

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97/34582

※ 申請日期： 97.9.9

※IPC 分類：~~C07D~~ C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

C07D 401/64 (2006.01)

(2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 程雲興
CHENG, YUN-XING
2. 陸學宏
LUO, XUEHONG
3. 維傑亞瑞提 桑斯庫瑪
SANTHAKUMAR, VIJAYARATNAM
4. 米羅斯洛 傑斯 湯馬士茲沃斯基
TOMASZEWSKI, MIROSLAW JERZY

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 加拿大 CANADA
3. 斯里蘭卡 SRI LANKA
4. 加拿大 CANADA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年09月11日；60/971,288

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於毒蕈鹼受體之激動劑。本發明亦提供包含此等激動劑之組合物及使用其治療毒蕈鹼受體介導之疾病的方法。具體而言，本發明係關於可有效地治療疼痛、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease) 及/或精神分裂症之化合物。

【先前技術】

神經遞質乙醯膽鹼可結合兩種膽鹼能受體：離子型煙鹼性受體家族及代謝型毒蕈鹼受體家族。毒蕈鹼受體屬於結合質膜之G蛋白偶聯受體(GPCR)的大超家族且在物種及受體亞型中顯示明顯的高度同源性。此等M1-M5毒蕈鹼受體主要在對中樞及周邊組織起興奮及抑制控制作用之副交感神經神經系統中表現並參與許多生理功能，包括心率、驚醒、認知、感覺加工及運動控制。

諸如毒蕈鹼及毛果芸香鹼等毒蕈鹼激動劑以及諸如阿托品等拮抗劑在一個世紀以前已為人們所熟知但在受體亞型選擇性化合物發現方面進展十分緩慢，因此難以指定各受體之具體功能。參見，例如，DeLapp, N. 等人，"Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," J. Med. Chem., 43(23)，第4333-4353頁(2000); Hulme, E. C. 等人，"Muscarinic Receptor Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30，第633-673頁(1990); Caulfield, M. P. 等人，"Muscarinic Receptors-

Characterization, Coupling, and Function, "Pharmacol. Ther., 58, 第319-379頁(1993); Caulfield, M. P.等人, International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors," Pharmacol. Rev., 50, 第279-290頁(1998)。

毒蕈鹼受體家族係許多用於各種疾病之藥理劑之目標，該等藥理劑包括用於COPD、哮喘、尿失禁、青光眼、精神分裂症、阿茲海默氏症(AchE抑制劑)及疼痛之導向藥物。

舉例而言，直接作用毒蕈鹼受體激動劑在各種急性疼痛動物模型中已顯示鎮痛作用(Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg-Aiello P., Giotti A. Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception. Br. J. Pharmacol. 105:77-82, 1992.; Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F. Oxotremorine-induced modifications of the behavioral and neuroendocrine responses to formalin pain in male rats. Brain Res. 830:292-300, 1999)。

許多研究已經檢查毒蕈鹼受體活化在慢性或神經病性疼痛狀況中之作用。在此等研究中，在大鼠神經病性疼痛脊神經結紮模型中於鞘內投藥後膽鹼能品質之直接及間接提升顯示可減輕觸覺異常性疼痛且此等作用又可藉由毒蕈鹼拮抗劑逆轉(Hwang J.-H., Hwang K.-S., Leem J.-K., Park P.-H., Han S.-M., Lee D.-M. The antiallodynic effects of

intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 90:492-494, 1999; Lee E. J., Sim J. Y, Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury. *Can J Anaesth* 49:178-84, 2002.)。因此，毒蕈鹼受體之直接或間接活化已顯示可產生鎮痛活性並減輕神經病性疼痛。毒蕈鹼激動劑及ACHE-I由於其在投與人類時會產生過多副作用之傾向而未廣泛用於臨床。不期望副作用尤其包括過度流涎及出汗、胃腸道運動加強及心博徐緩。此等副作用與毒蕈鹼受體家族在整個身體中之遍在表現相關。

【發明內容】

迄今為止，已自各種物種中選殖出5種毒蕈鹼受體亞型(M1-M5)並測序，該5種毒蕈鹼受體亞型在體內分佈不同。

因此，需要提供可選擇性地調控(例如)毒蕈鹼受體控制中樞神經功能而又不會激活毒蕈鹼受體控制心臟、胃腸道或腺體功能的分子。

亦需要一種用於治療毒蕈鹼受體介導之疾病的方法。

亦需要對亞型M1-M5具有選擇性之毒蕈鹼受體調節劑。

術語" C_{m-n} "或" C_{m-n} 基團"係指任一具有m至n個碳原子之基團。

術語"烷基"係指包含1個至約12個碳原子之飽和單價直鏈或具支鏈烴基團。烷基之說明性實例包括但不限於 C_{1-6} 烷基基團，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-

丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基及己基；以及更長烷基基團，例如，庚基及辛基。芳基可未經取代或經一個或兩個適宜取代基取代。

術語"烯基"係指具有至少一個碳-碳雙鍵且包含至少2個至最多約12個碳原子之單價直鏈或具支鏈烴基團。烯基之雙鍵可為非共軛或與另一不飽和基團共軛。適宜烯基基團包括但不限於C₂₋₆烯基基團，例如，乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可未經取代或經一個或兩個適宜取代基取代。

術語"環烷基"係指包含至少3個至最多約12個碳原子之含有飽和單價環之烴基團。環烷基之實例包括但不限於C₃₋₇環烷基基團，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；以及飽和環狀或二環狀萜。環烷基可未經取代或經一個或兩個適宜取代基取代。較佳地，該環烷基係單環狀環或二環狀環。

術語"芳基"係指單價烴基團，該單價烴基團具有一個或多個具有芳香性(例如，4n+2個離域電子)之多不飽和碳環且包含5個至最多約14個碳原子。

術語"雜環"係指含有環之結構或分子，該結構或分子具有一個或多個獨立選自N、O、P及S之多價雜原子作為該環結構之一部分且在該(等)環中包括至少3個且最多約20個原子。雜環可為飽和或不飽和，含有一個或多個雙鍵且雜環可含有一個以上的環。當雜環包含一個以上的環時，該等環可經稠合或非經稠合。通常，稠合環係指至少兩個環共享其間之兩個原子。雜環可具有芳香性或可不具有芳香性。

術語"雜環基"係指藉由自雜環去除一個氫而自該雜環獲得的單價基團。

雜環基包括(例如)單環狀雜環基，例如：氮丙啶基、環氧乙烷基、硫雜環丙烷基、氮雜環丁基、氧呋基、硫呋基、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基、吡唑啶基、吡唑啉基、二氧戊環基、環丁砜基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氫-吡啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氫吡喃基、四氫吡喃基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氫-1*H*-氮呋基、高哌嗪基、1,3-二氧呋基、4,7-二氫-1,3-二氧呋及氧雜環庚烷基。

此外，雜環基包括芳香族雜環基或雜芳基，例如，吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-硫二唑基、

1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-硫二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-硫二唑基及1,3,4-噁二唑基。

另外，雜環基包括多環狀雜環基(包括芳香族或非芳香族兩者)，例如，吡啶基、二氫吡啶基、異二氫吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氫香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并二氫吡喃基、異苯并二氫吡喃基、咕嗶基、吩噁硫基、噻蒎基、中氮茛基、異吡啶基、吡唑基、嘌呤基、呋喃基、萘啶基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、蝶啶基、啡啶基、萘嵌間二氮雜苯基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、1,2-苯并異噁唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫黃嘌呤基、卞唑基、卞啉基、吡啶基、吡咯裏西啶基及喹諾裏西啶基。

除上述多環狀雜環基外，雜環基亦包括其中兩個或更多個環之間的環稠合包括一個以上為兩個環所共享的鍵結及兩個以上為兩個環所共享的原子的多環狀雜環基。該等橋聯雜環之實例包括奎寧環基、二氮雜二環[2.2.1]庚基及7-氧雜二環[2.2.1]庚基。

術語"雜芳基"係指具有芳香族性之雜環基。

術語"雜環烷基"係指包含碳及氫原子及至少一個(較佳地，1個至3個)選自氮、氧及硫之雜原子且不具有不飽和

性之單環狀或多環狀環。雜環烷基基團之實例包括吡咯啉基、N-吡咯啉基、哌啉基、N-哌啉基、哌嗪基、N-哌嗪基、嗎啉基、N-嗎啉基、硫嗎啉基、N-硫代嗎啉基及吡喃基。雜環烷基基團可未經取代或經一個或兩個適宜取代基取代。較佳地，雜環烷基基團係單環狀或二環狀環，更佳地，係單環狀環，其中該環包含3個至6個碳原子及1個至3個雜原子，在本文中稱作C₃₋₆雜環烷基。

術語"六員"係指具有一個含有6個環原子之環的基團。

術語"五員"係指具有一個含有5個環原子之環的基團。

五員環雜芳基係具有一個含有5個環原子之環的雜芳基，其中1個、2或3個環原子獨立地選自N、O及S。

五員環雜芳基之實例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

六員環雜芳基係具有一個含六個環原子之環的雜芳基，其中1、2或3個環原子獨立地選自N、O及S。

例示性六員環雜芳基係吡啉基、吡嗪基、嘧啉基、三嗪基及嗒嗪基。

術語"烷氧基"係指通式-O-R之基團，其中R係選自烴基團。例示性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、異丁氧基、環丙基甲氧基、烯丙氧基及炔丙氧基。

鹵素包括氟、氯、溴及碘。

"RT"或"rt"意指室溫。

"製備型LC/MS (高pH)"意指以製備規模實施的高效液相層析及質量檢測。所用條件-管柱：Waters X-Bridge Prep C18 OBD, 30×50 mm, 5 μm粒徑，移動相：A=水 10 mM NH₄HCO₃ (pH 10)及B：MeCN。

"製備型LC/MS (低pH)"意指以製備規模實施的高效液相層析及質量檢測。所用條件-管柱：Waters Synergy Polar Prep C18 OBD, 30×50 mm, 4 μm粒徑，移動相：A= 0.05% TFA存於水中之混合物且B: MeCN。

"HATU"意指六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘

"DCC"意指N,N'-二環己基碳化二亞胺。

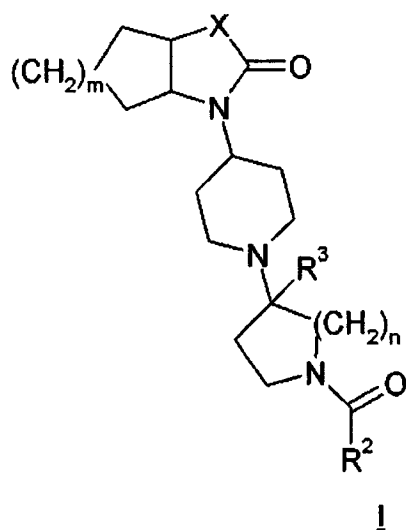
"EDC"意指氫氯酸1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺。

"CDI"意指1,1'-羰基二咪唑。

"DIPEA"意指二異丙基乙基胺。

可使用IUPAC命名軟件Lexichem (1.4版/1.6版)來命名在本申請案中所述化合物。

在一個態樣中，本發明之實施例提供一種式I化合物、其醫藥上可接受之鹽、非對映異構體、對映異構體或其混合物：



其中

R^2 係選自氫、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基視情況經一個或多個選自下列之基團取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{3-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、

-SO₂NRR'、鹵素、-NO₂、-NRR'、-(CH₂)_pNRR'及-C(=O)-NRR'；

R³係選自 C₁₋₆烷基及鹵化 C₁₋₆烷基；

p係1、2、3或4；m及n獨立地為1、2、3或4；

X獨立地選自NH、N-R、CH₂、CHR及CRR'；且

每一R、R'獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或鹵化 C₁₋₆烷基，

限制條件為該化合物不選自

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-乙基-哌啶-1-甲酸乙酯；

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-丙基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-乙基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-丙基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；及

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-丙基-哌啶-1-甲酸乙酯。在另一實施例中，R²係選自 C₁₋₃烷氧基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆炔基氧基、C₃₋₆環烷基、鹵化 C₁₋₆烷基及鹵化 C₃₋₆環烷基。

在另一實施例中， R^2 係乙氧基及異丙基氧基。

在再一實施例中，X係選自NH及 CH_2 。

在另一實施例中， R^2 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、丙炔基氧基、丁炔基氧基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苜基、二氫苯并呋喃基、2-氧代吡咯啶基-乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、苜基氧基、異丙烯氧基、異丁氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基、哌啶基、氮雜環丁基、甲基胺基及乙基胺基，其視情況經一個或多個選自下列之基團取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 CF_3 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

在另一實施例中， R^3 係選自甲基、氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

在特殊實施例中， R^3 係甲基。

在再一實施例中，n係1。

在另一實施例中，n係2。

在另一實施例中，m係2。

在再一實施例中，X係選自NH及N-R，其中R係 C_{2-3} 烯基或 C_{1-3} 烷基。

在另一實施例中，X係NH。

在另一實施例中，X係 CH_2 。

在再一實施例中，本發明提供一種選自下列之化合物：

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-

基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮；

4-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯；

4-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸乙酯；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸2-氟乙基酯；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸丙-2-炔基酯；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸甲酯；

3-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸乙酯；

4-[4-[(順式)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯；

4-[4-[(順式)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-1-

基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；

4-[4-[(3aR,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；

(3aR,7aS)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-2-酮；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丁-2-炔基酯；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-炔基酯；

(3aS,7aS)-3-[1-(4-甲基-1-丙基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并咪唑-2-酮；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丁-2-炔基酯之非對映異構體1；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丁-2-炔基酯之非對映異構體2；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯之非對映異構體1；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯之非對映異構體2；

3-[4-[(3aS,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-

1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯；

其對映異構體、其非對映異構體、其醫藥上可接受之鹽及其混合物。

在另一實施例中，本發明提供4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯或其醫藥上可接受之鹽。

應理解，當本發明之化合物含有一個或多個對掌性中心時，該等本發明化合物既可以對映異構體或非對映異構體形式或外消旋混合物存在，亦可分離為對映異構體或非對映異構體形式或外消旋混合物。本發明包括任何可能的式I化合物之對映異構體、非對映異構體、外消旋異構體或其混合物。本發明化合物之光學活性形式可(例如)藉由外消旋異構體之對掌性層析分離、藉由自光學活性初始材料合成或藉由基於下文所述程序之不對稱合成來製備。

亦應瞭解，本發明之某些化合物可以幾何異構體形式存在，例如，烯烴之E及Z同分異構體。本發明包括式I化合物之任一幾何異構體。應進一步理解：本發明涵蓋式I化合物之互變異構體。

亦應理解，本發明之某些化合物可以經溶合(例如，水合)或未經溶合之形式存在。應進一步理解：本發明涵蓋式I化合物之所有此等溶合形式。

式I化合物之鹽亦屬於本發明之範圍。通常，本發明化合物之醫藥上可接受之鹽可使用此項技術中熟知的標準程序獲得，例如，藉由使鹼性足夠強的化合物(例如，烷基

胺)與適宜酸(例如，HCl或乙酸)反應，以提供生理上可接受之陰離子。藉由在水性介質中用一當量的鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或烷氧化物(例如，乙氧化物或甲氧化物)或適宜鹼性有機胺(例如，膽鹼或葡甲胺)處理具有適宜酸性質子(例如，羧酸或酚)之本發明化合物，隨後藉由習用純化技術處理，亦可製備相應的鹼金屬(例如，鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(例如，鈣)鹽。

在一個實施例中，可將上述式I化合物轉化成其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，具體而言，轉化成酸加成鹽，例如，氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺鹽或對甲苯磺酸鹽。

吾人現在發現本發明之化合物作為醫藥劑，具體而言作為M1受體之激動劑具有活性。更具體而言，本發明之化合物作為M1受體之激動劑呈現選擇活性且可用於治療，尤其是用於減緩各種疼痛病況，例如，慢性疼痛、神經病性疼痛、急性疼痛、癌症疼痛、由類風濕性關節炎造成的疼痛、偏頭痛、內臟疼痛等。然而，此列表不應解釋為包羅無遺。另外，本發明之化合物可用於其中存在或暗含M1受體功能障礙之其他疾病狀況。另外，本發明之化合物可用於治療癌症、多發性硬化、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨庭頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、精神分裂症、阿茲海默氏症、焦慮症、抑鬱、肥胖症、胃腸道病症及心血管病症。

在特殊實施例中，該等化合物可用於治療精神分裂症或阿茲海默氏症。

在另一實施例中，該等化合物可用於治療疼痛。

在另一特殊實施例中，該等化合物可用於治療神經病性疼痛。

本發明之化合物可用作免疫調節劑，尤其用於自身免疫性疾病(例如，關節炎)；用於皮膚移植、器官移植及類似外科需要；用於膠原病、各種過敏症及可用作抗腫瘤劑及抗病毒劑。

本發明之化合物可用於其中在彼範例中存在或暗含M1受體功能衰退或功能障礙之疾病狀況。這可能涉及在診斷技術及成像應用(例如，正電子發射斷層掃描(PET))中使用本發明化合物之同位素標記形式。

本發明之化合物可用於治療下列疾病：腹瀉、抑鬱、焦慮症及與應激有關之病症(例如，創傷後應激性病症、恐慌症、廣泛性焦慮症、社交恐懼症及強迫症)、尿失禁、早泄、各種精神病、咳嗽、肺水腫、各種胃腸失調症(例如，便秘、諸如應激型腸徵候群(Irritable Bowel Syndrome)及功能性消化不良(Functional Dyspepsia)等功能性胃腸失調症)、帕金森氏病及其他運動障礙、創傷性腦損傷、中風、心肌梗塞後之心臟保護、肥胖症、脊髓損傷及藥物成癮(包括酒精、煙鹼、類阿片及其他藥物濫用之治療)及交感神經系統病症，例如，高血壓。

本發明之化合物在全身麻醉及監控麻醉護理中可用作鎮

痛劑。經常使用具有不同性質之藥劑組合來達成維持麻醉狀態(例如，記憶缺失、痛覺缺失、肌肉鬆弛及鎮靜)所需效應平衡。該組合包括吸入性麻醉藥、催眠藥、抗焦慮藥、神經肌肉阻斷劑及類阿片類。

任一上式I之化合物於製造治療上述任一病況用藥物之用途亦屬於本發明之範圍。

本發明之再一態樣係一種用於治療患有上述任一病況之患者之方法，藉以將有效量之上式I化合物投與需要該治療之患者。

因此，本發明提供一種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，如上文對治療用途所述。

在再一態樣中，本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物的用途，如上文於製造治療用藥物中所述。

除非有相反的明確規定，否則在本說明書中，術語"治療"亦包括"預防"。術語"治療的"及"治療地"應作相應解釋。在本發明之上下文中術語"治療"進一步涵蓋投與有效量之本發明化合物，以減輕已存在的疾病狀況(急性或慢性)或復發病況。該定義亦涵蓋用於預防復發病況之預防性治療及慢性病症之持續治療。

本發明之化合物可用於治療，尤其用於各種疼痛病況之治療，該等疼痛病況包括(但不限於)：急性疼痛、慢性疼痛、神經病性疼痛、背部疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛。在特定實施例中，該等化合物可用於神經病性疼痛之治療。

在一甚至更具體的實施例中，該等化合物可用於慢性神經病性疼痛之治療。

在恆溫動物(例如人類)之治療用途中，本發明之化合物可藉由任何途徑(包括經口、肌內、皮下、局部、鼻內、腹膜內、胸腔內、靜脈內、硬膜外、鞘內、經皮、腦室內及注射至關節)以習知醫藥組合物形式投與。

在一個本發明實施例中，投與途徑可經口、靜脈內或肌內。

當決定特定患者之最適宜的個體療程及劑量含量時，劑量可視投藥途徑、疾病之嚴重程度、患者之年齡及體重及主治醫師通常考慮的其他因素而定。

就自本發明化合物製備醫藥組合物而言，醫藥上可接受之情性載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括粉劑、錠劑、可分散之顆粒、膠囊、藥丸及栓劑。

固體載劑可為一種或多種物質，其亦可作為稀釋劑、矯味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑或錠劑崩解劑；其亦可為封裝材料。

在粉劑中，該載劑為微細固體，其與微細之本發明化合物或活性組份混合。在錠劑中，該活性組份與具有所需黏合性質之載劑以適宜比例混合並壓製為期望之形狀及尺寸。

若要製備栓劑組合物，首先，將低熔點蠟(例如脂肪酸甘油酯與可可油之混合物)融化並藉由(例如)攪拌將該活性成份分散於其中。然後，將該熔融均相混合物傾倒至尺寸

合適的模具中並使之冷卻且固化。

適宜載劑係碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、乳糖、糖、果膠、糊精、澱粉、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可油及諸如此類。

術語"組合物"亦欲包括活性組份與作為載劑且提供膠囊之封裝材料的調配物，其中該活性組份(有或無其他載劑)包圍於載劑中，該載劑因而與其結合在一起。類似地，亦包括藥丸。

錠劑、粉劑、藥丸及膠囊可用作適於口服之固體劑型。

液體形式組合物包括溶液、懸浮液及乳液。舉例而言，活性化合物之無菌水溶液或水-丙二醇溶液可為適於非經腸投與之液體製劑。液體組合物亦可在聚乙二醇水溶液中以溶液形式調配。

可藉由將活性組份溶於水中並按照需要添加適宜著色劑、矯味劑、穩定劑及增稠劑來製備口服用水溶液。可藉由將微細活性組份與黏性材料(例如，天然合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及醫藥調配技術中熟知之其他懸浮劑)一起分散於水中來製備口服用水性懸浮液。

視投與模式而定，該醫藥組合物較佳可包含0.05%至99%w(重量%)，更佳0.10%至50%w的本發明化合物，所有重量百分數均以組合物總量計。

一名普通技術者可根據已知標準(包括個體患者之年齡、體重及反應)來確定實踐本發明之治療有效量並結合

正接受治療預防之疾病來解釋。

如上文所定義任一式I化合物在製造藥物中之用途屬於本發明之範圍。

任一式I化合物在製造疼痛治療用藥物中之用途亦屬於本發明之範圍。

此外，本發明提供任一式I化合物於製造藥物中之用途，該藥物用於各種疼痛病況治療，包括(但不限於)：急性疼痛、慢性疼痛、神經病性疼痛、背部疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛。

本發明之再一態樣係一種用於患有任一上述病況之患者治療的方法，藉以將有效量之上式I化合物投與有該治療需要之患者。

另外，本發明提供一種醫藥組合物，其包含與醫藥上可接受之載劑結合的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

具體而言，本發明提供一種用於治療(更具體而言，用於疼痛治療)之醫藥組合物，其包含與醫藥上可接受之載劑結合的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

進而言之，本發明提供一種用於上述任何病況之醫藥組合物，其包含與醫藥上可接受之載劑結合的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在再一實施例中，本發明之化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物或調配物可與一種或多種選自下列之醫藥活性化合物並行、同時、相繼或分開投與：

(i) 抗抑鬱劑，例如，阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙

平 (amoxapine) 、 安 非 他 酮 (bupropion) 、 西 酞 普 蘭 (citalopram) 、 氯 米 帕 明 (clomipramine) 、 地 昔 帕 明 (desipramine) 、 多 塞 平 (doxepin) 、 杜 洛 西 汀 (duloxetine) 、 elzasonan 、 依 他 普 侖 (escitalopram) 、 氟 伏 沙 明 (fluvox 胺) 、 氟 西 汀 (fluoxetine) 、 吉 哌 隆 (gepirone) 、 米 帕 明 (imipramine) 、 伊 沙 匹 隆 (ipsapirone) 、 馬 普 替 林 (maprotiline) 、 去 甲 替 林 (nortriptyline) 、 奈 法 唑 酮 (nefazodone) 、 帕 羅 西 汀 (paroxetine) 、 苯 乙 肼 (phenelzine) 、 普 羅 替 林 (protriptyline) 、 瑞 波 西 汀 (reboxetine) 、 羅 巴 佐 坦 (robalzotan) 、 舍 曲 林 (sertraline) 、 西 布 曲 明 (sibutramine) 、 thionisoxetine 、 環 苯 丙 胺 (tranylcypromaine) 、 曲 唑 酮 (trazodone) 、 曲 米 帕 明 (trimipramine) 、 文 拉 法 辛 (venlafaxine) 及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(ii) 非典型抗精神病劑，包括(例如)喹硫平(quetiapine) 及其醫藥活性同分異構體及代謝產物；氯磺必利 (amisulpride) 、 阿 立 哌 唑 (aripiprazole) 、 阿 塞 那 平 (asenapine) 、 benzisoxidil 、 bifeprunox 、 卡 馬 西 平 (carbamazepine) 、 氯 氮 平 (clozapine) 、 氯 丙 嗪 (chlorpromazine) 、 地 苯 紮 平 (debenzapine) 、 雙 丙 戊 酸 鈉 (divalproex) 、 杜 洛 西 汀 (duloxetine) 、 左 旋 佐 匹 克 隆 (eszopiclone) 、 氟 哌 啶 醇 (haloperidol) 、 伊 洛 培 酮 (iloperidone) 、 拉 莫 三 嗪 (lamotrigine) 、 鋰 、 洛 沙 平 (loxapine) 、 美 索 達 嗪 (mesoridazine) 、 奧 氮 平 (olanzapine) 、

帕潘立酮 (paliperidone)、哌拉平 (perlapine)、奮乃靜 (perphenazine)、吩噻嗪 (phenothiazine)、苯基丁基哌啶、匹莫齊特 (pimozide)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、利培酮 (risperidone)、喹硫平 (quetiapine)、舍引哌 (sertindole)、舒必利 (sulpiride)、舒普羅酮 (suproclone)、舒立克隆 (suriclone)、硫利達嗪 (thioridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、曲美托嗪 (trimetozine)、丙戊酸鹽、丙戊酸、佐匹克隆 (zopiclone)、佐替平 (zotepine)、齊拉西酮 (ziprasidone) 及其等效物；

(iii) 抗精神病劑，包括(例如)氯磺必利、阿立哌唑、阿塞那平、benzisoxidil、bifeprunox、卡馬西平、氯氮平、氯丙嗪、地苯紮平、雙丙戊酸鈉、杜洛西汀、左旋佐匹克隆、氯哌啶醇、伊洛培酮、拉莫三嗪、洛沙平、美索達嗪、奧氮平、帕潘立酮、哌拉平、奮乃靜、吩噻嗪、苯基丁基哌啶、匹莫齊特、丙氯拉嗪、利培酮、舍引哌、舒必利、舒普羅酮、舒立克隆、硫利達嗪、三氟拉嗪、曲美托嗪、丙戊酸鹽、丙戊酸、佐匹克隆、佐替平、齊拉西酮及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(iv) 抗焦慮劑，包括(例如)阿奈螺酮 (alnespirone)、阿紮哌隆類 (azapirones)、地西泮類 (benzodiazepines)、巴比妥類 (barbiturates)，例如，阿地唑倫 (adinazolam)、阿普唑倫 (alprazolam)、巴利西泮 (balezepam)、苯他西泮 (bentazepam)、溴西泮 (bromazepam)、溴替唑倫 (brotizolam)、丁螺環酮 (buspirone)、氯硝西泮

(clonazepam)、氯卓酸鉀 (clorazepate)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、環丙西泮 (cyprazepam)、地西泮 (diazepam)、苯海拉明 (diphenhydramine)、艾司唑倫 (estazolam)、非諾班 (fenobam)、氟硝西泮 (flunitrazepam)、氟西泮 (flurazepam)、磷西泮 (fosazepam)、勞拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、甲丙氨酯 (meprobamate)、咪達唑倫 (midazolam)、硝西泮 (nitrazepam)、奧沙西泮 (oxazepam)、普拉西泮 (prazepam)、誇西泮 (quazepam)、瑞氯西泮 (reclazepam)、曲卡唑酯 (tracazolate)、曲卡唑酯 (trepipam)、替馬西泮 (temazepam)、三唑倫 (triazolam)、烏達西泮 (uldazepam)、唑拉西泮 (zolazepam) 及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(v) 抗痙攣劑，包括(例如)卡馬西平、丙戊酸鹽、拉莫三嗪 (lamotrigine)、加巴噴丁 (gabapentin) 及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(vi) 阿茲海默氏症治療劑，包括(例如)多奈哌齊 (donepezil)、美金剛 (memantine)、他克林 (tacrine) 及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(vii) 帕金森氏症治療劑，包括(例如)司來吉蘭 (deprenyl)、左旋多巴 (L-dopa)、Requip、Requip、MAOB 抑制劑(例如，selegine 及雷沙吉蘭 (rasagiline))、comP 抑制劑(例如，Tasmar)、A-2 抑制劑、多巴胺再攝取抑制劑、NMDA 拮抗劑、尼古丁激動劑、神經元氮氧化物合酶之多

巴胺激動劑及抑制劑及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(viii) 偏頭痛治療劑，包括(例如)阿莫曲普坦(almotriptan)、金剛烷胺(amantadine)、溴隱亭(bromocriptine)、布他比妥(butalbital)、卡麥角林(cabergoline)、氯醛比林(dichloralphenazone)、依來曲普坦(eletriptan)、夫羅曲坦(frovatriptan)、利舒脲(lisuride)、那拉曲坦(naratriptan)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、利紮曲普坦(rizatriptan)、羅匹尼羅(ropinirole)、舒馬普坦(sumatriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)、佐米格(zomitriptan)、及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(ix) 中風治療劑，包括(例如)阿昔單抗(abciximab)、激活酶、NXY-059、胞磷膽鹼(citicoline)、克羅奈汀(crobenetine)、去氨普酶(desmoteplase)、瑞匹諾坦(repinotan)、曲索羅地(traxoprodil)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(x) 膀胱過度運動性尿失禁治療劑，包括(例如)達非那新(darifenacin)、黃酮哌酯(flavoxate)、奧昔布寧(oxybutynin)、丙哌維林(propiverine)、羅巴佐坦(robalzotan)、索利那辛(solifenacin)、托特羅定(tolterodine)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(xi) 神經病性疼痛治療劑，包括(例如)利多苯寧(gabapentin)、lidoderm、普瑞巴林(pregablin)及其等效物

及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(xii) 傷害性疼痛治療劑，例如，塞來昔布(celecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、蘆米考昔(lumiracoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、對乙醯氨基酚(paracetamol)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；

(xiii) 失眠治療劑，包括(例如)阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米酮(alonimid)、異戊巴比妥(amobarbital)、苯佐他明(benzocet 胺)、仲丁巴比妥(butabarbital)、卡普脲(capuride)、氯醛(chloral)、氯哌嗪酮(cloperidone)、氯乙雙酯(clorethate)、環庚吡奎醇(dexclamol)、乙氯維諾(ethchlorvynol)、依託咪酯(etomidate)、格魯米特(glutethimide)、哈拉西泮(halazepam)、羥嗪(hydroxyzine)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑素(melatonin)、甲苯比妥(mephobarbital)、甲喹酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、尼索氯酯(nisobamate)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、丙泊酚(propofol)、咯來米特(roletamide)、三氯福司(triclofos)、司可巴比妥(secobarbital)、紮來普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物；及

(xiv) 情緒穩定劑，包括(例如)卡馬西平、雙丙戊酸鈉、加巴噴丁(gabapentin)、拉莫三嗪、鋰、奧氮平

(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、丙戊酸鹽、丙戊酸、維拉帕米(verapamil)、及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

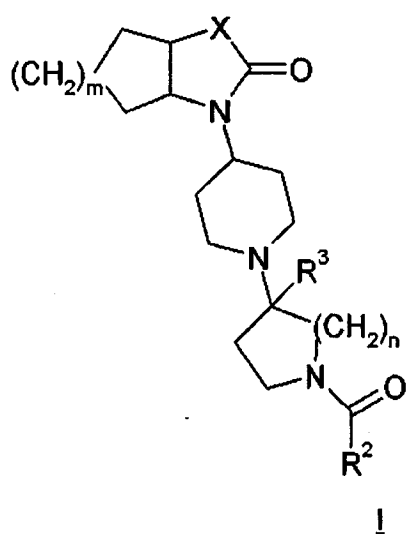
此等組合採用在本文所述劑量範圍內之本發明化合物及在獲准劑量範圍內及/或在公開參考文獻所述範圍內之其他醫藥活性化合物。

在又一實施例中，本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物或調配物可與一種或多種選自下列之醫藥活性化合物並行、同時、相繼或分開投與：丁丙諾啡(buprenorphine)、地佐辛(dezocine)、二醋嗎啡(diacetylmorphine)、芬太尼(fentanyl)、左旋乙醯美沙酮(levomethadyl acetate)、美普他酚(meptazinol)、嗎啡(morphine)、羥可待酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、瑞芬太尼(remifentanil)、舒芬太尼(sufentanil)及曲馬多(tramadol)。

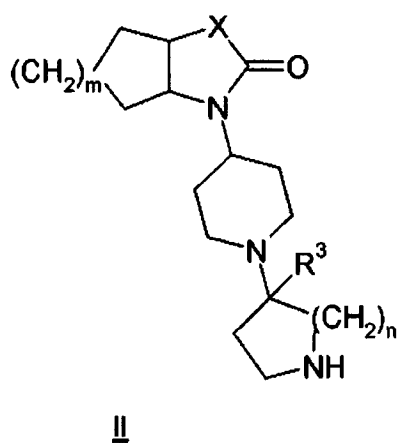
在特殊實施例中，可特別有效地投與含有本發明化合物與選自下列之第二活性化合物的組合：丁丙諾啡(buprenorphine)、地佐辛(dezocine)、二醋嗎啡、芬太尼、左旋乙醯美沙酮、美普他酚、嗎啡、羥可待酮、羥嗎啡酮、瑞芬太尼、舒芬太尼及曲馬多以治療慢性傷害性疼痛。可使用下文所述大鼠SNL熱痛覺過敏試驗來證實此治療之功效。

在另一態樣中，本發明提供一種製備本發明化合物之方法。

在一個實施例中，本發明提供一種用於製備式I化合物之方法，其包括：



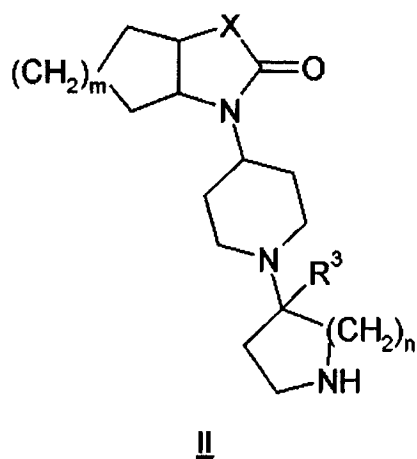
使式II化合物與Q-C(=O)-R²化合物反應，



其中R²、R³、m、n及X係如上文所定義；且Q係鹵素或OH。

視情況，於諸如二異丙基乙基胺、三乙胺或其等效物等鹼存在時實施式II化合物與Q-C(=O)-R²化合物反應之步驟。當Q係OH時，於諸如HATU、DCC、EDC或等效物等偶合劑及諸如二異丙基乙基胺、三乙胺或其等效物等鹼存在時實施式II化合物與Q-C(=O)-R²化合物反應之步驟。

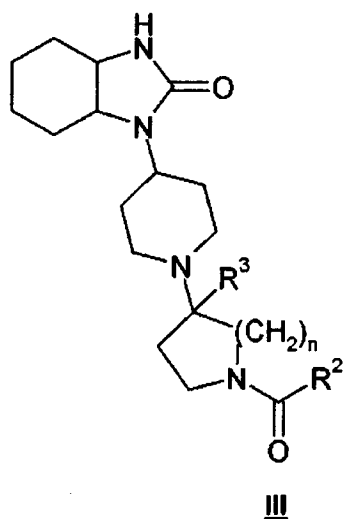
在再一實施例中，本發明提供一種式II中間體、其醫藥上可接受之鹽、非對映異構體、對映異構體、或其混合物：



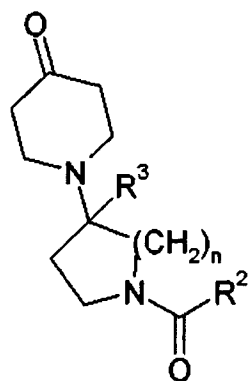
其中

n 、 m 、 X 及 R^3 係如上文所定義。

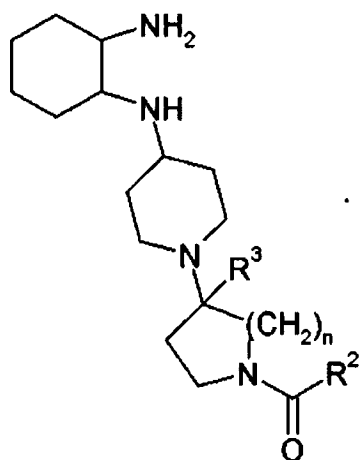
在另一實施例中，本發明提供一種用於製備式III化合物之方法，其包括：



a) 使式IV化合物與環己烷-1,2-二胺反應以形成式V化合物，

IV

b) 使 V 化合物與光氣類化合物反應以形成式 III 化合物；

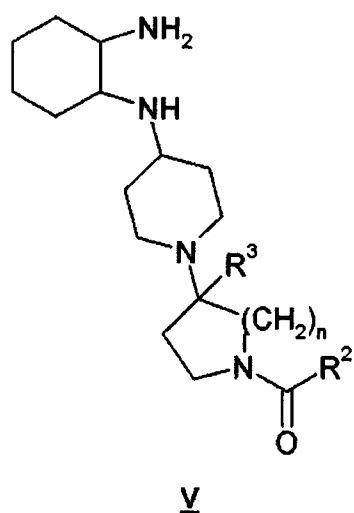
V

其中 R^2 、 R^3 及 n 係如上文所定義。

視情況，於諸如硼氫化鈉、 $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ 或其等效物等還原劑存在時實施步驟 a)。

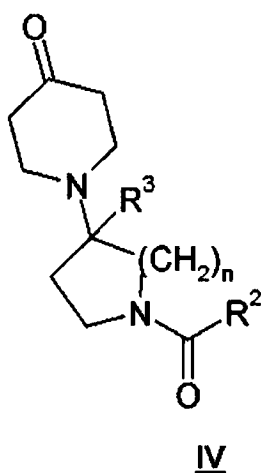
視情況，該光氣類化合物係選自光氣、三光氣、1,1'-羰基二咪唑及其等效物。

在另一實施例中，本發明提供一種式 V 中間體、其醫藥上可接受之鹽、非對映異構體、對映異構體、或其混合物



其中 R^2 、 R^3 及 n 係如上文所定義。

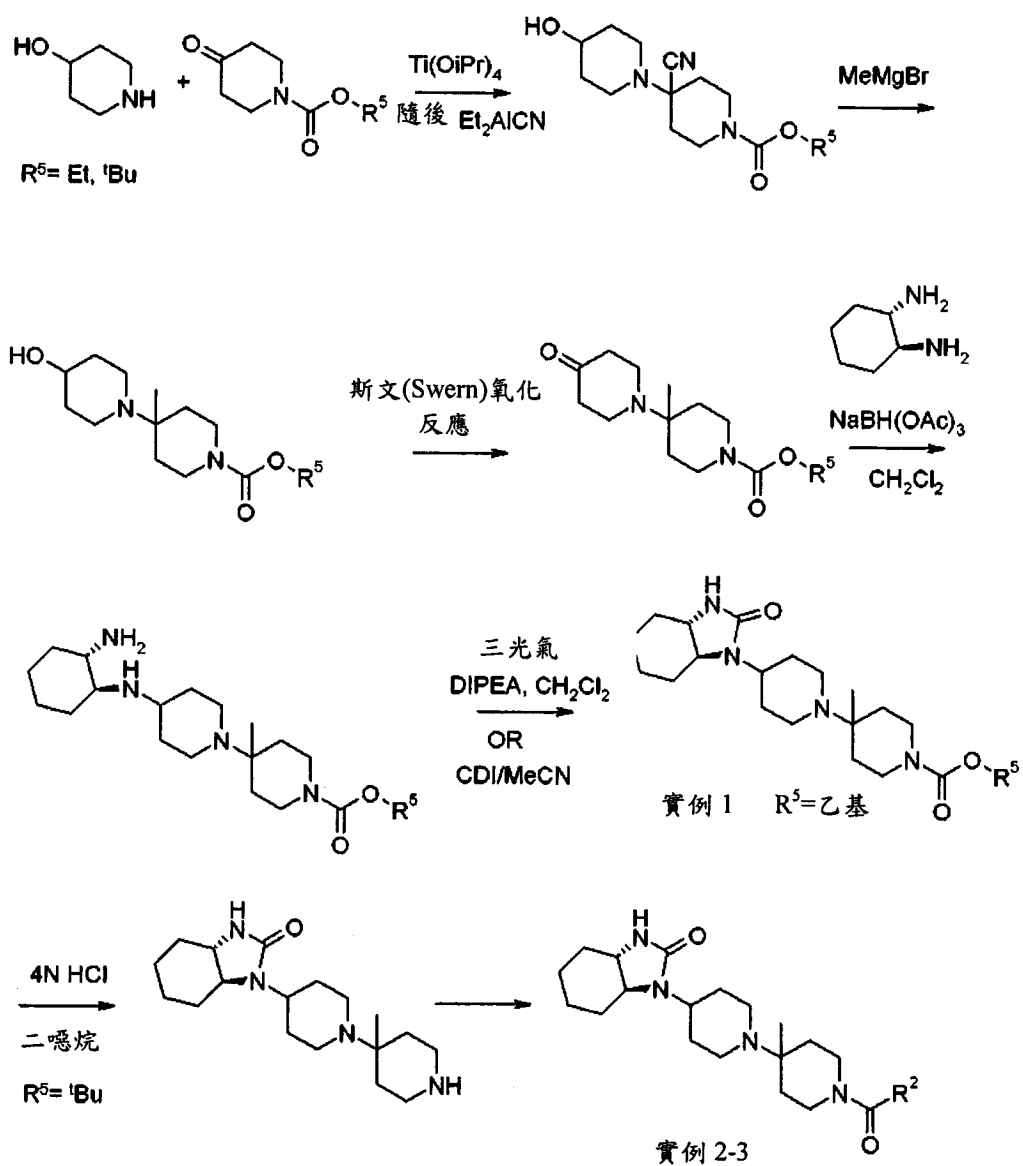
在再一實施例中，本發明提供一種式IV中間體、其醫藥上可接受之鹽、非對映異構體、對映異構體、或其混合物：



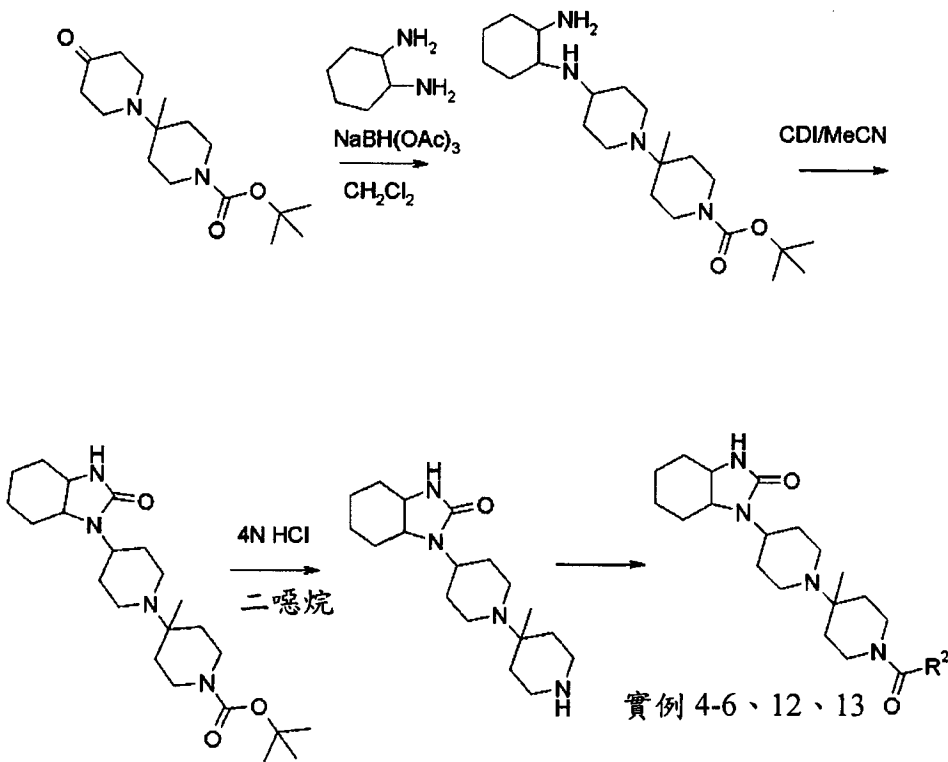
其中 R^2 、 R^3 及 n 係如上文所定義。在特殊實施例中，IV之 n 係1。在另一特殊實施例中，式IV之 n 係1、3或4。

亦可按照在反應圖1-4中所繪示合成途徑來製備本發明之化合物。

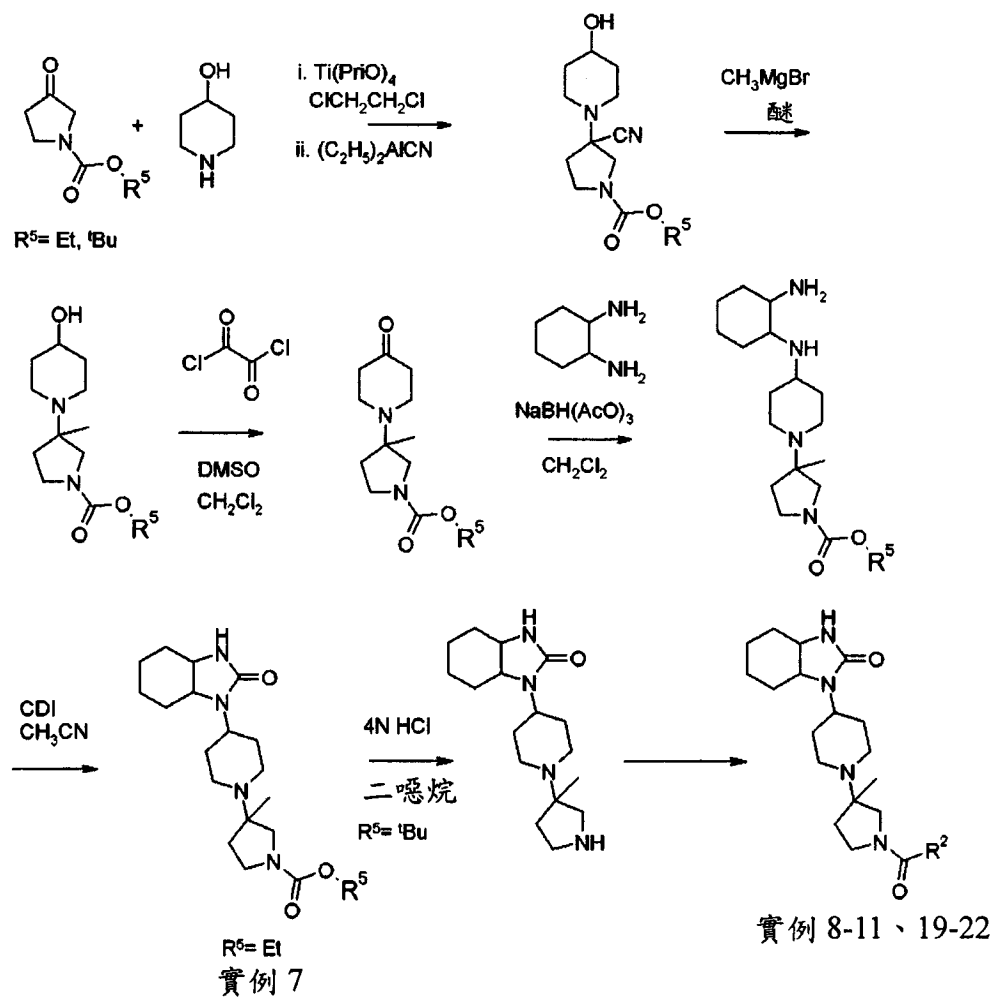
反應圖 1 (實例 1-3、16-18)



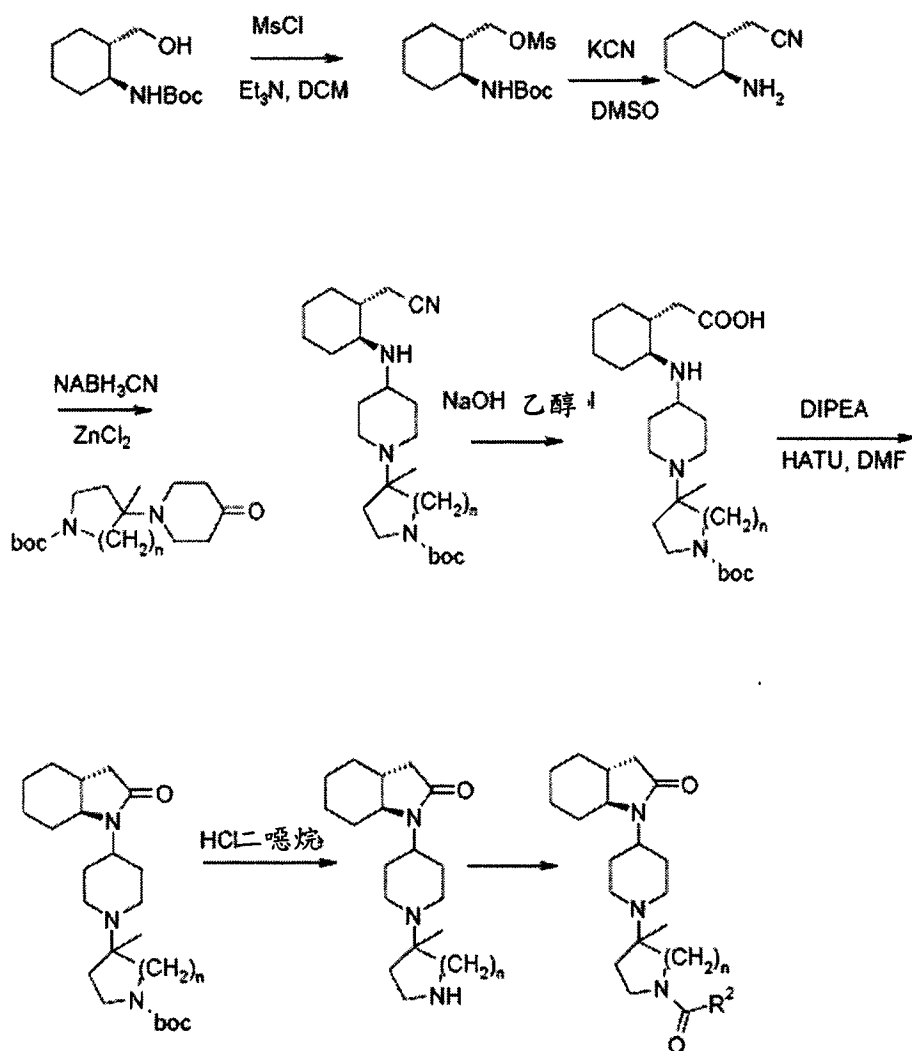
反應圖 2 (實例 4-6、12、13)



反應圖 3 (實例 7-11、19-22)



反應圖 4 (實例 14-15, 23)



生物學評價

人類 M1、大鼠 M1、人類 M3 及人類 M5 鈣動員 FLIPR™ 分析

使用 384 平板成像分析來量測本發明之化合物活性 (EC_{50} 或 IC_{50})，該 384 平板成像分析可監測全細胞中藥物誘導之細胞內 Ca^{2+} 釋放。在 Molecular Devices FLIPR IITM 儀器中將在 CHO 細胞 (中國倉鼠卵巢細胞，ATCC) 中表現之受體 hM1 (人類毒蕈鹼受體亞型 1，基因庫存取號 NM_000738)、rM1 (大鼠毒蕈鹼受體亞型 1，基因庫存取號 NM_080773)、

hM3 (人類毒蕈鹼受體亞型3, 基因庫存取號NM_000740NM_000740)及hM5 (人類毒蕈鹼受體亞型5, 基因庫存取號NM_0121258)的活化定量為螢光信號增加。藉由響應2 nM乙醯膽鹼活化之螢光信號減弱來測定化合物對hM3及hM5之抑制。

在加濕培養箱(5% CO₂及37°C)中於384-孔黑色/透明底部聚-D-離胺酸平板(Becton Dickinson, 4663)中以8000個細胞/孔/50 µl將CHO細胞在不含選擇劑之DMEM/F12培養基(Wisent 319-075-CL)中培養24小時。在實施實驗之前, 藉由倒置自該等平板去除細胞培養基。向每個孔中添加上樣溶液25µl 翰克司平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution)1X (Wisent 311-506-CL)、10 mM Hepes (Wisent 330-050-EL)及2.5 mM 羧苯磺胺(Probenicid)(pH 7.4, Sigma Aldrich Canada P8761-100g)以及2µM鈣指示劑染劑(FLUO-4AM, Molecular Probes F14202)及普流尼克酸(Pluronic acid)F-127 0.002% (Invitrogen P3000MP)。在開始實驗之前, 將平板在37°C下培育60分鐘。藉由在分析緩衝液中將該等細胞洗滌4次, 每個孔殘留25 µl緩衝液來終止培育。隨後將細胞平板轉移至FLIPR, 準備添加化合物。

在實驗當天, 以三倍濃度範圍(10點系列稀釋)將乙醯膽鹼及化合物稀釋於分析緩衝液中以供藉由FLIPR儀器添加。對於所有鈣分析而言, 基線讀數需10秒, 繼而添加12.5 µl化合物, 產生37.5 µl之總體積。每秒對60個圖像收

集數據且隨後每6秒對20個圖像收集數據，隨後添加激動劑。對於hM3及hM5而言，在添加激動劑之前，第二基線讀數需10秒，繼而添加12.5 μ l激動劑或緩衝液，產生50 μ l最終體積。在激動劑刺激後，該FLIPR繼續每秒對60個圖像收集數據且隨後每6秒對20個圖像收集數據。藉由FLIPR使用單板CCD相機(board CCD camera)藉助濾波器1讀取螢光發射(發射頻譜510-570 nm)。

將鈣動員輸出數據計算為化合物與激動劑閱讀框之最大相對螢光單位(RFU)減去該最小值(hM1及rM1除外，該二者僅使用最大RFU)。使用非線性曲線擬合程序(XLfit版本4.2.2 Excel增添版本4.2.2 build 18 math 1Q版本2.1.2 build 18)之S形擬合來分析數據。所有pEC50及pIC50數值均報導為算術平均值 $\pm$ 'n'個獨立實驗之均值標準誤差。

hM2受體GTP γ S結合

自Perkin-Elmer (RBHM2M)獲得自表現選殖人類M2受體(人類毒蕈鹼受體亞型2，基因庫存取號NM_000739)之中國倉鼠卵巢細胞(CHO)產生的膜。將該等膜在37 $^{\circ}$ C解凍，使其經過23號平端針頭3次，在GTP γ S結合緩衝液(50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, 100 μ M DTT)中稀釋。自在384孔非特異性結合表面平板(Corning)中以60 μ l試樣獲得的10點劑量響應曲線(3倍濃度範圍)估計本發明化合物之EC₅₀、IC₅₀及E_{max}。將來自劑量響應曲線平板之10微升試樣(5X濃度)轉移至含有25 μ l下列物質之另一384孔平板中：5 μ g hM2

膜、500 μg Flashblue珠體(Perkin-Elmer)及GDP 25 μM 。向該等孔中再添加含有3.3X (60,000 dpm) $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ (最終濃度0.4 nM)之15 μl 試樣，產生50 μl 總孔體積。基本及最大受激 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合係於不存在及存在最終為3 μM 之乙酰膽鹼激動劑下測定。在分配於平板(最終為12.5 μM)中之前在室溫下將該等膜/珠體混合物與25 μM GDP一起預培育15分鐘。 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合之乙酰膽鹼誘導刺激(最終為2 μM)的逆轉可用於分析該等化合物之拮抗性質(IC_{50})。將該等平板在室溫下培育60分鐘，隨後以400 rpm離心5分鐘。在Trilux (Perkin-Elmer)中計數放射活性(cpm)。

使用受激 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合百分比對 $\log(\text{配體莫耳數})$ 之非線性曲線擬合程序(XLfit版本4.2.2 Excel增添版本4.2.2 build 18 math 1Q版本2.1.2 build 18)之S形擬合來獲得 EC_{50} 、 IC_{50} 及 E_{max} 數值。所有 pEC_{50} 及 pIC_{50} 數值均報導為算術平均值 $\pm$ 'n'個獨立實驗之均值標準誤差。

hM4受體 $\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合

自Perkin-Elmer (RBHM4M)獲得自表現選殖人類M4受體(人類毒蕈鹼受體亞型4，基因庫存取號NM_000741)之中國倉鼠卵巢細胞(CHO)產生的膜。將該等膜在37 $^{\circ}\text{C}$ 解凍，使其經過23號平端針頭3次，在 $\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合緩衝液(50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl_2 , pH 7.4, 100 μM DTT)中稀釋。自在384孔非特異性結合表面平板(Corning)中以60 μl 獲得的10點劑量響應曲線(3倍濃度範圍)估計本發明化合物之 EC_{50} 、 IC_{50} 及 E_{max} 。將

來自劑量響應曲線平板之10微升(5X濃度)轉移至含有25 μ l 下列物質之另一384孔平板中：10 μ g hM4膜、500 μ g Flashblue珠體(Perkin-Elmer)及GDP 40 μ M。向該等孔中再添加含有3.3X (60,000 dpm) $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ (最終濃度0.4 nM)之15 μ l試樣，產生50 μ l總孔體積。基本及最大受激 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合係於不存在及存在最終為3 μ M之乙醯膽鹼激動劑下測定。在分配於平板(最終為12.5 μ M)中之前在室溫下將該等膜/珠體混合物與40 μ M GDP一起預培育15分鐘。 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合之乙醯膽鹼誘導刺激(最終為10 μ M)的逆轉可用於分析該等化合物之拮抗性質(IC_{50})。將該等平板在室溫下培育60分鐘，隨後以400 rpm離心5分鐘。在Trilux (Perkin-Elmer)中計數放射活性(cpm)。

使用受刺激 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合百分比對 $\log(\text{配體莫耳數})$ 之非線性曲線擬合程序(XLfit版本4.2.2 Excel增添版本4.2.2 build 18 math 1Q版本2.1.2 build 18)之S形擬合來獲得 EC_{50} 、 IC_{50} 及 E_{max} 數值。所有 pEC_{50} 及 pIC_{50} 數值均報導為算術平均值 $\pm$ 'n'個獨立實驗之均值標準誤差。

使用一個或多個上文所述分析量測得某些本發明化合物之某些生物性質列示於下表1中。

表1 某些本發明化合物之某些生物性質

實例編號	hM1 EC_{50} (nM)	hM2 EC_{50} (nM)	hM3 EC_{50} (nM)	hM4 EC_{50} (nM)	hM5 EC_{50} (nM)
實例01	1.9	45	1400	>1200	49.9
實例02	4.4	>200	>40000	>30000	>40000
實例03	<7.1	>1600	>40000	>6500	>40000
實例04	3.3	480	>4200	>6100	586
實例05	25	>14000	>49000	>30000	>49200

實例編號	hM1 EC50 (nM)	hM2 EC50 (nM)	hM3 EC50 (nM)	hM4 EC50 (nM)	hM5 EC50 (nM)
實例06	51	>30000	>49000	>30000	>49200
實例07	14	2300	>40000	>21000	1100
實例08	69	>15000		>30000	
實例09	<3.6	>1000	>40000	>13000	313
實例10	69	>4000		>30000	
實例11	55	2900		>30000	
實例12	11	130	>40000	>4000	919
實例13	54	>30000	>40000	>30000	>40000
實例14	19	>30000	>40000	>30000	>40000
實例15	36	>15000	>40000	>30000	>40000
實例16	3.6	121	>40000	>90000	>40000
實例17	1.5	48		>30000	
實例18	66.6	2336	>40000	>30000	>40000
實例19	4.9	204		919	
實例20	257				
實例21	18.4	4871	>22110	>90000	>8413
實例22	6	1171	>25610	3468	412
實例23	22	2675	>120000	16950	>120000

大鼠 SNL 熱痛覺過敏分析

按照在 Kim and Chung (1992) (參考文獻1)中所述，大鼠經受脊神經結紮術。簡而言之，用異氟烷麻醉大鼠，分離左側 L5 及 L6 並用 4-0 絲線紮緊。藉由縫合及應用組織黏合劑來閉合傷口。在手術後第 9 天至第 36 天實施化合物測試。

對於行為測試而言，使該等動物適應試驗室環境最少 30 min。為了評定痛覺過敏程度，將該等動物置於玻璃表面(維持在 30°C 下)上並使熱源集中於左爪之蹠面上。記錄自加熱開始至動物爪回縮間的時間。對每只動物測試兩次(兩次測試間之間隔為 10 min)。相對於未曾接受實驗之動物，爪回縮反應時間(PWL，兩次測試之平均值)減少表明痛覺過敏狀態。對於化合物測試，選擇具有較未曾接受實

驗小組之平均PWL小至少2秒之PWL的大鼠。

每一個別實驗係由若干SNL大鼠小組構成，一組接受媒劑而其他組接受不同劑量之測試物品。在所有實驗中，在實施藥物或媒劑投藥之前，使用足底試驗測試動物之熱痛覺過敏以確保穩定的熱痛覺過敏基線並將大鼠均勻地分成若干化合物測試組。在媒劑或藥物投與後，以適宜間隔實施另一測試以量測PWL。一般而言，將2組個別實驗之結果彙集在一起並將數據表示為平均爪回縮反應時間(PWL)(s)±均值標準誤差(SEM)。

大鼠SNL熱痛覺過敏分析之組合治療(嗎啡及本發明之M1激動劑)

可使用此本發明模型(instant model)測試含有預定比例(例如，0.64:1)之本發明化合物與嗎啡之組合。該組合藥物可經皮下、經口或以其組合方式同時或相繼投與大鼠。比較該組合之結果(表示為ED₅₀)與在單獨使用相同或相似劑量範圍之本發明化合物與嗎啡時所獲得結果。倘若該組合之ED₅₀明顯低於基於單獨使用本發明化合物與嗎啡時量測得ED₅₀計算得理論ED₅₀，則表明該組合具有協同作用。

更具體而言，使用上文所揭示大鼠SNL熱痛覺過敏分析來研究用於治療神經病性疼痛之嗎啡與實例2 M1激動劑之組合。按照Kim and Chung (1992)中所述使重200-250 g之雄性斯普拉-道來氏大鼠(Harlan)經受脊神經結紮術。在異氟烷麻醉下，在背至腰骶叢做一切口。自刺突分離脊柱旁肌肉(左側)，分離L5及L6脊神經並在背根神經節之遠端且

在進入坐骨神經之前用(4-0)縫合絲線紮緊。左側L4脊神經保持完整。閉合該切口並封合皮膚。使大鼠恢復且隨後將其置於具有柔軟襯墊之籠中。所有實驗均在手術後第7-25天實施。選擇未曾接受實驗之大鼠作為對照。在所有情形中，實驗者不瞭解治療情況。劑量pH調節為在6.5與7.5之間並以4 ml/kg體積投藥。在測試之前30分鐘，經皮下投與存於鹽水中之嗎啡。在測試之前60分鐘，經口投與存於鹽水中之實例2化合物。以預定比例(實例2：嗎啡為1:1.56)投與實例2化合物與嗎啡之組合。

為了評定熱痛覺過敏程度，於有機玻璃箱中將該等大鼠分別置於爪回縮刺激系統(Model 390, series 8, IITC Life Science, Woodland Hills, USA)之玻璃表面(維持在30°C下)上並使其適應30 min。使呈輻射熱光束形式之熱刺激集中於受累爪之蹠面上。在每一試驗階段，對大鼠測試兩次，每隔大約5 min。將爪回縮反應時間(PWL)計算為兩個數值之平均值。所得結果匯總於下表2中：

表2：嗎啡、實例2化合物以及1份實例2化合物與1.56份嗎啡之組合治療的ED₅₀

藥物	ED ₅₀ μmol/kg
嗎啡	3.8
實例2化合物	2.4
1份實例2化合物與1.56份嗎啡之組合	0.47

由於該組合之ED₅₀明顯低於各單獨組份之對應數值，因此可得出如下結論：嗎啡與實例2化合物之組合具有協同

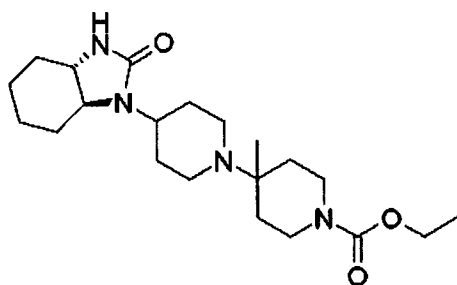
效應。

【實施方式】

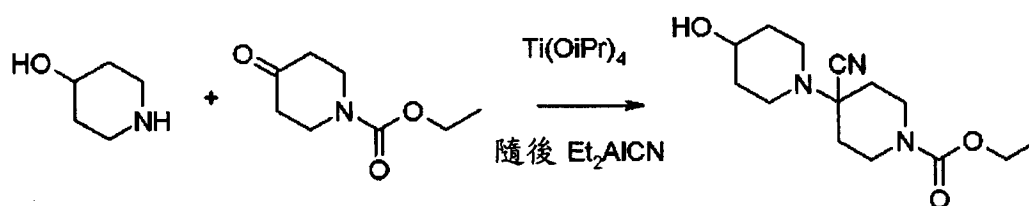
實例

將藉由下列實例進一步更詳細地闡述本發明，該等實例闡述用以製備、純化、分析及以生物學方式測試本發明化合物之方法，但不能將其理解為限制本發明。

實例 1. 4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯



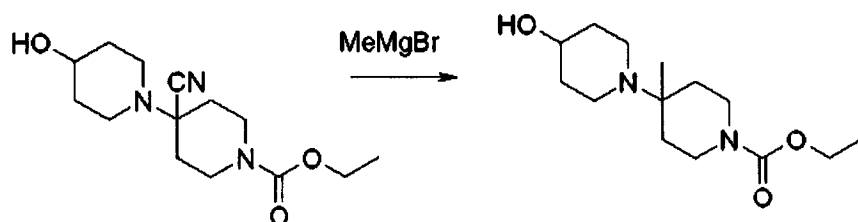
步驟 A. 4-氰基-4-(4-羥基-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸乙酯之製備



向 4-羥基哌啶 (1.01 g, 10.0 mmol) 及 4-氧代哌啶-1-甲酸乙酯 (1.71 g, 10.0 mmol) 存於 1,2-二氯乙烷 (25 mL) 之經攪拌溶液中添加異丙氧基鈦 (2.3 mL, 11.0 mmol) 並將該混合物在室溫下攪拌 18 h。隨後在室溫下添加 1.0 M 二乙基氰化鋁溶液 (24.0 mL, 24.0 mmol)，攪拌 24 h 且用 EtOAc 稀釋。

在 0°C 下用飽和 NaHCO_3 (10 mL) 淬滅該反應並將該混合物再攪拌 2 h。隨後使該混合物經由矽藻土過濾並在真空中濃縮濾液且藉由急驟層析(乙酸乙酯/己烷)加以純化以提供油狀標題化合物 (2.45 g, 87%)。 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ ppm 1.19 (t, $J=7.08$ Hz, 3 H), 1.45-1.67 (m, 4 H), 1.85 (d, $J=10.16$ Hz, 2 H), 2.00 (d, $J=12.89$ Hz, 2 H), 2.20-2.28 (m, 2 H), 2.81-2.92 (m, 2 H), 3.04-3.23 (m, 3 H), 3.58-3.71 (m, 1 H), 3.81-3.98 (m, 2 H), 4.06 (q, $J=7.08$ Hz, 2 H)。

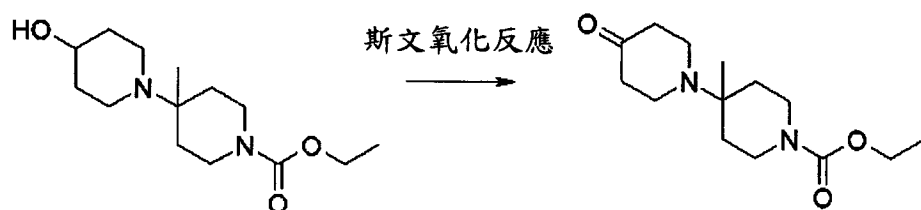
步驟 B. 4-(4-羥基-1-哌啶基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯之製備



在 0°C 下，向 4-羧基-4-(4-羥基-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸乙酯 (2.45 g, 8.69 mmol) 存於 THF (20 mL) 中之經攪拌溶液中添加 MeMgBr 存於甲苯/THF (18.6 mL, 26.1 mmol) 中之 1.4 M 溶液並將該混合物在室溫下攪拌 12 h。隨後用飽和氯化銨水溶液淬滅該反應且用二氯甲烷 (2×25 mL) 萃取該混合物。在真空中濃縮合併萃取物以提供標題化合物 (1.54 g, 65%)，其未經進一步純化而用於下一步驟。MS ($M+1$): 271.26。

步驟 C. 4-甲基-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸乙酯之

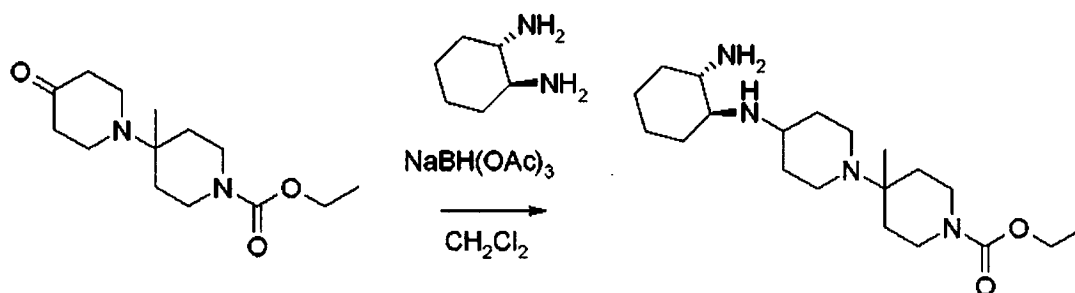
製 備



在氮氣氛中，將草醯氯存於二氯甲烷(2 M, 2.05 mL, 4.1 mmol)中之溶液冷卻至 -78°C 並在 -78°C 下於氮氣氛中藉由套管將其添加至二甲亞碲(0.58 mL, 8.1 mmol)存於二氯甲烷(6 mL)之溶液中。在10分鐘後，在 -78°C 下於氮氣氛中藉由套管向該反應混合物中添加4-(4-羥基-1-哌啶基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯(2.7 mmol)存於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。將該混合物在 -78°C 下攪拌10分鐘且隨後逐滴添加三乙胺(1.51 mL, 10.8 mmol)。在 -78°C 下於氮氣氛中將該反應物再攪拌20分鐘且隨後經1小時升溫至 0°C 。用水(10 mL)淬滅該反應物且用二氯甲烷(30 mL)稀釋之。分離各相且水性層用二氯甲烷(2×25 mL)萃取。合併有機相用飽和氯化銨水溶液、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮以提供黃色油狀標題化合物(672 mg, 93%)，其未經進一步純化而用於後續步驟。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.96 (s, 3 H), 1.24-1.30 (m, 3 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.72-1.92 (m, 2 H), 2.11-2.30 (m, 1 H), 2.42 (t, $J=5.86$ Hz, 2 H), 2.51 (t, $J=6.05$ Hz, 1 H), 2.81 (t, $J=5.86$ Hz, 2 H), 2.97 (t, $J=6.05$ Hz, 1 H), 3.22 (t, $J=12.01$ Hz, 1 H), 3.35-3.47 (m, 2 H), 3.53-3.72 (m, 2 H), 4.14 (q, $J=7.10$ Hz, 2

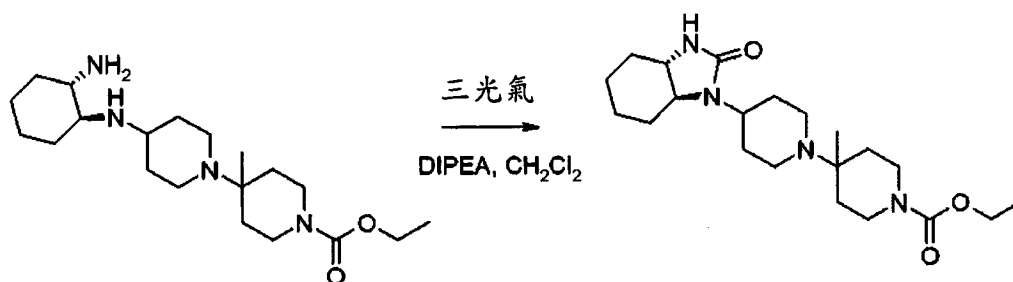
H)。MS (M+1): 269.24。

步驟D. 4-[4-[[*(1S,2S)*-2-氨基環己基]氨基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯之製備



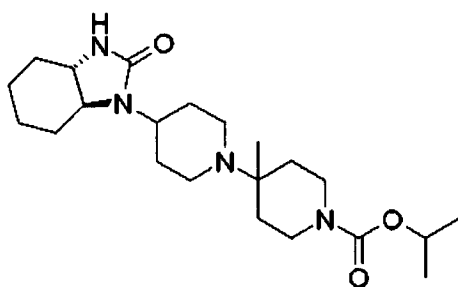
向4-甲基-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸乙酯(336 mg, 1.25 mmol)及(*1S,2S*)-環己烷-1,2-二胺(286 mg, 0.5 mmol)存於二氯甲烷(10 mL)之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(398 mg, 1.88 mmol)並在室溫下攪拌12 h。添加飽和NaHCO₃ (5 mL)，分離各相並用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水性相。合併有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。殘留物藉由經過短矽膠墊(5-10% MeOH，存於二氯甲烷中)加以純化以提供標題化合物(87 mg, 19%)。MS (M+1): 367.31。

步驟E. 4-[4-[(*3aS,7aS*)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯之製備

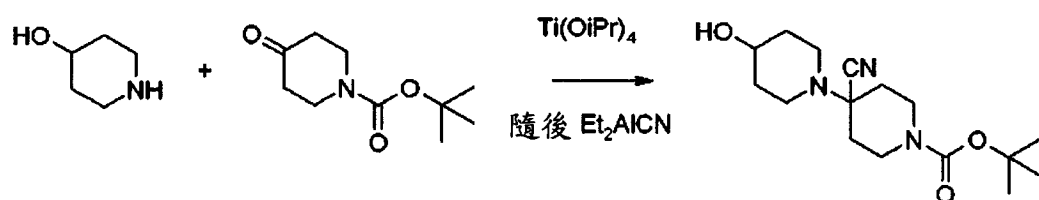


在 0°C 下，向 4-[4-[[[(1S,2S)-2-胺基環己基]胺基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯 (87 mg, 0.24 mmol) 存於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液添加三光氣 (0.1 mmol)，繼而添加二異丙基乙基胺 (0.5 mmol) 並在室溫下攪拌 12 h。相繼添加水 (2 mL) 及二氯甲烷 (20 mL)，分離各相並用二氯甲烷 (2×10 mL) 萃取水性相。合併有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮以獲得粗製產物，其使用製備型 LC/MS (高 pH) 加以純化以獲得白色固體狀標題化合物 24 mg (25%)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-D₄) δ ppm 0.96 (s, 3 H), 1.22 (t, J=7.08 Hz, 3 H), 1.31-1.49 (m, 6 H), 1.55-1.63 (m, 1 H), 1.66-1.87 (m, 7 H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 2 H), 2.24-2.31 (m, 1 H), 2.89-3.10 (m, 4 H), 3.33-3.43 (m, 2 H), 3.45-3.53 (m, 2 H), 3.54-3.63 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.08 Hz, 2 H)。MS (M+1): 393.3。

實例 2. 4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯

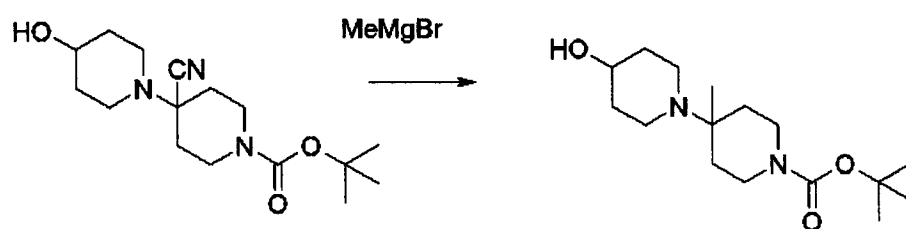


步驟 A. 4-氟基-4-(4-羥基-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



向4-羥基哌啶(2.02 g, 20.0 mmol)及4-氧代哌啶-1-甲酸第三丁基酯(3.99 g, 20.0 mmol)存於1,2-二氯乙烷(50 mL)之經攪拌溶液中添加異丙氧基鈦(4.6 mL, 22.0 mmol)並將該混合物在室溫下攪拌18 h。添加二乙基氰化鋁存於甲苯(1M, 48.0 mL, 48.0 mmol)中之溶液並在室溫下攪拌24 h。用EtOAc稀釋並在0℃下用飽和NaHCO₃ (20 mL)淬滅該反應。將該混合物再攪拌2 h, 經由矽藻土過濾並在真空中濃縮所得濾液以提供白色固體狀標題化合物(5.89 g, 95%), 其未經進一步純化而用於下一步驟。

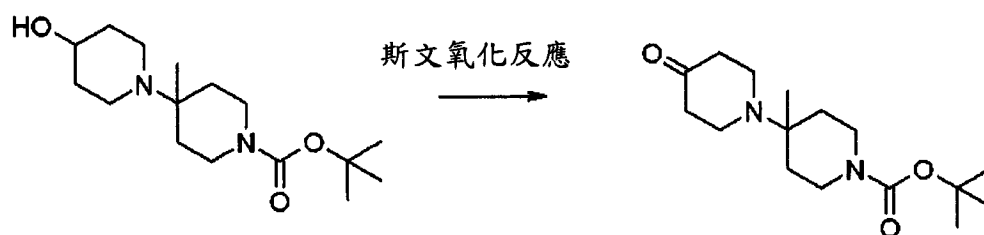
步驟B. 4-(4-羥基-1-哌啶基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



在0℃下, 向4-羥基-4-(4-羥基-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(5.8 g, 18.74 mmol)存於THF (40 mL)之經攪拌溶液中添加MeMgBr存於甲苯/THF (26.8 mL, 37.48 mmol)中之1.4 M溶液並將該混合物在室溫下攪拌12 h。隨後用飽和氯化銨水溶液淬滅該反應並用二氯甲烷(2×30 mL)萃取該混合物。在真空中濃縮合併萃取物以提供標題化合物(5.42

g, 97%), 其未經進一步純化而用於下一步驟。MS (M+1): 299.24。

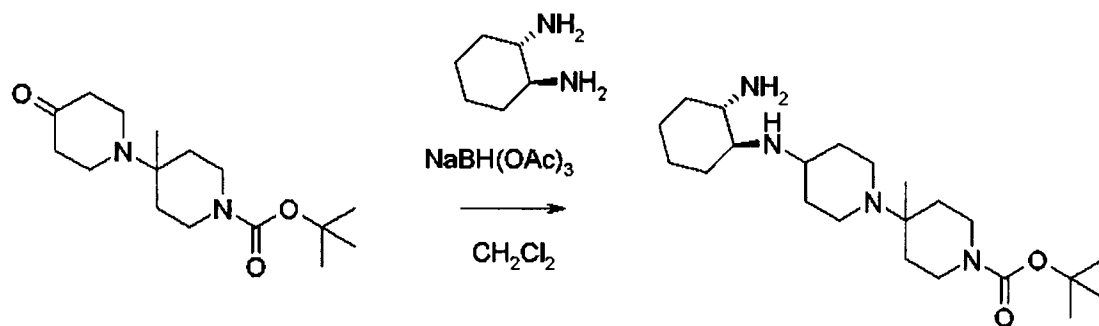
步驟C. 4-甲基-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



在氮氣氛中，將草醯氯存於二氯甲烷(2 M, 13.67 mL, 27.33 mmol)中之溶液冷卻至 -78°C 並在 -78°C 下於氮氣氛中藉由套管將其添加至二甲亞碲(3.87 mL, 54.0 mmol)存於二氯甲烷(40 mL)之溶液中。在10分鐘後，在 -78°C 下於氮氣氛中藉由套管向該反應混合物中添加4-(4-羥基-1-哌啶基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯(18.0 mmol)存於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。將該混合物在 -78°C 下攪拌10分鐘且隨後逐滴添加三乙胺(10.07 mL, 72.0 mmol)。將該反應物在 -78°C 下於氮氣氛中再攪拌20分鐘，隨後使其經1小時升溫至 0°C 。用水(50 mL)淬滅該反應且用二氯甲烷(100 mL)稀釋。分離各相且水性層用二氯甲烷(2×50 mL)萃取。合併有機相用飽和氯化銨水溶液、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮以提供黃色油狀標題化合物(5.02 g, 94%)，其未經進一步純化而用於後續步驟。MS (M+1): 297.24。

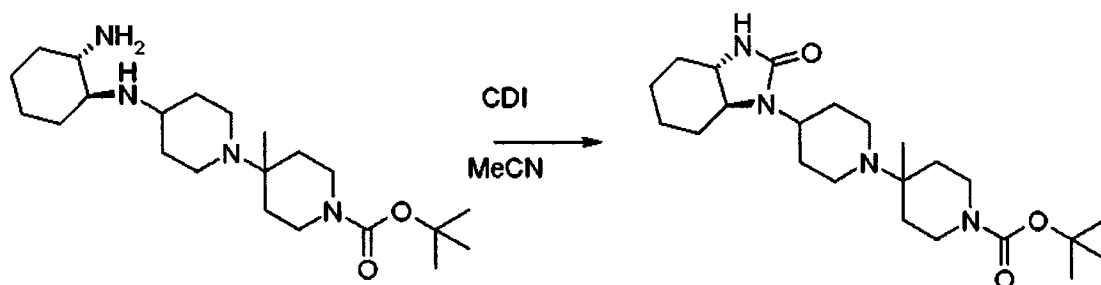
步驟D. 4-[4-[[[(1S,2S)-2-胺基環己基]胺基]-1-哌啶基]-4-甲

基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



向4-甲基-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(2.96 g, 10.0 mmol)及(1S,2S)-環己烷-1,2-二胺(2.29 g, 20.0 mmol)存於二氯甲烷(80 mL)之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.18, 15.0 mmol)並在室溫下攪拌12 h。添加飽和NaHCO₃ (40 mL)，分離各相並用二氯甲烷(2×60 mL)萃取水性層。合併有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮以獲得標題化合物，其未經進一步純化而用於後續步驟。

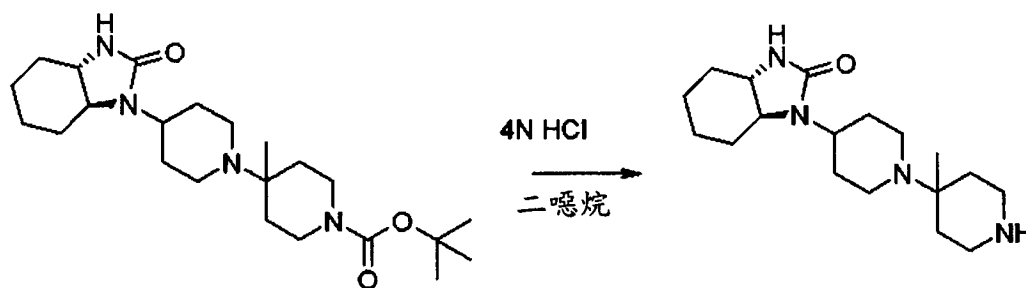
步驟E. 4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



向4-[4-[(1S,2S)-2-胺基環己基]胺基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯(10.0 mmol)存於乙腈(30 mL)之溶

液中添加1,1'-羰基二咪唑(1.95g, 12.0 mmol)並在室溫下攪拌12 h。在真空中濃縮並向其中添加水(20 mL)及二氯甲烷(100 mL)，分離各相並用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水性相。合併有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。殘留物藉助製備型LC/MS (高pH)加以純化以提供白色固體狀標題化合物(1.18 g, 28%，經歷兩個步驟)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-D₄) δ ppm 0.95 (s, 3 H), 1.31-1.40 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 1.44-1.48 (m, 2 H), 1.52-1.63 (m, 1 H), 1.64-1.89 (m, 8 H), 1.93-1.99 (m, 1 H), 2.08-2.21 (m, 2 H), 2.25-2.32 (m, 1 H), 2.89-3.10 (m, 4 H), 3.28-3.36 (m, 1 H), 3.42-3.53 (m, 2 H), 3.54-3.65 (m, 1 H)。MS (M+1): 421.3。

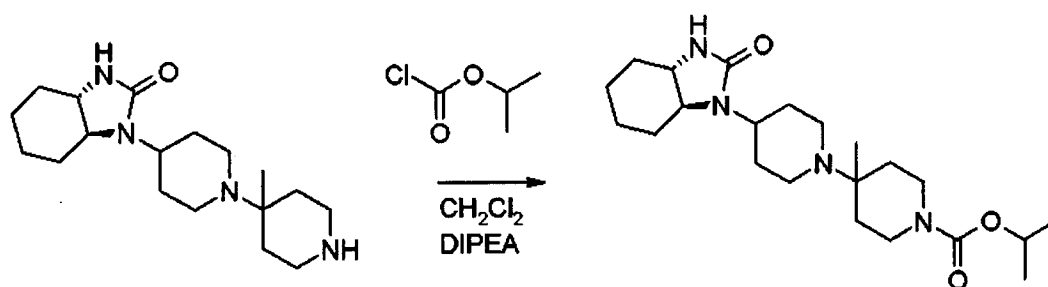
步驟 F. (3aS,7aS)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮之製備



將4N HCl存於二噁烷(10 mL, 40.0 mmol)中之溶液添加至4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯(1.18 g, 2.8 mmol)中並將該混合物在室溫下攪拌5 h。在真空中去除溶劑以提供白色粉末狀標題化合物之HCl鹽(1.05 g,

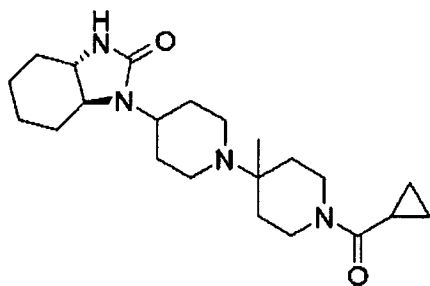
95%)。MS (M+1): 321.25。

步驟 G. 4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯之製備



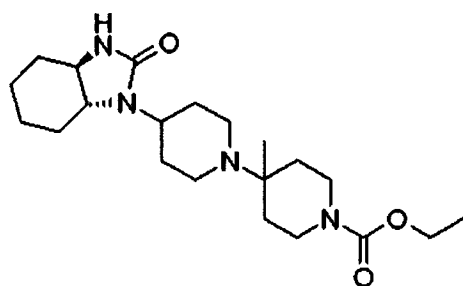
在 0℃ 下，向 (3aS,7aS)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮 (HCl 鹽，99 mg, 0.25 mmol) 及二異丙基乙基胺 (129.3 mg, 1.0 mmol) 存於乾燥二氯甲烷 (5 mL) 之溶液中逐滴添加 1.0 N 氯甲酸異丙基酯存於甲苯 (0.3 mL, 0.3 mmol) 中之溶液並在室溫下攪拌 3 h。相繼添加飽和 NaHCO₃ (5 mL) 及二氯甲烷 (20 mL)。分離各相且水性相用二氯甲烷 (2×10 毫升) 萃取。合併有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮。殘留物藉助製備型 LC/MS (高 pH) 加以純化以獲得標題化合物 (49 mg, 48%)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-D₄) δ ppm 0.95 (s, 3 H), 1.21 (d, *J*=6.25 Hz, 6 H), 1.31-1.49 (m, 6 H), 1.52-1.64 (m, 1 H), 1.65-1.88 (m, 7 H), 1.95 (d, *J*=7.42 Hz, 1 H), 2.10-2.20 (m, 2 H), 2.26 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H), 2.89-3.15 (m, 4 H), 3.31-3.44 (m, 2 H), 3.42-3.51 (m, 2 H), 3.53-3.64 (m, 1 H), 4.78-4.90 (m, 1 H)。MS (M+1): 407.2。

實例 3. (3aS,7aS)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

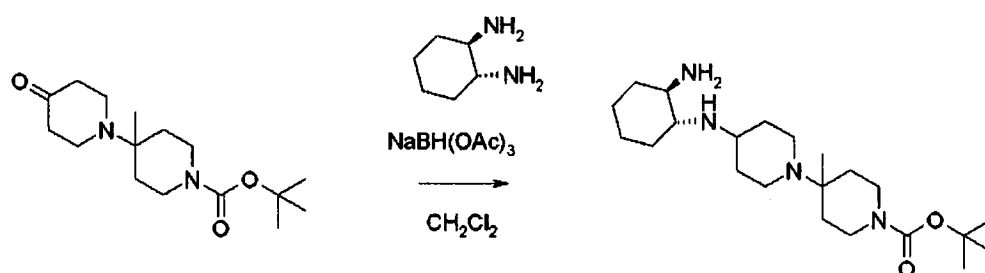


向 (3aS,7aS)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮 (99 mg, 0.25 mmol) 存於乾燥 DMF (3 mL) 之溶液中相繼添加環丙烷甲酸 (26 mg, 0.3 mmol) 及 HATU (114 mg, 0.3 mmol) 和二異丙基乙基胺 (0.10 mL, 0.5 mmol) 並在室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，添加二氯甲烷 (15 mL)，用飽和 NaHCO_3 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘留物藉助製備型 LC/MS (高 pH) 加以純化以產生白色粉末狀標題化合物 (59 mg, 61%)。 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- D_4) δ ppm 0.71-0.89 (m, 4 H), 1.00 (s, 3 H), 1.28-1.46 (m, 5 H), 1.50-1.68 (m, 2 H), 1.68-1.89 (m, 8 H), 1.89-2.00 (m, 2 H), 2.11-2.31 (m, 2 H), 2.86-3.02 (m, 2 H), 3.02-3.14 (m, 2 H), 3.47-3.70 (m, 4 H), 3.75-3.91 (m, 1 H)。MS (M+1): 389.2。

實例 4. 4-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯

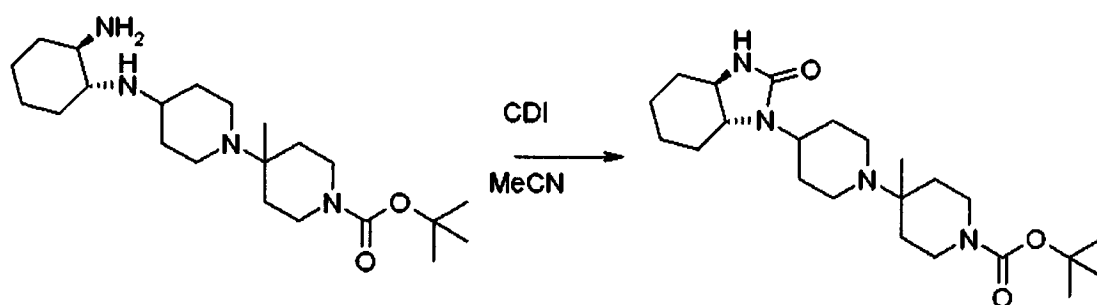


步驟 A. 4-[4-[[[(1R,2R)-2-氨基環己基]氨基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



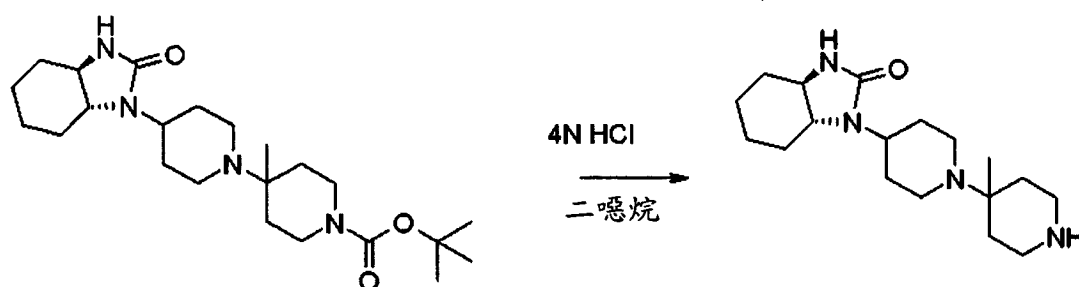
向 4-甲基-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (2.0 g, 6.76 mmol) 及 (1R,2R)-環己烷-1,2-二胺 (1.55 g, 13.5 mmol) 存於二氯甲烷 (60 mL) 之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (2.12g, 10.0 mmol) 並在室溫下攪拌 12 h。添加飽和 NaHCO_3 (40 mL)，分離各相並用二氯甲烷 (2×60 mL) 萃取水性相。合併有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。粗製產物未進一步純化而用於下一步驟。

步驟 B. 4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



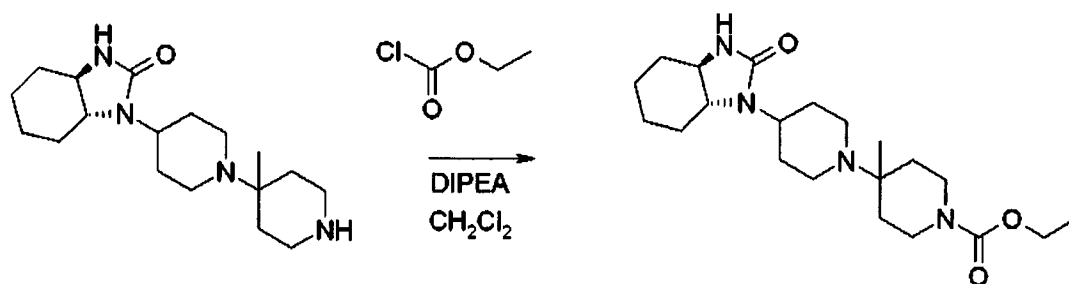
向 4-[4-[[[(1R,2R)-2-氨基環己基]氨基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯存於乙腈(20 mL)之溶液中添加 1,1'-羰基二咪唑(1.30g, 8.0 mmol)並將該反應混合物在室溫下攪拌 12 h。在真空中去除溶劑並使殘留物吸收於水(20 mL)及二氯甲烷(80 mL)中。分離各相且水性相用二氯甲烷(2×50 毫升)萃取。合併有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在真空中濃縮以獲得粗製產物，其用製備型 LC/MS (高 pH) 加以純化以獲得白色固體狀標題化合物(849 mg, 30%，經歷兩個步驟)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-D₄) δ ppm 0.95 (s, 3 H), 1.31-1.40 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 1.44-1.48 (m, 2 H), 1.52-1.63 (m, 1 H), 1.64-1.89 (m, 8 H), 1.93-1.99 (m, 1 H), 2.08-2.21 (m, 2 H), 2.25-2.32 (m, 1 H), 2.89-3.10 (m, 4 H), 3.28-3.36 (m, 1 H), 3.42-3.53 (m, 2 H), 3.54-3.65 (m, 1 H)。MS (M+1): 421.3。

步驟 C. (3aR,7aR)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮之製備



將 4N HCl 存於二噁烷 (8 mL, 32.0 mmol) 中之溶液添加至 4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (849 mg, 2.02 mmol) 中並將該混合物在室溫下攪拌 5 h。在真空中去除溶劑以提供白色固體狀標題化合物之 HCl 鹽 (789 mg, 99%)。MS (M+1): 321.25。

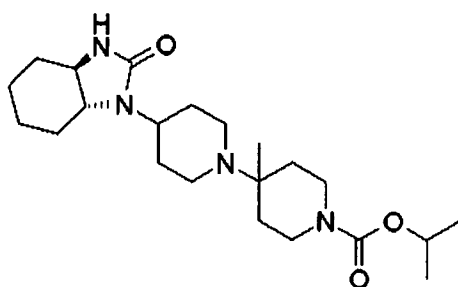
步驟 D. 4-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯之製備



在 0℃ 下，向 (3aR,7aR)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮 (HCl 鹽，99 mg, 0.25 mmol) 及二異丙基乙基胺 (129.3 mg, 1.0 mmol) 存於乾燥二氯甲烷 (5 mL) 之溶液中逐滴添加 1.0 N 氯甲酸乙酯存於二氯甲烷 (0.3 mL, 0.3 mmol) 中之溶液並在室溫下攪拌 3 h。相繼添加飽和 NaHCO₃ (5 mL) 及二氯甲烷 (20 mL)。分離各相且水性相用二氯甲烷 (2×10 mL) 萃取。合併有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮。殘留物藉助製備型 LC/MS (高 pH) 加以純化以獲得標題化合物 (48 mg, 49%)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-D₄) δ ppm 0.99 (s, 3 H), 1.21 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.31-1.54 (m, 6 H), 1.58-

2.00 (m, 9 H), 2.06-2.35 (m, 3 H), 2.88-3.04 (m, 2 H), 3.04-3.18 (m, 2 H), 3.29-3.44 (m, 2 H), 3.48-3.69 (m, 3 H), 4.08 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H)。MS ($M+1$): 393.2。

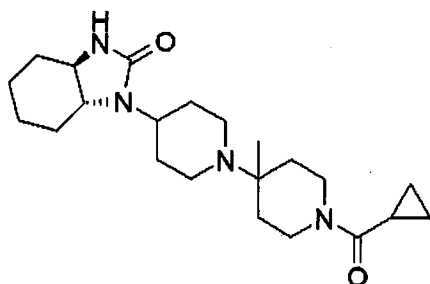
實例 5. 4-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯



在 0°C 下，逐滴添加 (3aR,7aR)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮 (HCl 鹽，99 mg, 0.25 mmol) 及 二異丙基乙基胺 (129.3 mg, 1.0 mmol) 存於乾燥二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液及 1.0 N 氯甲酸異丙基酯存於二氯甲烷 (0.3 mL, 0.3 mmol) 中之溶液並在室溫下攪拌 3 h。相繼添加飽和 NaHCO_3 (5 mL) 及二氯甲烷 (20 mL)。分離各相且水性相用二氯甲烷 (2×10 mL) 萃取。合併有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮。殘留物藉助製備型 LC/MS (高 pH) 加以純化以獲得標題化合物 (52 mg, 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- D_4) δ ppm 0.98 (s, 3 H), 1.21 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H), 1.30-1.51 (m, 6 H), 1.61 (d, $J=11.33$ Hz, 1 H), 1.67-1.89 (m, 7 H), 1.95 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 2.13-2.34 (m, 3 H), 2.85-3.16 (m, 4 H), 3.28-3.41 (m, 2 H), 3.47-3.68 (m, 3 H), 4.77-4.85 (m, 1

H)。MS (M+1): 407.3。

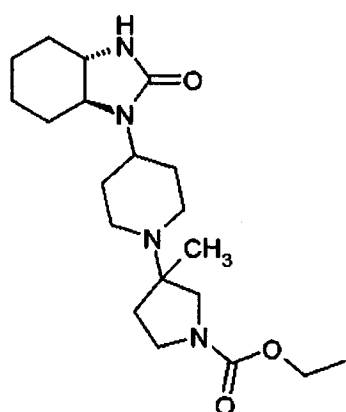
實例 6. (3aR,7aR)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮



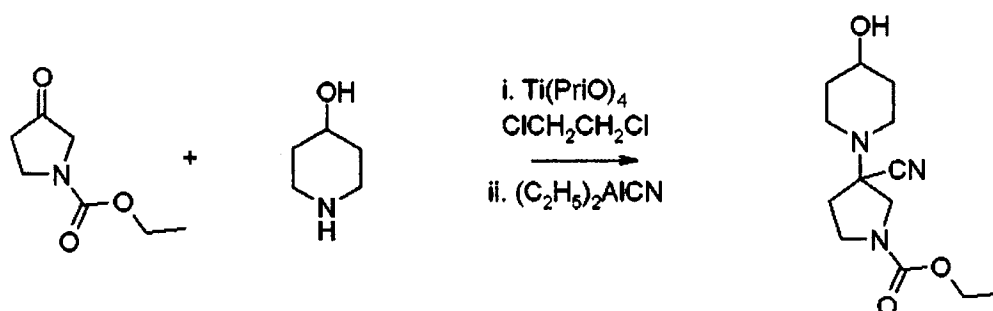
向 (3aR,7aR)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮(HCl鹽, 99 mg, 0.25 mmol)存於乾燥 DMF(3 mL)之溶液中相繼添加環丙烷甲酸(26 mg, 0.3 mmol)以及 HATU (114 mg, 0.3 mmol)和二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.5 mmol)並將該混合物在室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑, 將殘留物溶於二氯甲烷(15 mL)中, 用飽和 NaHCO₃ (10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌, 經 Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。殘留物藉助製備型 LC/MS (高 pH)加以純化以提供白色粉末狀標題化合物(27 mg, 28%)。 ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-D₄) δ ppm 0.63-0.81 (m, 4 H), 0.97 (s, 3 H), 1.23-1.43 (m, 5 H), 1.51-1.82 (m, 9 H), 1.83-1.95 (m, 3 H), 2.06-2.29 (m, 2 H), 2.81-3.00 (m, 2 H), 2.98-3.14 (m, 2 H), 3.33-3.64 (m, 4 H), 3.70-3.88 (m, 1 H)。MS (M+1): 389.2。

實例 7. 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯(非對映

異構體之混合物)



步驟 A. 3-氰基-3-(4-羥基-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



向 4-羥基哌啶 (464 mg, 4.58 mmol) 及 3-氧代吡咯啉-1-甲酸乙酯 (610 mg, 3.82 mmol) 存於 1,2-二氯乙烷 (25 mL) 之經攪拌溶液中添加異丙氧基鈦 (1.09 g, 3.82 mmol) 並將該混合物在室溫下攪拌過夜。隨後，在室溫下添加二乙基氰化鋁 (1.02 g, 9.17 mmol) 之 1.0 M 溶液並將該混合物攪拌 24 h。用二氯甲烷 (25 mL) 稀釋並在 0°C 下用飽和氯化銨溶液 (10 mL) 淬滅。隨後經由小砂藻土墊過濾混合物並在真空中濃縮所得濾液以提供黃色膠狀標題化合物 (1.0 g)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.22 (q, 2H), 4.21-4.1 (dd, 1H), 3.79-3.62 (m, 3H), 3.38 (dd, 1H), 2.9 (brs, 1H), 2.7 (brs,

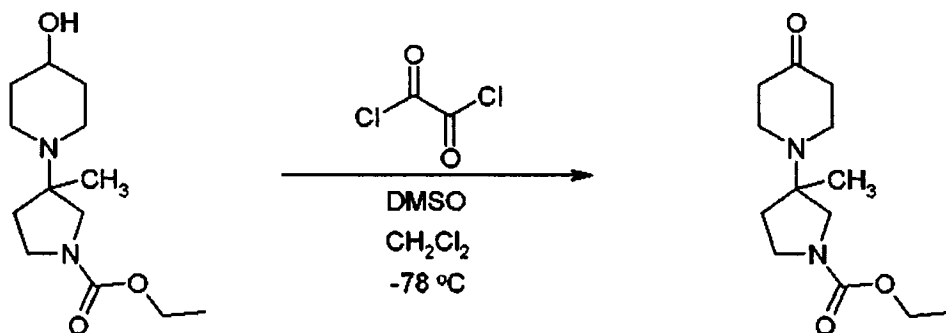
1H), 2.54-2.35 (m, 3H), 2.18-1.85 (brm, 3H), 1.68-1.45 (m, 3H), 1.25 (t, 3H)。MS (M+1): 268.14。

步驟B. 3-(4-羥基-1-哌啶基)-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



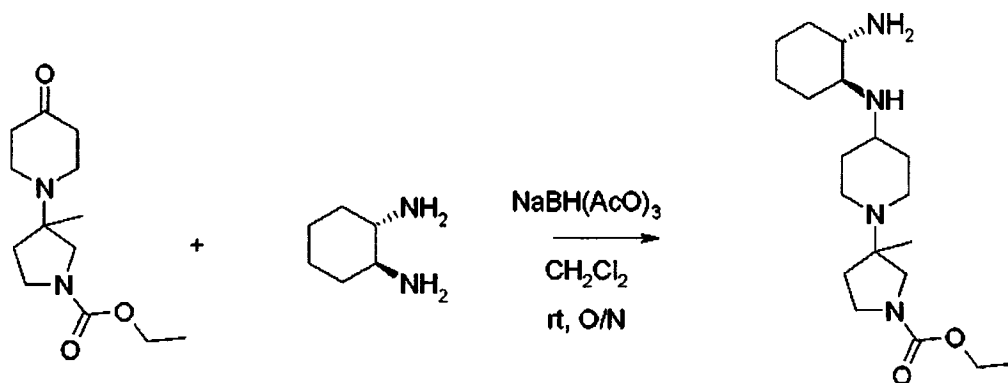
在 0°C 下，向 3-氰基-3-(4-羥基-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸乙酯 (1.0 gm, 3.74 mmol) 存於四氫呋喃 (25 mL) 之經攪拌溶液中添加甲基溴化鎂存於甲苯/THF (5.35 mL, 7.48 mmol) 中之 1.4 M 溶液並使該混合物升溫至室溫。將該混合物在室溫下再攪拌 12 h，在 0°C 下用飽和氯化銨溶液 (5 mL) 淬滅該反應且用乙酸乙酯 (25 mL) 稀釋。分離各層並用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮以提供灰色固體狀標題化合物 (830 mg)，其未經進一步純化而用於後續步驟。MS (M+1): 257.16。

步驟C. 3-甲基-3-(4-氧代-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



將 2 M 草醯氯之二氯甲烷 (617 mg, 4.86 mmol) 溶液置於經烘箱乾燥之圓底燒瓶中並在氮氣氛中冷卻至 -78°C 。隨後逐滴添加二甲亞砜 (767 mg, 9.72 mmol) 存於無水二氯甲烷 (5 mL) 中之混合物。在 10 分鐘後，將 3-(4-羥基-1-哌啶基)-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯 (830 mg, 3.24 mmol) 存於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液導入燒瓶中並在 -78°C 下再攪拌 10 分鐘。隨後添加三乙胺 (1.31 g, 12.96 mmol) 並在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，使其經 30 分鐘升溫至 0°C 並用飽和氯化銨溶液 (10 mL) 淬滅。用二氯甲烷 (2×50 mL) 萃取產物且合併有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮以提供黃色油狀標題化合物 (810 mg, 90%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.18 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.62-3.35 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.85 (brs, 2H), 2.75 (brs, 1H), 2.48-2.39 (m, 4H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.08 (s, 3H) MS (M+1): 255.12。

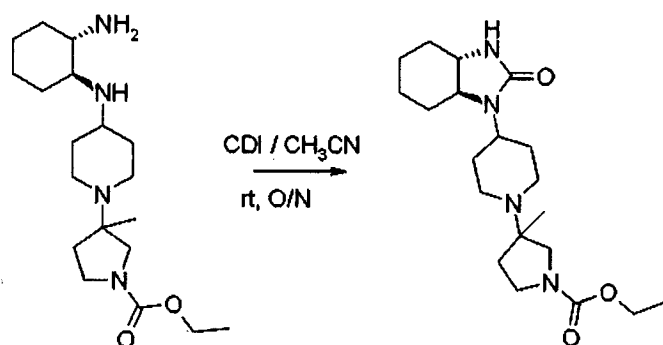
步驟 D. 3-[4-[(1S,2S)-2-氨基環己基]氨基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯 (非對映異構體之混合物) 之製備



向 3-甲基-3-(4-氧代-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸乙酯 (810

mg, 3.19 mmol)及1S,2S-二胺基環己烷(733.2 mg, 6.638 mmol)存於無水二氯甲烷(20 mL)之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(946.5 mg, 4.47 mmol)並在室溫下攪拌過夜。隨後用5%碳酸氫鈉溶液淬滅該反應，攪拌30分鐘並用二氯甲烷(2×50 mL)萃取產物。用鹽水洗滌合併萃取物，經無水MgSO₄乾燥並在真空中濃縮以提供白色泡沫狀標題化合物(600 mg)，其未經進一步純化而用於後續步驟。MS (M+1): 353.39。

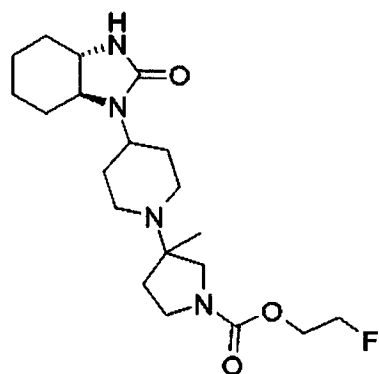
步驟E. 3-甲基-3-{4-[(3aS,7aS)-2-氧代八氫-1H-苯并咪唑-1-基]哌啶-1-基}吡咯啶-1-甲酸乙酯(非對映異構體之混合物)之製備



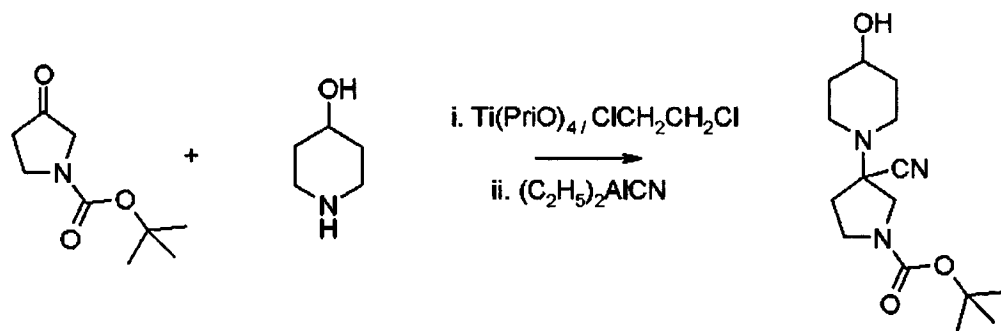
向3-[4-[[[(1S,2S)-2-胺基環己基]胺基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸乙酯(600 mg, 1.70 mmol)存於無水乙腈(30 mL)之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(551.92 mg, 3.40 mmol)並在室溫下攪拌12 h。在真空中去除溶劑；將殘留物溶液二氯甲烷(60 mL)中，用水及鹽水洗滌且經無水MgSO₄乾燥。在真空中濃縮且殘留物藉由急驟層析(二氯甲烷/甲醇)加以純化以提供白色固體狀標題化合物(45 mg)。¹H NMR

(CD₃OD, 400 MHz): δ 4.15 (q, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.19 (brd, 1H), 2.99 (m, 3H), 2.76 (brs, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.01-1.82 (m, 6H), 1.74 (brd, 1H), 1.65 (brd, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 1.12 (s, 3H)。
MS (M+1): 379.18。

實例 8. 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸 2-氟乙基酯 (非對映異構體之混合物)



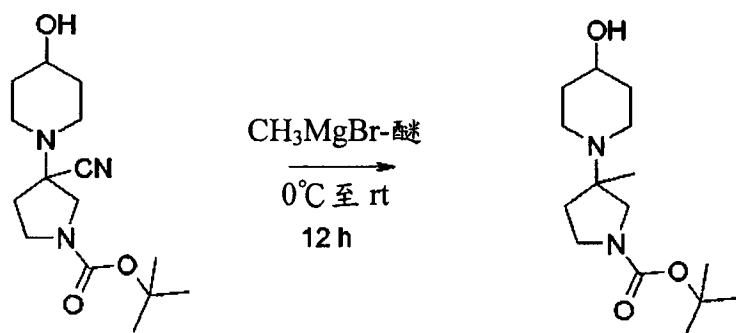
步驟 A. 3-氟基-3-(4-羥基-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯之製備



按照在實例 7 步驟 A 中所用程序並使用 4-羥基哌啶 (5.0 g, 49.43 mmol) 及 3-氧代吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 (9.16 g, 49.43 mmol) 開始，獲得白色固體狀標題化合物 (5 g)。MS

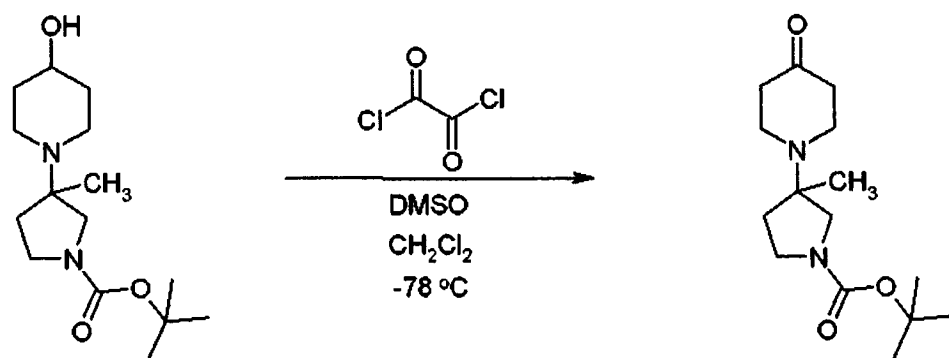
(M+1): 296.19。

步驟B. 3-(4-羥基-1-哌啶基)-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯之製備



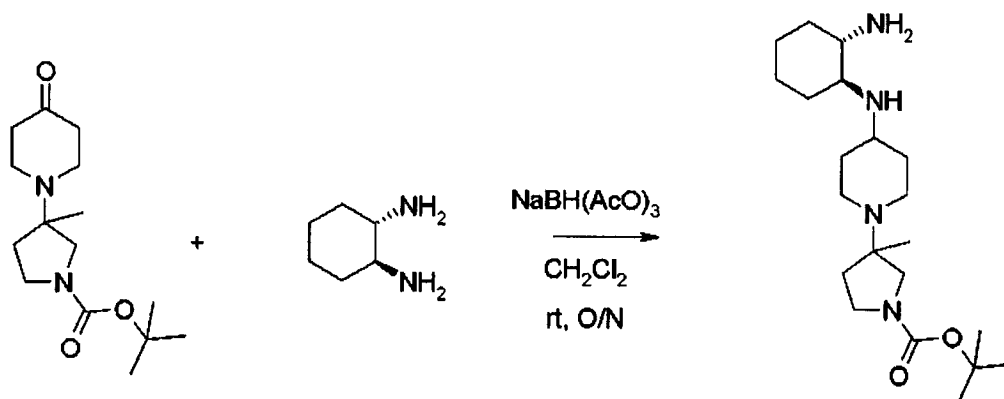
按照在實例7步驟B中所用程序且使用3-氰基-3-(4-羥基-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(5.0 g, 16.93 mmol)開始，獲得白色固體狀標題化合物(3.5 g)。MS (M+1): 285.19。

步驟C. 3-甲基-3-(4-氧代-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯之製備



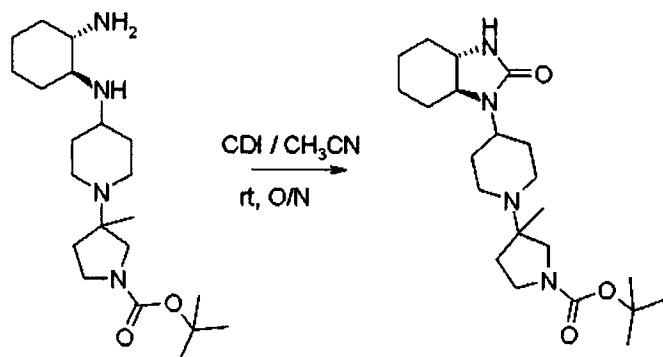
按照在實例7步驟C中所用程序且使用3-(4-羥基-1-哌啶基)-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(3.5 g, 12.31 mmol)開始，獲得黃色固體狀標題化合物(2.5 g)。MS (M+1): 283.21。

步驟D. 3-[4-[[[(1S,2S)-2-胺基環己基]胺基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(非對映異構體之混合物)之製備



按照在實例7步驟D中所用程序且使用3-甲基-3-(4-氧代-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(2.7 g, 9.56 mmol)開始，獲得白色固體狀標題化合物(2.5 g)。MS (M+1): 381.30。

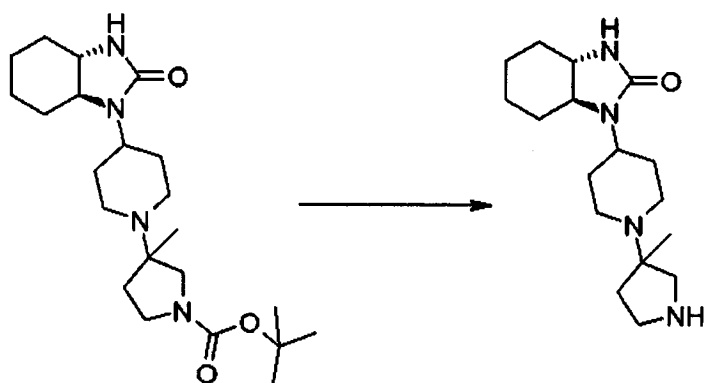
步驟E. 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(非對映異構體之混合物)之製備



按照在實例7步驟E中所用程序且使用3-[4-[[[(1S,2S)-2-胺基環己基]胺基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁

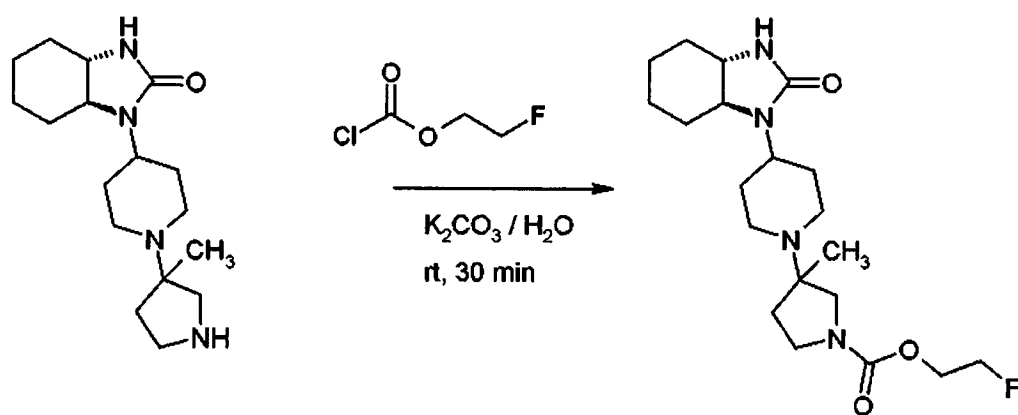
基酯 (2.5 g, 6.58 mmol) 開始，獲得白色固體狀標題化合物 (1.85 g)。MS (M+1): 407.32。

步驟 F. (3aS,7aS)-1-[1-(3-甲基吡咯啉-3-基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮 (非對映異構體之混合物) 之製備



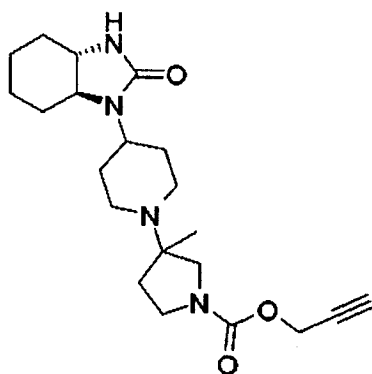
向 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 (1.85 g, 4.55 mmol) 存於二噁烷之混合物中添加 4N HCl 存於二噁烷 (11.4 mL, 45.5 mmol) 中之溶液並在室溫下於氮氣氛中將其攪拌過夜。隨後在減壓下去除溶劑以獲得白色固體狀標題化合物 (1.3 g)，其未經進一步純化而用於後續步驟。MS (M+1): 307.28。

步驟 G. 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸 2-氟乙基酯 (非對映異構體之混合物) 之製備



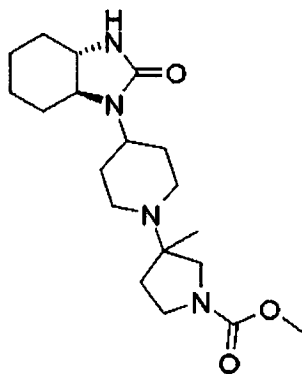
向 (3aS,7aS)-1-[1-(3-甲基吡咯啉-3-基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮 (1 mmol) 存於水 (10 mL) 之溶液中添加碳酸鉀 (4.0 equiv.)，繼而在室溫下添加氯甲酸 2-氟乙基酯 (1.2 equiv.) 並在 rt 下攪拌 30 分鐘。在乙酸乙酯 (2×10 mL) 中萃取，合併有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。粗製產物藉由急驟層析 (使用甲醇存於乙酸乙酯中之混合物 (0 至 5%) 洗脫) 加以純化以提供標題化合物 (93 mg)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 4.65 (t, 2H), 4.53 (t, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.25 (t, 1H), 3.03-2.90 (m, 3H), 2.77 (br t, 1H), 2.47 (m, 3H), 1.98-1.60 (br m, 9H), 1.43 (m, 3H), 1.11 (s, 3H); MS (M+1): 397.30。

實例 9. 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丙-2-炔基酯 (非對映異構體之混合物)



按照在實例8步驟G中所用程序並使用氯甲酸丙-2-炔基酯，獲得白色固體狀標題化合物(107.2 mg)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 4.76 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.24 (t, 1H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 3H), 1.99-1.60 (br m, 9H), 1.43 (m, 4H), 1.11 (s, 3H)。MS (M+1): 389.30。

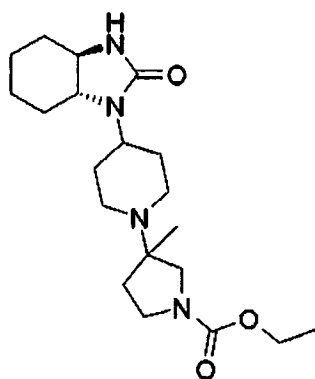
實例 10. 3-[4-[(3a*S*,7a*S*)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3*H*-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸甲酯(非對映異構體之混合物)



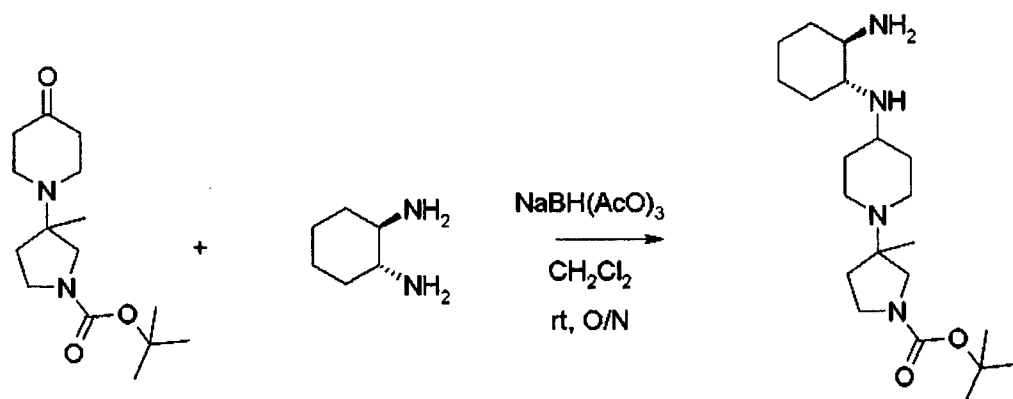
按照在實例8步驟G中所用程序並使用氯甲酸甲酯，獲得白色固體狀標題化合物(100 mg)。¹H NMR (CD₃OD, 400

MHz): δ d 4.63 (br s, 1H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 3H), 1.98-1.63 (m, 9H), 1.49 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); MS (M+1): 365.30。

實例 11. 3-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯(非對映異構體之混合物)



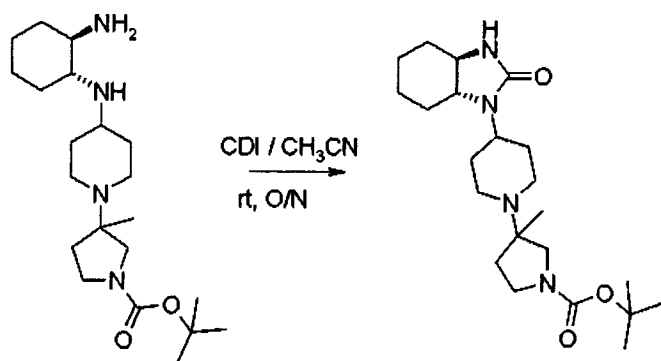
步驟 A. 3-[4-[[[(1R,2R)-2-氨基環己基]氨基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(非對映異構體之混合物)之製備



按照在實例 7 步驟 D 中所用程序並使用 3-甲基-3-(4-氧代-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(300 mg, 1.06 mmol)及

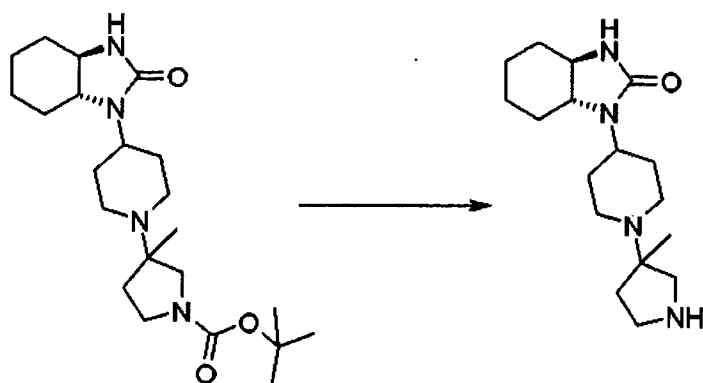
1R,2R-二胺基環己烷(244.2 mg, 2.12 mmol)開始，獲得標題化合物(300 mg)。MS (M+1): 381.30。

步驟B. 3-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(非對映異構體之混合物)之製備



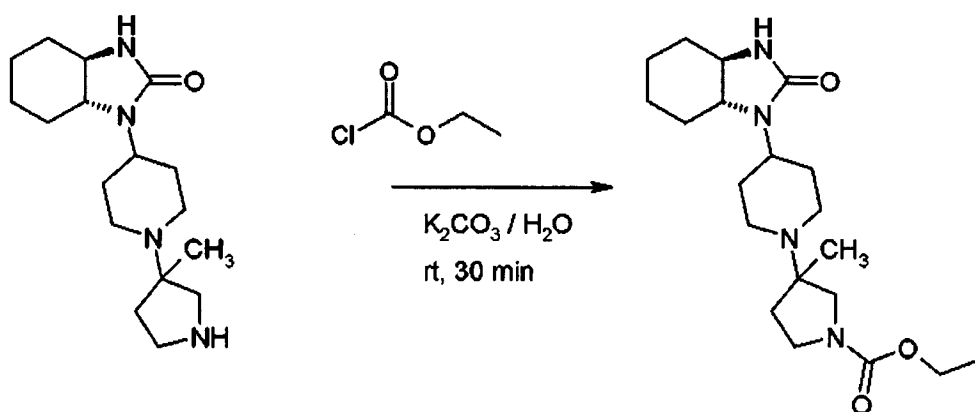
按照在實例7步驟E中所用程序並使用3-[4-[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.79 mmol)開始，獲得標題化合物(200 mg)。¹H NMR (CDCl₃): δ 4.40 (s, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.55-3.27 (m, 3H), 3.13 (t, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.82 (br m, 1H), 2.66 (br m, 1H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.97 (br d, 1H), 1.82-1.68 (br m, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.04 (s, 3H)。

步驟C. (3aR,7aR)-1-[1-(3-甲基吡咯啉-3-基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮(非對映異構體之混合物)之製備



按照在實例8步驟F中所用程序並使用3-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.492 mmol)開始，獲得白色固體狀標題化合物(160 mg)且其未經進一步純化而用於後續步驟。MS (M+1): 307.28。

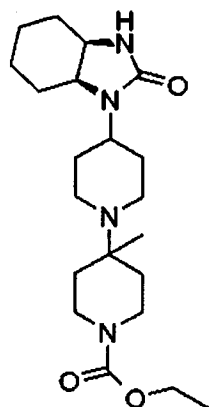
步驟D. 3-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯(非對映異構體之混合物)之製備



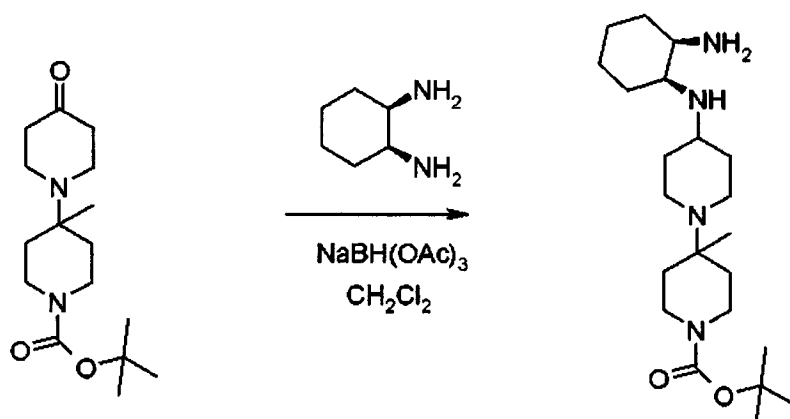
按照在實例8步驟G中所用程序並使用(3aR,7aR)-1-[1-(3-甲基吡咯啉-3-基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮(160 mg, 0.522 mmol)及氯甲酸乙酯(85 mg, 0.783 mmol)開始，獲得膠狀標題化合物(120 mg)。¹H NMR (甲

醇-D4) δ 4.60 (brs, 1H), 4.13-4.08 (q, 2H), 3.74-3.51 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.20 (br d, 1H), 3.04-2.90 (m, 3H), 2.73 (br s, 1H), 2.4-2.31 (m, 3H), 1.98-1.60 (br m, 8H), 1.43 (m, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.10 (s, 3H)。MS (M+1): 379.34。

實例 12. 4-[4-[(順式)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯



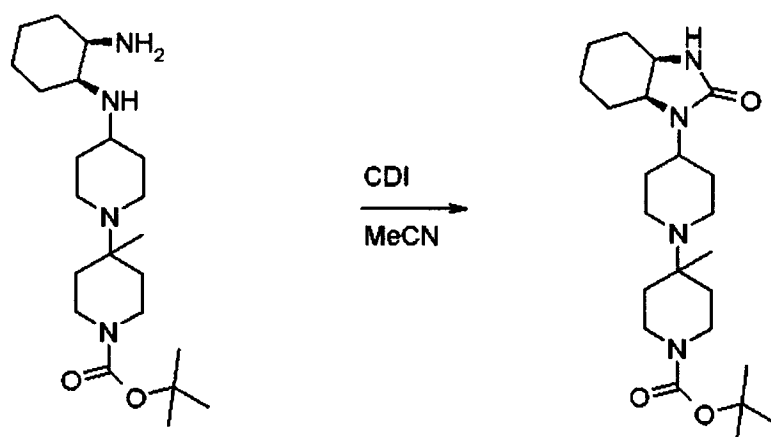
步驟 A. 4-[4-[[[(順式)-2-氨基環己基]氨基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



向順式-環己烷-1,2-二胺(0.850 mL, 7.22 mmol)存於二氯甲烷(10 mL)之溶液中添加4-甲基-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌

啉-1-甲酸第三丁基酯(1.39 g, 3.61 mmol)存於二氯甲烷(5 mL)中之混合物，繼而添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.918 g, 4.33 mmol)並將該混合物在室溫下攪拌過夜。隨後用1 N NaOH淬滅該混合物並添加二氯甲烷。分離各相並用二氯甲烷萃取水性相。合併有機相經乾燥並在真空中濃縮以獲得標題產物，其未經進一步純化而用於後續步驟。MS (M+1): 395.37。

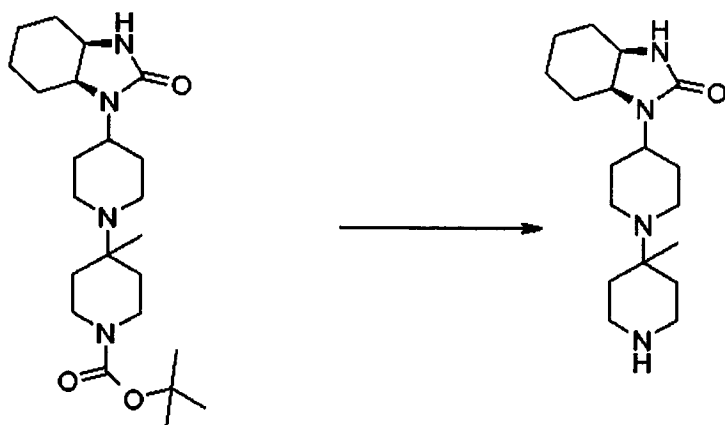
步驟B. 4-[4-[(順式)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



向4-[4-[[[(順式)-2-胺基環己基]胺基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯(1.4 g, 3.55 mmol)存於乙腈(30 mL)之溶液中添加1,1-羰基二咪唑(0.575 g, 3.55 mmol)並將該混合物在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮且用二氯甲烷稀釋殘留物。隨後添加1N NaOH溶液，分離水性相並用二氯甲烷萃取。合併有機相經乾燥並在真空中濃縮。粗製產物藉由急驟層析(MeOH/二氯甲烷梯度)加以純化以提供標題化合物(1.4 g)，其未經進一步純化而用於後續步驟。MS

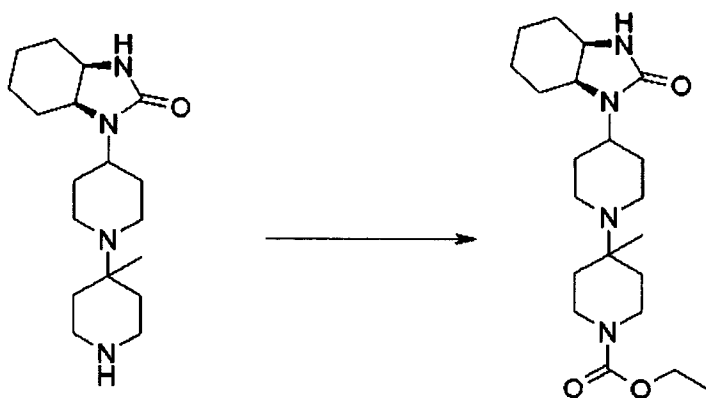
(M+1): 421.38。

步驟 C. (順式)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮之製備



向 (順式)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮 (1.4 g, 3.33 mmol) 存於甲醇 (25 mL) 之溶液中添加氫氯酸 (10 mL, 40.00 mmol) 存於二噁烷中之 4 M 溶液並將該混合物在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮以獲得白色固體狀標題化合物 (1.4 g)，其未經進一步純化而用於後續步驟。MS (M+1): 321.31。

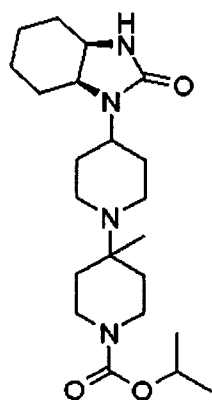
步驟 D. 4-[4-[(順式)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯之製備



向粗製(順式)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮(HCl鹽, 0.3 g)存於二氯甲烷(10 mL)之溶液中添加二異丙基乙基胺(0.337 g, 2.61 mmol), 繼而在0°C下經30分鐘逐滴添加氯甲酸乙酯(0.119 g, 1.09 mmol)存於二氯甲烷(1 mL)中之溶液並將該混合物在此溫度下攪拌2 h。該混合物隨後藉由冰淬滅且用二氯甲烷稀釋並用二氯甲烷萃取水性相。合併有機相經乾燥並在真空中濃縮。隨後藉由製備型LC/MS (高pH)純化殘留物以提供灰白色固體狀標題化合物(60 mg, 18%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.88 (s, 3 H), 1.07-1.21 (m, 1 H), 1.23 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.29-1.43 (m, 3 H), 1.45-1.92 (m, 13 H), 2.02-2.24 (m, 2 H), 2.81-3.01 (m, 2 H), 3.23-3.40 (m, 2 H), 3.41-3.69 (m, 5 H), 4.10 (q, $J=7.29$ Hz, 2 H)。

MS (M+1): 393.28。

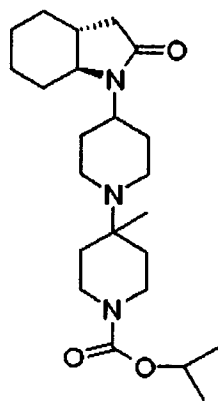
實例 13. 4-[4-[(順式)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯



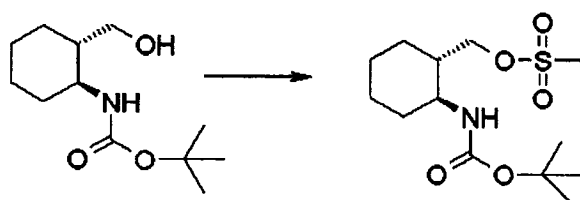
在0°C下, 向(順式)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮(HCl鹽, 0.3 g, 0.76

mmol)存於二氯甲烷(10 mL)之溶液中添加二異丙基乙基胺(0.315 g, 2.44 mmol), 繼而經30分鐘逐滴添加氯甲酸異丙基酯(0.112 g, 0.92 mmol)並在0°C下攪拌2小時。用1N NaOH淬滅該反應並用二氯甲烷萃取水性相。合併有機相經乾燥並在真空中濃縮。隨後藉由使用製備型LC/MS (高pH)來純化殘留物以提供標題化合物(127 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.86 (s, 3 H), 1.06-1.18 (m, 1 H), 1.20 (d, *J*=6.25 Hz, 6 H), 1.27-1.42 (m, 3 H), 1.44-1.90 (m, 12 H), 1.98-2.26 (m, 2 H), 2.77-2.99 (m, 2 H), 3.20-3.39 (m, 2 H), 3.40-3.72 (m, 5 H), 4.16-4.36 (m, 1 H), 4.72-4.92 (m, 1 H)。MS (*M*+1): 407.30。

實例 14. 4-[4-[(3aR,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吲哚-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯

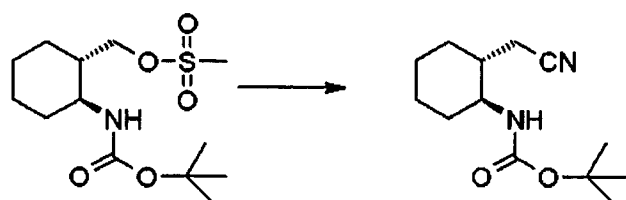


步驟 A. N-[(1S,2S)-2-(甲基磺醯基氧基甲基)環己基]胺基甲酸第三丁基酯之製備



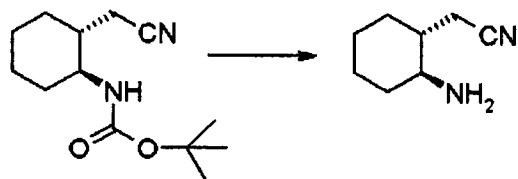
在 0°C 下，向 N-[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環己基]胺基甲酸第三丁基酯 (1.3 g, 5.68 mmol) 存於二氯甲烷 (10 mL) 之溶液中逐滴添加甲磺醯氯 (0.52 mL, 6.75 mmol)。隨後添加三乙胺 (1 mL) 並將該混合物攪拌 2 小時。該反應混合物用冰淬滅並在二氯甲烷中稀釋。用 NaHCO₃ 飽和溶液及鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮以提供褐色固體狀標題化合物 (1.8 g)。MS (M+1): 308.16。

步驟 B. N-[(1S,2R)-2-(氰基甲基)環己基]胺基甲酸第三丁基酯之製備



向 N-[(1S,2S)-2-(甲基磺醯基氧基甲基)環己基]胺基甲酸第三丁基酯 (1.8 g) 存於乾燥 DMSO 之溶液中添加氰化鉀 (0.52 g, 7.76 mL) 且隨後將該混合物在 90°C 下於 N₂ 中加熱 4 小時。將該混合物冷卻且隨後傾倒入水 (50 mL) 中並用醚 (3 × 30 mL) 萃取。合併有機相用鹽水洗滌並在真空中濃縮以提供標題化合物。

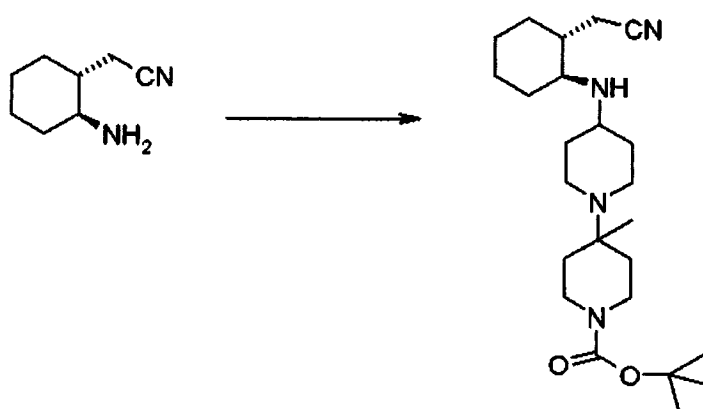
步驟 C. 2-[(1R,2S)-2-胺基環己基]乙腈之製備



將 N-[(1S,2R)-2-(氰基甲基)環己基]胺基甲酸第三丁基酯

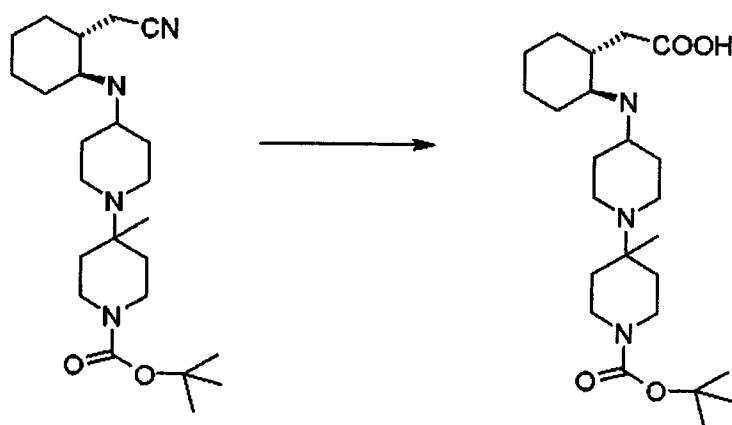
(2 g)存於MeOH (40 mL)及4 M HCl(存於二噁烷(20 mL))中之溶液在室溫下攪拌2小時並在真空中濃縮以提供黃色油狀標題化合物，其未經進一步純化而用於後續步驟。

步驟D. 4-[4-[[[(1S,2R)-2-(氰基甲基)環己基]胺基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



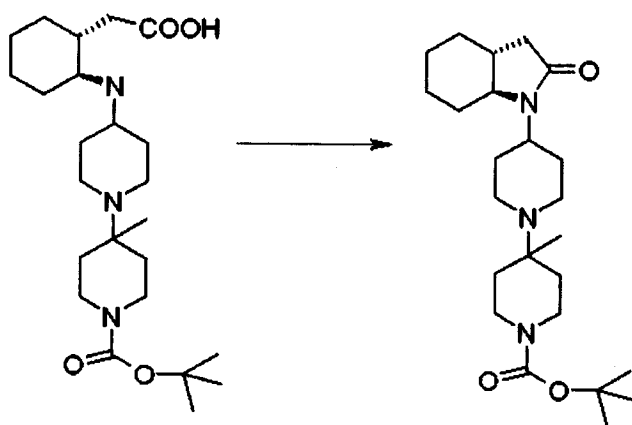
在室溫下，向2-[(1R,2S)-2-胺基環己基]乙腈(HCl鹽，0.7g, 3.32 mmol)存於MeOH (10 mL)之溶液中添加三乙胺(0.48 mL, 3.47 mmol)繼而添加4-甲基-4-(4-氧代-1-哌啶基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(1 g, 3.38 mmol)。隨後逐滴添加含有氰基硼氫化鈉(0.34 g, 4.93 mmol)及氯化鋅(II) (0.22 g, 1.62 mmol)以及MeOH (2 mL)之溶液並將該混合物在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮，將殘留物在二氯甲烷(100 mL)中稀釋並用1N NaOH (10 mL)洗滌。分離水性相且用二氯甲烷(2×20 mL)萃取之。合併有機相用鹽水洗滌且在真空中濃縮以提供標題化合物，其未經任何純化而用於下一步驟。MS (M+1): 419.37。

步驟E. 2-[(1R,2S)-2-[[1-[4-甲基-1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]胺基]環己基]乙酸之製備



將 4-[4-[[[(1S,2R)-2-(氰基甲基)環己基]胺基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯存於 EtOH (30 mL) 及 2N NaOH 水溶液 (10 mL) 中之溶液在回流下加熱過夜。隨後添加額外量的 2N NaOH (12 mL) 並在真空中濃縮。用 1 N HCl 酸化殘留物 (pH 3-4) 並在真空中濃縮。固體殘留物用 MeOH 洗滌，過濾並在真空中濃縮濾液以提供標題化合物，其未經進一步純化而用於後續步驟。MS (M+1): 438.42。

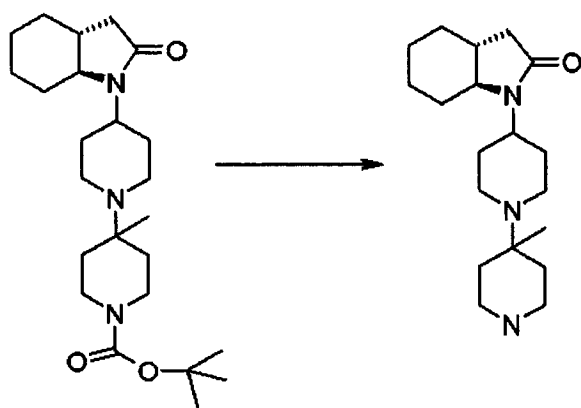
步驟 F. 4-[4-[(3aR,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



將 2-[(1R,2S)-2-[[1-[4-甲基-1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-4-哌啶基]-4-哌啶基]胺基]環己基]乙酸、二異丙基乙

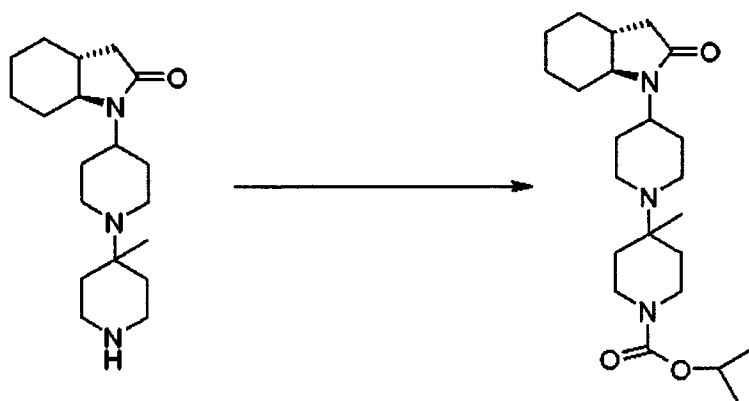
基胺 (0.5 mL, 3.36 mmol) 及 HATU (0.7 g, 1.84 mmol) 存於 DMF (10 mL) 中之溶液在室溫下攪拌過夜。用水淬滅該反應物並在真空中濃縮。在乙酸乙酯 (100 mL) 中稀釋殘留物並用 1N NaOH (10 mL) 洗滌。分離有機相並用乙酸乙酯 (2×30 毫升) 萃取水性相。合併有機相經乾燥並在真空中濃縮以提供標題化合物。MS (M+1): 420.38。

步驟 G. (3aR,7aS)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-2-酮之製備



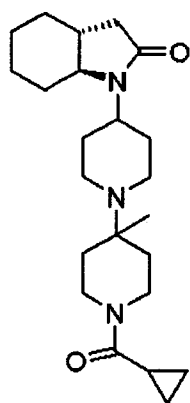
將 4-[4-[(3aR,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯存於 MeOH (14 mL) 及 4M HCl (存於二噁烷 (5 mL)) 中之溶液在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮並藉由製備型 LC/MS (高 pH) 純化殘留物以提供無色油狀標題化合物 (0.41 g)。MS (M+1): 320.30。

步驟 H. 4-[4-[(3aR,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯



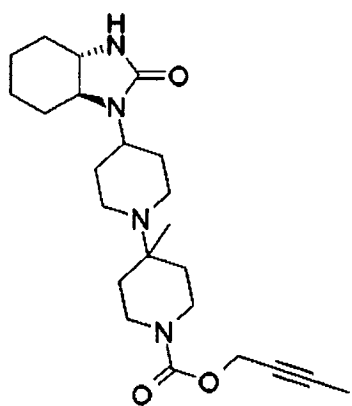
在 0℃ 下，向 (3aR,7aS)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-2-酮 (100 mg, 0.31 mmol) 及三乙胺 (0.044 mL, 0.31 mmol) 存於二氯甲烷 (5 mL) 之溶液中逐滴添加氯甲酸異丙基酯 (0.313 mL, 存於甲苯中之 1 M 溶液, 0.31 mmol) 並攪拌 2 小時。在二氯甲烷 (60 mL) 中稀釋並添加 1 N NaOH (10 mL)。分離各相且水性相用二氯甲烷 (2×15 毫升) 萃取。合併有機相用鹽水洗滌，在真空中濃縮且殘留物藉由製備型 LC/MS (高 pH) 加以純化以提供標題化合物 (63 mg, 49.6%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.85 (s, 3 H), 1.19 (d, *J*=6.25 Hz, 6 H), 1.21-1.43 (m, 6 H), 1.48-1.87 (m, 10 H), 1.87-2.00 (m, 1 H), 2.04-2.18 (m, 2 H), 2.28 (d, *J*=6.64 Hz, 1 H), 2.32 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H), 2.88 (t, *J*=12.70 Hz, 2 H), 2.97 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H), 3.20-3.35 (m, 2 H), 3.39-3.58 (m, 2 H), 3.90 (t, *J*=12.30 Hz, 1 H), 4.76-4.93 (m, 1 H)。MS (*M*+1): 406.2。

實例 15. (3aR,7aS)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-2-酮



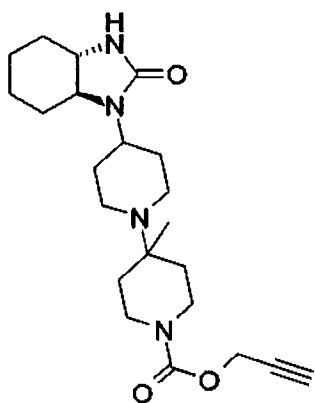
在室溫下，向 (3aR,7aS)-1-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡咯-2-酮 (70 mg, 0.22 mmol) 存於 DMF (3 mL) 之溶液中添加環丙烷甲酸 (18.86 mg, 0.22 mmol) 和二異丙基乙基胺 (0.046 mL, 0.26 mmol)。在 5-10 分鐘後，添加 HATU (83 mg, 0.22 mmol) 並將該混合物在室溫下攪拌過夜。在真空中去除溶劑，將殘留物溶於二氯甲烷 (60 mL) 中並用 1 N NaOH (7 mL) 及鹽水洗滌且在真空中濃縮。藉由製備型 LC/MS (高 pH) 純化殘留物以提供標題化合物 (58 mg, 69%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.54-0.74 (m, 2 H), 0.77-0.95 (m, 2 H), 0.84 (s, 3 H), 1.01-1.44 (m, 6 H), 1.45-1.84 (m, 11 H), 2.01-2.15 (m, 2 H), 2.19-2.40 (m, 2 H), 2.73-3.06 (m, 3 H), 3.17-3.32 (m, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 3.44-3.68 (m, 2 H), 3.69-3.80 (m, 1 H), 3.81-3.97 (m, 1 H)。MS (M+1): 388.3。

實例 16：4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丁-2-炔基酯



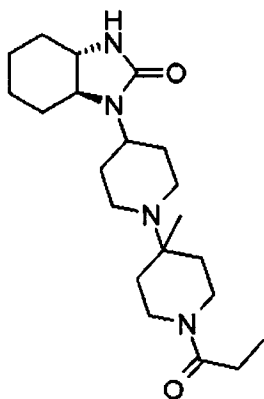
向 (3aS,7aS)-3-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并咪唑-2-酮 (HCl 鹽, 0.4105 g, 1.15 mmol) 及碳酸鉀 (0.170 g, 1.23 mmol) 存於水 (3.00 mL) 之溶液中添加氯甲酸丁-2-炔基酯 (0.156 mL, 1.38 mmol) 存於二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液。將該反應混合物在室溫下過夜攪拌。將該混合物傾倒入 hydrometrix varian column chem elut cartridge 管柱中並用二氯甲烷 (3 倍管柱體積) 沖洗。在真空中濃縮且殘留物相繼藉由急驟層析 (0 至 50% MeOH/乙酸乙酯) 以及製備型 LC/MS (高 pH) 加以純化以獲得標題化合物 (0.036 g, 7.59%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30-1.47 (m, 6H), 1.49 (s, 2H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.76-2.00 (m, 9H), 2.34 (s, 2H), 2.72-2.98 (m, 6H), 2.99-3.09 (m, 2H), 3.49-3.85 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.61-4.72 (m, 2H) MS (M+1): 417.3。

實例 17: 4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-炔基酯



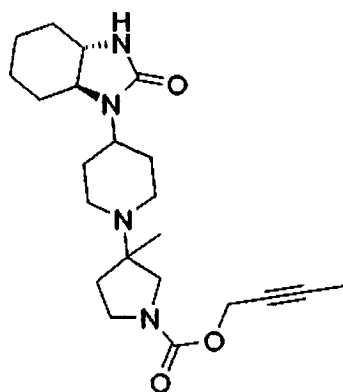
按照在實例16中所用程序且以(3aS,7aS)-3-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并咪唑-2-酮(HCl鹽, 181 mg, 0.51 mmol)及氯甲酸丙-2-炔基酯(0.050 mL, 0.51 mmol)開始, 在藉由製備型LC/MS (高pH)加以純化後獲得標題化合物(19.40 mg, 9.50 %). ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.29-1.47 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.76-2.01 (m, 8H), 2.29-2.44 (m, 2H), 2.82 (t, $J=9.96$ Hz, 5H), 2.90 (d, $J=10.55$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J=6.64$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J=9.57$ Hz, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.27 (d, $J=19.53$ Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.76 (s, 1H). MS ($M+1$): 403.3.

實例18: (3aS,7aS)-3-[1-(4-甲基-1-丙醯基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并咪唑-2-酮

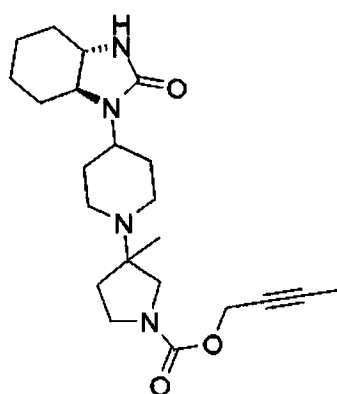


按照在實例 14 步驟 H 中所用程序且以 (3aS,7aS)-3-[1-(4-甲基-4-哌啶基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并咪唑-2-酮(HCl 鹽, 1.5 g, 3.8 mmol)及丙醯氯(0.43 mL, 4.89 mmol)開始, 在藉由急驟層析(4% MeOH, 存於二氯甲烷中)純化後獲得標題化合物(740 mg, 51.7%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.96 (s, 3 H), 1.18 (t, 3 H), 1.3-1.5 (m, 6 H), 1.4-1.9 (m, 8 H), 1.92-2.02 (m, 1 H), 2.1-2.3 (m, 3 H), 2.32-2.4 (m, 2 H), 2.84-3.08 (m, 4 H), 3.23-3.4 (m, 2 H), 3.42-3.5 (m, 1 H), 3.82-3.88 (m, 1 H), 3.7-3.8 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H)。MS (M+1): 377.16。

實例 19 (非對映異構體 1)及實例 20(非對映異構體 2): 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丁-2-炔基酯

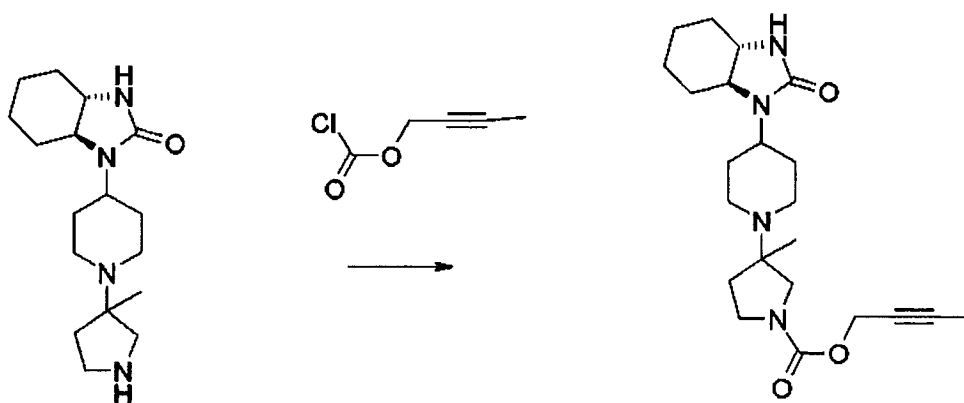


非對映異構體 1



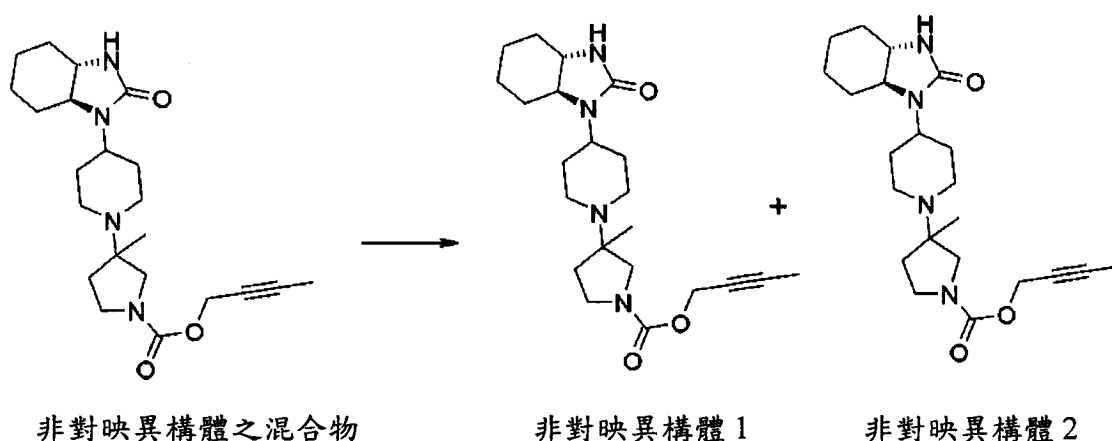
非對映異構體 2

步驟 A: 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丁-2-炔基酯(非對映異構體之混合物)之製備



按照在實例 16 中所用程序且以 (3aS,7aS)-3-[1-(3-甲基吡咯啉-3-基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并咪唑-2-酮(HCl 鹽, 0.6 g, 1.75 mmol)及氯甲酸丁-2-炔基酯(0.218 mL, 1.92 mmol)開始, 在藉由製備型 LC/MS (高 pH)純化後獲得作為非對映異構體之混合物的標題化合物(0.239 g, 33.9 %)。MS (M+1): 403.3。

步驟 B: 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丁-2-炔基酯之非對映異構體的分離



藉由超臨界流體層析(OJ對掌性管柱, 洗脫劑: 10% EtOH+0.1%二甲基乙基胺及CO₂作為主要洗脫劑)來分離3-

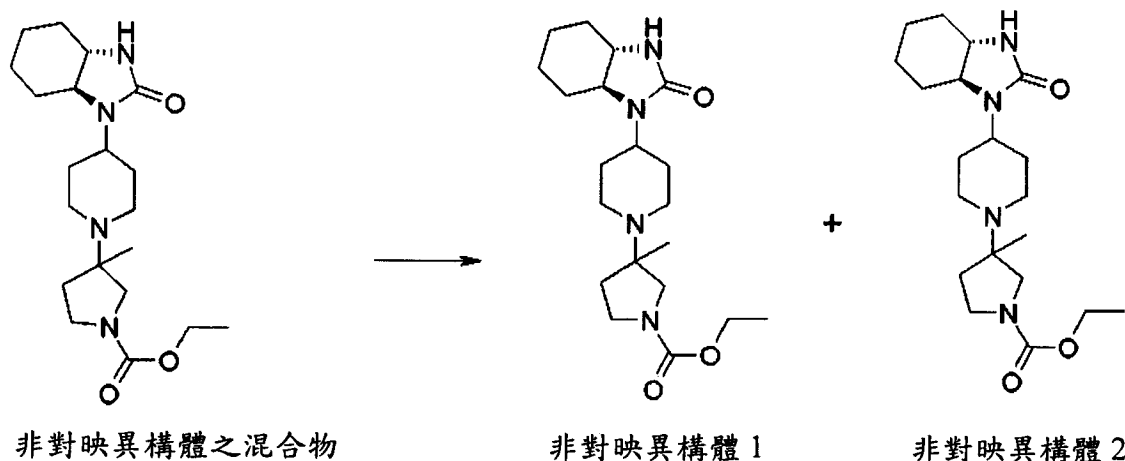
[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丁-2-炔基酯(0.220 g, 0.55 mmol)之非對映異構體的混合物以獲得3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丁-2-炔基酯之非對映異構體1及非對映異構體2。

非對映異構體1 (實例19): (0.083 g), 滯留時間: 2.21分鐘(超臨界流體層析, 對掌性OJ管柱, 洗脫劑: 20% EtOH + 二甲基乙基胺及CO₂作為主要洗脫劑, 室溫) ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.37 (s, 7H), 1.71-1.83 (m, 3H), 1.84 (d, J=1.95 Hz, 3H), 1.88-2.01 (m, 3H), 2.19-2.45 (m, 1H), 2.66 (d, J=12.50 Hz, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 2.89-3.13 (m, 5H), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.45 (dd, J=7.03 Hz, 2H), 3.59 (dd, J=30.47, 9.37 Hz, 1H), 3.67-3.84 (m, 1H), 4.01-4.19 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.65 (s, 2H)。MS (M+1): 403.3。

非對映異構體2 (實例20): (0.093 g), 滯留時間: 2.55分鐘(超臨界流體層析, 對掌性OJ管柱, 洗脫劑: 20% EtOH + 二甲基乙基胺及CO₂作為主要洗脫劑, 室溫)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.27-1.44 (m, 7H), 1.68-1.91 (m, 6H), 1.90-1.98 (m, 3H), 2.39-2.70 (m, 3H), 2.78 (d, J=3.91 Hz, 1H), 2.81-2.96 (m, 1H), 3.00 (d, J=6.64 Hz, 3H), 3.04-3.18 (m, 1H), 3.22-3.35 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.72 (t, J=9.57 Hz, 1H), 3.90-

4.24 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.65 (s, 2H)。MS (M+1): 403.3。

實例 21 (非對映異構體 1) 及 實例 22 (非對映異構體 2): 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯



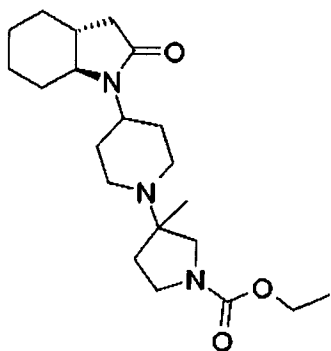
藉由超臨界流體層析 (AD 對掌性管柱, 管柱溫度: 35 °C, 洗脫劑: 40% EtOH+0.1% 二甲基乙基胺及 CO₂ 作為主要洗脫劑) 分離 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯之非對映異構體以獲得 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯之非對映異構體 1 及非對映異構體 2。

藉由製備型 LC/MS (低 pH) 進一步純化非對映異構體 1 (實例 21) (0.300 g, 53.1 %), 滯留時間: 3.37 分鐘 (超臨界流體層析, AD 對掌性管柱, 管柱溫度: 35 °C, 洗脫劑: 40% EtOH+0.1% 二甲基乙基胺及 CO₂ 作為主要洗脫劑)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.04 (s, 3 H)

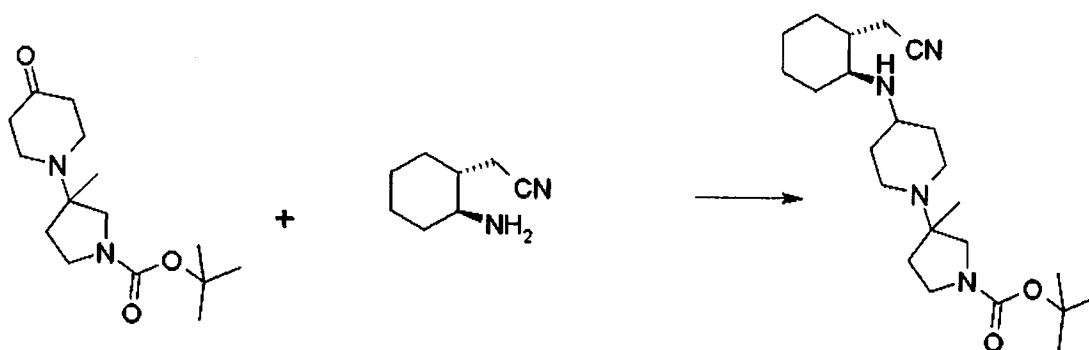
1.24 (t, 3 H) 1.30-1.50 (m, 4 H) 1.65 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H) 1.70-1.90 (m, 5 H) 1.96 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H) 2.30 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 2.40 (t, $J=11.33$ Hz, 1 H) 2.68 (br. s., 1 H) 2.81 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H) 2.93-3.08 (m, 2 H) 3.18 (t, $J=9.77$ Hz, 1 H) 3.27-3.42 (m, 2 H) 3.45 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H) 3.52 (t, $J=9.77$ Hz, 1 H) 3.55-3.64 (m, 1 H) 3.73 (br, s, 1 H) 4.12 (q, $J=6.51$ Hz, 2 H) 4.55 (br, s, 1 H)。HRMS計算得 $C_{20}H_{35}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 379.27037，實驗值：379.27102。

非對映異構體2 (實例22) (0.485 g, 86 %)，滯留時間：3.94分鐘(超臨界流體層析，AD對掌性管柱，管柱溫度：35°C，洗脫劑：40% EtOH+0.1%二甲基乙基胺及CO₂作為主要洗脫劑)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.04 (s, 3 H) 1.25 (t, 3 H) 1.30-1.50 (m, 4 H) 1.61-1.69 (m, 1 H) 1.69-1.77 (m, 2 H) 1.77-1.87 (m, 4 H) 1.96 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H) 2.26-2.33 (m, 1 H) 2.36 (dt, $J=8.30, 2.88$ Hz, 1 H) 2.39 (d, $J=3.52$ Hz, 1 H) 2.59-2.71 (m, 1 H) 2.80-2.89 (m, 1 H) 2.94-3.07 (m, 1 H) 3.17 (t, $J=9.96$ Hz, 1 H) 3.28-3.42 (m, 1 H) 3.45 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H) 3.49 (s, 1 H) 3.51-3.55 (m, 1 H) 3.55-3.63 (m, 1 H) 3.67-3.80 (m, 1 H) 4.12 (q, $J=7.29$ Hz, 2 H) 4.48 (s, 1 H)。HRMS計算得 $C_{20}H_{35}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 379.27037，實驗值：379.27026。

實例23：3-[4-[(3aS,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸乙酯(非對映異構體之混合物)

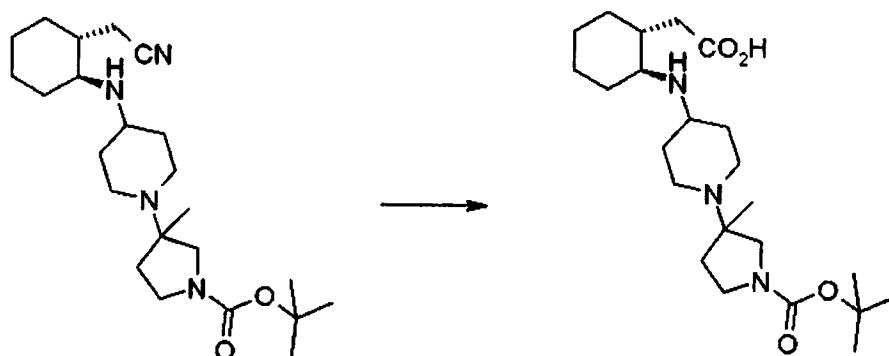


步驟A：3-[4-[[[(1S,2R)-2-(氰基甲基)環己基]胺基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(非對映異構體之混合物)之製備



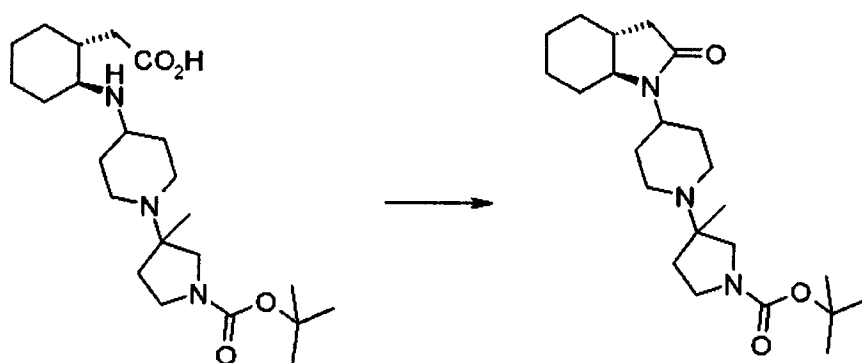
按照在實例14之步驟D中所用程序且以2-[(1R,2S)-2-胺基環己基]乙腈(0.342 g, 2.47 mmol)及3-甲基-3-(4-氧代-1-哌啶基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(0.699 g, 2.47 mmol)開始，在藉由製備型LC/MS (高pH)純化後獲得標題化合物(0.090 g, 8.99%)。MS (M+1): 405.23。

步驟B：2-[(1R,2S)-2-[[1-(1-第三丁氧基羰基-3-甲基-吡咯啉-3-基)-4-哌啶基]胺基]環己基]乙酸(非對映異構體之混合物)之製備



按照在實例 14 步驟 E 中所用程序且以 3-[4-[(1S,2R)-2-(氰基甲基)環己基]胺基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯 (0.090 g, 0.22 mmol) 開始，獲得標題化合物。粗製產物未經任何純化而用於後續步驟。

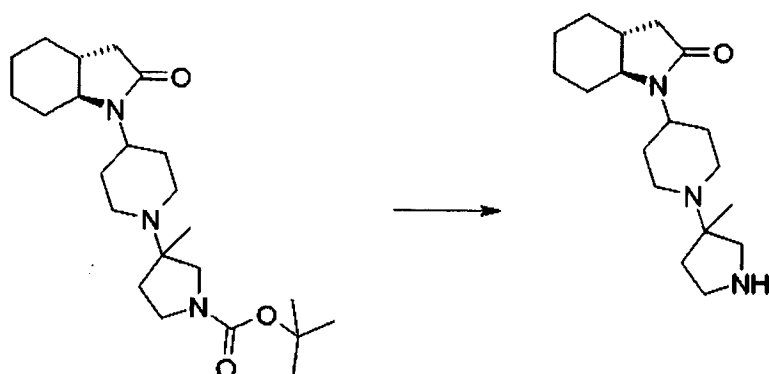
步驟 C：3-[4-[(3aR,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯 (非對映異構體之混合物) 之製備



按照在實例 14 步驟 F 中所用程序且以 2-[(1R,2S)-2-[[1-(1-第三丁氧基羰基-3-甲基-吡咯啶-3-基)-4-哌啶基]胺基]環己基]乙酸 (來自以上反應之粗製物，0.094 g, 0.22 mmol) 開始，獲得標題化合物。粗製產物未經任何純化而用於後續步驟。MS (M+1): 406.18。

步驟 D：(3aR,7aS)-1-[1-(3-甲基吡咯啶-3-基)-4-哌啶基]-

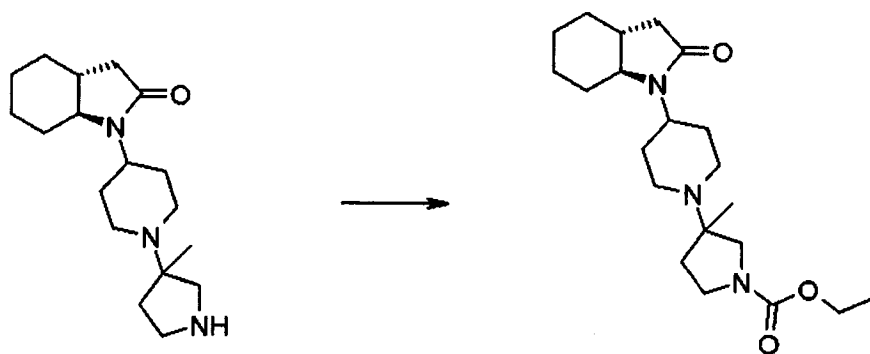
3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-2-酮(非對映異構體之混合物)
之製備



按照在實例 14 步驟 H 中所用程序且以 3-[4-[(3aR,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(0.090 g, 0.22 mmol)開始，獲得標題化合物。粗製產物未經任何純化而用於後續步驟。

MS (M+1): 306.16。

步驟 E：3-[4-[(3aR,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯(非對映異構體之混合物)之製備



按照在實例 12 步驟 D 中所用程序且以 (3aR,7aS)-1-[1-(3-甲基吡咯啉-3-基)-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-2-酮(HCl 鹽，0.076 g, 0.22 mmol)開始，在藉由製備型

LC/MS (高 pH) 純化後獲得標題化合物 (0.025 g, 29.8 %)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.15-1.25 (m, 5 H) 1.26-1.34 (m, 3 H) 1.37 (br, s, 3 H) 1.58-1.69 (m, 1 H) 1.72 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 1.75-1.88 (m, 4 H) 1.89-2.05 (m, 2 H) 2.27 (br, s, 1 H) 2.37 (dd, $J=16.02, 7.03$ Hz, 1 H) 2.46 (d, $J=10.55$ Hz, 1 H) 2.54-2.79 (m, 1 H) 2.87-3.08 (m, 2 H) 3.26-3.46 (m, 2 H) 3.46-3.58 (m, 2 H) 3.58-3.71 (m, 1 H) 3.73-3.89 (m, 1 H) 4.03-4.16 (m, 2 H) 4.31 (t, $J=11.91$ Hz, 2 H)。HRMS 計算得 $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.27512, 實驗值: 378.27474。

五、中文發明摘要：

本發明製備式I化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中 R^2 、 R^3 、X、m及n係如說明書中所定義；以及包含該等化合物之鹽類及醫藥組合物。其可用於治療，具體而言，用於疼痛管控。

六、英文發明摘要：

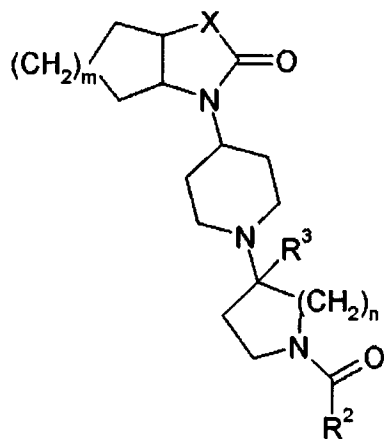
Compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein R², R³, X, m and n are as defined in the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物、其醫藥上可接受之鹽、非對映異構體、對映異構體或其混合物：



I

其中

R^2 係選自氫、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基

基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基視情況經一個或多個選自下列之基團取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{3-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NRR'、鹵素、-NO₂、-NRR'、-(CH₂)_pNRR'及-C(=O)-NRR'；

R³係選自 C_{1-6} 烷基及鹵化 C_{1-6} 烷基；

p係1、2、3或4；m及n獨立地為1、2、3或4；

X獨立地選自NH、N-R、CH₂、CHR及CRR'；且

每一R、R'獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或鹵化 C_{1-6} 烷基，

限制條件為該化合物不選自

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-乙基-哌啶-1-甲酸乙酯；

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-丙基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-乙基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-丙基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；及

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪

唑-1-基]-1-哌啶基]-4-丙基-哌啶-1-甲酸乙酯。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^2 係選自 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 炔基氧基、 C_{3-6} 環烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基及鹵化 C_{3-6} 環烷基。
3. 如請求項1之化合物，其中 R^2 係乙氧基及異丙氧基。
4. 如請求項1之化合物，其中X係選自NH及 CH_2 。
5. 如請求項1之化合物，其中 R^2 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、丙炔基氧基、丁炔基氧基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苄基、二氫苯并呋喃基、2-氧代吡咯啶基-乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、苄基氧基、異丙烯氧基、異丁氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基、哌啶基、氮雜環丁基、甲基胺基及乙基胺基，其視情況經一個或多個選自下列之基團取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 CF_3 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。
6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 R^3 係選自甲基、氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。
7. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 R^3 係甲基。
8. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中n係1。
9. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中n為2。
10. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中m為2。
11. 如請求項1至3及5至10中任一項之化合物，其中X係選自NH及N-R，其中R係 C_{2-3} 烯基或 C_{1-3} 烷基。

12. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中X係NH。

13. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中X係CH₂。

14. 一種選自下列之化合物：

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯；

4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮；

4-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯；

4-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸乙酯；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸2-氟乙基酯；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸丙-2-炔基酯；

3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸甲酯；

3-[4-[(3aR,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-

- 1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯；
- 4-[4-[(順式)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸乙酯；
- 4-[4-[(順式)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；
- 4-[4-[(3aR,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吲哚-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯；
- (3aR,7aS)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吲哚-2-酮；
- 4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丁-2-炔基酯；
- 4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-炔基酯；
- (3aS,7aS)-3-[1-(4-甲基-1-丙基)-4-哌啶基]-4-哌啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并咪唑-2-酮；
- 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丁-2-炔基酯之非對映異構體 1；
- 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸丁-2-炔基酯之非對映異構體 2；
- 3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯之非對映異構體 1；

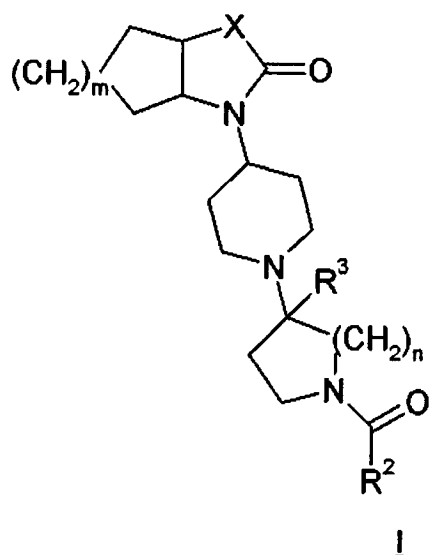
3-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯之非對映異構體2；

3-[4-[(3aS,7aR)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-哌啶基]-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸乙酯；

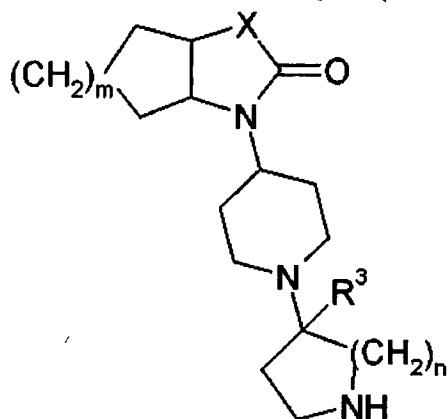
其對映異構體、其非對映異構體、其醫藥上可接受之鹽及其混合物。

15. 一種4-[4-[(3aS,7aS)-2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-哌啶基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸丙-2-基酯或其醫藥上可接受之鹽。
16. 如請求項1至15中任一項之化合物，其用作藥物。
17. 一種如請求項1至15中任一項之化合物在製造用於疼痛治療之藥物中的用途。
18. 一種如請求項1至15中任一項之化合物在製造用於治療阿茲海默氏症之藥物中的用途。
19. 一種如請求項1至15中任一項之化合物在製造用於治療精神分裂症之藥物中的用途。
20. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。
21. 一種用於恆溫動物疼痛治療之方法，其包括對需要此治療之該動物投與治療有效量之如請求項1至15中任一項之化合物的步驟。
22. 一種用於恆溫動物阿茲海默氏症治療之方法，其包括對需要此治療之該動物投與治療有效量之如請求項1至15中任一項之化合物的步驟。

23. 一種用於恆溫動物精神分裂症治療之方法，其包括對需要此治療之該動物投與治療有效量之如請求項1至15中任一項之化合物的步驟。
24. 一種用於恆溫動物焦慮症治療之方法，其包括對需要此治療之該動物投與治療有效量之如請求項1至15中任一項之化合物的步驟。
25. 一種用於恆溫動物抑鬱治療之方法，其包括對需要此治療之該動物投與治療有效量之如請求項1至15中任一項之化合物的步驟。
26. 一種用於製備式I化合物之方法，其包括：



使式II化合物與Q-C(=O)-R²化合物反應，



其中

R^2 係選自氫、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基視情況經一個或多個選自下列之基團取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{3-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NRR'、鹵素、-NO₂、-NRR'、-(CH₂)_pNRR'及-C(=O)-NRR'；

R^3 係選自 C_{1-6} 烷基及鹵化 C_{1-6} 烷基；

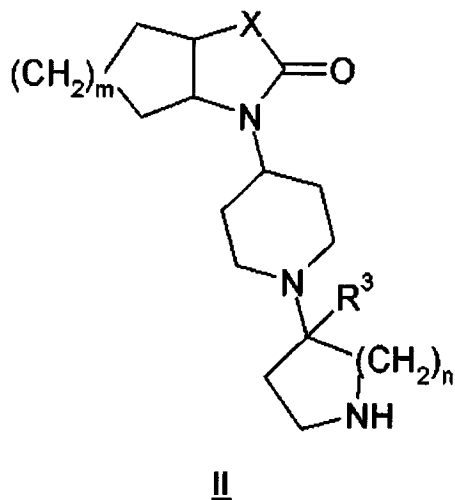
p係1、2、3或4；m及n獨立地為1、2、3或4；

X獨立地選自NH、N-R、CH₂、CHR及CRR'；

每一R、R'獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或鹵化 C_{1-6} 烷基，且

Q係鹵素或OH。

27. 一種式II化合物、其醫藥上可接受之鹽、非對映異構體、對映異構體或其混合物：



其中

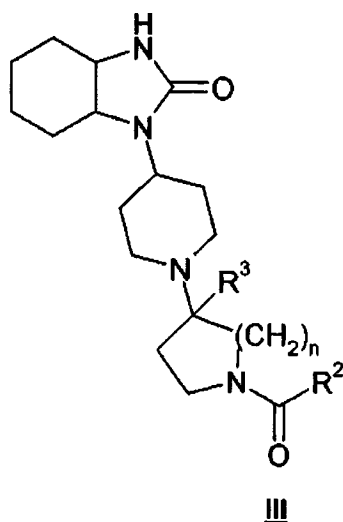
n係1、2、3或4；m係1、2、3或4；

R³係選自C₁₋₆烷基及鹵化C₁₋₆烷基；

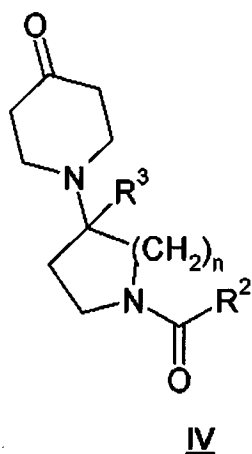
X獨立地選自NH、N-R、CH₂、CHR及CRR'；且

每一R、R'獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或鹵化C₁₋₆烷基。

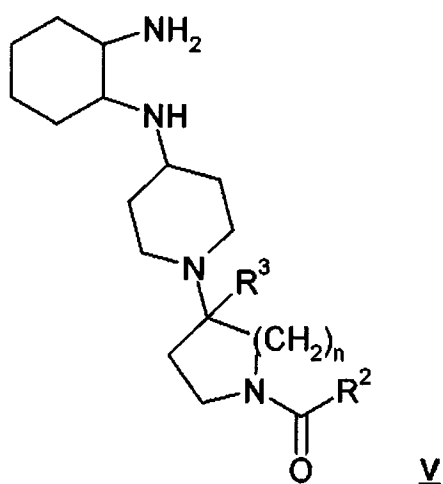
28. 一種用於製備式III化合物之方法，其包括：



a) 使式IV化合物與環己烷-1,2-二胺反應以形成式V化合物，



b) 使該式V化合物與光氯類化合物反應以形成式III化合物；



其中

R^2 係選自氫、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中

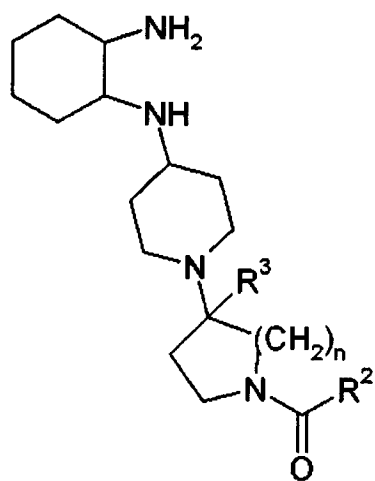
該 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基視情況經一個或多個選自下列之基團取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{3-5} 雜芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NRR}'$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NRR}'$ ；

R^3 係選自 C_{1-6} 烷基及鹵化 C_{1-6} 烷基；

p 係 1、2、3 或 4； n 係 1、2、3 或 4；且

每一 R 、 R' 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或鹵化 C_{1-6} 烷基。

29. 一種式 V 化合物、其醫藥上可接受之鹽、非對映異構體、對映異構體或其混合物，



V

其中

R^2 係選自氫、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基視情況經一個或多個選自下列之基團取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{3-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NRR'、鹵素、-NO₂、-NRR'、-(CH₂)_pNRR'及-C(=O)-NRR'；

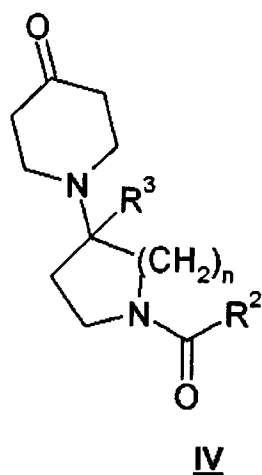
R^3 係選自 C_{1-6} 烷基及鹵化 C_{1-6} 烷基；

p係1、2、3或4；n係1、2、3或4；且

每一R、R'獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或鹵化 C_{1-6} 烷基。

30. 一種式VI化合物、其醫藥上可接受之鹽、非對映異構

體、對映異構體或其混合物，



其中

R^2 係選自氫、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 雜環烷基氧基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基視情況經一個或多個選自下列之基團取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷

基、 C_{3-5} 雜芳基、 $-CN$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_p-OR$ 、 R 、 $-C(=O)-R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NRR'$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-NRR'$ 、 $-(CH_2)_pNRR'$ 及 $-C(=O)-NRR'$ ；

R^3 係選自 C_{1-6} 烷基及鹵化 C_{1-6} 烷基；

p 係 1、2、3或4； n 係 1、3或4；且

每一 R 、 R' 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或鹵化 C_{1-6} 烷基。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：