A	6.07	408.2 (M+H)
10		N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺	A	4.62	374.2 (M+H)

在實施例8至10中，Teoc作為保護基。

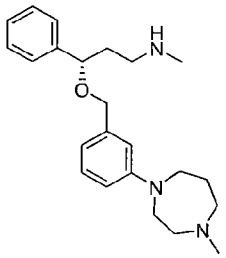
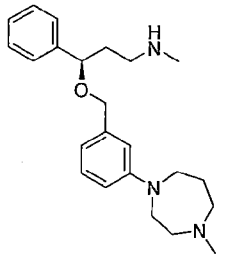
【0208】 **實施例11：2-(乙基胺基)-1-(4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)乙-1-酮**



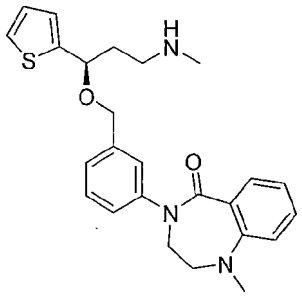
【0209】 （a）**(3-(3-(4-(N-乙基-N-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)羰基)甘胺醯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯**：將在二噁烷（2毫升）中含有$Pd(dba)_3$（18毫克，0.019毫莫耳）、XPhos（37毫克，0.07毫莫耳）、三級丁醇鈉（52毫克，0.54毫莫耳）、(2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2-側氧基乙基)(乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯（INT 21，153毫克，0.46毫莫耳）及(3-(3-碘苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯（200毫克，0.38毫莫耳）的混合物置於密封管中於130°C、氬氣的環境下加熱20小時。將該反應混合物置於室溫下冷卻，以矽藻土墊過濾，並使該溶液在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至30%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物（147毫克，53%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，7.33 min；ESI^+-MS *m/z*，719.3 (M+H)。

【0210】 （b）**標題化合物**：將在DMF（1毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（121毫克，0.16毫莫耳）及CsF（256毫克，1.68毫莫耳）的混合物於90°C下加熱90分鐘。將該反應混合物置於室溫下冷卻，加入DCM，以矽藻土墊過濾，並在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至30%MeOH: 0.05%NH_3水溶液）進行純化，以獲得標題的化合物（51毫克，71%的產率）。HPLC（方法A）：Ret，4.55 min；ESI^+-MS *m/z*，431.3 (M+H)。

【0211】 該方法用於使用合適的起始材料以製備實施例12及13：

實施例	結構	化學名稱	方法	Ret (min)	MS
12		(S)-N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺	A	4.74	368.2 (M+H)
13		(R)-N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺	A	4.74	368.2 (M+H)

【0212】 **實施例14：(R)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮**

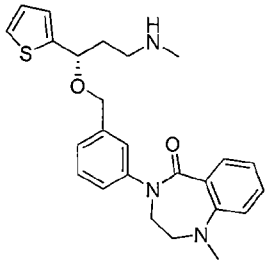
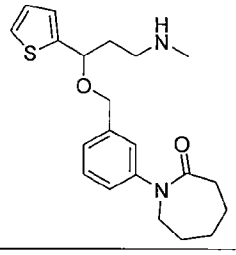


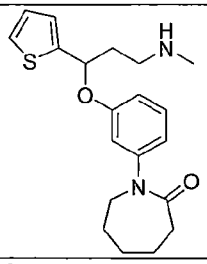
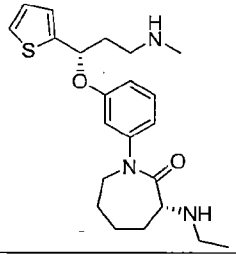
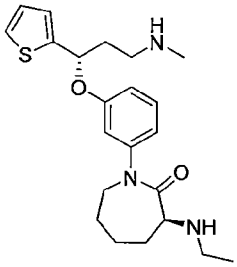
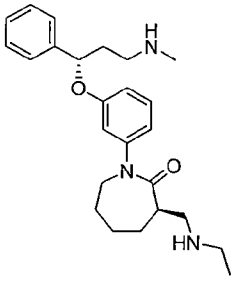
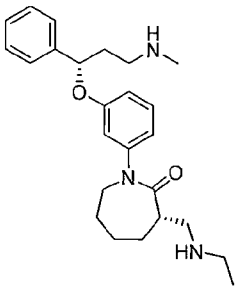
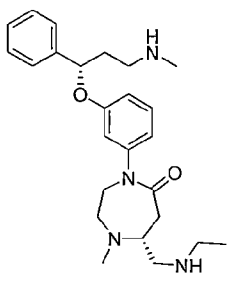
【0213】 **（a）(R)-甲基(3-((3-(1-甲基-5-側氧基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮雜-4-基)苄基)氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)胺基甲酸三級丁酯：**將在二噁烷（0.5毫升）中含有碘化亞銅（37毫克，0.19毫莫耳）及N1，N2-二甲基乙烷-1,2-二胺（17毫克，0.19毫莫耳）的混合物於室溫下攪拌20分鐘。加入在二噁烷（0.5毫升）中含有(R)-(3-((3-溴苄基)氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（135毫克，0.30毫莫耳）的溶液、及1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮（INT 3，54毫克，0.30毫莫耳）及K_3PO_4

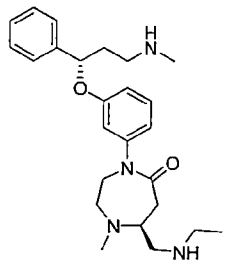
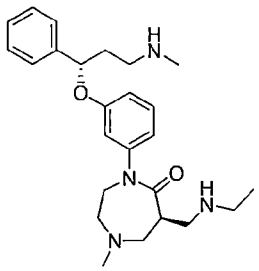
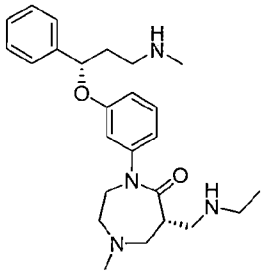
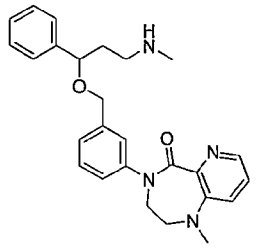
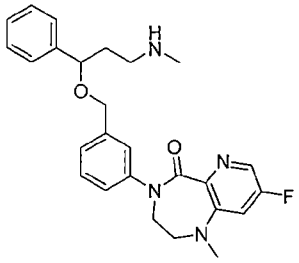
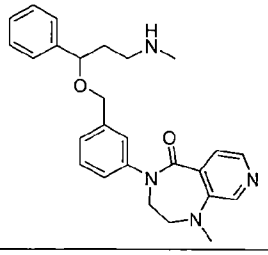
（130毫克，0.61毫莫耳），並將該混合物於130°C、氬氣的環境下加熱20小時。將該反應混合物置於室溫下冷卻，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為Hex至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（104毫克，63%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，6.07 min；ESI$^+$-MS *m/z*，536.3 (M+H)。

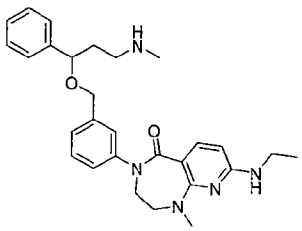
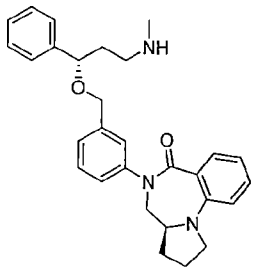
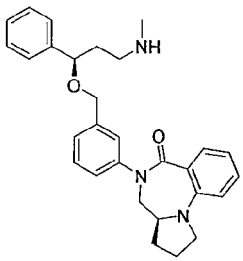
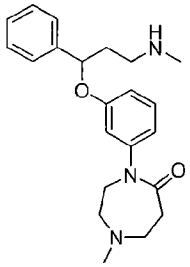
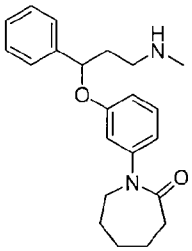
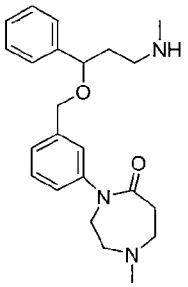
【0214】 （b）標題化合物：在圓底燒瓶中，將$ZnBr_2$（210毫克，0.93毫莫耳）在真空、200°C下乾燥3小時。一旦固體到達室溫，加入在DCM（49毫升）中的含有由步驟(a)製備的化合物（2.07克，4.93毫莫耳）的溶液，並將該混合物於室溫、氬氣環境下攪拌20小時。加入水，再攪拌該混合物45分鐘。傾析出各分層，以DCM對含水層進行萃取。以$NaHCO_3$鹽溶液及鹽水清洗有機層，以Na_2SO_4進行乾燥，並在真空下除去溶劑，以獲得標題的化合物（78毫克，96%的產率）。HPLC（方法A）：Ret，6.10 min；ESI$^+$-HRMS *m/z*，436.2 (M+H)。

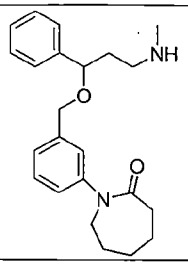
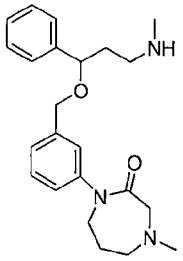
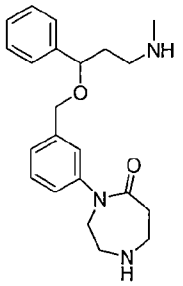
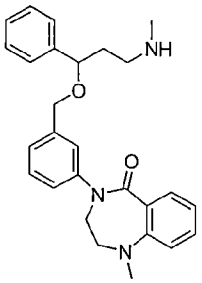
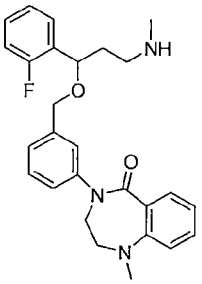
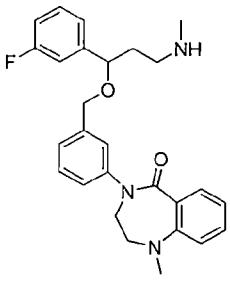
【0215】 該方法用於使用合適的起始材料以製備實施例15至87：

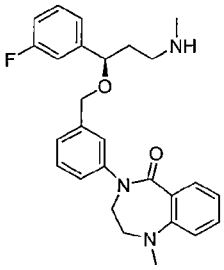
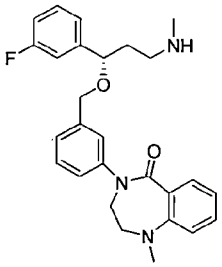
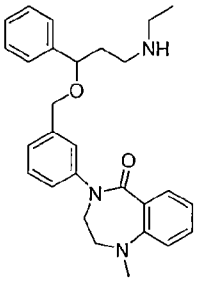
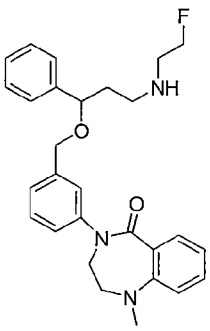
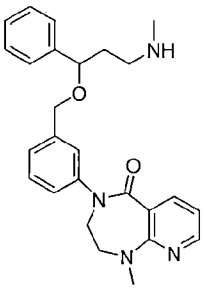
實施例	結構	化學名稱	方法	Ret (min)	MS
15		(S)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.10	436.2 (M+H)
16		1-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮	A	5.64	373.1 (M+H)

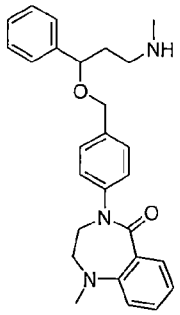
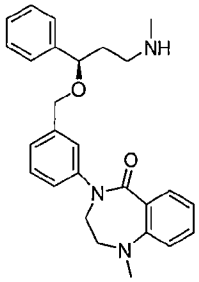
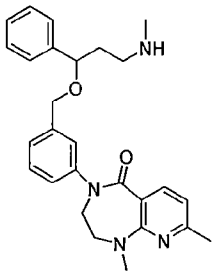
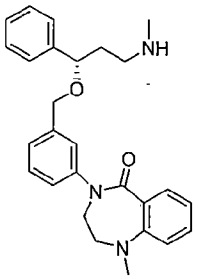
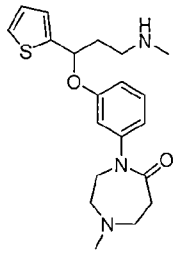
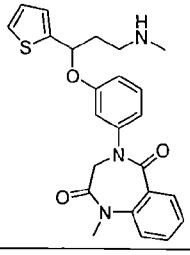
17		1-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮	A	5.43	359.1 (M+H)
18		(R)-3-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮	A	4.54	402.2 (M+H)
19		(S)-3-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮	A	4.55	402.2 (M+H)
20		(R)-3-((乙基胺基)甲基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮	A	4.73	410.2 (M+H)
21		(S)-3-((乙基胺基)甲基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮	A	4.73	410.2 (M+H)
22		(R)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.26	425.2 (M+H)

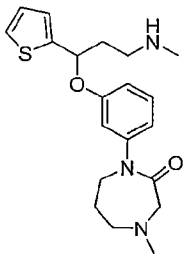
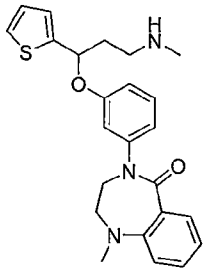
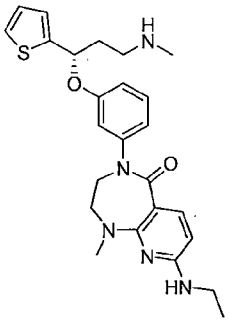
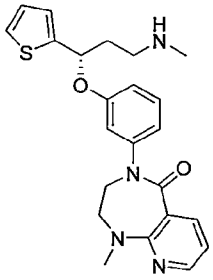
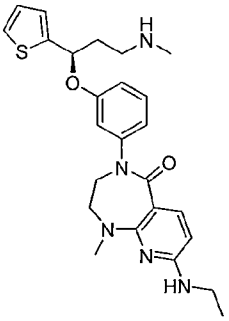
23		(S)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.26	425.2 (M+H)
24		(S)-6-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	3.95	425.2 (M+H)
25		(R)-6-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	3.93	425.3 (M+H)
26		1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.80	431.2 (M+H)
27		8-氟-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	5.69	449.2 (M+H)
28		1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.80	431.2 (M+H)

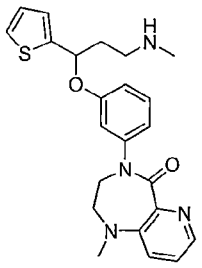
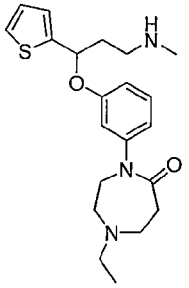
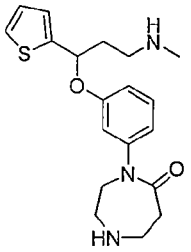
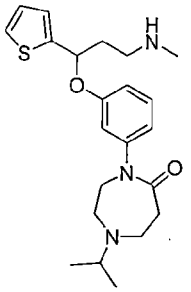
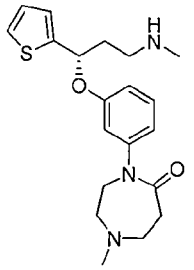
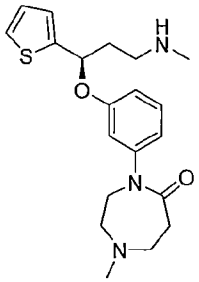
29		8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.07	474.3 (M+H)
30		(S)-5-(3-(((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氫-6H-苯並[f]吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呯-6-酮	A	6.63	456.3 (M+H)
31		(S)-5-(3-(((R)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氫-6H-苯並[f]吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呯-6-酮	A	6.63	456.3 (M+H)
32		1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.19	
33		1-(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮	A	5.60	353.2 (M+H)
34		1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.33	382.2 (M+H)

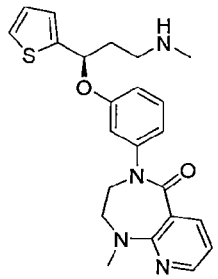
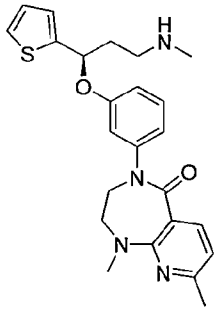
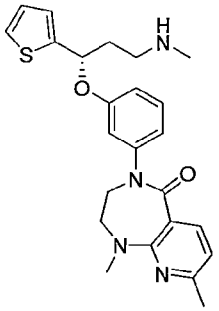
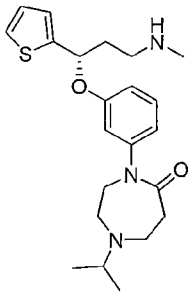
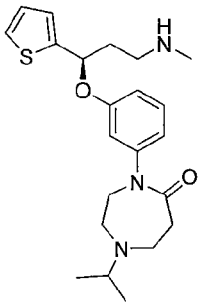
35		1-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮	A	5.79	367.2 (M+H)
36		4-甲基-1-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-2-酮	A	4.37	382.2 (M+H)
37		4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.29	368.2 (M+H)
38		1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.22	430.2 (M+H)
39		4-(3-((1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.24	448.2 (M+H)
40		4-(3-((1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.30	448.2 (M+H)

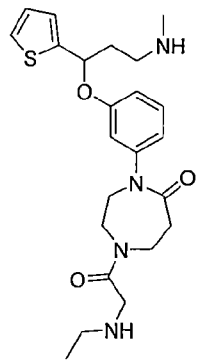
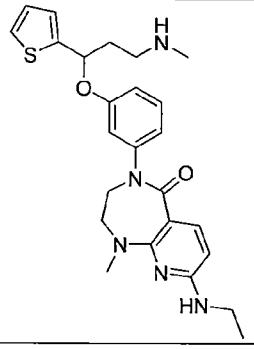
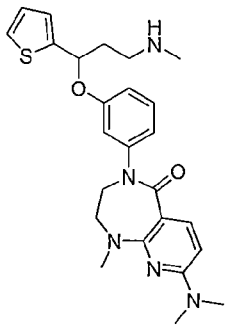
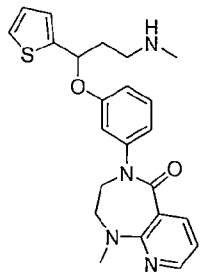
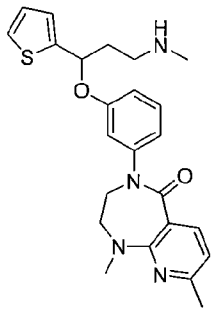
41		(R)-4-(3-((1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.30	448.2 (M+H)
42		(S)-4-(3-((1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.30	448.2 (M+H)
43		4-(3-((3-(乙基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.32	444.2 (M+H)
44		4-(3-((3-((2-氟乙基)胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.28	462.2 (M+H)
45		1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.77	431.3 (M+H)

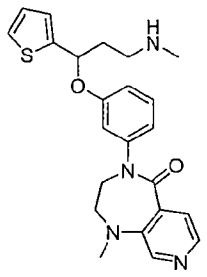
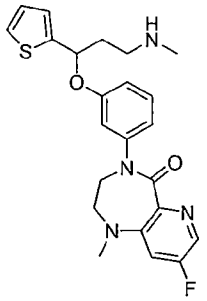
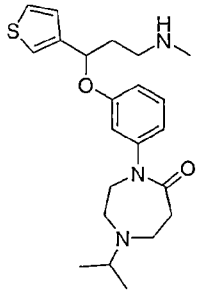
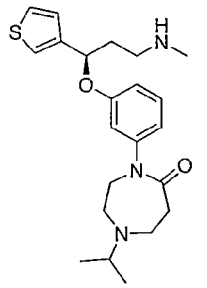
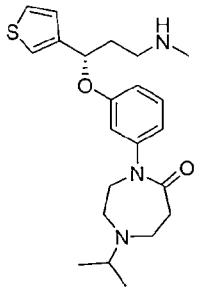
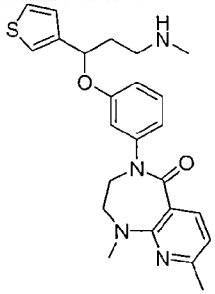
46		1-甲基-4-(4-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮	A	6.10	430.3 (M+H)
47		(R)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮	A	6.25	430.2 (M+H)
48		1,8-二甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.82	445.2 (M+H)
49		(S)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮	A	6.25	430.2 (M+H)
50		1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.02	374.2 (M+H)
51		1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-3,4-二氫-1H-苯並[e][1,4]二氮呼-2,5-二酮	A	5.46	436.1 (M+H)

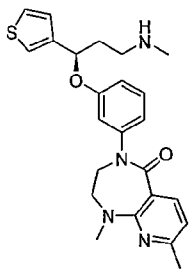
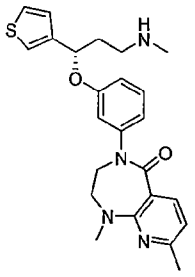
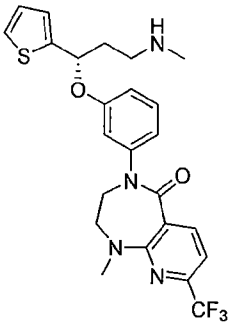
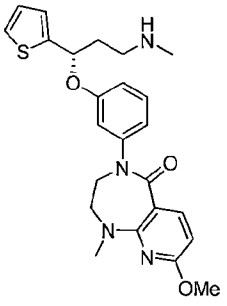
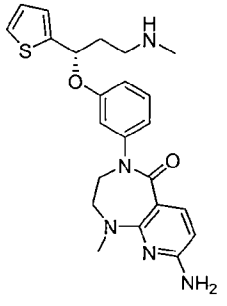
52		4-甲基-1-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-2-酮	A	4.14	374.1 (M+H)
53		1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮	A	5.96	422.2 (M+H)
54		(S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.84	466.2 (M+H)
55		(S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.48	423.2 (M+H)
56		(R)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.84	466.2 (M+H)

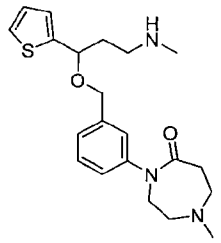
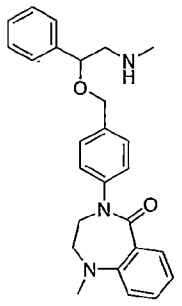
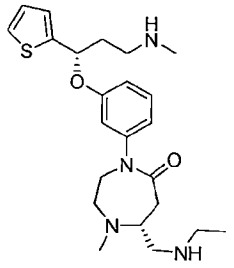
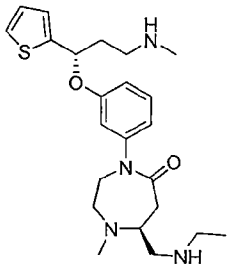
57		1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.43	423.2 (M+H)
58		1-乙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.11	388.2 (M+H)
59		4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	3.99	360.2 (M+H)
60		1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.21	402.2 (M+H)
61		(S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.07	374.2 (M+H)
62		(R)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.07	374.2 (M+H)

63		(R)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.49	423.2 (M+H)
64		(R)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.59	437.2 (M+H)
65		(S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.59	437.2 (M+H)
66		(S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.21	402.2 (M+H)
67		(R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.21	402.2 (M+H)

68		1-(乙基甘胺醯基)-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.19	445.2 (M+H)
69		8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.84	466.3 (M+H)
70		8-(二甲基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.91	466.2 (M+H)
71		1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.48	423.2 (M+H)
72		1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.55	437.2 (M+H)

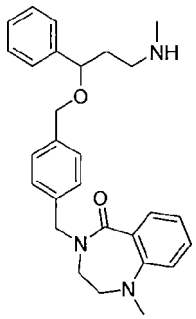
73		1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.51	423.1 (M+H)
74		8-氟-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.37	441.1 (M+H)
75		1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.21	402.2 (M+H)
76		(R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.21	402.2 (M+H)
77		(S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.21	402.2 (M+H)
78		1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.61	437.2 (M+H)

79		(R)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.61	437.2 (M+H)
80		(S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.61	437.2 (M+H)
81		(S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.53	491.1 (M+H)
82		(S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.17	453.1 (M+H)
83		(S)-8-胺基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.45	438.2 (M+H)

84		1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.18	388.2 (M+H)
85		1-甲基-4-(4-((2-(甲基胺基)-1-苯基乙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.08	438.2 (M+Na)
86		(R)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.15	431.3 (M+H)
87		(S)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.15	431.3 (M+H)

在實施例50至87中，Teoc作為保護基。

【0216】 **實施例88：1-甲基-4-(4-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮**



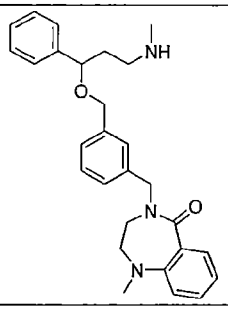
【0217】 （a）**(3-((4-(溴甲基)苄基)氧基)-3-苯基丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯**：於在0°C冷卻之DMF（10毫升）中含有(3-羥基-3-苯基丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯（480毫克，1.81毫莫耳）的溶液加入NaH（145毫克，礦物油中的60%懸浮液，3.62毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌30分鐘。將該反應混合物中逐滴加入在DMF（10毫升）中含有1,4-雙(溴甲基)苯（1.43克，5.43毫莫耳）的溶液，並將該反應混合物於室溫下攪拌16小時。小心加入水，並以EtOAc對該混合物進行萃取。以Na_2SO_4對該有機層進行乾燥，並在真空下除去溶劑。以急速層析（矽膠，梯度為Hex至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（165毫克，20%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，6.54 min；ESI$^+$-MS *m/z*，470.1 (M+Na)。

【0218】 （b）**甲基(3-((4-((1-甲基-5-側氧基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呯-4-基)甲基)苄基)氧基)-3-苯丙基)胺基甲酸三級丁酯**：於在0°C冷卻之DMF（1毫升）中含有1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮（INT 3，40毫克，0.23毫莫耳）的溶液加入NaH（礦物油中的60%懸浮液，18毫克，0.45毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌30分鐘。將該反應混合物再置於0°C下冷卻，加入在DMF（1毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（57毫克，0.12毫莫耳）的溶液，並將該反應混合物於室溫下攪拌16小時。加入水，並以EtOAc對該混合物進行萃取。以Na_2SO_4對該有機層進行乾燥、過濾，及在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為Hex至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（36毫克，52%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，6.27 min；ESI$^+$-MS *m/z*，566.3 (M+Na)。

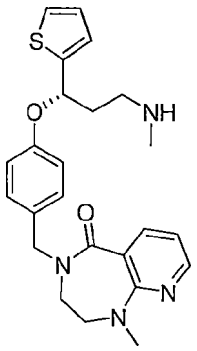
【0219】 （c）**標題化合物**：以實施例5步驟(b)中所使用的條件對由步驟(b)製備的化合物進行處理，以獲得標題的化合物（95%的產率）。HPLC

（方法A）：Ret，6.20 min；ESI$^+$-MS *m/z*，444.2 (M+H)。

【0220】 該方法用於使用合適的起始材料以製備實施例89：

實施例	結構	化學名稱	方法	Ret (min)	MS
89		1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.31	444.3 (M+H)

【0221】 **實施例90：(S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮**

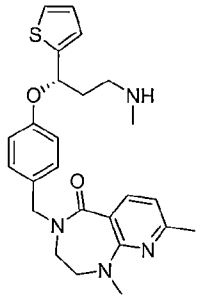
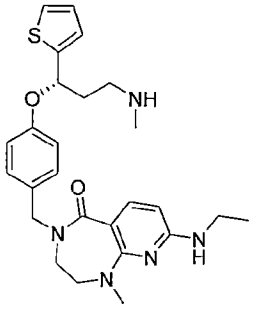


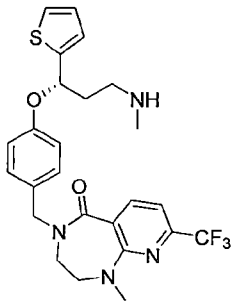
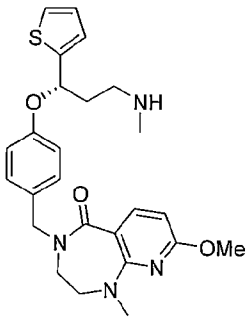
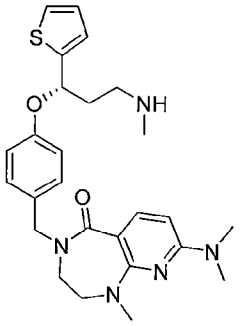
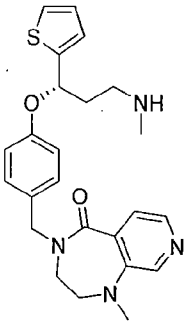
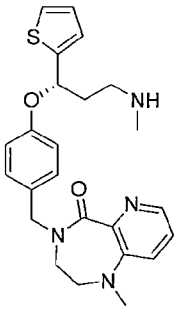
【0222】 **（a）(S)-甲基(3-(4-((1-甲基-5-側氧基-1,2,3,5-四氫-4H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-4-基)甲基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯：**於在0°C冷卻之DMF（12毫升）中含有1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮（INT 15，378毫克，2.13毫莫耳）的溶液加入NaH（礦物油中的60%懸浮液，116毫克，2.99毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌30分鐘。將該反應混合物再置於0°C下冷卻，加入在DMF（8毫升）中含有 (S)-(3-(4-(氯甲基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯（1.50毫克，3.41毫莫耳）的溶液及TBAI（79毫克，

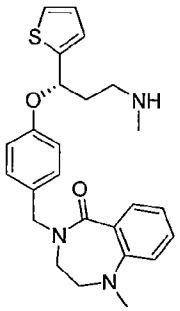
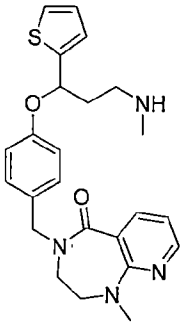
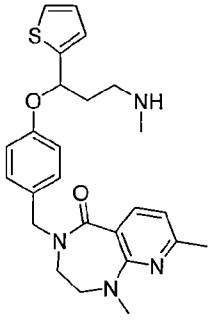
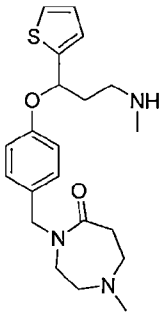
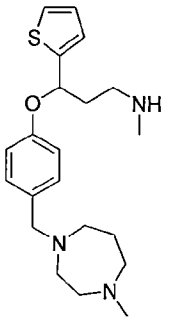
0.21毫莫耳），並將該反應混合物於室溫下攪拌2小時。加入水，以EtOAc對該混合物進行萃取，並以Na_2SO_4對該有機層進行乾燥、過濾，及在真空下濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為CH至100%EtOAc）進行純化，以獲得標題的化合物（919毫克，74%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，6.01 min；ESI^+-MS *m/z*，603.2 (M+Na)。

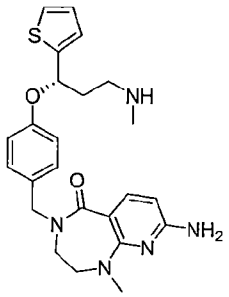
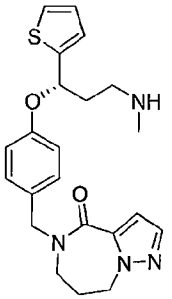
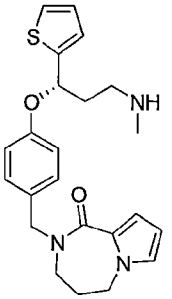
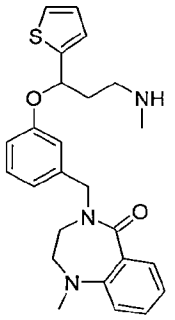
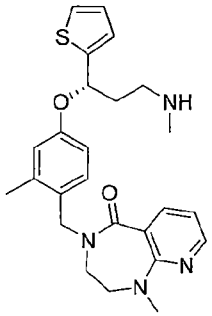
【0223】 （b）標題化合物：以實施例11步驟(b)中所使用的條件對由步驟(a)製備的化合物進行處理，以獲得標題的化合物（82%的產率）。HPLC（方法A）：Ret，4.51 min；ESI^+-MS *m/z*，437.2 (M+H)。

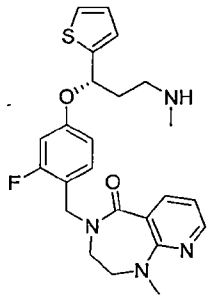
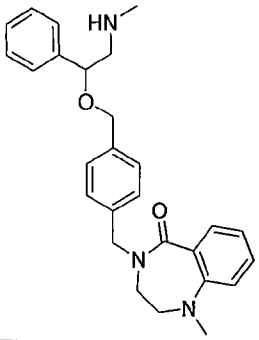
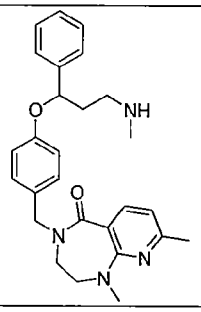
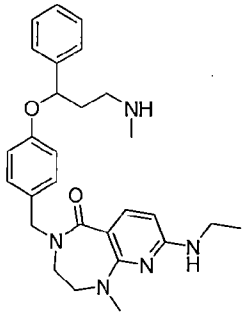
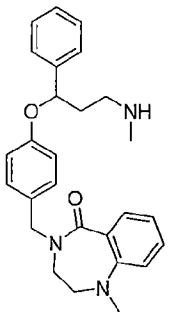
【0224】 該方法用於使用合適的起始材料以製備實施例91至117：

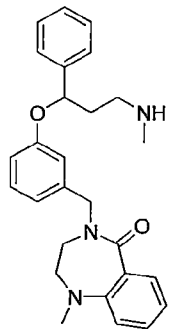
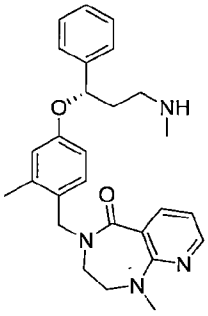
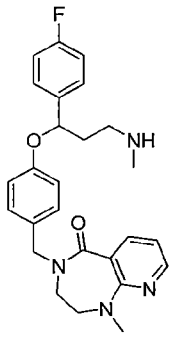
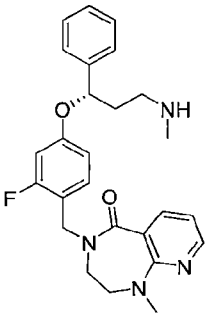
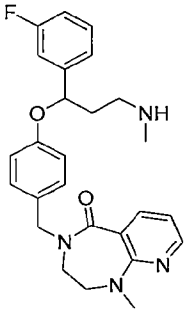
實施例	結構	化學名稱	方法	**Ret (min)**	**MS**
91		(S)-1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.57	451.2 (M+H)
92		(S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.79	480.2 (M+H)

93		(S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.55	505.1 (M+H)
94		(S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.09	467.2 (M+H)
95		(S)-8-(二甲基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.74	480.2 (M+H)
96		(S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.49	437.1 (M+H)
97		(S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.50	437.2 (M+H)

98		(S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.78	
99		1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.51	437.1 (M+H)
100		1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.57	451.2 (M+H)
101		1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.14	388.2 (M+H)
102		N-甲基-3-(4-((4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺	A	3.76	374.3 (M+H)

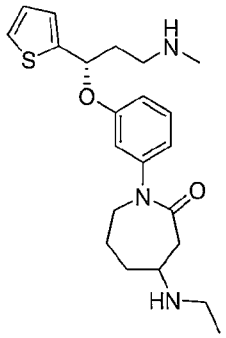
103		(S)-8-胺基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.49	452.2 (M+H)
104		(S)-5-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮	A	5.13	411.2 (M+H)
105		(S)-2-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-2,3,4,5-四氫-1H-吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呯-1-酮	A	5.45	410.1 (M+H)
106		1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.91	436.2 (M+H)
107		(S)-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.65	451.2 (M+H)

108		(S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.54	455.1 (M+H)
109		1-甲基-4-(4-((2-(甲基胺基)-1-苯基乙氧基)甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.09	452.3 (M+Na)
110		1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.72	445.3 (M+H)
111		8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.86	474.3 (M+H)
112		1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.98	430.2 (M+H)

113		1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.02	430.2 (M+H)
114		(S)-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.73	445.2 (M+H)
115		4-(4-(1-(4-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.70	449.3 (M+H)
116		(S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.69	449.2 (M+H)
117		4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.69	449.2 (M+H)

在實施例110至117中，Boc作為保護基。

【0225】 **實施例118：(R)-4-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮及(S)-4-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮**



【0226】 **（a）(S)-(3-(3-(2,4-二側氧基氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯**：在實施例14步驟(a)的使用條件下，以(S)-(3-(3-溴苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯（518毫克，1.10毫莫耳）對氮雜環庚烷-2,4-二酮（140毫克，1.10毫莫耳）進行處理，以獲得標題的化合物（90毫克，16%的產率）。HPLC（方法B）：Ret，5.80 min；ESI^+-MS *m/z*，539.2 (M+Na)。

【0227】 **（b）((3S)-3-(3-(4-(乙基胺基)-2-側氧基氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙基)(甲基)胺基甲酸2-(三甲基甲矽烷基)乙酯**：在DCE（3.5毫升）中含有由步驟(a)製備的化合物（90毫克，0.17毫莫耳）加入DIPEA（23毫克，0.17毫莫耳）、乙胺（13毫克，0.21毫莫耳）、$NaBH(OAc)_3$（74毫克，0.34毫莫耳）及乙酸（11毫克，0.17毫莫耳），並將該混合物於室溫下攪拌65小時。加入DCM，以$NaHCO_3$鹽溶液及水清洗。以Na_2SO_4對有機層進行乾燥、過濾，及在真空下進行濃縮。以急速層析（矽膠，梯度為DCM至40%MeOH）進行純化，以獲得標題的化合物，為兩種非鏡像異構體的混合物（82毫克，47%的產率）。HPLC（方法A）：Ret，7.28 min；ESI^+-MS *m/z*，546.3 (M+H)。

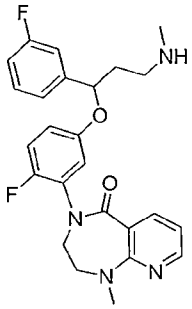
【0228】 （c）**標題化合物**：以實施例11步驟(b)中所使用的條件對由步驟(b)製備的化合物進行處理，以獲得為兩種非鏡像異構體之混合物的標題化合物，（90%的產率）。

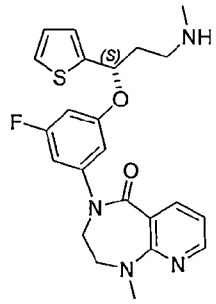
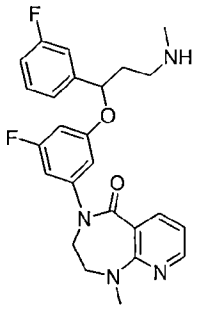
【0229】 以半製備型HPLC離析該兩種非鏡像異構體。條件：管柱 Chiralpak IC 250 x 4.6微米；流動相，等強度 ACN: MeOH: DEA (90: 10: 0.4)；流量 1毫升／分鐘；濃度 8.4毫克／毫升；停留時間 6.91分鐘（實施例118a）及7.86分鐘（實施例118b）。

【0230】 實施例118a：(R)-4-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮。HPLC（方法A）：Ret，4.32 min；ESI^+-MS *m/z*，402.2 (M+H)。

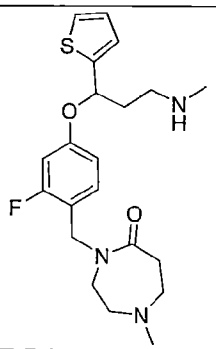
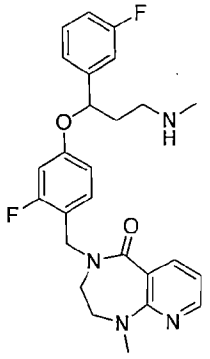
【0231】 實施例118b：(S)-4-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮。HPLC（方法A）：Ret，4.32 min；ESI^+-MS *m/z*，402.2 (M+H)。

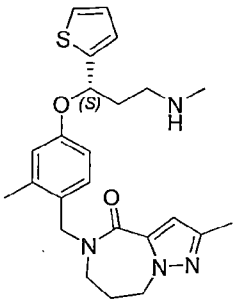
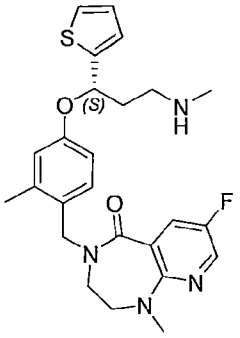
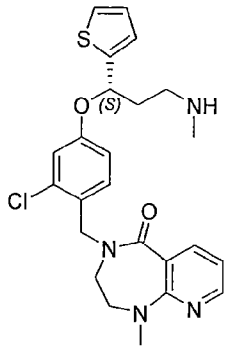
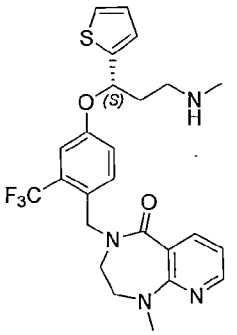
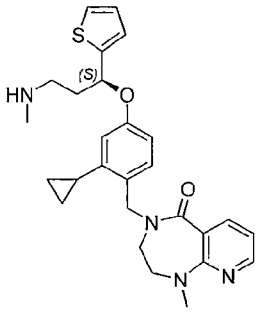
【0232】 依照實施例14中所述的方法，使用合適的起始原料，透過一系列反應製備實施例119至121：

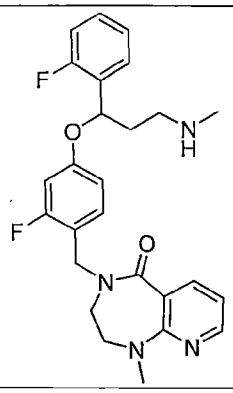
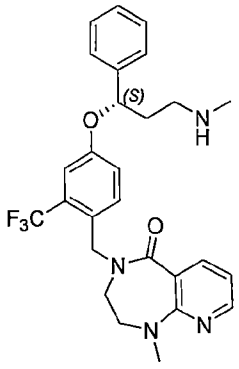
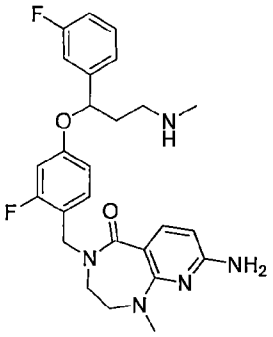
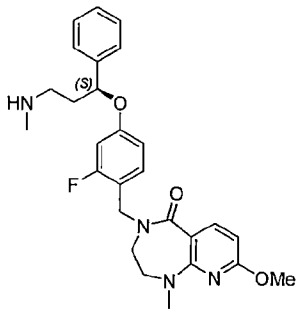
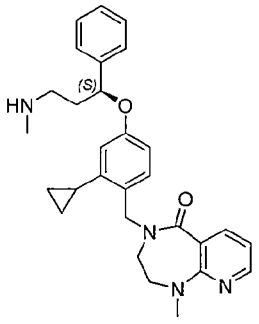
實施例	結構	化學名稱	方法	**Ret (min)**	**MS**
119		4-(2-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮	A	4.79	453.2 (M+H)

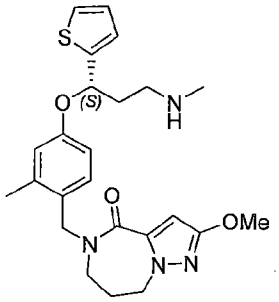
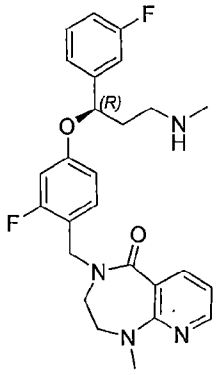
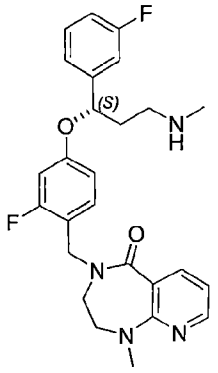
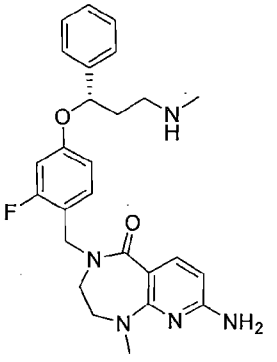
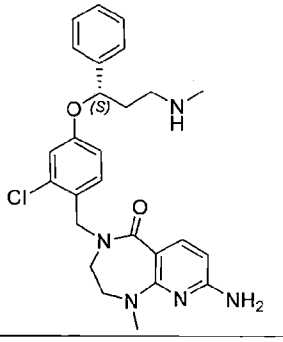
120		(S)-4-(3-氟-5-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.64	441.2 (M+H)
121		4-(3-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.84	453.2 (M+H)

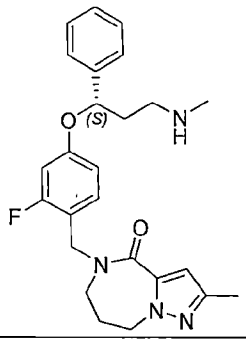
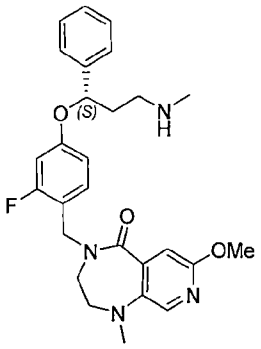
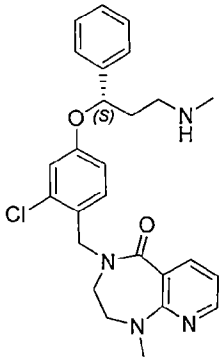
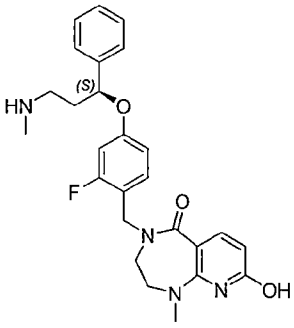
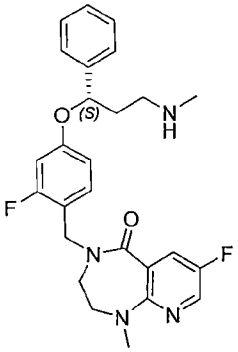
【0233】 依照實施例90中所述的方法，使用合適的起始原料，透過一系列反應製備實施例122至153：

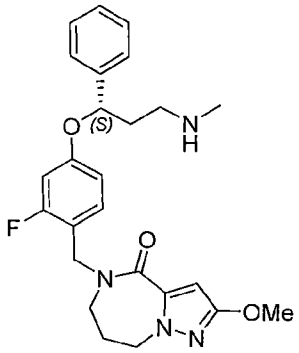
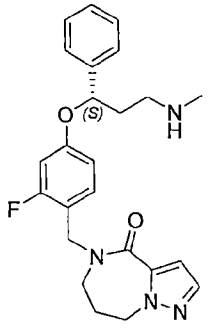
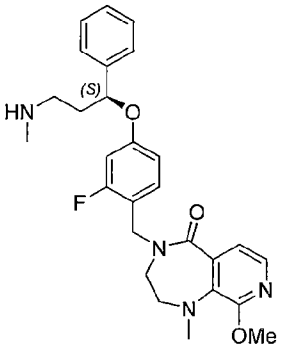
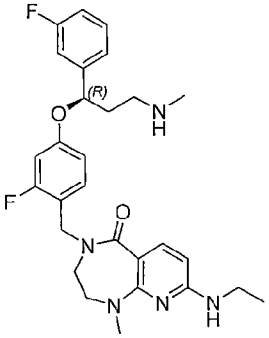
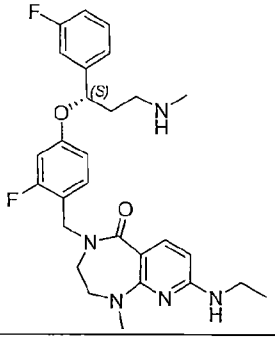
實施例	結構	化學名稱	方法	**Ret (min)**	**MS**
122		4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮	A	4.16	406.1 (M+H)
123		4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.81	467.5 (M+H)

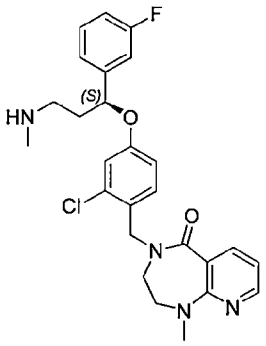
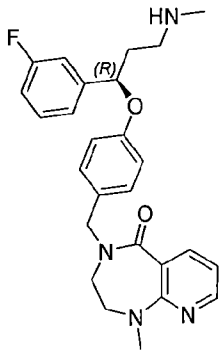
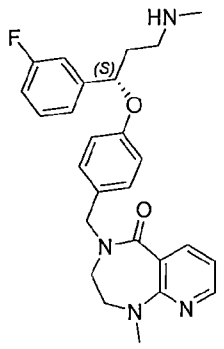
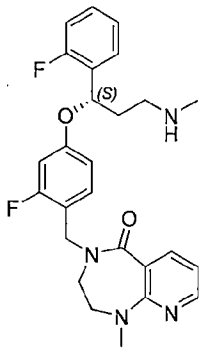
124		(S)-2-甲基-5-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮	A	5.23	439.2 (M+H)
125		(S)-7-氟-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.65	469.2 (M+H)
126		(S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.72	471.1 (M+H)
127		(S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)-2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.99	505.2 (M+H)
128		(S)-4-(2-環丙基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.73	477.2 (M+H)

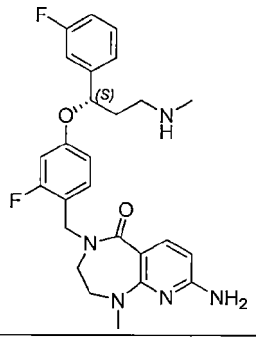
129		4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.69	467.2 (M+H)
130		(S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)-2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.09	499.3 (M+H)
131		8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.73	482.2 (M+H)
132		(S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	6.21	479.3 (M+H)
133		(S)-4-(2-環丙基-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.87	471.2 (M+H)

134		(S)-2-甲氧基-5-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮	A	5.48	455.2 (M+H)
135		(R)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.78	467.2 (M+H)
136		(S)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.78	467.2 (M+H)
137		(S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.76	464.2 (M+H)
138		(S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.84	480.3 (M+H)

139		(S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮	A	5.45	437.2 (M+H)
140		(S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.79	479.3 (M+H)
141		(S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.86	465.2 (M+H)
142		(S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	1.48	465.2 (M+H)
143		(S)-7-氟-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.86	467.3 (M+H)

144		(S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮	A	5.49	453.2 (M+H)
145		(S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮	A	5.33	423.2 (M+H)
146		(S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-9-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.16	479.3 (M+H)
147		(R)-8-(乙基胺基)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.08	510.3 (M+H)
148		(S)-8-(乙基胺基)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	5.08	510.3 (M+H)

149		(S)-4-(2-氯-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.92	483.2 (M+H)
150		(R)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.71	449.3 (M+H)
151		(S)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.71	449.3 (M+H)
152		(S)-4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.70	467.2 (M+H)

153		(S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮	A	4.76	482.2 (M+H)

【0234】 藥理學數據

【0235】 人類Cav2.2鈣通道之α2δ-1次單元的結合測定

【0236】 在含有10毫莫耳濃度(mM)的Hepes-KOH的試驗緩衝液(pH 7.4)與放射性標記之15奈莫耳濃度(nM)的[3H]-加巴噴丁中培養富含α2δ-1人類細胞膜（2.5微克）。

【0237】 藉由添加10微莫耳濃度的普瑞巴林以測定非專一性結合（NSB）。以五種不同的濃度檢測測試化合物的結合。在27°C下培養60分鐘後，透過在Vacuum Manifold Station中預先浸泡在0.5%聚乙烯亞胺中的Multiscreen GF/C（購自Millipore）的過濾終止結合反應，再以含有50mM的Tris-HCl的冰冷過濾緩衝液（pH 7.4）清洗3次。

【0238】 將過濾盤置於60°C下乾燥1小時，並在進行放射性讀數前，於每個孔中加入30微升的閃爍混合物。

【0239】 以Trilux 1450 Microbeta放射性計數儀（購自Perkin Elmer）進行讀數。

【0240】 人類去甲腎上腺素轉運體（NET）的結合測定

【0241】 在含有50mM的Tris-HCl、120mM的NaCl及5mM的KCl的試驗緩衝液(pH 7.4)與放射性標記之5nM的[3H]-尼索西汀中培養富含去甲腎

上腺素轉運體（NET）之人類細胞膜（5微克）。

【0242】 藉由添加10微莫耳濃度的去甲丙咪嗪以測定非專一性結合（NSB）。以五種不同的濃度檢測測試化合物的結合。在4°C下培養60分鐘後，透過在Vacuum Manifold Station中預先浸泡在0.5%聚乙烯亞胺中的Multiscreen GF/C（購自Millipore）的過濾終止結合反應，再以含有50mM的Tris-HCl及0.9% NaC的冰冷過濾緩衝液（pH 7.4）清洗3次。

【0243】 將過濾盤置於60°C下乾燥1小時，並在進行放射性讀數前，於每個孔中加入30微升的閃爍混合物。

【0244】 以Trilux 1450 Microbeta放射性計數儀（購自Perkin Elmer）進行讀數。

【0245】 採用下列級別代表與以Ki表示的α2δ-1受體的結合：

+ Ki-α2δ–1 >= 3000nM

++ 500nM < Ki-α2δ–1 <3000nM

+++ 100nM < Ki-α2δ–1 <500nM

++++ Ki-α2δ–1 <100nM

【0246】 對於雙重化合物及去甲腎上腺素轉運體（NET）受體，採用下列級別代表與以Ki表示的結合：

+ Ki-NET >= 1000nM

++ 500nM < Ki-NET <1000nM

+++ 100nM < Ki-NET <500nM

++++ Ki-NET <100nM

【0247】 α2δ–1受體結合的結果如表1所示：

表1

實施例編號	Ki(nM) α2δ–1 人
1	+++
2	++
3	++
4	++
5	++
6	++
7	++
8	+++
9	+
10	++
11	++
12	+
13	++
14	+++
15	+
16	++
17	+
18	++
19	++
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	++
27	+++
28	++
29	++
30	+

實施例編號	Ki(nM) α2δ-1 人
31	++
32	+
33	+
34	++
35	++
36	++
37	++
38	++
39	+++
40	++
41	+
42	++
43	+++
44	++
45	++
46	+
47	++
48	++
49	+
50	++
51	+
52	+
53	++
54	++
55	+++
56	++
57	++
58	++
59	++
60	++
61	++

實施例編號	**Ki(nM)** α2δ-1 人
62	++
63	+++
64	+++
65	+++
66	++
67	+++
68	++
69	++
70	++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	++
85	+
86	++
87	++
88	+
89	+
90	++++
91	+++
92	+++

實施例編號	Ki(nM) α2δ-1 人
93	+++
94	+++
95	++
96	+++
97	++
98	++
99	++++
100	+++
101	+++
102	+
103	++++
104	+++
105	++
106	++
107	++++
108	++++
109	+
110	++
111	++
112	+
113	+
114	+++
115	++
116	++++
117	+++
118a	++
118b	++
119	+++
120	++++
121	++++
122	+++

實施例編號	Ki(nM) α2δ–1 人
123	++++
124	++++
125	++++
126	++++
127	++++
128	+++
129	+++
130	++++
131	++++
132	+++
133	+++
134	++++
135	++
136	++++
137	+++
138	++++
139	+++
140	++++
141	++++
142	+
143	+++
144	+++
145	++
146	+
147	+
148	+++
149	++++
150	++
151	+++
152	++++
153	++++

【0248】 雙重化合物的α2δ-1及去甲腎上腺素轉運體（NET）受體的結合結果如表2所示：

表2

實施例編號	Ki(nM) NET 人	Ki(nM) α2δ-1 人
1	++	+++
3	+++	++
6	+++	++
7	++	++
10	++	++
29	++	++
34	+++	++
37	+++	++
50	++	++
54	++++	++
55	+++	+++
56	++	++
58	+++	++
60	++	++
61	+++	++
65	+++	+++
66	+++	++
67	++	+++
69	+++	++
70	+++	++
71	+++	+++
72	++	+++
75	+++	+++
76	++++	++
77	+++	+++

實施例編號	Ki(nM) NET 人	Ki(nM) α2δ-1 人
78	+++	+++
80	++++	+++
81	++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
84	+++	++
86	+++	++
90	+++	++++
91	+++	+++
92	++++	+++
93	+++	+++
94	+++	+++
96	+++	+++
97	+++	++
98	+++	++
99	++++	++++
100	++	+++
103	++++	++++
104	+++	+++
105	++	++
108	+++	++++
110	++++	++
111	++++	++
114	+++	+++
115	++++	++
116	++++	++++
117	++++	+++
119	++++	+++
120	++++	++++
121	++++	++++
123	++++	++++

實施例編號	Ki(nM) NET 人	Ki(nM) α2δ-1 人
126	++++	++++
129	++++	+++
131	++++	++++
132	++++	+++
134	++++	++++
136	++++	++++
137	++++	+++
138	++++	++++
139	++++	+++
140	++++	++++
141	++++	++++
142	++++	+
143	++++	+++
144	++++	+++
145	++++	++
148	++++	+++
149	++++	++++
150	++++	++
151	++++	+++
152	++++	++++
153	++++	++++

【符號說明】無。

【生物材料寄存】無。

【序列表】無。

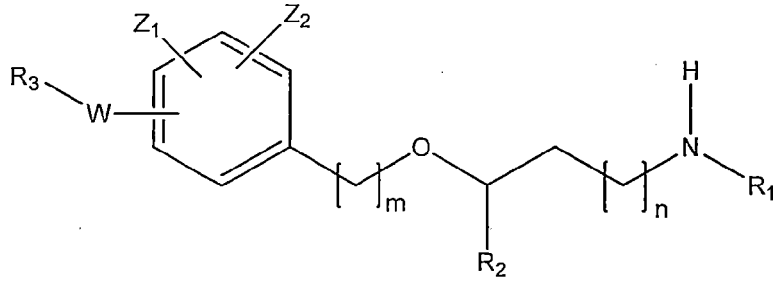
201925179

發明摘要

【發明名稱】治療疼痛及疼痛相關病症之新型烷氧基胺基衍生物／NEW ALCOXYAMINO DERIVATIVES FOR TREATING PAIN AND PAIN RELATED CONDITIONS

【中文】

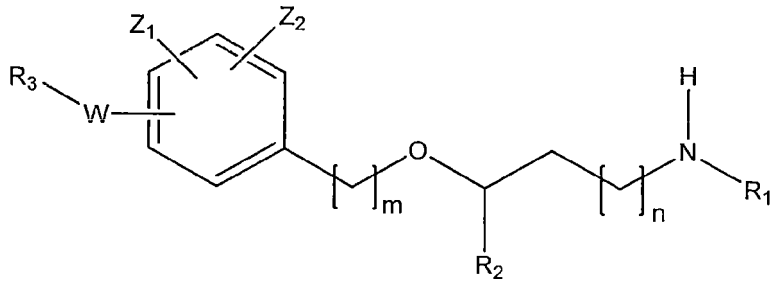
本發明係關於通式（I）之新型化合物，該等化合物表現出對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ 次單元的高親合性及活性，或對電位閘控鈣通道（VGCC）之α2δ 次單元與去甲腎上腺素轉運體（NET）的雙重活性。本發明亦係關於製備該等化合物的方法以及包含它們的組成物，以及它們作為藥物的用途。



（I）

【英文】

The present invention relates to new compounds of formula (I) that show great affinity and activity towards the subunit α2δ of voltage-gated calcium channels (VGCC), or dual activity towards the subunit α2δ of voltage-gated calcium channels (VGCC) and the noradrenaline transporter (NET). The invention is also related to the process for the preparation of said compounds as well as to compositions comprising them, and to their use as medicaments.



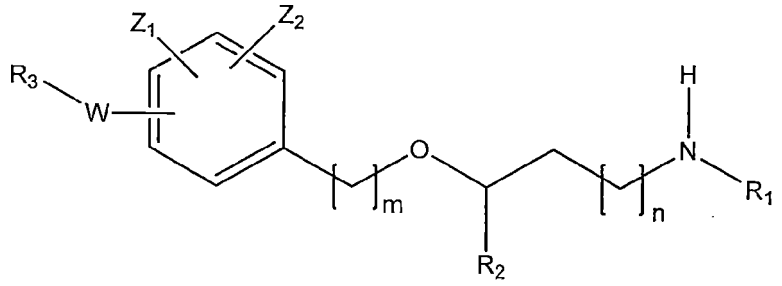
(I)

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

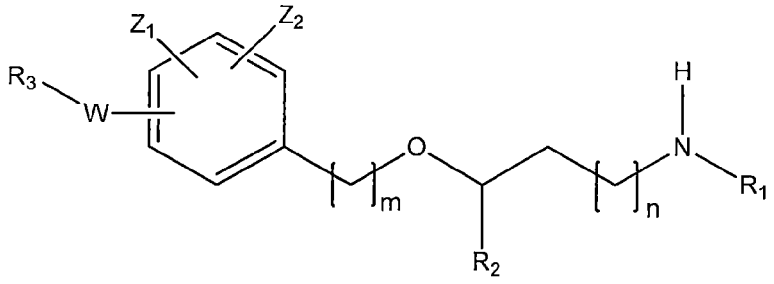
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種通式（I）之化合物，



（I）

其中：

R_1係為支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基；

R_2係為6員芳基，視需要被鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基或羥基取代；或者為具有至少一個選自N、O及S的雜原子的5員或6員雜芳基；

n及m係獨立地為0或1；

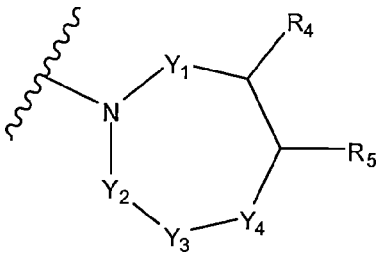
Z_1及Z_2係獨立地選自氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；鹵素原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；C_{3-6}環烷基；C_{1-6}-鹵代烷基；以及C_{1-6}-鹵代烷氧基；

-W-R_3係處於間位或對位；

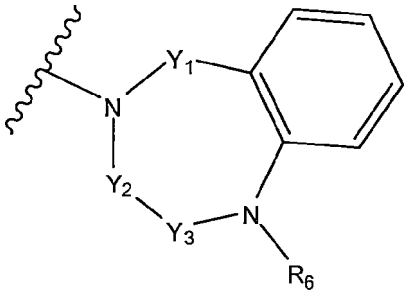
W係為-$(CH_2)_p$-；-C(O)-；或一鍵結；

p為1或2；

R_3表示以下部分其中之一：



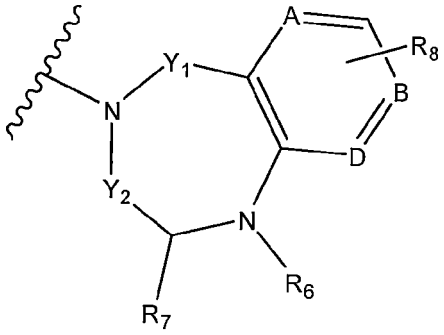
;

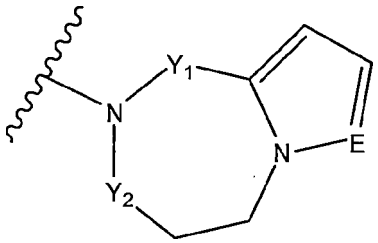


;

(IA)

(IB)

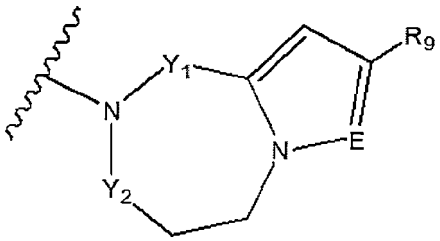




(IC)

(ID)

或者



(IE)

其中

Y_1及Y_2係獨立地為-CH_2-或-C(O)-；

Y_3係為-CHR_7-或-C(O)-；

Y_4係為-CH-或-N-R_6；

R_4及R_5係獨立地為氫原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基或-$(CH_2)_q$-NRR'基，

其中q係為0或1且R及R'係獨立地為氫原子或支鏈或無支鏈C_{1-6}-烷基；

A、B及D其中之一或二者表示-N-而其他係為-CH-；

E表示-N-或-CH-；

R_6係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基；或-C(O)-CH_2-$NR_{6a}R_{6b}$基，其中R_{6a}及R_{6b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；

R_7係為氫原子；

或者另一選擇為，R_6與R_7可形成5員或6員雜環烷基；

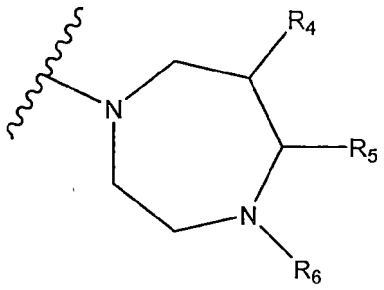
R_8係為氫原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；鹵素原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；羥基；C_{1-6}-鹵代烷基；或-$NR_{8a}R_{8b}$基，其中R_{8a}及R_{8b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；

R_9係為支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；或支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；

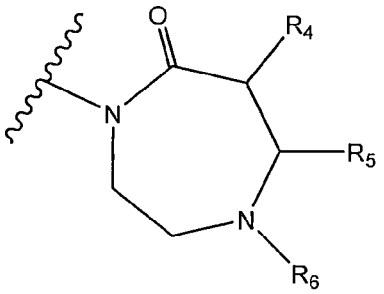
或其醫藥上可接受的鹽、異構體、前藥或溶劑合物。

2. 如請求項1所述之化合物，其中R_2係為苯基，視需要被鹵素原子、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基、支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷氧基、C_{1-6}-鹵代烷基或羥基取代；或為視需要被取代的噻吩基。

3. 如請求項1所述之化合物，其中R_3係選自下列：



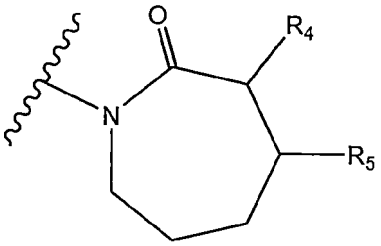
;



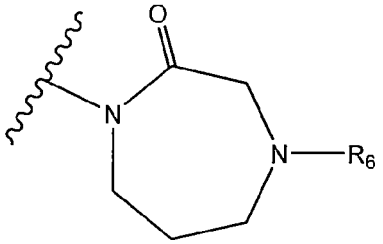
;

(IA_1)

(IA_2)



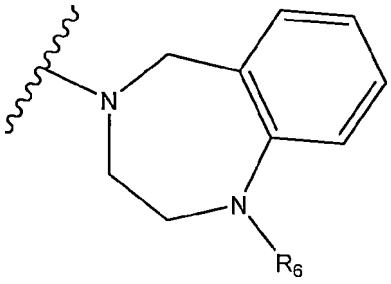
;



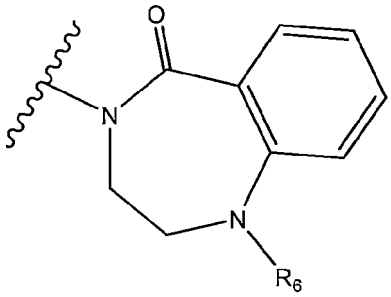
;

(IA_3)

(IA_4)



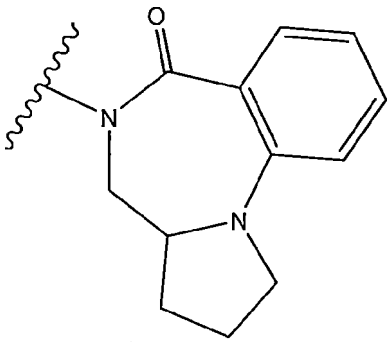
;



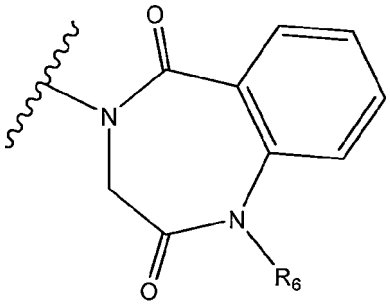
;

(IB_1)

(IB_2)



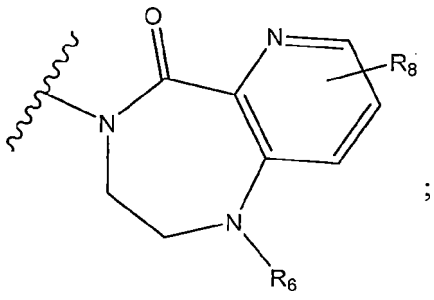
;



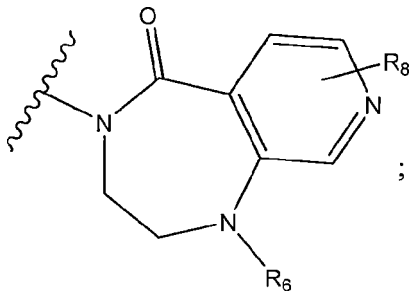
;

(IB_3)

(IB_4)



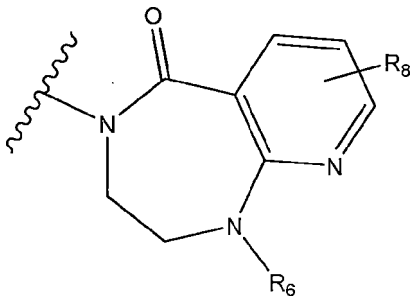
;



;

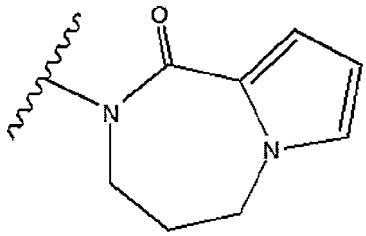
(IC$_1$)

(IC$_2$)

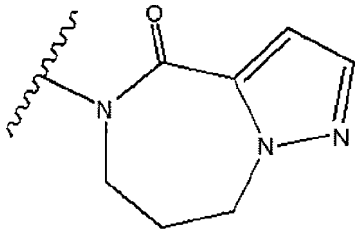


;

(IC$_3$)

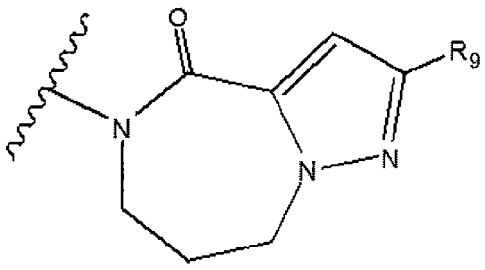


;



(ID$_1$)

(ID$_2$)



(IE$_1$)

以及 ;

其中R_4、R_5、R_6、R_8及R_9係如請求項1中所定義。

4. 如請求項1所述之化合物，其中Z_1及Z_2係獨立地選自氫原子；支鏈或無支

鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基；C_{3-6}環烷基，較佳環丙基；以及鹵素原子，較佳F。

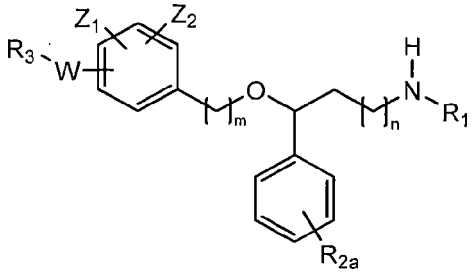
5. 如請求項1所述之化合物，其中R_4及R_5係獨立地為氫原子或-$(CH_2)_q$-NRR'基，其中q係為0或1且R及R'係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳乙基。

6. 如請求項1所述之化合物，其中R_6係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}烷基，較佳甲基、乙基或異丙基；或-C(O)-CH_2-$NR_{6a}R_{6b}$基，其中R_{6a}及R_{6b}係獨立地為氫原子或支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳乙基；R_7係為氫原子；或者，R_6與R_7形成吡咯啶環。

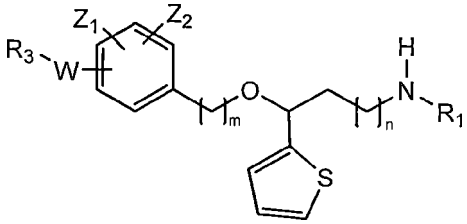
7. 如請求項1所述之化合物，其中R_8係為氫原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基；鹵素原子，較佳F；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基，較佳甲氧基；C_{1-6}鹵代烷基，較佳三氟甲基；或-$NR_{8a}R_{8b}$基，其中R_{8a}及R_{8b}係獨立地為氫原子或者支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基，較佳甲基或乙基。

8. 如請求項1所述之化合物，其中R_9係為甲基或甲氧基。

9. 如請求項1所述之化合物，具有以下式其中之一：



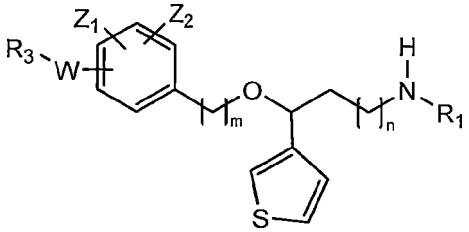
;



;

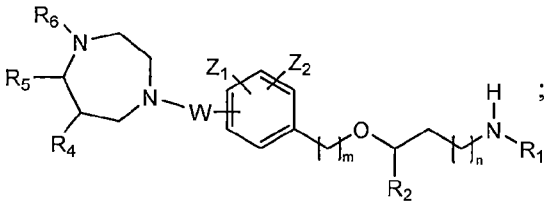
(I_{1a})

(I_{1b})



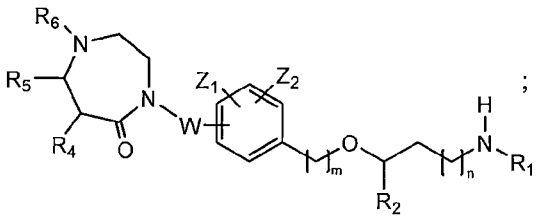
;

(I_{1c})



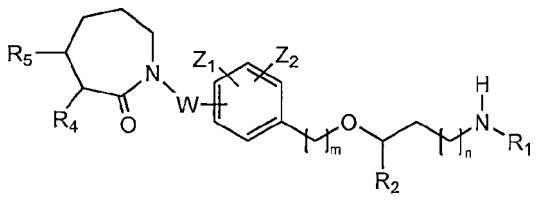
;

(I_{2a1})



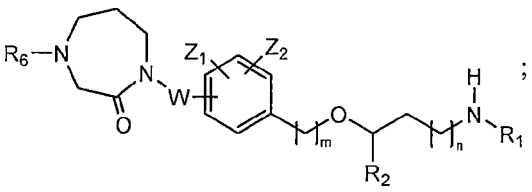
;

(I_{2a2})



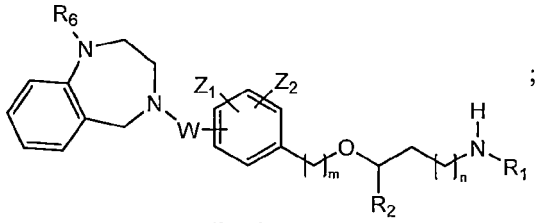
;

(I_{2a3})

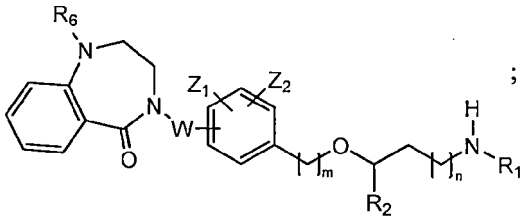


;

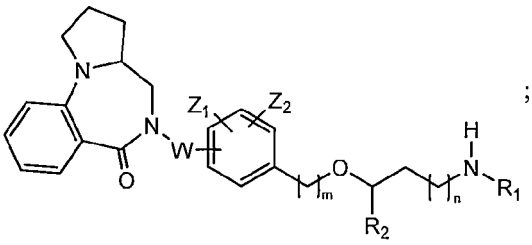
(I_{2a4})



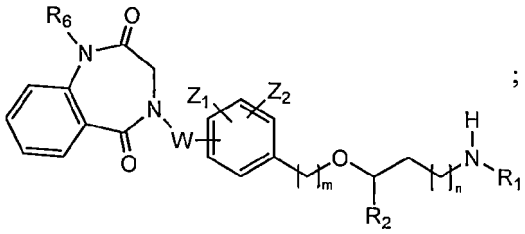
(I_{2b1})



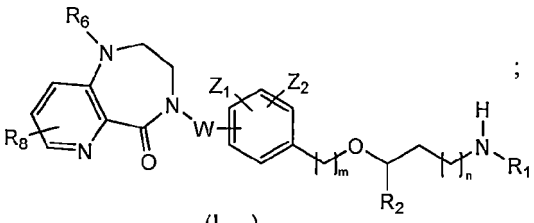
(I_{2b2})



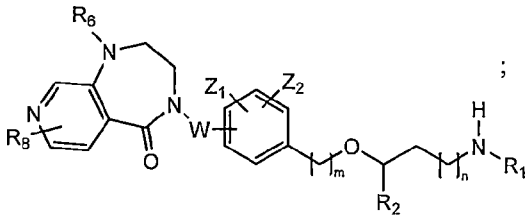
(I_{2b3})



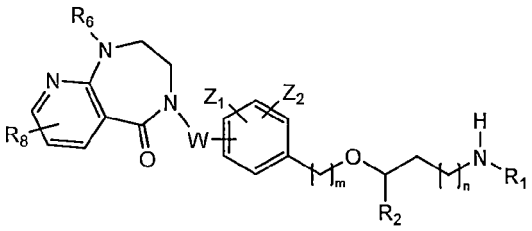
(I_{2b4})



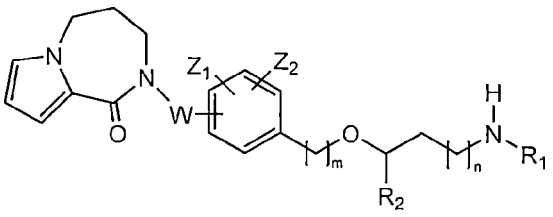
(I_{2c1})



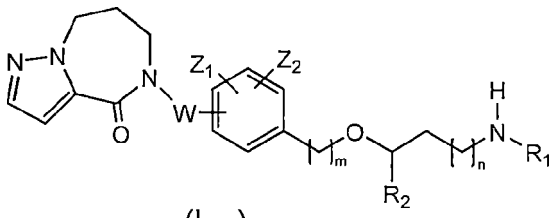
(I_{2c2})



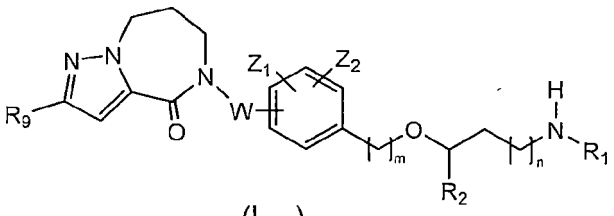
(I_{2c3})



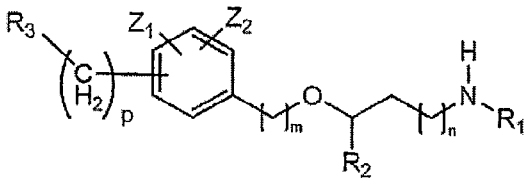
(I_{2d1})



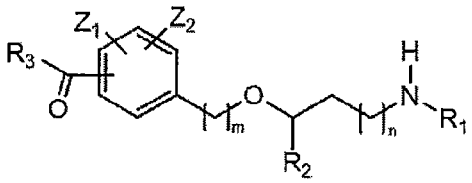
(I_{2d2})



(I_{2d3})

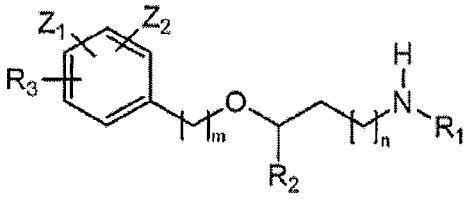


(I3a)



(I3b)

;



或者 (I3c) ;

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_8、R_9、W、Z_1、Z_2、n及m係如請求項1中所定義，且R_{2a}係為氫原子；鹵素原子；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷基；支鏈或無支鏈的C_{1-6}-烷氧基；C_{1-6}-鹵代烷氧基或C_{1-6}-鹵代烷基，更佳為氫原子或鹵素原子，尤其為F。

10. 如請求項1所述之化合物，選自以下化合物：

[1] N-甲基-3-(3-((1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呼-4-基)甲基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[2] (4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)甲酮；

[3] (4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)甲酮；

[4] (1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呼-4-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)甲酮；

[5] N-甲基-3-(3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-苯基丙-1-胺；

[6] N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[7] N-甲基-3-((3-(1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呯-4-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[8] N-甲基-3-(3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[9] N-甲基-3-(3-(1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呯-4-基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[10] N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[11] 2-(乙基胺基)-1-(4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)乙-1-酮；

[12] (S)-N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[13] (R)-N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[14] (R)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[15] (S)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[16] 1-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[17] 1-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[18] (R)-3-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[19] (S)-3-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[20] (R)-3-((乙基胺基)甲基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[21] (S)-3-((乙基胺基)甲基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[22] (R)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[23] (S)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[24] (S)-6-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[25] (R)-6-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[26] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[27] 8-氟-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[28] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫

-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[29] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[30] (S)-5-(3-(((S)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氫-6H-苯並[f]吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呼-6-酮；

[31] (S)-5-(3-(((R)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,3a,4,5-六氫-6H-苯並[f]吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呼-6-酮；

[32] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[33] 1-(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[34] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[35] 1-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[36] 4-甲基-1-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-2-酮；

[37] 4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[38] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[39] 4-(3-((1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[40] 4-(3-((1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-

四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[41] (R)-4-(3-((1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[42] (S)-4-(3-((1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[43] 4-(3-((3-(乙基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[44] 4-(3-((3-((2-氟乙基)胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[45] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[46] 1-甲基-4-(4-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[47] (R)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[48] 1,8-二甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[49] (S)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[50] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[51] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-3,4-二氫-1H-

苯並[e][1,4]二氮呼-2,5-二酮；

[52] 4-甲基-1-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-2-酮；

[53] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[54] (S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[55] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[56] (R)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[57] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[58] 1-乙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[59] 4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[60] 1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[61] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[62] (R)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮

雜環庚烷-5-酮；

[63] (R)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[64] (R)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[65] (S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[66] (S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[67] (R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[68] 1-(乙基甘胺醯基)-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[69] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[70] 8-(二甲基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[71] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[72] 1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[73] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫

-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[74] 8-氟-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[75] 1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[76] (R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[77] (S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[78] 1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[79] (R)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[80] (S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[81] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[82] (S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[83] (S)-8-胺基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[84] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二

氮雜環庚烷-5-酮；

[85] 1-甲基-4-(4-((2-(甲基胺基)-1-苯基乙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[86] (R)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[87] (S)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[88] 1-甲基-4-(4-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[89] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[90] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[91] (S)-1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[92] (S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[93] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[94] (S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[95] (S)-8-(二甲基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)

苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[96] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[97] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[98] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[99] 1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[100] 1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[101] 1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[102] N-甲基-3-(4-((4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[103] (S)-8-胺基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[104] (S)-5-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[105] (S)-2-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-2,3,4,5-四氫-1H-吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呯-1-酮；

[106] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫

-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[107] (S)-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[108] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[109] 1-甲基-4-(4-((2-(甲基胺基)-1-苯基乙氧基)甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[110] 1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[111] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[112] 1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[113] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呼-5-酮；

[114] (S)-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[115] 4-(4-(1-(4-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[116] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[117] 4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫

-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[118a] (R)-4-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[118b] (S)-4-(乙基胺基)-1-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)氮雜環庚烷-2-酮；

[119] 4-(2-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[120] (S)-4-(3-氟-5-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[121] 4-(3-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[122] 4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[123] 4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[124] (S)-2-甲基-5-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呼-4-酮；

[125] (S)-7-氟-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[126] (S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[127] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)-2-(三氟甲基)

苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[128] (S)-4-(2-環丙基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[129] 4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[130] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)-2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[131] 8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[132] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[133] (S)-4-(2-環丙基-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[134] (S)-2-甲氧基-5-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[135] (R)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[136] (S)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[137] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[138] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基

-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[139] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[140] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[141] (S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[142] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[143] (S)-7-氟-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[144] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[145] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[146] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-9-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[147] (R)-8-(乙基胺基)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[148] (S)-8-(乙基胺基)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[149] (S)-4-(2-氯-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基

-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[150] (R)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

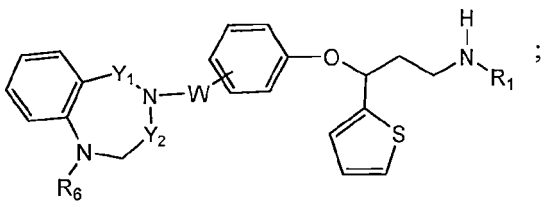
[151] (S)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[152] (S)-4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮，以及

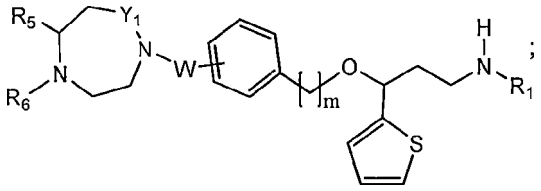
[153] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

或其醫藥上可接受的鹽、前藥或溶劑合物。

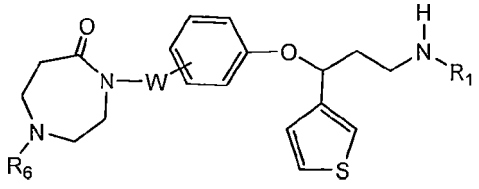
11. 如請求項1所述之化合物，具有以下式其中之一：



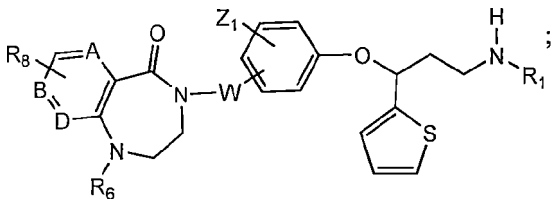
(Ic)



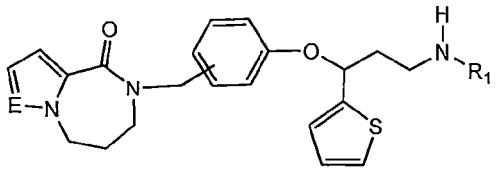
(Id)



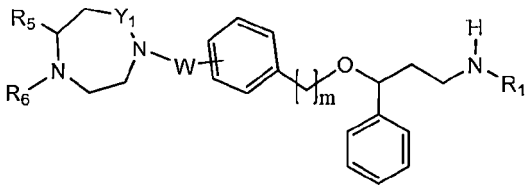
(Ie)



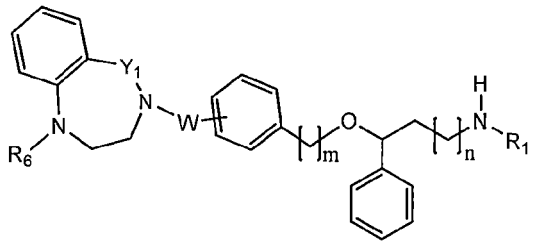
(If)



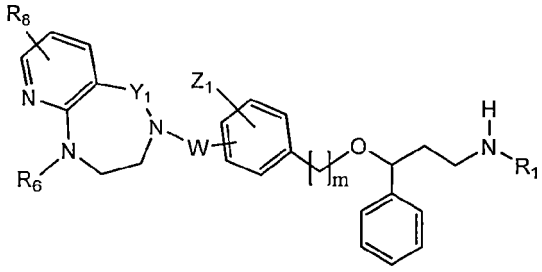
(Ig)



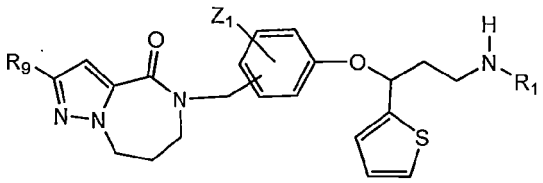
(Ih)



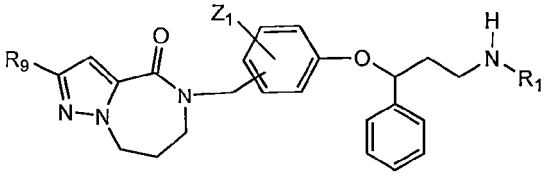
(Ii)



(Ij)



(Ik)



(Im)

；

其中R_1、R_5、R_6、R_8、R_9、Y_1、Y_2、W、Z1、A、B、D、E、n及m係如請求項1中所定義。

12. 如請求項1之化合物，選自以下化合物：

[1] N-甲基-3-(3-((1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呼-4-基)甲基)苯氧基)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[3] (4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)(3-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苯基)甲酮；

[6] N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[7] N-甲基-3-((3-(1-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-苯並[e][1,4]二氮呼-4-基)苄基)氧)-3-苯基丙-1-胺；

[10] N-甲基-3-((3-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苄基)氧)-3-(噻吩-2-基)丙-1-胺；

[29] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[34] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[37] 4-(3-((3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[50] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[54] (S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[55] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[56] (R)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呼-5-酮；

[58] 1-乙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[60] 1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[61] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[65] (S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[66] (S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[67] (R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[69] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[70] 8-(二甲基胺基)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[71] 1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[72] 1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[75] 1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[76] (R)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[77] (S)-1-異丙基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[78] 1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[80] (S)-1,8-二甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-3-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[81] (S)-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；,

[82] (S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[83] (S)-8-胺基-1-甲基-4-(3-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[84] 1-甲基-4-(3-((3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[86] (R)-7-((乙基胺基)甲基)-1-甲基-4-(3-((S)-3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮；

[90] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[91] (S)-1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[92] (S)-8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[93] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[94] (S)-8-甲氧基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[96] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[97] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,2-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[98] (S)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-苯並[e][1,4]二氮呯-5-酮；

[99] 1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[100] 1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[103] (S)-8-胺基-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[104] (S)-5-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[105] (S)-2-(4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-2,3,4,5-四氫-1H-吡咯並[1,2-a][1,4]二氮呯-1-酮；

[108] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[110] 1,8-二甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[111] 8-(乙基胺基)-1-甲基-4-(4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[114] (S)-1-甲基-4-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[115] 4-(4-(1-(4-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[116] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[117] 4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[119] 4-(2-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[120] (S)-4-(3-氟-5-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[121] 4-(3-氟-5-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[123] 4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[126] (S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[129] 4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[131] 8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[132] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[134] (S)-2-甲氧基-5-(2-甲基-4-(3-(甲基胺基)-1-(噻吩-2-基)丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[136] (S)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[137] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[138] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[139] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[140] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-7-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[3,4-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[141] (S)-4-(2-氯-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[142] (S)-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-8-羥基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[143] (S)-7-氟-4-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[144] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[145] (S)-5-(2-氟-4-(3-(甲基胺基)-1-苯基丙氧基)苄基)-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑並[1,5-a][1,4]二氮呯-4-酮；

[148] (S)-8-(乙基胺基)-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[149] (S)-4-(2-氯-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[150] (R)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

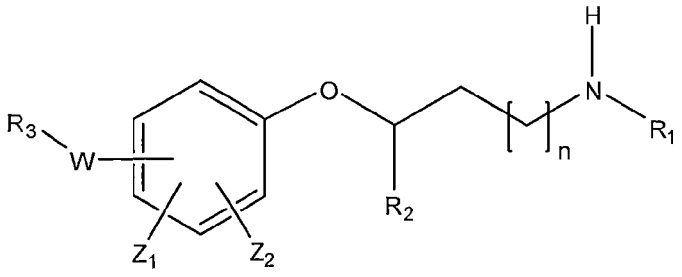
[151] (S)-4-(4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

[152] (S)-4-(2-氟-4-(1-(2-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮，以及

[153] (S)-8-胺基-4-(2-氟-4-(1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙氧基)苄基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫-5H-吡啶並[2,3-e][1,4]二氮呯-5-酮；

或其醫藥上可接受的鹽、前藥或溶劑合物。

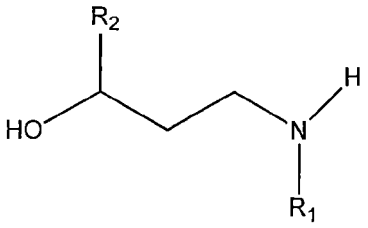
13. 一種製備通式（Ia）之化合物的方法，



（Ia）

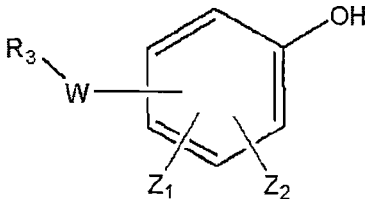
該方法包含：

a) 通式（IIa）之化合物：

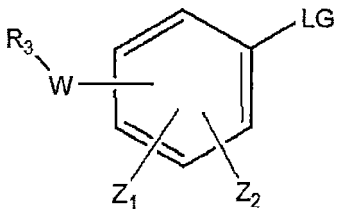


（IIa）

與通式（IIIa）或（IIIb）之化合物的反應：

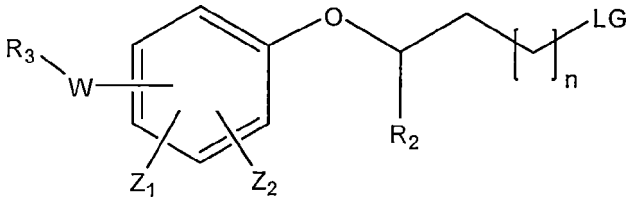


（IIIa）



（IIIb）　；或者

b) 通式（IV）-LG之化合物：



（IV）-LG

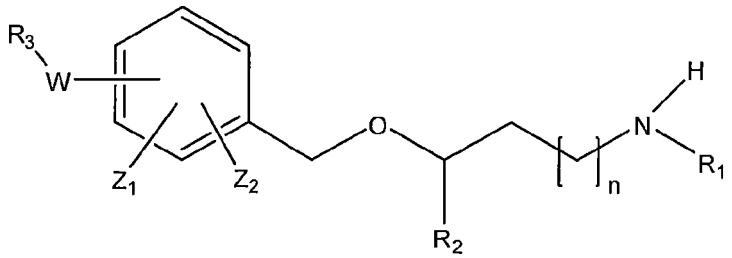
與通式（VI）之化合物的反應：

H_2NR1

（VI）

其中R_1、R_2、R_3、W、Z_1、Z_2及n係如請求項1中所定義且LG表示離去基。

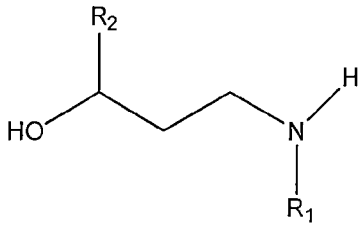
14. 一種製備通式（Ib）之化合物的方法，



（Ib）

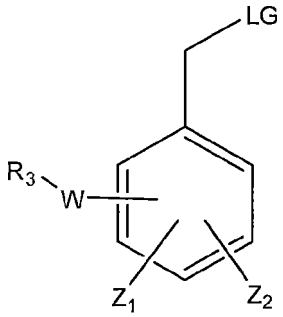
該方法包含：

a) 通式（IIa）之化合物：



（IIa）

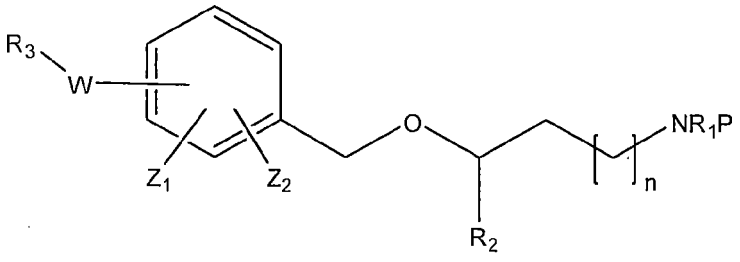
與通式（IIIc）之化合物之間的反應：



（IIIc）

或者；

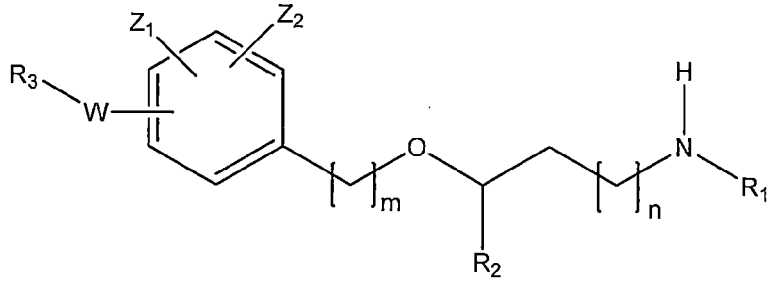
b) 式（V）-P之化合物之去保護作用：



（V）-P

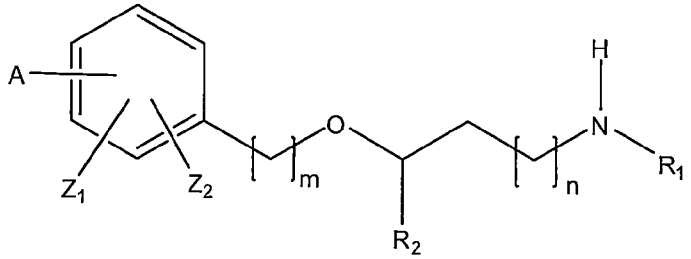
其中R_1、R_2、R_3、W、Z_1、Z_2及n係如請求項1中所定義且LG表示離去基而P表示保護基。

15. 一種製備通式（I）之化合物的方法，



（I）

該方法係自通式（VII）之化合物開始：



（VII）

其中R_1、R_2、R_3、W、Z_1、Z_2、m及n係如請求項1中所定義，且其中A可表示醛、羧酸或離去基或$-(CH_2)_p$-LG，其中LG表示離去基且p係為1或2，並且其中該反應端視A及W之性質而定，導致該反應包含：

- 在還原劑存在下的還原胺化反應，此時A係為醛且W係為$-(CH_2)_p$-；
- 在羧酸活化試劑存在下的反應，此時A係為羧酸且W係為-C(O)-基；
- 在金屬催化劑存在下的偶聯反應，此時A係為離去基且W係為一鍵結；

或者

- 在鹼存在下的反應，此時A係為$-(CH_2)_p$-LG基且W係為$-(CH_2)_p$-基。

16. 如請求項1至11中任一項所述之化合物，其係用作藥物。

17. 一種如請求項1至11中任一項所述之化合物的用途，其係用於治療及／或預防由電位閘控鈣通道之α2δ次單元，尤其α2δ-1次單元，及／或去甲腎上腺素轉運體（NET）介導的疾病及／或障礙。

18. 如請求項17所述之化合物的用途，其中該疾病或障礙為中度到重度疼痛、內臟疼痛、慢性疼痛、癌痛、偏頭痛、炎性疼痛、急性疼痛或神經性疼痛或者其他涉及異常性疼痛及／或痛覺過敏的疼痛病症、抑鬱、焦慮及注意力缺陷／多動障礙。

19. 一種醫藥組成物，包含如請求項1至10中任一項所述之通式（I）之化合物或其醫藥上可接受的鹽、異構體、前藥或溶劑合物，以及至少一種醫藥上可接受的載劑、添加劑、佐劑或媒劑。