



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I846843 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：109109482 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D205/04 (2006.01) C07D207/08 (2006.01)
C07D209/54 (2006.01) C07D211/22 (2006.01)
A61K31/397 (2006.01) A61K31/40 (2006.01)
A61K31/445 (2006.01) A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2019/03/20 英國 1903827.2

(71)申請人：瑞典商阿特羅吉有限公司 (瑞典) ATROGI AB (SE)
瑞典

(72)發明人：佩爾曼 班傑明 PELCMAN, BENJAMIN (SE)；本傑森 托爾 BENGTTSSON, TORE (SE)

(74)代理人：潘海濤；袁鐵生；劉偉隆

(56)參考文獻：
US 3985887 WO 99/65308A1
期刊 Ferre P, et al. "Hypoglycemic effects of a β -agonist, Ro 16-8714, in streptozotocin-diabetic rats: devreased hepatic glucose production and increased glucose utilization in oxidative muscles" Metabolism 41(2): 1992 180-183

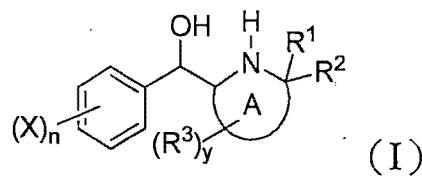
審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 103 頁

(54)名稱
適用於治療高血糖症的雜環基(苯基)甲醇化合物

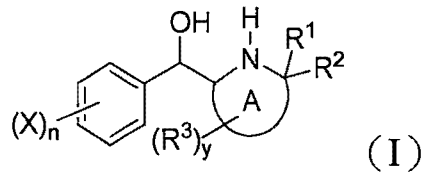
(57)摘要

本發明提供一種式 I 化合物



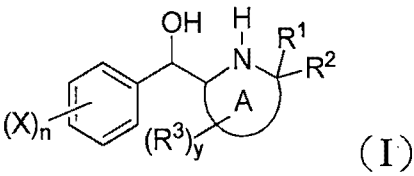
或其醫藥學上可接受的鹽，其中 X、R¹、R²、R³、環 A、n 以及 y 具有如本說明書中所提供的含義。

There is herein provided a compound of formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, R¹, R², R³, ring A, n and y have meanings as provided in the description.

特徵化學式：



I846843

發明摘要

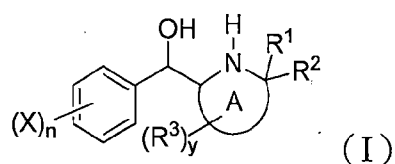
【發明名稱】(中文/英文)

適用於治療高血糖症的雜環基(苯基)甲醇化合物

HETEROCYCLYL(PHENYL)METHANOL COMPOUNDS USEFUL IN
THE TREATMENT OF HYPERGLYCAEMIA

【中文】

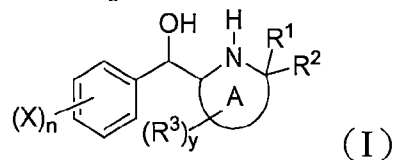
本發明提供一種式 I 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽，其中 X、R¹、R²、R³、環 A、n 以及 y 具有如本說明書中所提供的含義。

【英文】

There is herein provided a compound of formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, R¹, R², R³, ring A, n and y have meanings as provided in the description.

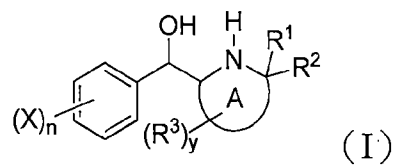
【代表圖】

【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】：



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】(中文/英文)

適用於治療高血糖症的雜環基(苯基)甲醇化合物

HETEROCYCLYL(PHENYL)METHANOL COMPOUNDS USEFUL IN
THE TREATMENT OF HYPERGLYCAEMIA

【技術領域】

【0001】 本發明是關於新穎化合物及組成物，以及其在治療高血糖症(hyperglycaemia)及特徵為高血糖症的病症(諸如第2型糖尿病)中的用途。特定而言，本發明是關於新穎化合物、組成物以及用於經由活化 β_2 -腎上腺素激導性受體(adrenergic receptor)，治療諸如第2型糖尿病的病況的方法。重要的是，由於此類化合物不經由顯著cAMP釋放來發揮其作用，因此其被認為具有有益的副作用概況。

【先前技術】

【0002】 在本說明書中對明顯先前已出版文獻的列舉或論述不一定應視為承認所述文獻為目前先進技術的一部分或為公共常識。

【0003】 高血糖症或高血糖為血漿中有過量葡萄糖循環的病況。若不經治療，則高血糖症可為嚴重問題，潛在地發展成危及生命的病況，諸如酮酸中毒(ketoacidosis)。舉例而言，慢性高血糖症可造成對心臟的損傷，且很大程度上與未患有冠心病或無心臟衰竭病史的個體的心臟病發作及死亡相關。造成高血糖症的原因有多種，包含糖尿病及嚴重胰島素抵抗(severe insulin resistance)。

【0004】 嚴重胰島素抵抗(SIR)是患者經歷極低水準的對胰島素的反應(或在極端情況下，無顯著的對胰島素的反應)的病況。數種症候群

的特徵為 SIR，包含拉布森-門登霍爾症候群（Rabson-Mendenhall syndrome）、多諾霍氏症候群（Donohue's syndrome）（矮妖症（leprechaunism））、A 型胰島素抵抗症候群及 B 型胰島素抵抗症候群、HAIR-AN（雄激素過多症、胰島素抵抗以及黑棘皮病（hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans））症候群、假性肢端肥大症（pseudoacromegaly）以及脂質營養不良（lipodystrophy）。這些病況中的大部分具有遺傳學原因，諸如胰島素受體基因中的突變。據報導，多諾霍氏症候群、拉布森-門登霍爾症候群以及 A 型胰島素抵抗症候群的盛行率在總計約 50 例報導病例與 100,000 人中 1 人的盛行率之間變化。然而，由於一些疾病嚴重且極罕見，因此有可能許多患者在死亡之前未得到診斷，尤其在世界上低度開發區域中。因此，患有這些症候群的患者的精確數目難以評定。

【0005】 患有 SIR 的患者的高血糖症治療的當前標準是控制飲食，補充有影響胰島素受體敏感度的藥物（諸如二甲雙胍（metformin）），或胰島素補充劑。然而，尤其對於由胰島素受體基因中的突變引起的病症，此治療不夠有效並且最終證明不成功。

【0006】 糖尿病包括兩種相異的疾病，第 1 型（或胰島素依賴型糖尿病）及第 2 型（非胰島素依賴型糖尿病），兩者均涉及葡萄糖穩態功能失常。第 2 型糖尿病影響世界上大於 4 億人且數字快速升高。第 2 型糖尿病的併發症包含嚴重心血管問題、腎衰竭、周邊神經病變（peripheral neuropathy）、失明以及在疾病後期，甚至肢體喪失及最終死亡。第 2 型糖尿病的特徵為骨骼肌及脂肪組織中的胰島素抵抗，且當前不存在決定性治癒。現今使用的大部分治療聚焦於補救功能異常的胰島素信號傳導或抑制葡萄糖自肝臟輸出，但那些治療中的多種具有數種缺點及副作用。因此鑑別治療第 2 型

糖尿病的新穎非胰島素依賴型方法受到極大關注。

【0007】 特定而言，眾所周知在第 2 型糖尿病中，胰島素信號傳導路徑在周邊組織（諸如脂肪組織及骨骼肌）中鈍化（blunted）。用於治療第 2 型糖尿病的方法通常包含改變生活方式，以及胰島素注射或調節葡萄糖穩態的口服藥劑。患有第 2 型糖尿病的人在疾病後期出現『 β 細胞衰竭（beta-cell failure）』，亦即胰臟不能回應於高血糖水準釋放胰島素。此類患者通常需要胰島素注射與口服藥劑組合來處理其糖尿病。此外，大多數常用藥物具有副作用，包含胰島素路徑下調或減敏（desensitization）及/或促進脂肪組織、肝臟以及骨骼肌中的脂質併入。因此鑑別不包含這些副作用的治療包含第 2 型糖尿病的代謝疾病的新穎方法受到極大關注。

【0008】 餐後，提高的血糖水準刺激胰島素自胰臟釋放。胰島素介導血糖水準正常化。胰島素對葡萄糖代謝的重要影響包含促進葡萄糖攝入至骨骼肌及脂肪細胞中，及增加肝臟中的肝糖貯積。骨骼肌及脂肪細胞對攝食狀態中的胰島素介導的葡萄糖攝入及利用負責，使其成為葡萄糖代謝的極重要位點。

【0009】 胰島素受體下游的信號傳導路徑難以詳細理解。簡言之，胰島素對葡萄糖攝入的控制涉及活化胰島素受體（insulin receptor；IR）、胰島素受體受質（insulin receptor substrate；IRS）、磷酸肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase；PI3K），且因此刺激磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸（phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate；PIP3）、哺乳動物雷帕黴素目標（mammalian target of rapamycin）（亦稱作雷帕黴素機制性目標（mechanistic target of rapamycin），mTOR）、Akt/PKB（Akt）以及 TBC1D4（AS160），引起葡萄糖運輸蛋白 4（glucose transporter 4；GLUT4）移位至質膜中。Akt 活化被認為是 GLUT4 移位所必需的。

【0010】 應注意，骨骼肌構成哺乳動物體重的主要部分，且具有調節全身葡萄糖代謝的重要作用，負責高達 85% 的全身葡萄糖處置 (disposal)。骨骼肌中的葡萄糖攝入由數種細胞內信號及細胞外信號調節。胰島素是得到最充分研究的介體，但亦存在其他介體。舉例而言，AMP 活化激酶 (AMP activated kinase；AMPK) 充當細胞中的能量感測子，其可增加葡萄糖攝入及脂肪酸氧化。由於骨骼肌對葡萄糖穩態影響很大，因此存在額外機制似乎合理。鑒於第 2 型糖尿病的盛行率提高，發現且表徵增加肌肉細胞中葡萄糖攝入的新穎非胰島素依賴型機制受到極大關注。

【0011】 血糖水準可由胰島素及兒茶酚胺兩者調節，但此兩者在體內回應於不同刺激而釋放。胰島素回應於血糖水準上升（例如餐後）釋放，而腎上腺素 (epinephrine) 及正腎上腺素 (norepinephrine) 回應於各種內部及外部刺激（諸如運動、情緒以及壓力）且亦出於維持組織穩態而釋放。胰島素是刺激生長中所涉及的許多過程，包含葡萄糖攝入、肝糖及三酸甘油酯形成的合成代謝 (anabolic) 激素，而兒茶酚胺是主要分解代謝 (catabolic) 的。

【0012】 儘管胰島素與兒茶酚胺通常具有相反效應，但已展示其對骨骼肌中的葡萄糖攝入具有類似作用（涅夫佐羅娃 (Nevzorova) 等人, 《英國藥理學雜誌 (Br. J. Pharmacol)》, 137, 9, (2002)）。特定而言，已報導兒茶酚胺經由腎上腺素激導性受體刺激葡萄糖攝入（涅夫佐羅娃等人, 《英國藥理學雜誌》, 147, 446, (2006)）；哈欽森, 本特森 (Hutchinson, Bengtsson) 《內分泌學 (Endocrinology)》 146, 901, (2005) 來以富能 (energy-rich) 受質供應肌肉細胞。因此，有可能在哺乳動物，包含人類中，腎上腺素激導性系統及胰島素系統可獨立地工作，以調節骨骼肌在不同情境下的能量需求。由於胰島素亦刺激許多合成代謝過程，包含一些促進非所要效應（諸

如刺激脂質併入至組織中，引起例如肥胖症）的過程，因此能夠藉由其他手段刺激葡萄糖攝入將是有益的；例如，藉由刺激腎上腺素激導性受體（adrenergic receptor；AR）。

【0013】 所有 AR 均為位於細胞膜中的 G 蛋白偶聯受體（G protein-coupled receptor；GPCR），且特徵為細胞外 N 端，後接由三個細胞內環（IL-1 至 IL-3）及三個細胞外環（EL-1 至 EL-3）連接的七個跨膜 α -螺旋（TM-1 至 TM-7），及最後細胞內 C 端。存在具有相異表現模式及藥理學概況的三種不同類別的 AR： α_1 -AR、 α_2 -AR 以及 β -AR。 α_1 -AR 包括 α_{1A} 次型、 α_{1B} 次型以及 α_{1D} 次型，而 α_2 -AR 分成 α_{2A} 、 α_{2B} 以及 α_{2C} 。 β -AR 亦分成次型 β_1 、 β_2 以及 β_3 ，其中 β_2 -AR 是骨骼肌細胞中的主要同功異型物。AR 是經由典型第二傳訊者（secondary messenger），諸如環單磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate；cAMP）及磷脂酶 C（phospholipase C；PLC）傳導信號的 G 蛋白偶聯受體（GPCR）。

【0014】 骨骼肌中在 AR 下游發生的許多效應歸因於典型第二傳訊者信號傳導，諸如 cAMP 水準、PLC 活性以及鈣水準提高。涉及典型第二傳訊者的刺激在不同組織中具有許多效應。舉例而言，其提高心跳速率、血流量、肺中的氣流以及葡萄糖自肝臟的釋放，若對 AR 的刺激應視為第 2 型糖尿病治療，則所有這些可為不利的或視為非所需副作用。典型 AR 促效劑的不良影響是例如心搏過速（tachycardia）、心悸（palpitation）、顫抖症（tremor）、出汗、精神激越（agitation）以及血液中葡萄糖水準提高（葡萄糖自肝臟輸出）。因此能夠在不活化這些典型第二傳訊者（諸如 cAMP）的情況下活化 AR 將是有益的，以增加周邊組織中的葡萄糖攝入而不刺激非所需副作用。

【0015】 葡萄糖攝入主要經由介導葡萄糖攝入至大部分細胞中的促

進性葡萄糖運輸蛋白 (GLUT) 刺激。GLUT 是介導葡萄糖及/或果糖沿濃度梯度向下跨質膜運輸的運輸蛋白。GLUT 家族有十四種已知成員，被命名為 GLUT1-14，視其受質特異性及組織表現而定分成三類 (第 I 類、第 II 類以及第 III 類)。GLUT1 及 GLUT4 是得到最集中研究的同功異型物，且與 GLUT2 及 GLUT3 一起屬於第 I 類，其主要運輸葡萄糖 (與亦運輸果糖的第 II 類形成對比)。GLUT1 廣泛表現且負責基礎葡萄糖運輸。GLUT4 僅在周邊組織，諸如骨骼肌、心肌以及脂肪組織中表現。亦報導 GLUT4 在例如大腦、腎臟以及肝臟中表現。GLUT4 是胰島素刺激的葡萄糖攝入中所涉及的主要同功異型物。胰島素信號傳導藉以增加葡萄糖攝入的機制主要是經由 GLUT4 自細胞內貯積移位至質膜。眾所周知，GLUT4 移位由對 β_2 -腎上腺素激導性受體的刺激誘導。

【0016】 因此，涉及哺乳動物中葡萄糖穩態或葡萄糖攝入失調的病況 (諸如第 2 型糖尿病) 的可能治療將涉及活化 β_2 -腎上腺素激導性受體，引起 GLUT4 移位至質膜及促進葡萄糖攝入至骨骼肌中，引起全身葡萄糖穩態的正常化。另外，若治療不涉及經 cAMP 的信號傳導，則將有利，因為此將產生有利的副作用概況。

【0017】 WO 99/65308 描述作為用於驅除害蟲 (detering vermin) 的非治療方法的組成物的組分的各種 5,5-二甲基吡咯啉。

【發明內容】

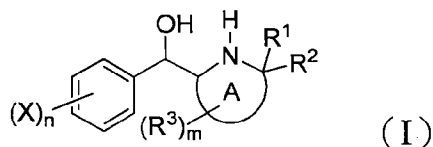
【0018】 吾人目前已出人意料地發現在 β_2 -腎上腺素激導性受體處充當促效劑的某些雜環基(苯基)甲醇增加骨骼肌中的葡萄糖攝入。

【0019】 另外，吾人已發現此效果不經由顯著 cAMP 釋放介導，使得可減少在傳統 β_2 -腎上腺素激導性促效劑的情況下發現的許多通常描述的副作用 (例如心搏過速、心悸、顫抖症、出汗、精神激越以及類似副作用)。

【0020】 此類化合物在醫藥中的使用代表用於治療特徵為高血糖水準（亦即高血糖症）的病況（諸如第 2 型糖尿病）的有前景的策略。

本發明化合物

【0021】 在本發明的第一態樣中，提供式 I 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

環 A 表示 4 員至 8 員雜環烷基；

各 R^1 及 R^2 獨立地表示視情況經一或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

或替代地， R^1 及 R^2 可鍵聯在一起以一起形成 3 員至 6 員環，所述環視情況經一或多個獨立地由以下中選出的基團取代：鹵基及視情況經再一個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

各 R^3 獨立地表示鹵基或視情況經一或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

各 X 獨立地表示鹵基、 R^a 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、 $-OR^d$ 、 $-S(O)_pR^e$ 或 $-S(O)_qN(R^f)R^g$ ；

R^a 表示視情況經一或多個獨立地由 G^1 中選出的基團取代的 C_{1-6} 烷基；

各 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 以及 R^g 獨立地表示 H 或視情況經一或多個獨立地由 G^2 中選出的基團取代的 C_{1-6} 烷基；

或替代地， R^b 及 R^c 及/或 R^f 及 R^g 中的任一者可鍵聯在一起以與其所連接的氮原子一起形成 4 員至 6 員環，所述環視情況含有另一雜原子且所述環視情況經一或多個獨立地由以下中選出的基團取代：鹵基、視情況經一或多個鹵基取代的 C_{1-3} 烷基以及 $=O$ ；

G^1 及 G^2 表示鹵基、 $-CN$ 、 $-N(R^{a1})R^{b1}$ 、 $-OR^{c1}$ 、 $-S(O)_pR^{d1}$ 、 $-S(O)_qN(R^{e1})R^{f1}$ 或 $=O$ ；

各 R^{al} 、 R^{bl} 、 R^{cl} 、 R^{dl} 、 R^{el} 以及 R^{fl} 獨立地表示 H 或視情況經一或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基；

或替代地， R^{al} 及 R^{bl} 及/或 R^{el} 及 R^{fl} 中的任一者可鍵聯在一起以與其所連接的氮原子一起形成 4 員至 6 員環，所述環視情況含有另一雜原子且所述環視情況經一或多個獨立地由以下中選出的基團取代：鹵基、視情況經一或多個鹵基取代的 C_{1-3} 烷基以及=O；

n 表示 0 至 5；

各 p 獨立地表示 0、1 或 2；

各 q 獨立地表示 1 或 2；且

m 視需要表示 0 至 11，

所述化合物（包含醫藥學上可接受的鹽）在本文中可被稱作「本發明化合物」。

【0022】 為避免疑問，技術人員應理解，本文中對本發明的特定態樣的化合物（諸如本發明的第一態樣，例如式 I 化合物）的參考將包含對所有實施例及其特定特徵的參考，所述實施例及特定特徵可組合以形成其他實施例。

【0023】 除非另外指明，否則本文所用的所有技術及科學術語均具有與於本發明所屬領域具有通常知識者通常所理解相同的含義。

【0024】 醫藥學上可接受的鹽包含酸加成鹽及鹼加成鹽。此類鹽可藉由習知手段，例如藉由以下形成：視情況在溶劑中，或在所述鹽不溶的介質中使本發明化合物的自由酸或自由鹼形式與一或多個當量的適當酸或鹼反應，接著使用標準技術（例如真空，藉由冷凍乾燥或藉由過濾）移除所述溶劑，或所述介質。鹽亦可藉由例如使用適合的離子交換樹脂，將呈鹽形式的本發明化合物的相對離子與另一相對離子交換來製備。

【0025】 可提及的特定酸加成鹽包含羧酸鹽（例如甲酸鹽（formate）、乙酸鹽（acetate）、三氟乙酸鹽（trifluoroacetate）、丙酸鹽（propionate）、異丁酸鹽（isobutyrate）、庚酸鹽（heptanoate）、癸酸鹽（decanoate/caprate）、辛酸鹽（caprylate）、硬脂酸鹽（stearate）、丙烯酸鹽（acrylate）、己酸鹽（caproate）、丙炔酸鹽（propiolate）、抗壞血酸鹽（ascorbate）、檸檬酸鹽（citrate）、葡萄糖醛酸鹽（glucuronate）、羧胺酸鹽（glycolate）、 α -羥丁酸鹽（ α -hydroxybutyrate）、乳酸鹽（lactate）、酒石酸鹽（tartrate）、苯乙酸鹽（phenylacetate）、杏仁酸鹽（mandelate）、苯丙酸鹽（phenylpropionate）、苯丁酸鹽（phenylbutyrate）、苯甲酸鹽（benzoate）、氯苯甲酸鹽（chlorobenzoate）、甲基苯甲酸鹽（methylbenzoate）、羥基苯甲酸鹽（hydroxybenzoate）、甲氧基苯甲酸鹽（methoxybenzoate）、二硝基苯甲酸鹽（dinitrobenzoate）、鄰乙醯氧基苯甲酸鹽（*o*-acetoxy-benzoate）、水楊酸鹽（salicylate）、菸鹼酸鹽（nicotinate）、異菸鹼酸鹽（isonicotinate）、肉桂酸鹽（cinnamate）、草酸鹽（oxalate）、丙二酸鹽（malonate）、丁二酸鹽（succinate）、辛二酸鹽（suberate）、癸二酸鹽（sebacate）、反丁烯二酸鹽（fumarate）、蘋果酸鹽（malate）、順丁烯二酸鹽（maleate）、羥基順丁烯二酸鹽（hydroxymaleate）、馬尿酸鹽（hippurate）、鄰苯二甲酸鹽（phthalate）或對苯二甲酸鹽（terephthalate）、鹵鹽（例如氯鹽、溴鹽或碘鹽）、磺酸鹽（例如苯磺酸鹽（benzenesulphonate）、甲苯磺酸鹽、溴苯磺酸鹽或氯苯磺酸鹽（methyl-, bromo- or chloro-benzenesulphonate）、二甲苯磺酸鹽（xylenesulphonate）、甲磺酸鹽（methanesulphonate）、乙二磺酸鹽（edisylate）、乙磺酸鹽（ethanesulphonate）、丙磺酸鹽（propanesulphonate）、羥基乙磺酸鹽（hydroxy-ethanesulphonate）、1-萘磺酸鹽或2-萘磺酸鹽（1- or 2-naphthalene-sulphonate）或1,5-萘二磺酸鹽（1,5-naphthalenedisulphonate））

或硫酸鹽 (sulphate)、焦硫酸鹽 (pyrosulphate)、硫酸氫鹽 (bisulphate)、亞硫酸鹽 (sulphite)、亞硫酸氫鹽 (bisulphite)、磷酸鹽 (phosphate)、單氫磷酸鹽 (monohydrogenphosphate)、二氫磷酸鹽 (dihydrogenphosphate)、偏磷酸鹽 (metaphosphate)、焦磷酸鹽 (pyrophosphate) 或硝酸鹽 (nitrate)，以及其類似物。

【0026】 可提及的特定酸加成鹽包含乙酸鹽、硫酸氫鹽、反丁烯二酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、順丁烯二酸鹽以及硫酸鹽。

【0027】 可提及的更特定酸加成鹽包含硫酸氫鹽、鹽酸鹽以及順丁烯二酸鹽。

【0028】 為避免疑問，技術人員應理解，酸加成鹽可包含二酸鹽（例如二鹽酸鹽）。

【0029】 可提及的特定鹼加成鹽包含由以下形成的鹽：鹼金屬（諸如 Na 鹽及 K 鹽）、鹼土金屬（諸如 Mg 鹽及 Ca 鹽）、有機鹼（諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺 (tromethamine) 以及離胺酸）以及無機鹼（諸如氨及氫氧化鋁）。更特定地，可提及的鹼加成鹽包含 Mg 鹽、Ca 鹽以及最特定地，K 鹽及 Na 鹽。

【0030】 為避免疑問，本發明的第一態樣的化合物可以固體的形式存在，且因此本發明的範疇包含其所有非晶形形式、結晶形式以及部分結晶形式，且亦可以油的形式存在。在本發明的第一態樣的化合物以結晶形式及部分結晶形式存在時，此類形式可包含溶劑合物，其包含於本發明的範疇中。本發明的第一態樣的化合物亦可存在於溶液中。

【0031】 本發明的第一態樣的化合物可含有雙鍵且可因此以圍繞各單獨雙鍵的 *E*（異側 (*entgegen*)）幾何異構體及 *Z*（同側 (*zusammen*)）幾何異構體的形式存在。所有此類異構體及其混合物均包含於本發明的範疇

內。

【0032】 本發明的第一態樣的化合物亦可展現互變異構現象 (tautomerism)。所有互變異構形式及其混合物均包含於本發明的範疇內。

【0033】 本發明的第一態樣的化合物亦可含有一或多個不對稱碳原子且可因此展現光學及/或非對映異構現象 (diastereoisomerism)。非對映異構體可使用習知技術，例如層析或分步結晶分離。各種立體異構體 (亦即對映異構體) 可藉由使用習知 (例如分步結晶或 HPLC) 技術，分離化合物的外消旋或其他混合物而分離。替代地，所要光學異構體可在不引起外消旋或差向異構化 (epimerisation) 的條件下，藉由使適當起始物質與『對掌性助劑 (chiral auxiliary)』反應，自適當光學活性起始物質獲得 (亦即『對掌性池 (chiral pool)』法)，所述對掌性助劑可隨後在適合階段藉由衍生 (亦即離析，包含動態離析 (dynamic resolution)) 移除；舉例而言，使適當起始物質與同對掌性 (homochiral) 酸反應，接著藉由習知手段 (諸如層析) 或藉由與適當對掌性試劑或對掌性催化劑反應分離非對映異構衍生物，所述反應均在技術人員已知的條件下進行。所有立體異構體及其混合物均包含於本發明的範疇內。

【0034】 如本文所用，術語雜環烷基可以指環中所包括的至少一個原子為雜原子的非芳族、飽和且單環基團 (亦即飽和雜環基)。特定而言，此類基團可包括 1 至 4 個雜原子，諸如由 O、S 以及 N 中選出的雜原子，所述 N 可以二級或三級取代度 (degree of substitution) 存在。

【0035】 為避免疑問，如式 I 化合物中所描述的環 A 含有一個必需的氮原子及兩個必需的碳原子，碳原子如環 A 的 2 位中 (亦即處於 A 環的必需的氮原子及帶有必需的-OH 基團的碳兩者的 α 位的位置中) 及處於必需的氮原子 α 位的另一環位置中的碳原子所表示。因此，為避免疑問，在

特定實施例中，環 A 應理解為含有作為必需的 N 原子的一個雜原子。

【0036】 為避免疑問，環 A 可經數個如本文所定義的 R^3 基團取代，其數目由如本文所定義的 m 定義。技術人員應理解，此類取代基的（最大）數目及位置將由雜環性質決定，諸如由環的大小及其中包括的雜原子的數目及類型決定。因此，在 m 定義為 0 至 11 時，應理解，值 11 表示當考慮可以環 A 形式存在的雜環時的理論最大值，且如將由技術人員容易地確定，對於表示環 A 的某些雜環基，m 的實際最大值可能更低。此外，技術人員應理解，此類取代基可存在於包括於環 A 內的適合部分，諸如 C（碳）部分及二級 N（氮）部分上。

【0037】 特定而言，如本文所定義的環 A 可包括一或兩個雜原子（包含必需的 NH 部分），其可（除必需的 NH 部分以外）由 O、S 以及 N（例如 O 及 N，諸如 N）中選出。因此，除必需的 NH 部分以外，如本文所定義的環 A 可包括最多一個額外雜原子，其可由 O、S 以及 N（例如 O 及 N，諸如 N）中選出。

【0038】 特定而言，如本文所定義的環 A 可為 4 員至 6 員的。舉例而言，如本文所定義的環 A 可為 4 員至 6 員的，包括一或兩個雜原子（亦即 4 員環可包括最多一個雜原子，且 5 員或 6 員環可包括最多 1 或 2 個雜原子），其可由 O、S 以及 N（例如 O 及 N，諸如 N）中選出。

【0039】 更特定地，如本文所定義的環 A 可為 5 員或 6 員的。舉例而言，如本文所定義的環 A 可為 5 員或 6 員的，包括一或兩個雜原子（亦即最多一個額外雜原子），其可由 O、S 以及 N（例如 O 及 N，諸如 N）中選出。

【0040】 更特定地，如本文所定義的環 A 可為 4 員的。舉例而言，如本文所定義的環 A 可為 4 員的，包括作為必需的 N 原子的一個雜原子。

【0041】 可（例如相對於如針對式 I 化合物，包含其所有實施例所定義的環 A）提及的特定雜環烷基包含氮雜環丁烷基（azetidiny1）（例如氮雜環丁烷-2-基，其中位置 1 為 N 原子）、吡咯啉基（例如吡咯啉-2 基）、哌啶基（例如哌啶-2-基）以及氮雜環庚烷基（azepany1）（例如氮雜環庚烷-2-基）。

【0042】 可（例如相對於環 A）提及的更特定的雜環烷基包含氮雜環丁烷基（例如氮雜環丁烷-2-基）、吡咯啉基（例如吡咯啉-2-基）以及哌啶基（例如哌啶-2-基）。

【0043】 更特定的雜環烷基可為氮雜環丁烷基（例如氮雜環丁烷-2-基）。

【0044】 更特定的雜環烷基可為吡咯啉基（例如吡咯啉-2-基）。

【0045】 更特定的雜環烷基可為哌啶基（例如哌啶-2-基）。

【0046】 如本文所用，對鹵基（halo/halogen group）的參考將各自獨立地指代氟、氯、溴以及碘（例如，氟（F）及氯（Cl），諸如 F）。

【0047】 除非另外規定，否則本文所定義的 C_{1-z} 烷基（其中 z 為範圍上限）可為直鏈，或當存在足夠數目（亦即最少三個）碳原子時，為分支鏈及/或環狀的（因此形成 C_{3-z} 環烷基）。當存在足夠數目（亦即最少四個）碳原子時，此類基團亦可為部分環狀的。可提及的部分環狀烷基包含環丙基甲基及環己基乙基。當存在足夠數目的碳原子時，此類基團亦可為多環（例如雙環或三環）或螺環的。此類烷基亦可為飽和的，或當存在足夠數目（亦即最少兩個）碳原子時，為不飽和的（形成例如 C_{2-z} 烯基或 C_{2-z} 炔基）。可提及的特定烷基包含飽和烷基。

【0048】 為避免疑問，如本文所用，對雜原子的參考將具有如本領域的技術人員所理解的其通常含義。可提及的特定雜原子包含磷、硒、碲、矽、硼、氧、氮以及硫（例如氧、氮以及硫）。

【0049】 為避免疑問，對多環（例如雙環或三環）基團的參考（例如在環烷基情形下採用）將指代需要至少兩次切斷（scission）以將環轉化成直鏈的此類環系統，其中對應於環數目的此類切斷的最小數目已確定（例如術語雙環可表明將需要最少兩次切斷以將環轉化成直鏈）。為避免疑問，術語雙環（例如在烷基情形下採用）可以指雙環系統的第二環在第一環的兩個相鄰原子之間形成的基團，且亦可指代兩個不相鄰原子由伸烷基鍵聯的基團，後面的基團可被稱作橋接的。

【0050】 本發明亦涵蓋經同位素標記的本發明化合物，除一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常存在的原子質量或質量數（或自然界中存在的豐度最高的一者）的原子置換的事實外，所述化合物與本文中所列舉的化合物相同。本文中所指定的任何特定原子或元素的所有同位素均涵蓋於本發明化合物的範疇內。因此，本發明化合物亦包含氘化化合物，亦即其中一或多個氫原子經氫同位素氘置換。

【0051】 為避免疑問，在本發明化合物中的兩個或更多個取代基的身分可相同的情況下，各別取代基的實際身分不以任何方式相互依賴（interdependent）。舉例而言，在存在兩個或更多個 X 基團的情況下，那些 X 基團可相同或不同。類似地，在存在兩個或更多個 X 基團且各自表示鹵基時，所討論的鹵基可相同或不同。同樣地，當存在多於一個 Ra 且各自獨立地表示經一或多個 G 基團取代的 C₁₋₆ 烷基時，各 G 的身分絕不相互依賴。

【0052】 技術人員應瞭解，作為本發明主題的本發明化合物包含穩定的本發明化合物。亦即，本發明化合物包含足夠穩健（robust）從而經受得住（例如自反應混合物）分離至適用純度的本發明化合物。

【0053】 在不脫離本發明的揭露內容的情況下，本文中所提及的本發明的所有實施例及特定特徵可與本文中所提及的任何其他實施例及/或特定

特徵分開或組合（因此描述如本文中所揭露的更多特定實施例及特定特徵）。

【0054】 在本發明的第一態樣的一特定實施例中，式 I 化合物不為由下列化合物所構成的清單中選出的化合物：

- (1) (*S*)-((*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(4-(甲硫基)苯基)甲醇
- (2) (3,4-二氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (3) (5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(對甲苯基)甲醇
- (4) (4-氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (5) 3-((5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(羥基)甲基)苯甲腈
- (6) (5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(間甲苯基)甲醇
- (7) (5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲醇
- (8) (5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(苯基)甲醇
- (9) (2,4-二氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (10) (2,6-二氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (11) (3,4-二氯苯基)(6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇
- (12) (3-氯苯基)(6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇
- (13) (2,4-二甲基苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (14) (3-氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (15) (4-氯苯基)(6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇
- (16) (*R*^{*})-(4-氯苯基)((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (17) (*R*^{*})-(4-氯苯基)((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (18) (*R*^{*})-(3,4-二氯苯基)((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (19) (*R*^{*})-(3,4-二氯苯基)((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (20) (*R*^{*})-(3-氯苯基)((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇

- (21) (*R*^{*})-(3-氯苯基)((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (22) (*R*^{*})-(3-氯苯基)((*R*^{*})-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇
- (23) (*R*^{*})-((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲醇
- (24) (*R*^{*})-((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲醇
- (25) (*R*^{*})-((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(苯基)甲醇
- (26) (*R*^{*})-((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(苯基)甲醇
- (27) (*R*^{*})-((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(間甲苯基)甲醇
- (28) (*R*^{*})-((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(間甲苯基)甲醇
- (29) (*R*^{*})-(2,6-二氯苯基)((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (30) (*R*)-(2,6-二氯苯基)((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (31) (*R*^{*})-(3,4-二氯苯基)((*S*^{*})-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇
- (32) (*R*^{*})-(3,4-二氯苯基)((*R*^{*})-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇
- (33) (*R*^{*})-(3-氯苯基)((*S*^{*})-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇
- (34) (*R*^{*})-(2,4-二氯苯基)((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (35) (*R*^{*})-(2,4-二氯苯基)((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (36) 3-((*R*^{*})-((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(經基)甲基)苯甲腈

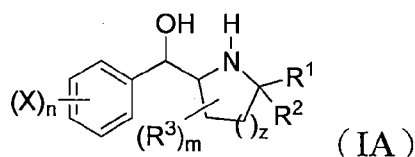
【0055】 技術人員應理解，以*標示的對掌性中心指示立體化學為相對的。

【0056】 在本發明的第一態樣的一更特定實施例中，式 I 化合物不為由下列化合物所構成的清單中選出的化合物：

- (1) (5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(4-(甲硫基)苯基)甲醇
- (2) (3,4-二氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (3) (5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(對甲苯基)甲醇
- (4) (4-氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇

- (5) 3-((5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(羟基)甲基)苯甲腈
- (6) (5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(間甲苯基)甲醇
- (7) (5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲醇
- (8) (5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(苯基)甲醇
- (9) (2,4-二氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (10) (2,6-二氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (11) (3,4-二氯苯基)(6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇
- (12) (3-氯苯基)(6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇
- (13) (2,4-二甲基苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (14) (3-氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇
- (15) (4-氯苯基)(6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇

【0057】 在本發明的第一態樣的某些實施例中，提供式 IA 化合物（亦即式 I 化合物可為式 IA 化合物）



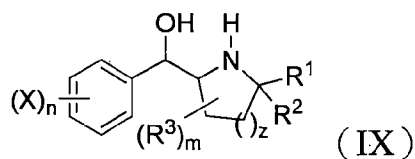
或其醫藥學上可用的鹽，其中；

R^1 、 R^2 、 R^3 、X、n 以及 m 如本文所定義（亦即包含其所有實施例）；

z 表示 1 或 2；且

若 z 表示 1，則 m 表示 0 至 5，且若 z 表示 2，則 m 表示 0 至 7。

【0058】 此外，在本發明的第一態樣的某些實施例中，提供式 IX 化合物（亦即式 I 化合物可為式 IX 化合物）



或其醫藥學上可用的鹽，其中；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 n 以及 m 如本文所定義（亦即包含其所有實施例）；

z 表示 0；且

m 表示 0 至 3。

【0059】 為避免疑問，技術人員應理解：

若 z 表示 0（亦即含有必需的氮原子的環是氮雜環丁烷環），則 m 可為 0、1、2、3、4 或 5（例如 0 或 1），諸如 1、2、3、4 或 5（亦即 1 至 5）；

若 z 表示 1（亦即含有必需的氮原子的環是吡咯啉-2-基環），則 m 可為 0、1、2、3、4 或 5（例如 0 或 1，諸如 0）；且

若 z 表示 2（亦即含有必需的氮原子的環是哌啶環），則 m 可為 0、1、2、3、4、5、6 或 7（例如 0 或 1，諸如 0）。

【0060】 在某些實施例中， z 表示 0。

【0061】 在某些實施例中， z 表示 1。

【0062】 在某些實施例中， z 表示 2。

【0063】 在某些實施例中， z 表示 1 或 2。

【0064】 在某些實施例中，提供本發明化合物，其中各 X 獨立地表示鹵基（例如 Cl 或 F，諸如 F）、OH、 NH_2 、CN 或 CF_3 。

【0065】 在某些實施例中，提供本發明化合物，其中各 X 獨立地表示鹵基（例如 Cl 或 F）或 NH_2 。

【0066】 在特定實施例中，各 X 獨立地表示鹵基（例如 Cl 或 F，諸如 F）。

【0067】 在更特定實施例中，至少一個（例如一個） X 表示 Cl 或 F（尤其 F）。

【0068】 在更特定實施例中，存在至少一個（例如一個） X 基團且表示 F。

【0069】 在特定實施例中， n 表示 1。

【0070】 在某些具體實施例中，當 n 表示 1 時， X 在鄰位。

【0071】 在某些具體實施例中，當 n 表示 1 時， X 在間位。

【0072】 在特定實施例中， n 表示 2。

【0073】 在某些具體實施例中，當 n 表示 2 時，一個 X 在鄰位且一個 X 在間位。

【0074】 在特定實施例中， n 表示 3。

【0075】 在某些具體實施例中，當 n 表示 3 時， X 取代基中的兩個在間位，且一個 X 在對位。

【0076】 在特定實施例中， m 表示 0。

【0077】 在某些實施例中，各 R^1 及 R^2 獨立地表示視情況經一或多個鹵基（例如一或多個 F ）取代的 C_{1-3} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基，諸如甲基或正丙基）。

【0078】 在特定實施例中，各 R^1 及 R^2 獨立地表示視情況經一或多個 F 取代的 C_1 烷基（例如甲基）。

【0079】 在其他實施例中，各 R^1 及 R^2 獨立地表示視情況經一或多個 F 取代的 C_3 烷基（例如正丙基）。

【0080】 在可提及的特定實施例中（尤其在 R^1 及 R^2 不鍵聯時）， R^1 及 R^2 為一致基團（亦即 R^1 與 R^2 相同）。

【0081】 在某些實施例中， R^1 及 R^2 亦可鍵聯在一起以形成 3 員至 5 員環，所述環視情況經一或多個獨立地由以下中選出的基團取代：鹵基及視情況經一或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。

【0082】 在特定實施例中， R^1 及 R^2 鍵聯在一起以形成視情況經一或多個 F 取代的 3 員至 5 員環烷基。

【0083】 在特定實施例中， R^1 及 R^2 鍵聯在一起以形成視情況經一或多個 F 取代的 3 員環烷基。

【0084】 在特定實施例中， R^1 及 R^2 鍵聯在一起以形成視情況經一或多個 F 取代的 5 員環烷基。

【0085】 在某些實施例中，各 R^1 及 R^2 獨立地表示視情況經一或多個鹵基（例如一或多個 F）取代的 C_{1-3} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基，諸如甲基或正丙基），或 R^1 及 R^2 可鍵聯在一起以形成 3 員至 5 員環，所述環視情況經一或多個獨立地由以下中選出的基團取代：鹵基及視情況經一或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。

【0086】 可提及的本發明的第一態樣的特定化合物包含本文所提供的實例的化合物，及其醫藥學上可接受的鹽。為避免疑問，為鹽的實例的化合物亦可以非鹽形式或其醫藥學上可接受的任何（其他）鹽形式提供。

【0087】 舉例而言，可提及的式 I 化合物包含：

- (1) (R)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇；
- (2) (S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇；
- (3) 3-((R)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(羥基)甲基)酚（例如 3-((R)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(羥基)甲基)酚乙酸鹽）；
- (4) 3-((S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(羥基)甲基)酚（例如 3-((S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(羥基)甲基)酚乙酸鹽）；
- (5) (R)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇（例如 (R)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇鹽酸鹽）；
- (6) (S)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇（例如 (S)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇鹽酸鹽）；
- (7) (R)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇（例如 (R)-(2-氯苯

基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇鹽酸鹽);

(8) (S)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇 (例如(S)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇鹽酸鹽);

(9) (R)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇 (例如(R)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽);

(10) (S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇 (例如(S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽);

(11) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (例如(R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽);

(12) (S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (例如(S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽);

(13) (R)-((S)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (例如(R)-((S)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽);

(14) (S)-((S)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (例如(S)-((S)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽);

(15) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(羥基)甲基)酚 (例如(R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(羥基)甲基)酚乙酸鹽);

(16) (S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(羥基)甲基)酚 (例如(S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(羥基)甲基)酚乙酸鹽);

(17) (R)-((S)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(羥基)甲基)酚;

(18) (S)-((S)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(羥基)甲基)酚;

(19) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇 (例如(R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽);

(20) (S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇 (例如(S)-((R)-5,5-

二甲基吡咯啉-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

(21) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇 (例如(R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

(22) (S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇 (例如(S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

(23) (R)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (例如(R)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽)；

(24) (S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (例如(S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽)；

(25) (R)-(3-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (例如(R)-(3-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽)；

(26) (S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (例如(S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽)；

(27) (R)-((R)-5,5-二丙基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (例如(R)-((R)-5,5-二丙基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

(28) (S)-((R)-5,5-二丙基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (例如(S)-((R)-5,5-二丙基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

(29) (R)-(3-氟苯基)((R)-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲醇 (例如(R)-(3-氟苯基)((R)-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲醇鹽酸鹽)；

(30) (S)-(3-氟苯基)((R)-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲醇 (例如(S)-(3-氟苯基)((R)-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基)甲醇鹽酸鹽)；

(31) (R)-(3-氟苯基)((R)-1-氮雜螺[4.4]壬-2-基)甲醇 (例如(R)-(3-氟苯基)((R)-1-氮雜螺[4.4]壬-2-基)甲醇順丁烯二酸鹽)；以及

(32) (S)-(3-氟苯基)((R)-1-氮雜螺[4.4]壬-2-基)甲醇 (例如(S)-(3-氟苯

基)((R)-1-氮雜螺[4.4]壬-2-基)甲醇順丁烯二酸鹽)，

及其醫藥學上可接受的鹽。

【0088】 可提及的其他式I化合物包含：

(33) (R)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇（例如(R)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(34) (S)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇（例如(S)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(35) (R)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇（例如(R)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(36) (S)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇（例如(S)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(37) (R)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇（例如(R)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(38) (S)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇（例如(S)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(39) (R)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇（例如(R)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(40) (S)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇（例如(S)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(41) (R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇（例如(R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(42) (S)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇（例如(S)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽）；

(43) (S)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇（例如(S)-((S)-6,6-

二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

(44) (R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (例如(R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

(45) (R)-(3-氯苯基)((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇 (例如(R)-(3-氯苯基)((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇順丁烯二酸鹽)；

(46) (S)-(3-氯苯基)((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇 (例如(S)-(3-氯苯基)((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇順丁烯二酸鹽)；

(47) (R)-(3-氯苯基)((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇 (例如(R)-(3-氯苯基)((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇順丁烯二酸鹽)；

(48) (S)-(3-氯苯基)((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇 (例如(S)-(3-氯苯基)((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇順丁烯二酸鹽)；

(49) (R)-(3-胺基-2-氟苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (例如(R)-(3-胺基-2-氟苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇鹽酸鹽)；

(50) (S)-(3-胺基-2-氟苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (例如(S)-(3-胺基-2-氟苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇鹽酸鹽)；以及

(51) (S)-(4-胺基-3,5-二氟苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (例如(S)-(4-胺基-3,5-二氟苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇鹽酸鹽)，

及其醫藥學上可接受的鹽。

【0089】 特定而言，可提及的式 I 化合物包含：

(a) (S)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇 (例如(S)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇鹽酸鹽)；

(b) (S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇 (例如(S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

(c) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (例如(R)-((R)-5,5-

二甲基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

(d) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(羥基)甲基)酚 (例如(R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(羥基)甲基)酚乙酸鹽)；

(e) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(2-氟苯基)甲醇 (例如(R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽)；

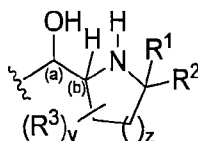
(f) (R)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (例如(R)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽)；及/或

(g) (R)-(3-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (例如(R)-(3-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽)，

及其醫藥學上可接受的鹽。

【0090】 如本文所描述，本發明的第一態樣的化合物亦可含有一或多個不對稱碳原子且可因此展現光學及/或非對映異構現象。此外，已發現某些此類光學及/或非對映異構體可顯示治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症（諸如第2型糖尿病）的效用提高，如本文所描述。

【0091】 在本發明的第一態樣的某一實施例中，化合物的右側可如下描繪：



其中經必需的-OH 基團取代的碳（以(a)標示）是對掌性的，且可呈(R)或(S)組態，且在羥基 β 位且鄰接環 A 的碳（以(b)標示）是對掌性的，且可呈(R)或(S)組態。

【0092】 在一特定實施例中，其中 z 表示 1（在此情況下，技術人員應理解，環 A 為吡咯啉-2-基），且碳(a)呈(R)組態。

【0093】 在一特定實施例中，其中 z 表示 1，碳(a)呈(R)組態且碳(b)

呈(*R*)組態。

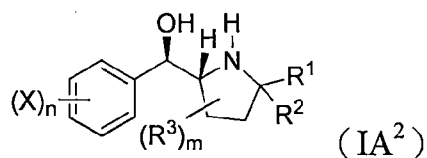
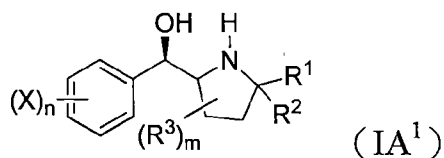
【0094】 在另一實施例中，其中 *z* 表示 2（在此情況下，環 A 為哌啶-2-基），碳(a)呈(*S*)組態。

【0095】 在一更特定實施例中，其中 *z* 表示 2，碳(a)呈(*S*)組態且碳(b)呈(*R*)組態。

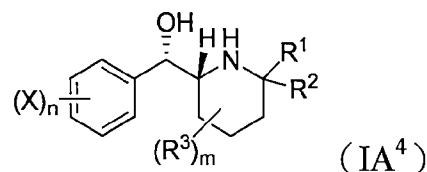
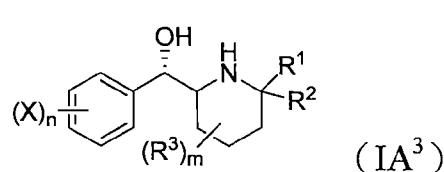
【0096】 在一特定實施例中，其中 *z* 表示 0（在此情況下，技術人員應理解，環 A 為氮雜環丁烷-2-基），且碳(a)呈(*R*)組態。

【0097】 在一特定實施例中，其中 *z* 表示 0，碳(a)呈(*R*)組態且碳(b)呈(*R*)組態。

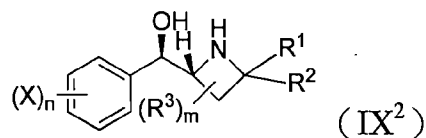
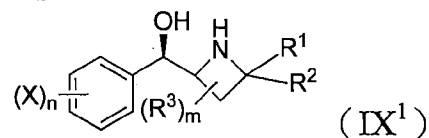
【0098】 在一特定實施例中，其中 *z* 表示 1，式 IA 化合物可描繪為 IA¹ 及 IA²



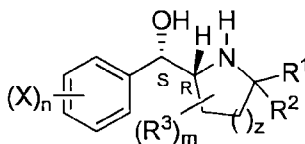
【0099】 在一特定實施例中，其中 *z* 表示 2，式 IA 化合物可描繪為 IA³ 及 IA⁴



【0100】 在一特定實施例中，其中 *z* 表示 0，式 IX 之化合物可描繪為 IX¹ 及 IX²



【0101】 為避免疑問，在本文中描繪為具有某一立體化學的化合物亦可描繪為相關立體化學經標記。舉例而言，式 IA⁴ 化合物可描繪為：



【0102】 技術人員應理解，在本發明化合物被稱為具有特定立體化學時，所述化合物在其他立體異構體實質上不存在的情況下提供。

【0103】 如本文所用，對實質上不存在其他立體異構體的參考將指代所要立體異構體（例如在式 IA 化合物的情況下，當碳(a)呈(R)組態時）相對於相反立體異構體（例如在式 I 化合物的情況下，當碳(b)呈(S)組態時），以至少 80%（例如至少 90%，諸如至少 95%）的純度存在。替代地，在此類情況下，可指示化合物在呈其他組態（亦即例如(S)組態）的化合物實質上不存在的情況下存在，其可表明呈相關組態的化合物以至少 90%（諸如至少 95%，至少 98%或尤其至少 99%，例如至少 99.9%）的對映異構體過量（enantiomeric excess；e.e.）或非對映異構體過量（diastereomeric excess；d.e.）存在。

【0104】 為避免疑問，被稱作在確定的位置處具有特定立體化學（例如在式 I 化合物的情況下，呈(R)或(S)組態的碳(a)）的化合物亦可在一或多個其他位置處具有立體化學，且因此可以相對於那些位置處的立體化學的對映異構體或非對映異構體的混合物形式存在。

【0105】 技術人員應理解，本發明化合物是 β_2 -腎上腺素激導性受體的促效劑。在特定實施例中，此類化合物可使用本領域的技術人員已知的技術，諸如本文下文生物實例 1 中所描述的分析來鑑別，其中促效劑可鑑別為顯示同一分析中異丙基腎上腺素（isoproterenol）活性的大於 25%（例如大於 50%，尤其大於 75%）的活性的化合物。

【0106】 技術人員亦應理解，本發明化合物可在不誘導 cAMP 產生的情況下（或在僅具有極小的誘導 cAMP 產生的效果的情況下）起作用。

在特定實施例中，此類化合物可使用本領域的技術人員已知的技術，諸如本文下文生物實例 2 中所描述的分析來鑑別，其中在不誘導 cAMP 產生的情況下（或在僅具有極小的誘導 cAMP 產生的效果的情況下）起作用的化合物可鑑別為顯示同一分析中異丙基腎上腺素活性的小於 75%（例如小於 50%，尤其小於 25%）的活性的化合物。

醫學用途

【0107】 如本文中所指示，本發明化合物及因此包括所述化合物的組成物及套組適用作藥劑。

【0108】 因此，根據本發明的第二態樣，提供如上文中所定義的本發明的第一態樣的化合物（亦即如本發明的第一態樣，包含其所有實施例及特定特徵中所定義的化合物），其用作藥劑（或用於醫藥）。

【0109】 為避免疑問，對如本發明的第一態樣中所定義的化合物的參考將包含對式 I 化合物（包含其所有實施例）及其醫藥學上可接受的鹽的參考。

【0110】 如本文中所指出的，本發明化合物可具有治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症的特定用途。

【0111】 因此，在本發明的第三態樣中，提供如上文中所定義的本發明的第一態樣的化合物，其用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症。

【0112】 在本發明的替代第三態樣中，提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受的鹽在製造用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症的藥劑中的用途。

【0113】 在本發明的另一替代第三態樣中，提供治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症的方法，其包括向有需要的患者投與治療有效量的式 I 化合物，或其醫藥學上可接受的鹽。

【0114】 為避免疑問，如本文所用，術語「高血糖症」將由本領域的技術人員理解為指代一種病況，其中經歷所述病況的個體的血漿中有過量葡萄糖循環。特定而言，其可以指血糖水準高於約 10.0 mmol/L（諸如高於約 11.1 mmol/L，例如高於約 15 mmol/L）的個體（例如人類個體），不過其亦可以指具有高於約 7 mmol/L 的血糖水準持續延長時段（例如大於 24 小時，諸如大於 48 小時）的個體（例如人類個體）。

【0115】 技術人員應理解，對特定病況的治療（或類似地，治療所述病況）的參考具有其在醫藥領域的通常含義。特定而言，術語可以指達成與病況相關的一或多種臨床症狀的嚴重程度減輕。舉例而言，在第 2 型糖尿病的情況下，術語可以指達成血糖水準降低。在特定實施例中，在治療高血糖症或特徵為高血糖症的病況的情況下，術語可以指達成血糖水準降低（例如，降低至或低於約 10.0 mmol/mL（例如降低至在約 4.0 mmol/L 至約 10.0 mmol/L 範圍內的水準），諸如降低至或低於約 7.5 mmol/mL（例如降低至在約 4.0 mmol/L 至約 7.5 mmol/L 範圍內的水準）或降低至或低於約 6 mmol/mL（例如降低至在約 4.0 mmol/L 至約 6.0 mmol/L 範圍內的水準））。

【0116】 如本文所用，對患者的參考將指代所治療的活個體，包含哺乳動物（例如人類）患者。因此，在本發明的第一態樣的特定實施例中，治療在哺乳動物（例如人類）中進行。

【0117】 如本文所用，術語治療有效量將指代賦予對經治療的患者的治療效果的化合物的量。效果可為客觀的（亦即可藉由某種測試或標記量測）或主觀的（亦即個體給出效果指示或感覺到效果）。

【0118】 儘管本發明的第一態樣的化合物可具有如此的藥理學活性，但可能不具有此類活性，而是可非經腸或經口投與且其後在體內代謝，形成本發明化合物的本發明化合物的某些醫藥學上可接受（例如「受保護」）

的衍生物可能存在或經製備。因此，此類化合物（其可具有一定藥理學活性，其限制條件為此類活性明顯低於其代謝形成的活性化合物的活性）可被描述為本發明化合物的「前藥（prodrug）」。

【0119】 如本文所用，對前藥的參考將包含在經腸或非經腸投與（例如經口或非經腸投與）之後，在預定時間內以可實驗偵測的量形成本發明化合物的化合物。本發明的第一態樣的化合物的所有前藥包含於本發明的範疇內。

【0120】 為避免疑問，本發明的第一態樣的化合物是適用的，因為其具有藥理學活性，且/或在經口或非經腸投與之後在體內代謝形成具有藥理學活性的化合物。特定而言，如本文所描述，本發明的第一態樣的化合物適用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症（諸如第 2 型糖尿病），所述術語將為本領域的技術人員容易地理解（如本文所描述）。

【0121】 在一特定實施例中，治療是針對特徵為高血糖症的病症（其亦可被稱作病況或疾病）。

【0122】 在特定實施例中，本發明化合物（亦即式 I 化合物，包含其所有實施例）用於治療第 2 型糖尿病（或適用於製造用於此類治療的藥劑，或適用於用於此類治療的方法，如本文所描述）。

【0123】 在本發明的第一態樣的特定實施例中，病症是第 2 型糖尿病，諸如由下列亞型所構成的清單中選出的亞型的第 2 型糖尿病：年輕人成年型糖尿病（maturity-onset diabetes in the young；MODY）、成人易酮病型糖尿病（ketosis-prone diabetes in adults）、潛伏性成人自體免疫糖尿病（latent autoimmune diabetes of adults；LADA）以及妊娠期糖尿病（gestational diabetes）。

【0124】 在另外的特定實施例中，第 2 型糖尿病的治療在非肥胖患者

中進行。

【0125】 為避免疑問，技術人員應理解，身體質量指數（Body Mass Index；BMI）大於 30 的患者視為肥胖。

【0126】 在特定實施例中，治療可針對具有罹患第 2 型糖尿病的風險的患者的血糖症，所述病況可定義為前期糖尿病（pre-diabetes）。因此，本發明化合物可適用於預防（例如患有前期糖尿病的患者的）第 2 型糖尿病。

【0127】 如本文所用，術語預防（prevention）（及類似地，預防（preventing））包含對疾病或病症防治（prophylaxis）的參考（且反之亦然）。如此，對預防的參考亦可為對防治的參考，且反之亦然。特定而言，術語可以指達成患者（或健康個體）罹患病況的似然度（likelihood）降低（例如，降低至少 10%，諸如降低至少 20%、30%或 40%，例如降低至少 50%）。

【0128】 在更特定實施例中，第 2 型糖尿病的特徵為患者呈現嚴重胰島素抵抗（SIR）。

【0129】 在其他實施例中，治療可針對患有第 1 型糖尿病的患者的血糖症。因此，本發明化合物可適用於治療第 1 型糖尿病中的血糖症。

【0130】 技術人員應理解，本發明化合物可適用於治療胰島素產生受損的患者，諸如患有囊腫性纖維化（cystic fibrosis）的患者的血糖症。因此，在其他實施例中，特徵為血糖症的病症是囊腫性纖維化相關糖尿病。

【0131】 在可提及的特定實施例中，特徵為血糖症的病症是（或特徵為）嚴重胰島素抵抗（SIR），其可由本領域的人員理解為指代通常個體具有正常胰島素產生，或在一些情況下增加的胰島素產生，但胰島素敏感度顯著降低的病症。在特定情況下，此類患者可為非肥胖的（例如具有健康體重）。因此，在特定實施例中，此類治療在未被定義為肥胖的患者中（例

如在被定義為具有健康體重的患者中)進行。

【0132】 舉例而言，可基於患者空腹 (fasting) 胰島素 >150 pmol/L 且/或葡萄糖耐受性測試峰值胰島素 $>1,500$ pmol/L，鑑別所述患者，尤其 BMI <30 kg/m² 的個體 (所述患者原本可具有正常葡萄糖耐受性) 的 SIR。

【0133】 更特定地，SIR 的特徵可在於患者對胰島素的存在不起顯著反應，其可能由胰島素受體功能缺陷 (例如遺傳缺陷) 引起。

【0134】 特徵可在於 SIR 的特定病症包含：拉布森-門登霍爾症候群、多諾霍氏症候群 (矮妖症)、A 型胰島素抵抗症候群及 B 型胰島素抵抗症候群、HAIR-AN (雄激素過多症、胰島素抵抗以及黑棘皮病) 症候群、假性肢端肥大症以及脂質營養不良。

【0135】 特徵可在於 SIR 的更特定病症包含多諾霍氏症候群及 A 型胰島素抵抗症候群，且更特定地，拉布森-門登霍爾症候群。

【0136】 技術人員應理解，用本發明的第一態樣的化合物進行的治療可更包括針對同一病況的另外 (亦即額外/其他) (多種) 治療 (亦即與所述另外治療組合)。特定而言，用本發明化合物進行的治療可與用於治療第 2 型糖尿病的其他手段組合，諸如用如本領域的技術人員已知的適用於治療第 2 型糖尿病的一或多種其他治療劑進行的治療，諸如包括需要患者經歷飲食變化及/或執行運動方案的療法，及/或經設計以促進體重減輕的外科程序 (諸如胃束帶 (gastric band) 手術)。

【0137】 特定而言，用本發明化合物進行的治療可與一或多種 (例如一種) 額外化合物 (亦即治療劑) 組合 (例如在亦經所述額外化合物治療的患者中) 進行，所述額外化合物：

(i) 能夠降低血糖水準；且/或

(ii) 為胰島素增敏劑 (sensitizer)；且/或

(iii) 增強胰島素釋放，

其均在本文下文描述。

【0138】 在替代性實施例中，本發明的第一態樣的化合物（亦即本發明化合物）可適用於治療非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease；NAFLD）。

【0139】 非酒精性脂肪肝病（NAFLD）由肝臟中呈三酸甘油酯形式的過度脂肪蓄積（脂肪變性（steatosis））定義（指定為組織學上大於 5% 的肝細胞的蓄積）。其為已開發國家中最常見的肝臟病症（例如，影響約 30% 的美國成人），且大部分患者無症狀。若不經治療，則病況可逐漸惡化且可最終導致肝硬化。NAFLD 在肥胖患者中尤其盛行，其中約 80% 被認為患有所述疾病。

【0140】 NAFLD 患者的子群（例如，2% 與 5% 之間的美國成人）除過度脂肪蓄積以外展現肝細胞損傷及發炎。此病況被指定為非酒精性脂肪變性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis；NASH），與酒精性脂肪變性肝炎在組織學上幾乎不可區分。儘管見於 NAFLD 中的單純脂肪變性不與短期罹病率或死亡率提高直接相關，但此病況進展為 NASH 顯著提高肝硬化、肝功能衰竭以及肝細胞癌的風險。實際上，NASH 目前被視為已開發世界中肝硬化（包含隱原性（cryptogenic）肝硬化）的主要原因之一。

【0141】 NASH 的確切原因尚待闡明，且其在每一患者中幾乎必然不相同。其與胰島素抵抗、肥胖症以及代謝症候群（其包含與第 2 型糖尿病、胰島素抵抗、中央型（軀幹（truncal））肥胖症、高脂質血症、低高密度脂蛋白（high-density lipoprotein；HDL）膽固醇、高三酸甘油酯血症以及高血壓相關的疾病）最密切相關。然而，患有這些病況的患者並非全部患有 NASH，且患有 NASH 的患者並非全部罹患這些病況中的一種。儘管如此，

鑒於 NASH 為潛在致死性病況，導致肝硬化、肝功能衰竭以及肝細胞癌，存在對有效治療的明確需求。

【0142】 在特定實施例中，本發明化合物（亦即式 I 化合物，包含其所有實施例）用於治療非酒精性脂肪肝病（或適用於製造用於此類治療的藥劑，或適用於用於此類治療的方法，如本文所描述）。

【0143】 三酸甘油酯脂肪在肝細胞中蓄積的過程被稱作脂肪變性（亦即肝臟脂肪變性）。技術人員應理解，術語「脂肪變性」涵蓋細胞內脂肪（亦即脂質）異常滯留。因此，在本發明的第一態樣的特定實施例中，治療或預防針對特徵為脂肪變性的脂肪肝病。

【0144】 在脂肪變性過程中，過量脂質在取代細胞的細胞質的囊泡中蓄積。隨時間推移，囊泡可生長到足夠大以使細胞核變形，且病況被稱為大泡型（macrovesicular）脂肪變性。否則，病況可被稱作微泡型（microvesicular）脂肪變性。在輕度病例中，脂肪變性在很大程度上無害；然而，脂肪在肝臟中大量蓄積會導致顯著健康問題。與脂肪變性相關的風險因素包含糖尿病、蛋白質營養不良、高血壓、肥胖症、缺氧症（anoxia）、睡眠呼吸暫停（sleep apnea）以及細胞內毒素的存在。

【0145】 如本文所描述，脂肪肝病最常與酒精或代謝症候群（例如，糖尿病、高血壓、肥胖症或血脂異常（dyslipidemia））相關。因此，視潛在原因而定，脂肪肝病可診斷為酒精相關脂肪肝病或非酒精性脂肪肝病（NAFLD）。

【0146】 不與酒精相關的與脂肪肝病相關的特定疾病或病況包含代謝病況，諸如糖尿病、高血壓、肥胖症、血脂異常、無 β 脂蛋白血症（abetalipoproteinemia）、肝糖貯積病（glycogen storage disease）、偉柯二氏疾病（Weber-Christian disease）、妊娠急性脂肪肝以及脂質營養不良。與脂肪

肝病相關的其他非酒精相關因素包含營養不良、全非經腸營養、嚴重重量減輕、再餵食症候群 (refeeding syndrome)、空腸迴腸旁路術 (jejunoileal bypass)、胃旁路術、多囊性卵巢症候群以及憩室病 (diverticulosis)。

【0147】 已發現本發明化合物尤其適用於治療或預防 NAFLD，NAFLD 可被稱作非酒精相關的脂肪肝病。可診斷「非酒精相關」的脂肪肝病，其中患者飲酒不被視為主要致病因素。將脂肪肝病診斷為「非酒精相關」的典型臨限是對於女性個體少於 20 g 的每日消耗量，及對於男性個體少於 30 g 的每日消耗量。

【0148】 若未經治療，則罹患脂肪肝病的個體可能開始經歷肝臟發炎 (肝炎)。已假定此發炎的可能原因之一可為對肝細胞膜的脂質過氧化損傷 (lipid peroxidative damage)。脂肪肝發炎可導致數種嚴重病況，且因此需要在出現發炎之前治療或預防脂肪肝病。因此，在本發明的第一態樣的特定實施例中，治療或預防針對與發炎相關的 NAFLD。

【0149】 非酒精性脂肪變性肝炎 (NASH) 為最具侵襲性的 NAFLD 形式，且為過度脂肪蓄積 (脂肪變性) 伴有肝臟發炎的病況。若進展，則 NASH 可導致肝臟中出現癍痕組織 (纖維化)，及最終肝硬化。如上文所描述，已發現本發明化合物適用於治療或預防 NAFLD，尤其當伴有肝臟發炎時。由此可見本發明化合物亦適用於治療或預防 NASH。因此，在本發明的第一態樣的另一實施例中，治療或預防針對非酒精性脂肪變性肝炎 (NASH)。

【0150】 技術人員應理解，用本發明的第一態樣的化合物進行的治療可更包括針對同一病況的另外 (亦即額外/其他) (多種) 治療 (亦即與所述另外治療組合)。特定而言，用本發明化合物進行的治療可與用於治療如本文所描述的脂肪肝病的其他手段組合，諸如用如本領域的技術人員已知的

適用於治療脂肪肝病的一或多種其他治療劑進行的治療；例如包括需要患者經歷飲食變化及/或執行運動方案的療法，及/或經設計以促進體重減輕的外科程序（諸如胃束帶手術）。

【0151】 特定而言，用本發明化合物進行的治療可與一或多種（例如一種）額外化合物（亦即治療劑）組合（例如在亦經所述額外化合物治療的患者中）進行，所述額外化合物能夠降低肝臟中的脂肪（例如三酸甘油酯）水準。

【0152】 對治療脂肪肝病的參考可以指達成肝細胞中脂肪（例如三酸甘油酯水準）的治療學顯著減少（諸如減少至少 5 重量%，例如減少至少 10%，或至少 20%或甚至 25%）。

醫藥組成物

【0153】 如本文所描述，本發明的第一態樣的化合物適用作藥劑。此類化合物可單獨投與或可藉助於已知醫藥組成物/調配物投與。

【0154】 在本發明的第四態樣中，提供一種醫藥組成物，其包括如本發明的第一態樣中所定義的化合物（亦即本發明化合物），及視情況存在之一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑及/或載劑。

【0155】 技術人員應理解，本文中對用於特定用途的本發明的第一態樣的化合物的參考（及類似地，對與本發明化合物相關的用途及使用方法的參考）亦可適用於包括如本文所描述的本發明化合物的醫藥組成物。

【0156】 在本發明的第五態樣中，提供一種用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症（如本文所定義，諸如第 2 型糖尿病）的醫藥組成物，其包括如本發明的第一態樣中所定義的化合物，及視情況存在之一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑及/或載劑。

【0157】 在本發明的替代第五態樣中，提供一種用於治療或預防如本

文所定義的非酒精性脂肪肝病的醫藥組成物。

【0158】 技術人員應理解，本發明的第一（及因此，第二及第三）態樣的化合物可全身及/或局部（亦即在特定位置處）起作用。

【0159】 技術人員應理解，如本發明的第一至第五態樣中所描述的化合物及組成物將通常以醫藥學上可接受的劑型經口、靜脈內、皮下、頰內、經直腸、經皮、經鼻、氣管、支氣管、舌下、鼻內、局部，藉由任何其他非經腸途徑或經由吸入投與。如本文所描述的醫藥組成物將包含呈用於經口投與的錠劑、膠囊或酏劑，用於直腸投與的栓劑，用於非經腸或肌肉內投與的無菌溶液或懸浮液形式及其類似形式。替代地，尤其在此類本發明化合物局部起作用時，醫藥組成物可調配用於局部投與。

【0160】 因此，在本發明的第四及第五態樣的特定實施例中，醫藥調配物以醫藥學上可接受的劑型提供，包含錠劑或膠囊、待經口或藉由注射取用的液體形式、栓劑、乳膏、凝膠、泡沫、吸入劑（例如待鼻內施用），或適於局部投與的形式。為避免疑問，在此類實施例中，本發明化合物可以固體（例如固態分散體）、液體（例如在溶液中）形式或以其他形式，諸如以微胞（micelle）形式存在。

【0161】 舉例而言，在用於經口投與的醫藥調配物的製備中，化合物可與以下物質混合：固體粉末狀成分，諸如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、支鏈澱粉（amylopectin）、纖維素衍生物、明膠或另一適合成分，以及崩解劑及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸反丁烯二酸鈉以及聚乙二醇蠟。隨後可將混合物加工成顆粒劑或壓製成錠劑。

【0162】 軟明膠膠囊可用含有一或多種活性化合物（例如本發明的第一及因此第二及第三態樣的化合物，及視情況額外治療劑）以及例如植物油、脂肪或適用於軟明膠膠囊的其他媒劑的膠囊製備。類似地，硬明膠膠

囊可含有（多種）此類化合物與固體粉末狀成分，諸如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠的組合。

【0163】 用於直腸投與的劑量單位可以以下形式製備：(i) 含有與中性脂肪基混合的（多種）化合物的栓劑形式；(ii) 含有活性物質與植物油、石蠟油或適用於明膠直腸膠囊的其他媒劑的混合物的明膠直腸膠囊形式；(iii) 現成微灌腸劑（enema）形式；或（iv）緊接在投與之前在適合溶劑中復原的乾微灌腸劑調配物形式。

【0164】 用於經口投與的液體製劑可以以下形式製備：糖漿或懸浮液，例如溶液或懸浮液，其含有（多種）化合物，且調配物的其餘部分由糖或糖醇，及乙醇、水、甘油、丙二醇以及聚乙二醇的混合物組成。必要時，此類液體製劑可含有著色劑、調味劑、糖精以及羧甲基纖維素或其他增稠劑。用於經口投與的液體製劑亦可以在使用前用適合溶劑復原的乾粉形式製備。

【0165】 用於非經腸投與的溶液可製備為（多種）化合物於醫藥學上可接受的溶劑中的溶液。這些溶液亦可含有穩定成分及/或緩衝成分且分配至呈安瓿或小瓶形式的單位劑量中。用於非經腸投與的溶液亦可製備為在使用之前臨時用適合溶劑復原的乾製劑。

【0166】 技術人員應理解，本發明化合物及其醫藥學上可接受的鹽可以變化劑量投與（例如，以如上文所描述的調配物形式），其中適合劑量由本領域的技術人員容易地測定。經口、經肺以及局部劑量（及皮下劑量，不過這些劑量可相對較低）可在每天每公斤體重約 0.01 微克（微克/公斤/天）至約 200 微克/公斤/天，較佳約 0.01 微克/公斤/天至約 10 微克/公斤/天，且更佳約 0.1 微克/公斤/天至約 5.0 微克/公斤/天範圍內。舉例而言，當經口

投與時，用此類化合物進行之治療可包括投與調配物，所述調配物通常含有在約 0.01 μg 與約 2000 mg 之間，例如在約 0.1 μg 與約 500 mg 之間，或在 1 μg 與約 100 mg 之間（例如約 20 μg 至約 80 mg）的（多種）活性成分。當靜脈內投與時，在恆定速率輸注期間最佳劑量將在約 0.001 微克/公斤/小時至約 10 微克/公斤/小時範圍內。有利地，治療可包括以單次日劑量投與此類化合物及組成物，或總日劑量可以每天兩次、三次或四次的分次劑量（例如參考本文所描述的劑量，每天兩次，諸如 10 mg、20 mg、30 mg 或 40 mg 每天兩次，或 10 μg 、20 μg 、30 μg 或 40 μg 每天兩次的劑量）投與。

【0167】 在任何情況下，技術人員（例如醫師）將能夠確定最適合於個別患者的實際劑量，其可能隨投與途徑、待治療的病況的類型及嚴重程度以及待治療的特定患者的物種、年齡、重量、性別、腎功能、肝功能以及反應而變化。上文所提及的劑量為對平均案例的例示；當然可存在需要更高或更低劑量範圍的個別實例，且此類劑量在本發明的範疇內。

【0168】 如上文所描述，技術人員應理解，用本發明的第一態樣的化合物進行的治療可更包括針對同一病況的另外（亦即額外/其他）（多種）治療（亦即與所述另外治療組合）。特定而言，用本發明化合物進行的治療可與用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症（如本文所定義，諸如第 2 型糖尿病）的其他手段，諸如用適用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症（如本文所定義，諸如第 2 型糖尿病）的一或多種其他治療劑進行的治療組合。

【0169】 在本發明的第四及第五態樣的特定實施例中，醫藥組成物可更包括一或多種額外（亦即其他）治療劑。

【0170】 在更特定實施例中，一或多種額外治療劑為如本領域的技術人員已知的用於治療第 2 型糖尿病的藥劑，諸如二甲雙胍、磺醯脲（例如

胺磺丁脲 (carbutamide)、醋磺環己脲 (acetohexamide)、氯磺丙脲 (chlorpropamide)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、格列吡嗪 (glipizide) (瑞易寧 (glucotrol))、格列齊特 (gliclazide)、格列本脲 (glibenclamide)、格列瑞得 (glyburide) (糖必鎮 (Micronase))、格列波脲 (glibornuride)、格列喹酮 (gliquidone)、格列派特 (glisoxepide)、格列吡脲 (glycropyramide)、格列美脲 (glimepiride) (瑪爾胰 (Amaryl))、格列普利 (glimiprime)、JB253 或 JB558)、噻唑啉二酮 (thiazolidinedione) (例如吡格列酮 (pioglitazone)、羅格列酮 (rosiglitazone) (文迪雅 (Avandia))、洛貝格列酮 (lobeglitazone) (杜維 (Duvie)) 以及曲格列酮 (troglitazone) (瑞株林 (Rezulin)))、二肽基肽酶-4 抑制劑 (例如西他列汀 (sitagliptin)、維格列汀 (vildagliptin)、沙格列汀 (saxagliptin)、利格列汀 (linagliptin)、阿拉格列汀 (anagliptin)、替格列汀 (teneligliptin)、阿格列汀 (alogliptin)、曲格列汀 (trelagliptin)、吉格列汀 (gemigliptin)、多格列汀 (dutogliptin) 以及奧格列汀 (omarigliptin))、SGLT2 抑制劑 (例如達格列淨 (dapagliflozin)、依帕列淨 (empagliflozin)、卡格列淨 (canagliflozin)、伊格列淨 (ipragliflozin)、托格列淨 (tofogliflozin)、舍格列淨依碳酸鹽 (sergliflozin etabonate)、瑞格列淨 (remogliflozin) 依碳酸鹽以及艾托格列淨 (ertugliflozin)) 以及類升糖素肽-1 (glucagon-like peptide-1 ; GLP-1) 類似物 (例如艾塞那肽 (exenatide)、利拉魯肽 (liraglutide)、利司那肽 (lixisenatide)、阿必魯肽 (albiglutide)、度拉糖肽 (dulaglutide) 以及索馬魯肽 (semaglutide))。

【0171】 技術人員應理解，治療劑的組合亦可描述為組合產品及/或以分裝部分的套組 (kit-of-parts) 提供。

【0172】 在本發明的第六態樣中，提供一種組合產品，其包括：

(A) 如本發明的第一態樣中所定義的化合物；及

(B) 一或多種額外治療劑，

其中組分(A)及組分(B)中的每一者視情況與一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑摻合調配。

【0173】 在本發明的第七態樣中，提供一種分裝部分的套組，其包括：

(a) 如本發明的第一(或第二及/或第三)態樣中所定義的化合物，(或包括其的醫藥組成物)或如本發明的第四或第五態樣中所定義的醫藥組成物；及

(b) 一或多種其他治療劑，視情況與一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑摻合，

所述組分(a)及組分(b)各自以適於與另一者一起投與的形式提供。

【0174】 在(例如本發明的第六及第七態樣的)特定實施例中，額外治療劑為適用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症(例如第2型糖尿病)的治療劑，如本領域的技術人員已知(諸如本文所描述的那些)。

【0175】 舉例而言，在本發明的第四至第五態樣的特定實施例中，額外治療劑為一種藥劑，其：

(i) 能夠降低血糖水準；且/或

(ii) 為胰島素增敏劑；且/或

(iii) 能夠增強胰島素釋放，

所述藥劑將由本領域的技術人員容易地鑑別，且尤其包含市售治療劑(例如一或多個地域行銷授權，諸如歐洲或美國行銷授權主體藥劑)。

【0176】 技術人員應理解，對能夠降低血糖水準的治療劑的參考可以指當與用相關化合物治療之前的血糖水準相比時，能夠降低血液水準至少10%(諸如至少20%、至少30%或至少40%，例如至少50%、至少60%、至少70%或至少80%，例如至少90%)的化合物。

【0177】 在本發明的第六及第七態樣的替代性實施例中，額外治療劑為用於治療或預防非酒精性脂肪肝病（諸如 NASH）的藥劑，所述藥劑將由本領域的技術人員容易地鑑別，且包含尤其市售治療劑（例如一或多個地域行銷授權，諸如歐洲或美國行銷授權主體藥劑）。

化合物/組成物的製備

【0178】 如本文所描述的醫藥組成物/調配物、組合產品以及套組可根據標準及/或公認醫藥規範製備。

【0179】 因此，在本發明的另一態樣中，提供一種用於製備如上文中所定義的醫藥組成物/調配物的製程，所述製程包括使如上文中所定義的本發明化合物與一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑締合。

【0180】 在本發明的另外態樣中，提供一種用於製備如上文中所定義的組合產品或分裝部分的套組的製程，所述製程包括使如上文中所定義的本發明化合物或其醫藥學上可接受的鹽與適用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症（例如第 2 型糖尿病）的其他治療劑，及至少一自醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑締合。

【0181】 如本文所用，對使之締合的參考意指致使兩種組分適於與彼此一起投與。

【0182】 因此，相對於用於製備如上文中所定義的分裝部分的套組的製程，使兩種組分「與」彼此「締合」包含分裝部分的套組的兩種組分可：

(i) 以單獨調配物形式（亦即彼此獨立地）提供，隨後使所述單獨調配物結合在一起以與彼此一起用於組合療法；或

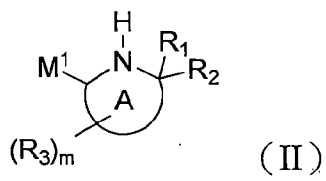
(ii) 以與彼此一起用於組合療法的「組合封裝」的單獨組分形式共同包裝且呈現。

【0183】 如本發明的第一（及因此，第二及第三）態樣中所定義的化

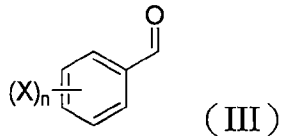
合物（亦即本發明化合物）可根據本領域的技術人員熟知的技術製備，所述技術諸如下文中所提供的實例中所描述的技術。

【0184】 舉例而言，提供一種用於製備如本發明的第一態樣中所定義的式 I 化合物或其醫藥學上可接受的鹽的製程（其可用於製備例如如本發明的第二態樣中所定義的化合物），所述製程包括：

(i) 使式 II 化合物與式 III 化合物在本領域的技術人員已知的條件下反應：

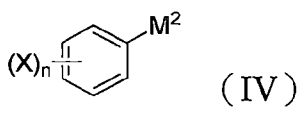


其中環 A、R¹、R²、R³ 以及 m 如本文所定義，且其中 M¹ 表示適合的金屬或金屬鹵化物，

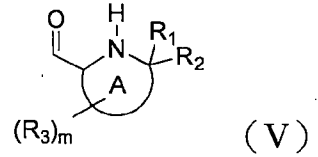


其中 n 及 X 如本文所定義；

(ii) 使式 IV 化合物與式 V 化合物在本領域的技術人員已知的條件下反應：

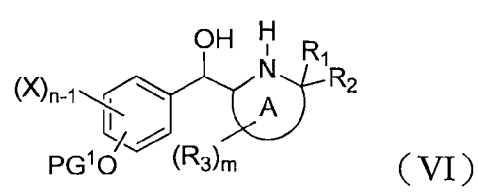


其中 n 及 X 如本文所定義，且其中 M² 表示適合的金屬或金屬鹵化物，



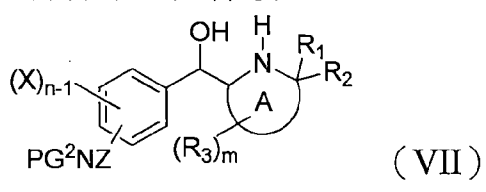
其中環 A、R¹、R²、R³ 以及 m 如本文所定義；

(iii) 對於存在至少一個 X 且其表示-OH 的化合物，使式 VI 化合物在本領域的技術人員已知的條件下脫除保護基：



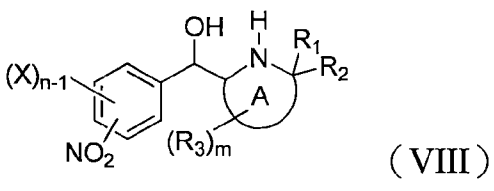
其中環 A、R¹、R²、R³、n 以及 m 如本文所述，且 PG¹ 表示如本領域的技術人員已知的適合保護基；

(iv) 對於存在至少一個 X 且其表示 NH₂ 的化合物，使式 VII 化合物在本領域的技術人員已知的條件下脫除保護基：



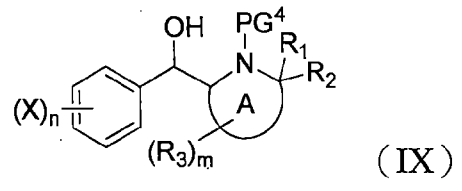
其中環 A、R¹、R²、R³、n 以及 m 如本文所定義，且 Z 表示 H 或 PG³，其中 PG² 及 PG³ 各自表示如本領域的技術人員已知的適合保護基；

(v) 對於存在至少一個 X 且其表示 NH₂ 的化合物，使式 VIII 化合物在本領域的技術人員已知的條件下還原：



其中環 A、R¹、R²、R³、n 以及 m 如本文所定義；

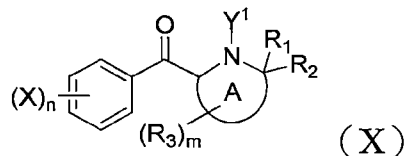
(vi) 使式 IX 化合物在本領域的技術人員已知的條件下脫除保護基：



其中環 A、X、R¹、R²、R³、n 以及 m 如本文所定義，且 PG⁴ 表示如本領域的技術人員已知的適合保護基；或

(vii) 使式 X 化合物在適合的催化劑（諸如對於在帶有必需的 OH 基團的碳處具有立構中心的化合物，例如式 IA¹⁻⁴ 化合物，適合的催化劑可為 (1S,

2S)-(+)-N-(4-甲磺醯基)-1,2-二苯基乙二胺與[Ru(異丙基甲苯)Cl₂]₂ 之間的錯合物) 存在下，在氫氣或適合的氫供體（諸如甲酸）存在下且視情況在鹼（例如 Et₃N）存在下且在適合的溶劑（諸如 CH₂Cl₂）存在下還原：



其中環 A、X、R¹、R²、R³、n 以及 m 如本文所定義，且 Y¹ 表示 H 或 PG⁵，其中 PG⁵ 為如本領域的技術人員已知的適合保護基。

【0185】 式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX 以及 X 化合物為市售的、文獻中已知的或可藉由類比本文所描述的製程，或藉由習知合成程序，根據標準技術使用適當試劑及反應條件，由可用的起始物質（例如經適當取代的苯甲醛、苯乙烯或苯甲醯甲基溴（或苯甲醯甲基氯，及其類似物）獲得。在此態樣中，技術人員可參考尤其 B. M. 特羅斯特 (B. M. Trost) 及 I. 弗萊明 (I. Fleming)「*綜合有機合成 (Comprehensive Organic Synthesis)*」，培格曼出版社 (Pergamon Press)，1991。可採用的其他參考文獻包含「*合成科學 (Science of Synthesis)*」，第 9-17 卷 (雜芳烯及相關環系統 (Hetarenes and Related Ring Systems))，格奧爾格蒂墨出版社 (Georg Thieme Verlag)，2006。

【0186】 可在上文所描述的用於製備式 I 化合物的製程之後或期間，藉助於本領域的技術人員所熟知的方法對如上文中所定義的取代基 X 及 R¹ 進行一或多次修飾。此類方法的實例包含取代、還原、氧化、去氫化、烷基化、脫烷基化、醯化、水解、酯化、醚化、鹵化以及硝化。可在反應序列期間的任何時間將前驅基團改變為不同的此類基團，或式 I 中所定義的基團。技術人員亦可參考 A. R. 卡特里茨基 (A. R. Katritzky)，O. 麥斯-科恩 (O. Meth-Cohn) 以及 C. W. 里斯 (C. W. Rees)「*綜合有機官能基轉化*

(*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*)」, 培格曼出版社, 1995 及/或 R. C.拉洛克 (R. C. Larock)「*綜合有機轉化 (Comprehensive Organic Transformations)*」, 懷利-VCH (Wiley-VCH), 1999。

【0187】 必要時,可使用如本領域的技術人員已知的習知技術將此類化合物自其反應混合物分離。因此,用於製備如本文所描述的本發明化合物的製程可包含分離及視情況純化本發明化合物(例如分離及視情況純化式 I 化合物)作為最終步驟。

【0188】 技術人員應理解,具有特定立體化學的式 I 化合物可藉由使具有所需立體化學的適合起始物質在如本文所描述的製程中反應而提供。此外,技術人員應理解,具有所需立體化學的適合起始物質可藉由類比本文所描述的製程製備。

【0189】 本領域的技術人員應瞭解,在上文及下文中所描述的製程中,中間化合物的官能基可能需要由保護基保護。官能基的保護及脫除保護基可在上文所提及的方案中的反應之前或之後進行。

【0190】 可根據本領域的技術人員所熟知且如下文所描述的技術施加及移除保護基。舉例而言,本文所描述的受保護化合物/中間物可使用標準脫除保護基技術化學轉化為未受保護的化合物。所涉及的化學方法的類型將決定對保護基的需要及保護基類型,以及用於實現合成的序列。保護基的使用在「*有機合成中的保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)*」, 第 3 版, T.W.格林 (T.W. Greene) 及 P.G.M.伍茨 (P.G.M. Wutz), 懷利-跨學科 (Wiley-Interscience) (1999)中充分描述。

【0191】 如本文所描述的化合物(特定而言,如本發明的第一及因此第二及第三態樣中所定義的化合物)可具有與先前技術中已知的化合物相比,其更有效、毒性更低、作用時間更長、更強效、產生更少副作用、更

易於吸收及/或藥物動力學概況更好（例如經口生物可用性更高及/或清除率更低），且/或具有優於先前技術中已知的化合物的其他適用藥理學、物理或化學特性的優點，無論用於上述適應症抑或其他。特定而言，此類化合物可具有更有效且/或在活體內展現有利特性的優點。

【0192】 在不希望受理論束縛的情況下，認為如本文所描述的化合物是 β_2 -腎上腺素激導性受體的強效促效劑，其允許增加骨骼肌細胞中的葡萄糖攝入。

【0193】 另外，認為如本文所描述的化合物是不誘導 cAMP 產生（或僅具有極小的誘導 cAMP 產生的效果）的 β_2 -腎上腺素激導性受體的促效劑。認為此允許在副作用水準比將由其他處理引起的副作用水準低的情況下，增加骨骼肌細胞中的葡萄糖攝入。此外，認為將如本文所描述的化合物與能夠降低血糖水準的治療劑組合提供有效組合療法。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實例

【0194】 本發明藉助於以下實例說明。

【0195】 化學品及試劑自供應商獲得且除非另外說明，否則按原樣使用。涉及濕敏試劑的所有反應均在烘箱或火焰乾燥玻璃器皿中在氮氣或氬氣正壓下進行。

縮寫

【0196】 如本文所用的縮寫將為本領域的技術人員所知。特定而言，本文中可使用以下縮寫。

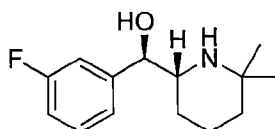
AcOH 乙酸

aq	水性
Boc	第三丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二第三丁酯
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
iPrOH	異丙醇
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Pd-C	鈀/碳
rt	室溫
sat	飽和
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基
THF	四氫呋喃

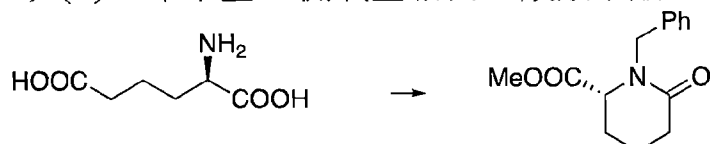
實例化合物

【0197】 在化合物的命名與如以圖形方式描繪的化合物結構之間存在不一致情況下，以後者為準（除非與可給出的任何實驗細節矛盾及/或除非由上下文清楚可見）。

實例 1：*(R)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基) 甲醇*

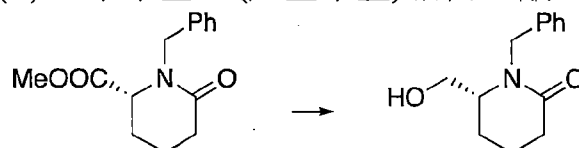


【0198】 (a) *(R)-1-苯甲基-6-側氧基哌啶-2-羧酸甲酯*



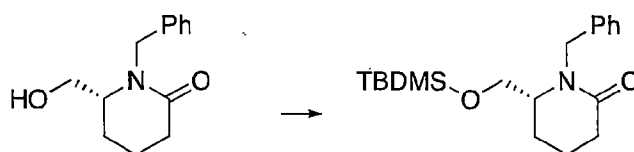
將氯三甲基矽烷 (8.3 mL, 65 mmol) 逐滴添加至(*R*)-2-胺基己二酸 (3.0 g, 18.6 mmol) 於 MeOH (35 mL) 中的冰冷卻的溶液中。將混合物在 rt 下攪拌 18 小時且濃縮。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (30 mL) 中。在 0°C 下添加苯甲醛 (2.08 mL, 20.5 mmol)、三乙胺 (3.37 mL, 24.2 mmol) 以及 MgSO₄ (1.12 g, 9.3 mmol), 且將混合物在 rt 下攪拌 4 小時且濃縮。添加 Et₂O (50 mL) 且過濾混合物。將濾液濃縮且溶解於 MeOH (40 mL) 中。在 0°C 下逐份添加 NaBH₄ (1.27 g, 33.5 mmol) 且將混合物在 rt 下攪拌 3 小時且濃縮。添加 H₂O 且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。將合併的萃取物用鹽水洗滌, 乾燥 (Na₂SO₄) 且濃縮。添加 EtOH (7 mL) 及 AcOH (3 滴), 且將混合物在 80 °C 下加熱 24 小時且濃縮。藉由層析純化殘餘物, 得到子標題產物 (2.9 g, 63%)。

【0199】 (b) (*R*)-1-苯甲基-6-(羥基甲基)哌啶-2-酮



在 0°C 下, 將三乙基硼氫化鋰 (1.7 M THF 溶液, 6.3 mL, 10.7 mmol) 添加至於 THF (40 mL) 中的(*R*)-1-苯甲基-6-側氧基哌啶-2-羧酸甲酯 (1.2 g, 4.85 mmol), 且將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。用冰水淬滅反應, 且用 CH₂Cl₂ 萃取水相。將合併的有機相乾燥 (Na₂SO₄) 且濃縮。藉由層析純化殘餘物, 得到子標題產物 (1.0 g, 94%)。

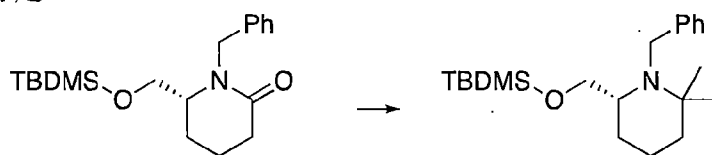
【0200】 (c) (*R*)-1-苯甲基-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)哌啶-2-酮



在 rt 下, 將咪唑 (456 mg, 6.70 mmol) 及第三丁基二甲基氯矽烷 (808

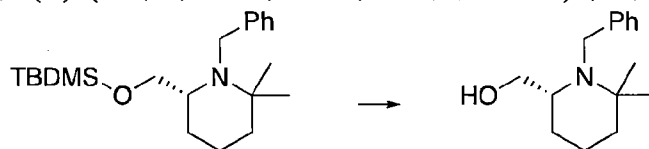
mg, 5.36 mmol) 添加至(*R*)-1-苯甲基-6-(羥基甲基)哌啶-2-酮 (980 mg, 4.47 mmol) 及 DMF (8 mL) 的混合物中。將混合物在 rt 下攪拌隔夜，且添加 Et₂O 及 H₂O。分離各層，且用 Et₂O 萃取水相。將合併的萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題產物 (1.20 g, 81%)。

【0201】 (d) (*R*)-1-苯甲基-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶



在-78°C下，將新蒸餾的三氟甲磺酸酐 (531 μ l, 3.24 mmol) 逐滴添加至(*R*)-1-苯甲基-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)哌啶-2-酮 (900 mg, 2.7 mmol)、2,6-二第三丁基-4-甲基吡啶 (665 mg, 3.24 mmol) 以及 CH₂Cl₂ (20 mL) 的混合物中。將混合物在-78°C下攪拌 1 小時，且逐滴添加甲基溴化鎂 (3 M Et₂O 溶液, 2.7 mL, 8.1 mmol)。使經攪拌的混合物歷時 3 小時緩慢到達 rt，用 NH₄Cl (水溶液，飽和，10 mL) 淬滅且用 CH₂Cl₂ 萃取。將合併的有機相乾燥 (Na₂SO₄) 且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題產物 (731 mg, 78%)。

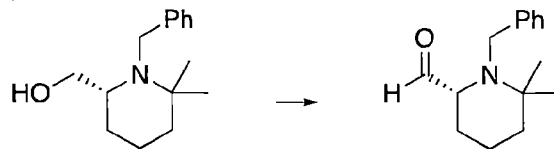
【0202】 (e) (*R*)-(1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇



在 rt 下，將四丁基氟化銨 (1 M THF 溶液, 1.15 mL, 1.15 mmol) 添加至(*R*)-1-苯甲基-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶 (200 mg, 0.58 mmol) 於 THF (8 mL) 中的溶液中。將混合物在 rt 下攪拌隔夜，用 H₂O 稀釋，且用 EtOAc 萃取。將合併的萃取物用 H₂O、鹽水洗滌，

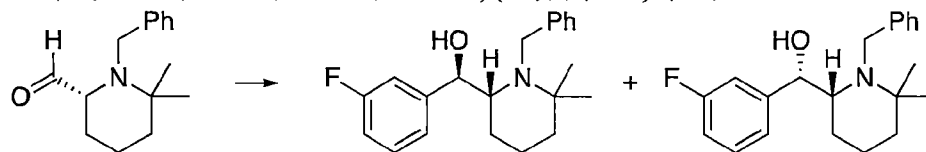
乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題產物 (105 mg, 78%)。

【0203】 (f) (*R*)-1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-甲醛



在 -78°C 下，將 DMSO (95 μL , 1.14 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的溶液逐滴添加至於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的乙二醯氯 (56 μL , 0.64 mmol) 中。30 分鐘後，在 -78°C 下添加(*R*)-(1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇 (125 mg, 0.54 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1.2 mL) 中的溶液。在 -78°C 下 30 分鐘後，逐滴添加三乙胺 (373 μL , 2.68 mmol)。在 -78°C 下 10 分鐘後，將燒瓶置於冰水浴中且攪拌 1 小時，使其溫熱至 rt 且在 rt 下攪拌 30 分鐘。添加 H_2O 且分離各相。用 CH_2Cl_2 洗滌水相，且將合併的萃取物乾燥 (MgSO_4) 且濃縮，得到子標題產物 (120 mg, 97%)，其不經純化即用於下一步驟中。

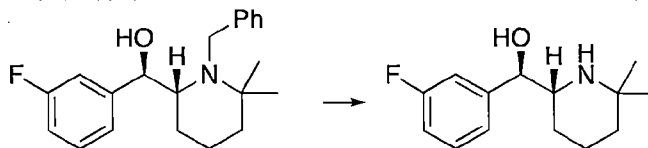
【0204】 (g) (*R*)-((*R*)-1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇及(*S*)-((*R*)-1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇



在 -78°C 下，將藉由在 THF 中微波輻射 20 分鐘 80°C 由 1-溴-3-氟苯及 Mg 製備的 3-氟苯基溴化鎂 (0.9 M THF 溶液, 1.02 mL, 0.92 mmol) 逐滴添加至 CeCl_3 (226 mg, 0.92 mmol) 於 THF (1 mL) 中的懸浮液中。在 -78°C 下 1 小時後，逐滴添加(*R*)-1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-甲醛 (85 mg, 0.37 mmol) 於 THF (2 mL) 中的溶液。歷時 4 小時使溫度到達 rt。添加 NH_4Cl (水溶液，飽和) 且用 CH_2Cl_2 萃取混合物。將合併的萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到(*R*)-((*R*)-1-苯甲基-6,6-二

甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (34 mg, 28%) 及 (*S*)-((*R*)-1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (67 mg, 56%)。

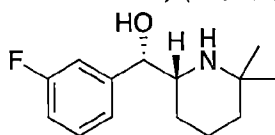
【0205】 (h) (*R*)-((*R*)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇



將 Pd-C (10%, 8.1 mg, 0.008 mmol) 及甲酸銨 (48 mg, 0.76 mmol) 添加至 (*R*)-((*R*)-1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (25 mg, 0.076 mmol) 於 iPrOH (1 mL) 中的混合物中, 且將混合物在 70°C 下攪拌 1 小時。將混合物經矽藻土過濾且濃縮濾液。將殘餘物自 Et₂O/戊烷中結晶, 得到標題化合物 (10 mg, 55%)。

【0206】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 4.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 11.6, 6.7, 2.8 Hz, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.35 (m, 3H), 1.22 (td, J = 13.3, 4.2 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.11 - 1.00 (m, 1H), 1.07 (s, 3H)。

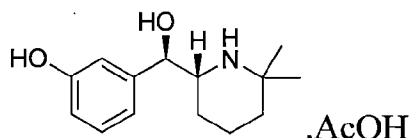
實例 2 : (*S*)-((*R*)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇



【0207】 根據實例 1, 步驟 (h) 中的程序自 (*S*)-((*R*)-1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇, 參見實例 1, 步驟 (g) 分離標題化合物。

【0208】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 11.6, 4.0, 3.0 Hz, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 2H), 1.29 - 1.15 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.11-1.00 (m, 1H)。

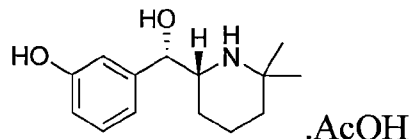
實例 3 : 3-((*R*)-((*R*)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(羥基)甲基)酚乙酸鹽



【0209】 根據實例 1，步驟 (g) 及步驟 (h) 中的程序，由(R)-1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-甲醛及 3-苯甲氧基苯基溴化鎂製備標題化合物，且將其藉由用 2% AcOH/MeCN 至 100% MeCN 的梯度溶離的反相層析純化。

【0210】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 4.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.60 (ddd, $J = 12.4, 3.7, 2.7$ Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

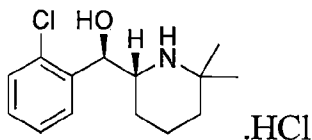
實例 4：3-((S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(羥基)甲基)酚乙酸鹽



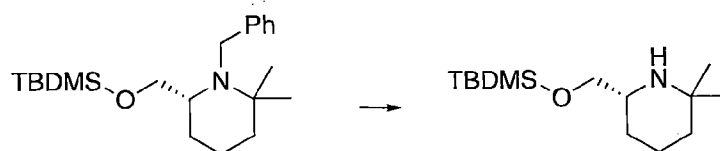
【0211】 根據實例 1，步驟 (g) 及步驟 (h) 中的程序，由(S)-1-苯甲基-6,6-二甲基哌啶-2-甲醛及 3-苯甲氧基苯基溴化鎂製備標題化合物，且將其藉由用 2% AcOH/MeCN 至 100% MeCN 的梯度溶離的反相層析純化。

【0212】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 4.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.60 (ddd, $J = 12.4, 3.7, 2.7$ Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

實例 5：(R)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇鹽酸鹽



【0213】 (a) (R)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶



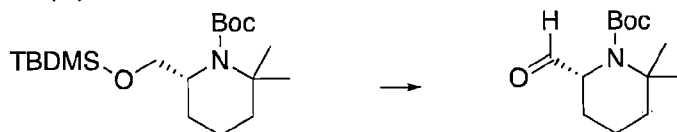
將(*R*)-1-苯甲基-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶 (1 g, 2.9 mmol), 參見實例 1, 步驟 (d); $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20% wt, 2.0 g, 1.4 mmol); 以及新蒸餾的 EtOAc (25 mL) 的混合物在環境溫度及壓力下氫化 1 小時, 且經矽藻土過濾。用 EtOAc 洗滌固體, 且濾液經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮, 得到子標題產物 (0.66 g, 89%), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0214】 (b) (*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶 (0.66 g, 2.6 mmol) 及 Boc_2O (0.67 g, 3.1 mmol) 的混合物在 60°C 下加熱 72 小時, 冷卻且藉由層析純化, 得到子標題產物 (0.77 g, 84%)。

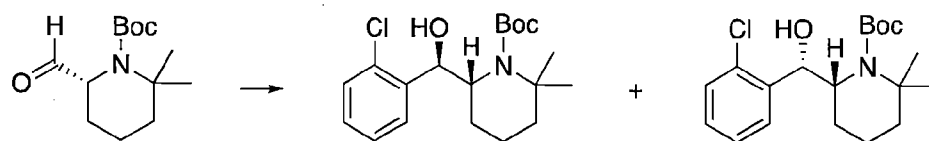
【0215】 (c) (*R*)-6-甲酰基-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯



將(*R*)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.77 g, 2.2 mmol)、 NH_4F (1.6 g, 44 mmol) 以及無水 MeOH (50 mL) 的混合物在 40°C 下攪拌 16 小時, 用水稀釋且用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用水及鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 中, 且經注射器添加於 CH_2Cl_2 (30 mL) 中的戴斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) (0.96 g, 2.3 mmol)。將混合物在 rt 下攪拌 1 小

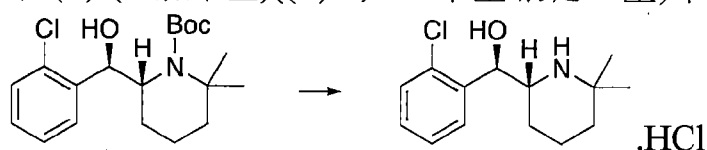
時，且添加 NaOH（水溶液，1 M，30 mL）。將混合物劇烈攪拌 10 分鐘，且分離各層。將水相用 CH_2Cl_2 洗滌且合併的有機相經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題產物（0.24 g，49%）。

【0216】 (d) *(R)*-6-((*R*)-(2-氯苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯及 *(R)*-6-((*S*)-(2-氯苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯



在 -20°C 下，將 2-氯苯基溴化鎂（1 M THF 溶液，0.49 mL，0.49 mmol，由 1-溴-2-氯苯及 $\text{iPrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 錯合物在 0°C 下新製備）逐滴添加至 *(R)*-6-甲醯基-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯（96 mg，0.40 mmol）於 THF（5 mL）中的溶液中。20 分鐘後，添加 NH_4Cl （水溶液，飽和）且用 CH_2Cl_2 萃取混合物。將合併的萃取物用鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ）且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題產物（65 mg，46%）。在層析期間，亦分離出 *(R,S)*-異構體（60 mg，43%）。

【0217】 (e) *(R)*-(2-氯苯基)((*R*)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇鹽酸鹽

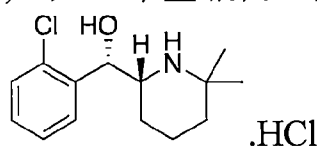


將 *(R)*-6-((*R*)-(2-氯苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯（50 mg，0.14 mmol）、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ （79 mg，0.21 mmol）、NaI（28 mg，0.18 mmol）以及 MeCN（1.5 mL）的混合物在 100°C 下攪拌 1 小時，且冷卻至 rt。添加 EtOAc 及 NaOH（水溶液，1 M），且振盪混合物直至其變為無色。分離各層且將有機相用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於無水 Et_2O （5 mL）中，且逐滴添加 HCl（2 M Et_2O 溶液，78 μL ，0.16 mmol）。

將混合物在 rt 下攪拌 15 分鐘，且收集固體，用 Et₂O 洗滌，接著用 MeCN 洗滌且乾燥，得到標題化合物（30 mg，73%）。

【0218】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 1H, 重疊), 1.43 (s, 3H)。

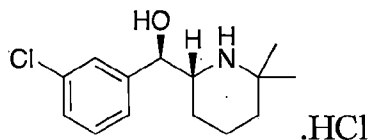
實例 6：(S)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇鹽酸鹽



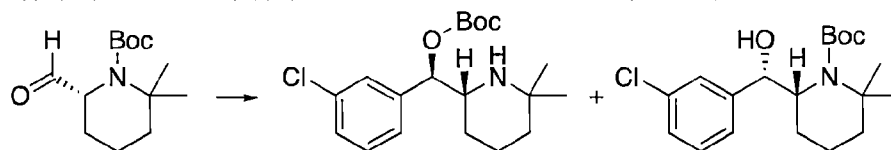
【0219】 根據實例 5，步驟 (e) 中的程序，由實例 5，步驟 (d) 中所分離的(R)-6-((R)-(2-氯苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

【0220】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.63 (dt, *J* = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.55 (m, 5H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 1H)。

實例 7：(R)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇鹽酸鹽



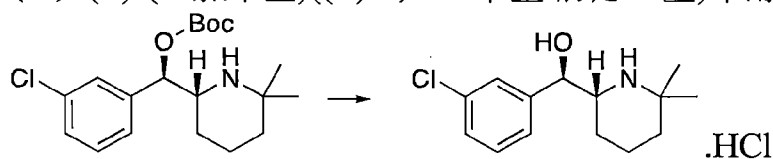
【0221】 (a) (R)-6-((S)-(3-氯苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯及((R)-(3-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲基)碳酸第三丁酯



根據實例 5，步驟 (d)，由(R)-6-甲醯基-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁

酯及 3-氯苯基溴化鎂獲得子標題化合物的混合物，且將其藉由層析分離。

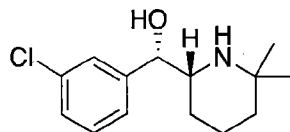
【0222】 (b) *(R)*-(3-氯苯基)(*(R)*-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇鹽酸鹽



根據實例 5，步驟 (e)，由(*(R)*-(3-氯苯基)(*(R)*-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲基)碳酸第三丁酯製備標題化合物。

【0223】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.59 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 6.13 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 1H), 3.40 - 3.23 (m, 1H), 1.97 (td, $J = 13.8, 3.9$ Hz, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 5H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 1H)。

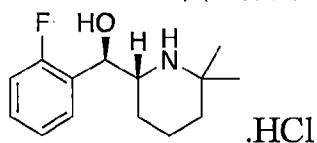
實例 8：*(S)*-(2-氯苯基)(*(R)*-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇鹽酸鹽



【0224】 根據實例 5，步驟 (e)，由(*(R)*-6-((*(S)*-(3-氯苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯，參見實例 7，步驟 (a) 製備標題化合物。

【0225】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.96 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 5.64 (br s, 1H), 5.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 5H)。

實例 9：*(R)*-((*(R)*-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽

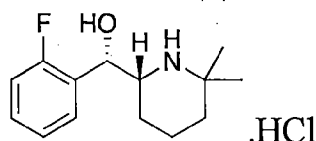


【0226】 根據實例 5，在步驟 (d) 中使用 2-氟苯基溴化鎂製備標題

化合物。

【0227】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.3 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.47 - 7.37 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 2H)。

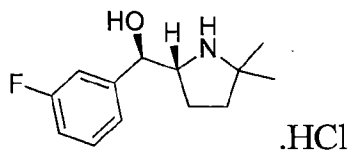
實例 10 : (S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0228】 根據實例 5，在步驟 (d) 中使用 2-氟苯基溴化鎂製備標題化合物。

【0229】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.32 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.47 - 1.44 (m, 1H), 1.43 (s, 3H)。

實例 11 : (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啶-2-基)(3-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽

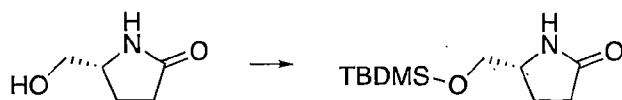


【0230】 (a) (R)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮



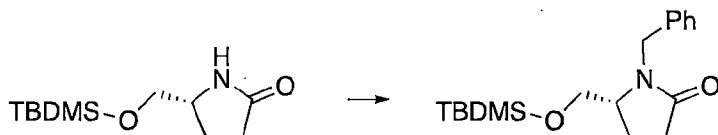
在 0°C 下，將 NaBH_4 (132 mg, 3.49 mmol) 逐份添加至 (R)-5-側氧基吡咯啶-2-羧酸甲酯 (250 mg, 1.75 mmol) 及 MeOH (2 mL) 的混合物中。將混合物在 0°C 下攪拌 90 分鐘且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題化合物 (190 mg, 95%)。

【0231】 (b) (R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮



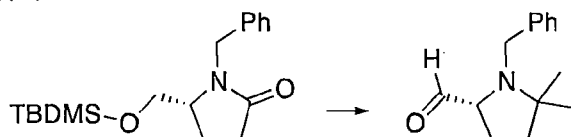
根據實例 1，步驟 (c) 中的程序，但不進行層析純化，製備子標題化合物，且其按原樣用於下一步驟中。

【0232】 (c) (*R*)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啉-2-酮



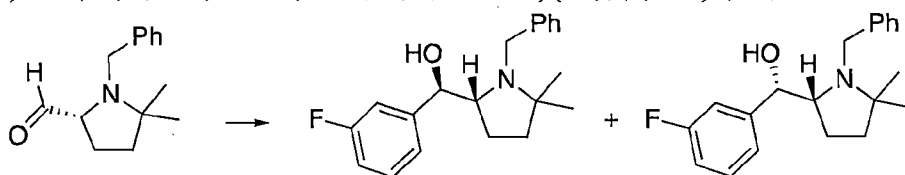
在 0°C 下，將於 THF (18.5 mL) 中的 (*R*)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啉-2-酮 (1.24 g, 5.42 mmol) 逐滴添加至 NaH (於礦物油中的 60% 分散液, 325 mg, 8.13 mmol, 用戊烷洗滌) 及 THF (7 mL) 的混合物中。將混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘，且添加苯甲基溴 (0.97 mL, 8.13 mmol)。移除冰浴且將混合物在 rt 下攪拌 10 分鐘且在回流下攪拌 90 分鐘。用 H₂O 小心地淬滅反應。添加 EtOAc 且用 EtOAc 萃取水相。將合併的有機相用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題化合物 (1.35 g, 78%)。

【0233】 (d) ((*R*)-1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲



根據實例 1，步驟 (d) 至步驟 (f) 中的程序製備子標題化合物。

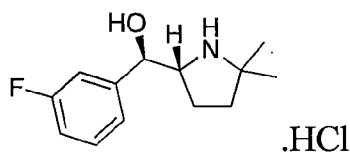
【0234】 (e) (*R*)-((*R*)-1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇及 (*S*)-((*R*)-1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇



根據實例 1 中，步驟 (g) 中的程序製備子標題化合物，且將其藉由層

析分離。

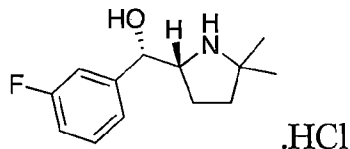
【0235】 (f) *(R)*-((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽



根據實例 1，步驟 (h) 中的程序，接著添加如實例 5，步驟 (e) 中所描述的 HCl 的 Et₂O 溶液，由*(R)*-((*R*)-1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇製備標題化合物。

【0236】 ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 2.05 - 1.81 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。

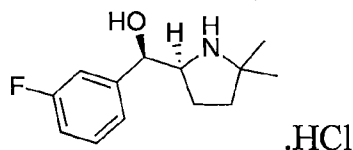
實例 12 : *(S)*-((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽



【0237】 根據實例 1，步驟 (h) 中的程序，接著添加如實例 5，步驟 (e) 中所描述的 HCl 的 Et₂O 溶液，由*(S)*-((*R*)-1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇製備標題化合物。

【0238】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.39 - 2.79 (br s, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例 13 : *(R)*-((*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽

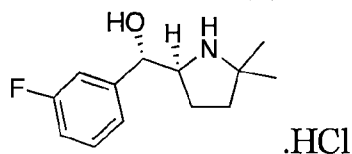


【0239】 根據實例 11，步驟 (e) 及步驟 (f) 中的程序，由*(S)*-1-苯

甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-甲醛（根據實例 11，步驟（a）至步驟（d）中的程序，由(S)-5-側氧基吡咯啉-2-羧酸甲酯製備）及 3-氟溴化鎂製備標題化合物。

【0240】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

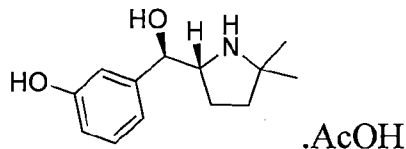
實例 14 : (S)-((S)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0241】 根據實例 11，步驟（e）及步驟（f）中的程序，由(S)-1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-甲醛（根據實例 11，步驟（a）至步驟（d）中的程序，由(S)-5-側氧基吡咯啉-2-羧酸甲酯製備）及 3-氟溴化鎂製備標題化合物。

【0242】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 4.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 2.05 - 1.81 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

實例 15 : (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(羥基) 甲基 酚乙酸鹽

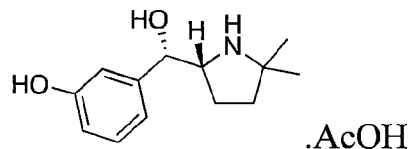


【0243】 根據實例 11，步驟（e）及步驟（f）中的程序，由(R)-1-苯甲基-5-側氧基吡咯啉-2-甲醛（參見實例 11，步驟（d））及 3-苯甲氧基溴化鎂製備標題化合物，且將其藉由用 2% AcOH/MeCN 至 100% MeCN 的梯度溶離的反相層析純化。

【0244】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.07 - 6.99

(m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 4.86 - 4.73 (m, 1H, 重疊), 2.07 - 1.77 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

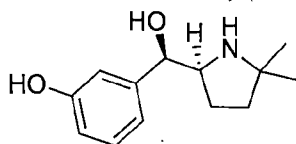
實例 16 : (S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(羥基)甲基酚乙酸鹽



【0245】 根據實例 11，步驟 (e) 及步驟 (f) 中的程序，由(R)-1-苯甲基-5-側氧基吡咯啉-2-甲醛 (參見實例 11，步驟 (d)) 及 3-苯甲氧基溴化鎂製備標題化合物，且將其藉由用 2% AcOH/MeCN 至 100% MeCN 的梯度溶離的反相層析純化。

【0246】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 4.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 5H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

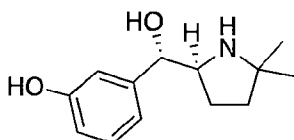
實例 17 : (R)-((S)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(羥基)甲基酚



【0247】 根據實例 11，步驟 (e) 及步驟 (f) 中的程序，由(S)-1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-甲醛 (根據實例 11，步驟 (a) 至步驟 (d) 中的程序，由(S)-5-側氧基吡咯啉-2-羧酸甲酯製備) 及 3-苯甲氧基溴化鎂製備標題化合物。

【0248】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.70 - 1.51 (m, 3H), 1.25 (s, 3H)。

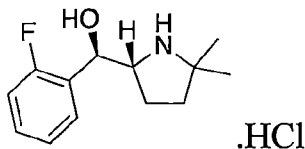
實例 18 : (S)-((S)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(羥基)甲基酚



【0249】 根據實例 11，步驟 (e) 及步驟 (f) 中的程序，由(S)-1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-甲醛（根據實例 11，步驟 (a) 至步驟 (d) 中的程序，由(S)-5-側氧基吡咯啉-2-羧酸甲酯製備）及 3-苯甲氧基溴化鎂製備標題化合物。

【0250】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.17 - 7.09 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 4.77 - 4.40 (br. s, 3H), 4.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 1.86 - 1.52 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

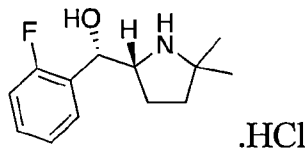
實例 19 : (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(2-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0251】 根據實例 11 中的程序，使用 2-氟苯基溴化鎂製備標題化合物。

【0252】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.59 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.14 (m, 2H), 5.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 2.07 - 1.79 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

實例 20 : (S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(2-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽

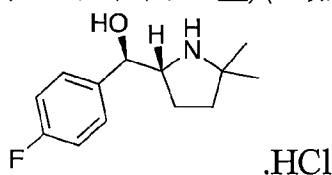


【0253】 根據實例 11 中的程序，使用 2-氟苯基溴化鎂製備標題化合物。

【0254】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 5.33 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.26

- 4.11 (m, 1H), 2.22 - 1.88 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

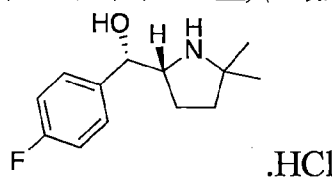
實例 21 : (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(4-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0255】 根據實例 11 中的程序，使用 4-氟苯基溴化鎂製備標題化合物。

【0256】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 4.84 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (q, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 2.13 - 1.74 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

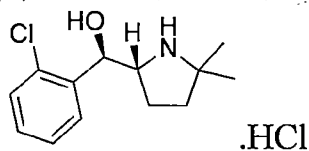
實例 22 : (S)-((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(4-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



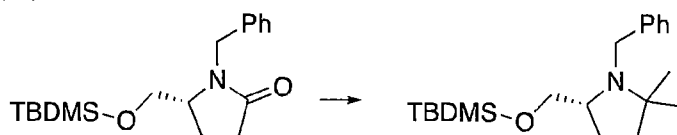
【0257】 根據實例 11 中的程序，使用 4-氟苯基溴化鎂製備標題化合物。

【0258】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.09 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.22 - 1.86 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

實例 23 : (R)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基) 甲醇鹽酸鹽

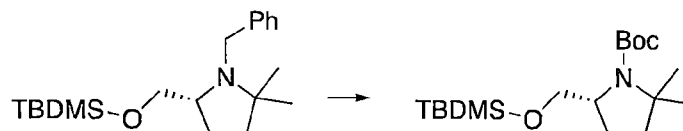


【0259】 (a) (R)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉



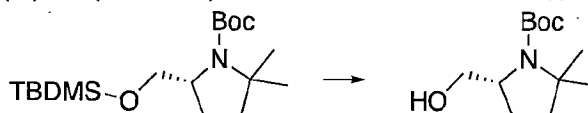
根據實例 1，步驟 (d) 中的程序，由 (*R*)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啉-2-酮) (參見實例 11，步驟 (c)) 製備子標題化合物。

【0260】 (b) (*R*)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



將 (*R*)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉 (0.74 g, 2.22 mmol) 於 EtOAc (24.4 mL) 中的溶液添加至 Pd(OH)₂/碳 (20%, 1.56 g, 1.11 mmol)、Boc₂O (0.58 g, 2.66 mmol) 以及 EtOAc (9.6 mL) 的混合物中。將混合物在環境溫度及壓力下氫化 20 小時，經矽藻土過濾且濃縮。殘餘物純化層析，得到子標題產物 (0.61 g, 81%)。

【0261】 (c) (*R*)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



在 rt 下，將四丁基氟化銨於 THF 中的溶液 (1 M THF 溶液, 3.58 mL, 3.58 mmol) 添加至 (*R*)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (0.61 g, 1.79 mmol) 於 THF (4.5 mL) 中的溶液中。將混合物在 rt 下攪拌 16 小時，用水稀釋且用 EtOAc 萃取。將合併的萃取物用水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題化合物 (0.40 g, 99%)。

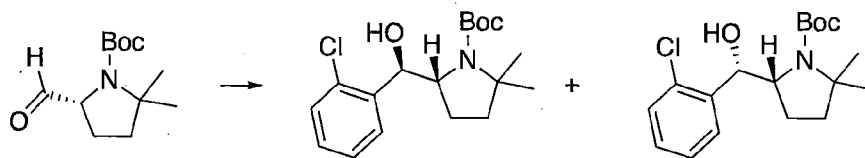
【0262】 (d) (*R*)-5-甲醯基-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



在 -78°C 下，將二甲基亞碲 (0.31 mL, 4.41 mmol) 於 CH₂Cl₂ (1.9 mL)

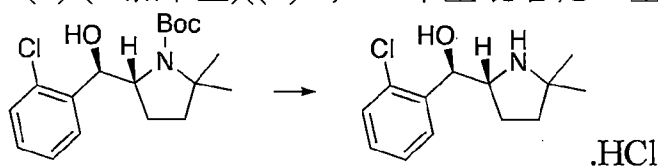
中的溶液添加至乙二醯氯 (0.18 mL, 2.12 mmol) 及 CH_2Cl_2 (1.9 mL) 的攪拌混合物中。30 分鐘 -78°C 後，在 -78°C 下逐滴添加 (*R*)-5-(*R*)-(2-氯苯基)(*羥基*)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (0.40 g, 1.76 mmol) 於 CH_2Cl_2 (3.6 mL) 中的溶液。在 -78°C 下 30 分鐘後，添加三乙胺 (1.23 mL, 8.83 mmol) 且使混合物溫熱至 0°C ，在 0°C 下攪拌 1 小時，使其溫熱至 rt 且在 rt 下攪拌 30 分鐘。添加水且收集有機相。用 CH_2Cl_2 萃取水相，且合併的有機相經 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題產物 (0.35 g, 87%)。

【0263】 (e) (*R*)-5-((*R*)-(2-氯苯基)(*羥基*)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯及 (*R*)-5-((*S*)-(2-氯苯基)(*羥基*)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



根據實例 1，步驟 (g) 中的程序，由 (*R*)-5-甲醯基-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯及 2-氯苯基溴化鎂製備子標題化合物，接著層析分離。

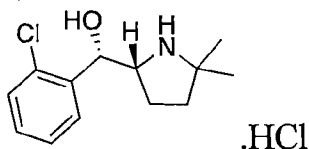
【0264】 (f) (*R*)-(2-氯苯基)((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽



根據實例 5，步驟 (e) 中的程序，由 (*R*)-5-((*R*)-(2-氯苯基)(*羥基*)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

【0265】 ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.69 - 7.36 (m, 4H), 5.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

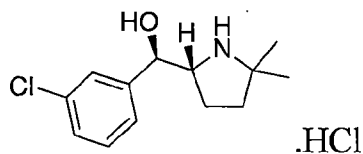
實例 24 : (*S*)-(2-氯苯基)((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽



【0266】 根據實例 5 中的程序，由(*S*)-5-((*R*)-(2-氯苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯，參見實例 23，步驟 (e) 製備標題化合物。

【0267】 ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.67 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 3H), 5.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 2.31 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.70 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。

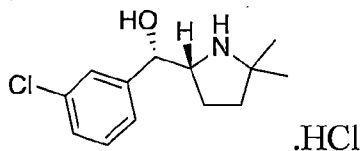
實例 25 : (*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基) 甲醇鹽酸鹽



【0268】 根據實例 23，在步驟 (e) 中使用 3-氯苯基溴化鎂製備標題化合物。

【0269】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.58 - 7.30 (m, 4H), 4.82 (與 D_2O 重疊, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 2.00 - 1.77 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

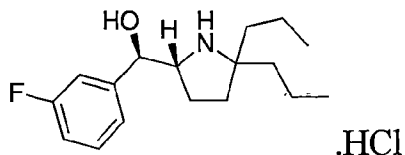
實例 26 : (*S*)-(2-氯苯基)((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基) 甲醇鹽酸鹽



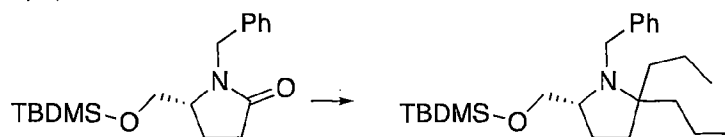
【0270】 根據實例 23，在步驟 (e) 中使用 3-氯苯基溴化鎂製備標題化合物。

【0271】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.49 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 5.04 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 2.17 - 1.86 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。

實例 27 : (*R*)-((*R*)-5,5-二丙基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽

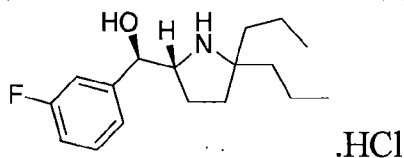


【0272】 (a) (*R*)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二丙基吡咯啉



根據實例 1，步驟 (d) 中的程序，由(*R*)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啉-2-酮（參見實例 11，步驟 (c)）及丙基溴化鎂製備子標題化合物。

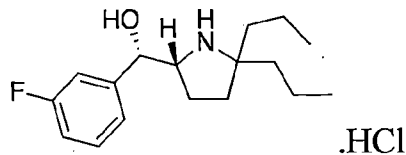
【0273】 (b) (*R*)-((*R*)-5,5-二丙基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基)甲醇鹽酸鹽



根據實例 1，步驟 (e) 至步驟 (h) 中的程序，接著添加如實例 5，步驟 (e) 中所描述的 HCl 的 Et₂O 溶液，由(*R*)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二丙基吡咯啉製備標題化合物。

【0274】 ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 7.55- 7.41 (m, 1H), 7.33 - 7.12 (m, 3H), 4.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 2.08 - 1.61 (m, 8H), 1.53 - 1.25 (m, 4H), 1.07 - 0.85(m, 6H)。

實例 28 : (*S*)-((*R*)-5,5-二丙基吡咯啉-2-基)(3-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽

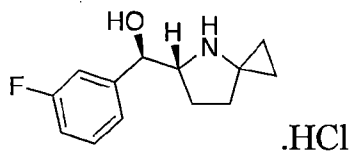


【0275】 根據實例 1，步驟 (e) 至步驟 (h) 中的程序，接著添加如實例 5，步驟 (e) 中所描述的 HCl 的 Et₂O 溶液，由(*R*)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二丙基吡咯啉，參見實例 27，步驟 (a) 製備標題化合物。

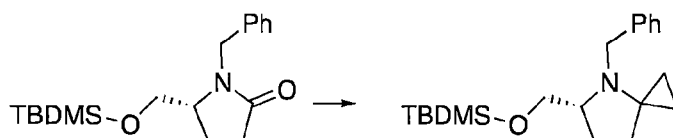
【0276】 ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 7.55- 7.41 (m, 1H), 7.32 - 7.09

(m, 3H), 5.12 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 2.18 - 1.58 (m, 8H), 1.52 - 1.23 (m, 4H), 1.06 - 0.83 (m, 6H)。

實例 29 : (R)-(3-氟苯基)((R)-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基) 甲醇鹽酸鹽

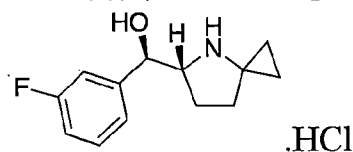


【0277】 (a) (R)-4-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷



將 TiCl_4 (1 M 甲苯溶液, 6.46 mL, 6.46 mmol) 在冰冷卻下逐滴添加至 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (5.76 mL, 19.37 mmol) 中。將混合物在 rt 下攪拌 2 小時且在冰浴中冷卻。逐滴添加 MeLi (1.6 M Et_2O 溶液, 16.1 mL, 25.82 mmol) 且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加((R)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啉-2-酮 (參見實例 11, 步驟 (c)) (2.75 g, 8.61 mmol) THF (27 mL) 溶液, 且攪拌 5 分鐘後, 用注射泵 (0.8 毫升/分鐘) 逐滴添加 EtMgBr (0.9 M THF 溶液, 28.69 mL, 25.82 mmol), 且將混合物在 rt 下攪拌 16 小時。添加水且將混合物劇烈攪拌 2 小時, 且經矽藻土過濾。用 EtOAc 洗滌固體且用 EtOAc 萃取濾液。將合併的有機相用鹽水洗滌, 經 NaSO_4 乾燥, 且濃縮。藉由層析純化殘餘物, 得到子標題化合物 (0.74 g, 26%)。

【0278】 (b) (R)-(3-氟苯基)((R)-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基) 甲醇鹽酸鹽

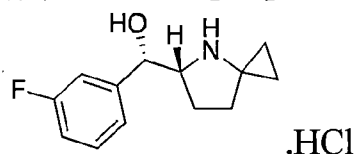


根據實例 1, 步驟 (e) 至步驟 (h) 中的程序, 接著添加如實例 5, 步

驟 (e) 中所描述的 HCl 的 Et₂O 溶液，由(R)-4-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷製備標題化合物。

【0279】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 4.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 2.20 - 1.94 (m, 4H), 1.31 - 1.14 (m, 2H), 0.99 (ddd, *J* = 9.7, 6.1, 5.3 Hz, 1H), 0.89 (ddd, *J* = 10.6, 6.5, 5.3 Hz, 1H)。

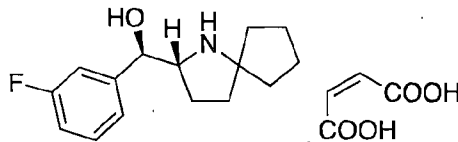
實例 30 : (S)-(3-氟苯基)((R)-4-氮雜螺[2.4]庚-5-基) 甲醇鹽酸鹽



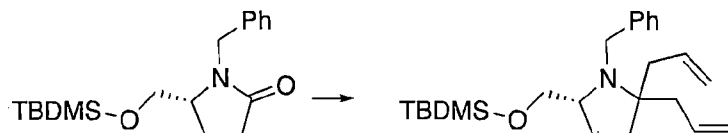
【0280】 根據實例 1，步驟 (e) 至步驟 (h) 中的程序，接著添加如實例 5，步驟 (e) 中所描述的 HCl 的 Et₂O 溶液，由(R)-4-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-氮雜螺[2.4]庚烷 (參見實例 29，步驟 (a)) 製備標題化合物。

【0281】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 9.7, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 1.00 - 0.84 (m, 2H)。

實例 31 : (R)-(3-氟苯基)((R)-1-氮雜螺[4.4]壬-2-基) 甲醇順丁烯二酸鹽

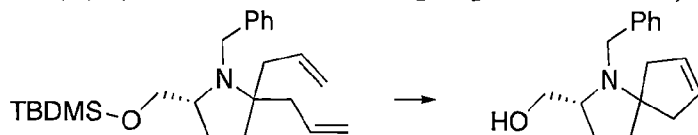


【0282】 (a) (R)-2,2-二烯丙基-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啉



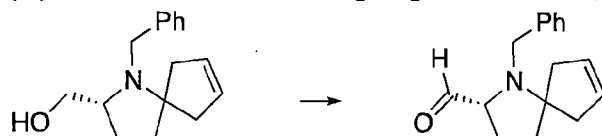
根據實例 1，步驟 (d) 中的程序，由(*R*)-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啉-2-酮（參見實例 11，步驟 (c)）及烯丙基溴化鎂製備子標題化合物。

【0283】 (b) (*R*)-(1-苯甲基-1-氮雜螺[4.4]壬-7-烯-2-基)甲醇



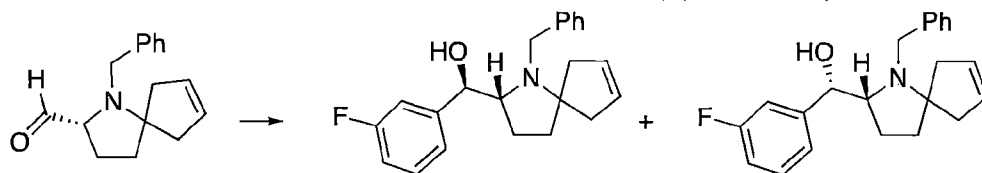
將(*R*)-2,2-二烯丙基-1-苯甲基-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啉 (1.00 g, 2.59 mmol)、Grubbs 第 2 代催化劑 (0.11 g, 0.13 mmol) 以及 CH₂Cl₂ (20 ml) 的混合物在回流下加熱 2 小時。使混合物冷卻，濃縮且藉由層析純化。將物質溶解於 THF (6 mL) 中且添加四丁基氟化銨 (1 M THF 溶液, 3.91 mL, 3.91 mmol)，且將混合物在 rt 下攪拌隔夜。添加水且用 EtOAc 萃取混合物。將合併的萃取物用水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，且濃縮。藉由反相層析純化殘餘物，得到子標題化合物 (0.31 g, 58%)。

【0284】 (c) (*R*)-1-苯甲基-1-氮雜螺[4.4]壬-7-烯-2-甲醛



根據實例 1，步驟 (f) 中的程序製備子標題化合物。

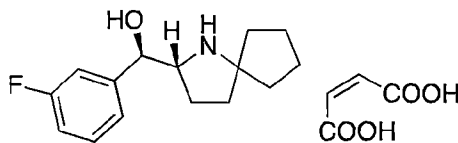
【0285】 (d) (*R*)-((*R*)-1-苯甲基-1-氮雜螺[4.4]壬-7-烯-2-基)(3-氟苯基)甲醇及(*S*)-((*R*)-1-苯甲基-1-氮雜螺[4.4]壬-7-烯-2-基)(3-氟苯基)甲醇



根據實例 1，步驟 (g) 中中的程序由(*R*)-1-苯甲基-1-氮雜螺[4.4]壬-7-烯-2-甲醛及 3-氟苯基溴化鎂製備子標題化合物，接著層析分離。

【0286】 (e) (*R*)-(3-氟苯基)((*R*)-1-氮雜螺[4.4]壬-2-基)甲醇順丁烯二

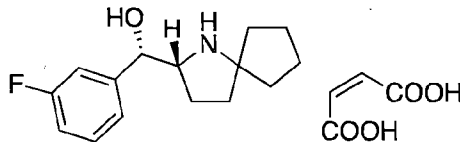
酸鹽



將(R)-((R)-1-苯甲基-1-氮雜螺[4.4]壬-7-烯-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (40 mg, 0.12 mmol)、Pd-C (10%, 25 mg, 0.024 mmol) 以及 *i*PrOH (2 mL) 的混合物在 8 巴及 rt 下氫化 2 小時 30 分鐘，經矽藻土過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 MeCN (3 mL) 中且添加順丁烯二酸 (13 mg, 0.11 mmol)。濃縮混合物，且藉由反相層析純化殘餘物，得到標題化合物 (13 mg, 32%)。

【0287】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47- 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 2.19 - 1.63 (m, 12H)。

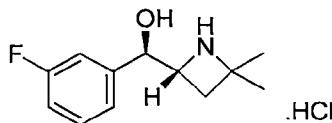
實例 32 : (S)-(3-氟苯基)((R)-1-氮雜螺[4.4]壬-2-基) 甲醇順丁烯二酸鹽



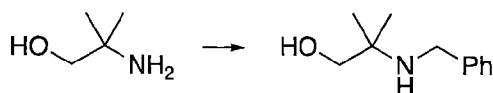
【0288】 根據實例 31，步驟 (e) 中的程序，由(S)-((R)-1-苯甲基-1-氮雜螺[4.4]壬-7-烯-2-基)(3-氟苯基)甲醇 (參見實例 31，步驟 (d)) 製備標題化合物。

【0289】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47- 7.36 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.61 (m, 10H)。

實例 33 : (R)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽

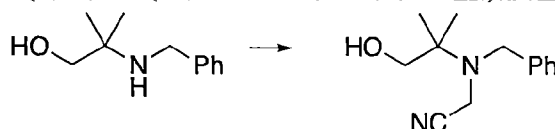


【0290】 (a) 2-(苯甲基胺基)-2-甲基丙-1-醇



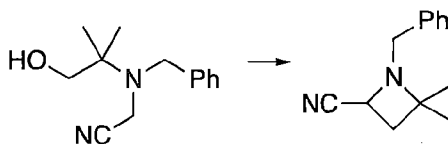
在 rt 下，將苯甲醛（3.4 mL，33.7 mmol）逐滴添加至 2-氨基-2-甲基丙-1-醇（3.0 g，33.7 mmol）、5 Å 分子篩（5 g）以及 CH_2Cl_2 （30 mL）的攪拌混合物中。將混合物在 rt 下攪拌 3 小時，經棉墊過濾且濃縮。添加 MeOH（20 mL），接著添加 NaBH_4 （1.5 g，40.4 mmol），且將混合物在 rt 下攪拌 1 小時。添加 NH_4Cl （水溶液，飽和，10 mL），且將混合物濃縮，用 NaOH（1 M，20 mL）處理且用 EtOAc 萃取。將合併的萃取物乾燥（ Na_2SO_4 ）且濃縮，得到子標題化合物（5.8 g，33.3 mmol，96%），其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0291】 (b) (2-(苯甲基(1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺基)乙腈



在 rt 下，將溴乙腈（5.3 mL，78.1 mmol）及 K_2CO_3 （5.8 g，41.8 mmol）添加至 2-(苯甲基胺基)-2-甲基丙-1-醇（5.0 g，27.9 mmol）於 MeCN（40 mL）中的溶液中。將混合物在密封小瓶中在 100°C 下加熱 16 小時，且濃縮。將殘餘物用 H_2O 處理且用 Et_2O 萃取。將合併的萃取物乾燥（ Na_2SO_4 ），濃縮，且藉由層析純化殘餘物，得到子標題化合物（5.0 g，22.8 mmol，82%）。

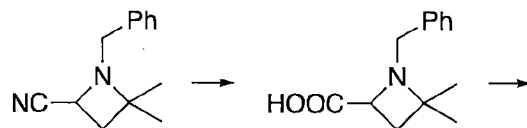
【0292】 (c) 1-苯甲基-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-甲腈



在 -20°C 下，將氯磷酸二乙酯（2.1 mL，14.4 mmol）逐滴添加至 2-(苯甲基(1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺基)乙腈（3.0 g，13.7 mmol）於 THF（30 mL）中的溶液中。逐滴添加雙(三甲基矽基)胺基鉀（1 M THF 溶液，28.9 mL，28.9 mmol），保持溫度低於 -15°C ，且將混合物在 -20°C 下攪拌 1 小時。添加

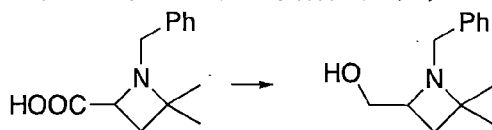
H₂O 且用 EtOAc 萃取混合物。將合併的萃取物乾燥 (Na₂SO₄)，濃縮，且藉由層析純化殘餘物，得到子標題化合物 (2.1 g, 10.5 mmol, 76%)。

【0293】 (d) 1-苯甲基-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-羧酸



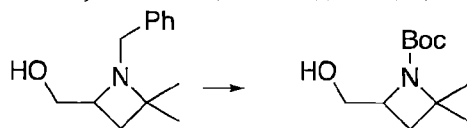
在 rt 下，向 1-苯甲基-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-甲腈 (2.0 g, 9.1 mmol) 於 EtOH (10 mL) 中的溶液中添加 H₂O (5 mL)，接著添加 NaOH (0.8 g, 20 mmol)。將混合物在密封小瓶中在 80°C 下加熱 24 小時，且使其冷卻。將 pH 用 HCl (水溶液, 1 M) 調節至 7，且濃縮混合物。用 CH₂Cl₂ 萃取殘餘物。過濾且濃縮，得到子標題化合物 (2.1 g, 9.6 mmol, 96%)，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

【0294】 (e) (1-苯甲基-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇



在 0°C 下，將 LiAlH₄ (2.4 M THF 溶液, 7.6 mL, 18.2 mmol) 逐滴添加至 1-苯甲基-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-羧酸 (2.1 g, 9.6 mmol) 及 THF (40 mL) 的混合物中。將混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘，移除冷卻浴且繼續攪拌 15 分鐘。藉由添加 NH₄Cl (水溶液, 飽和, 10 mL) 小心地淬滅混合物，且將其用 CH₂Cl₂ 萃取。將合併的萃取物乾燥 (Na₂SO₄) 且濃縮，得到子標題化合物 (1.4 g, 6.8 mmol, 75%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

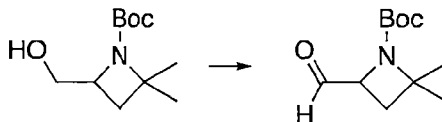
【0295】 (f) 4-(羥甲基)-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯



將 (1-苯甲基-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇 (1.4 g, 6.8 mmol)、Boc₂O (2.4 mL, 10.2 mmol)、Pd-C (10%, 0.72 g, 0.7 mmol) 以及 EtOH (15 mL)

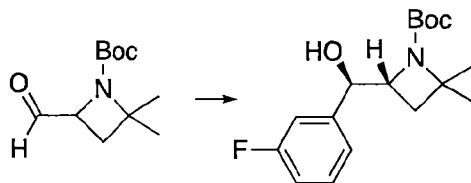
的混合物在常壓及常溫下氫化 16 小時，且經矽藻土過濾。將固體用 EtOH 洗滌，且將合併的液體濃縮且藉由層析純化，得到子標題化合物（1.1 g，5.1 mmol，75%）。

【0296】 (g) 4-甲醯基-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯



在 rt 下，將戴斯-馬丁高碘烷（1.18 g，2.79 mmol）於 CH_2Cl_2 （10 mL）中的懸浮液經注射器緩慢添加至 4-(羥甲基)-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯（500 mg，2.34 mmol）於 CH_2Cl_2 （20 mL）中的溶液中。將混合物在 rt 下攪拌 1 小時且用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ （水溶液，10%）及 NaHCO_3 （水溶液，飽和）淬滅，攪拌 10 分鐘且用 CH_2Cl_2 萃取。將合併的萃取物用 NaHCO_3 （水溶液，飽和）洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ）且濃縮，得到子標題化合物（495 mg，2.32 mmol，99%），其不經進一步純化即用於下一步驟中。

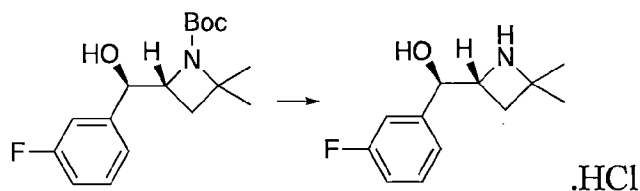
【0297】 (h) (R)-4-((R)-(3-氟苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯



在 -20°C 下，將由 1-溴-2-氟苯及 $\text{iPrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ （1 M THF 溶液，3.17 mL，3.17 mmol）新製備的 3-氟苯基溴化鎂逐滴添加至 4-甲醯基-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯（450 mg，2.11 mmol）於 THF（12 mL）中的溶液中。將混合物在 -20°C 下攪拌 30 分鐘，且隨後在 rt 下攪拌 1 小時。添加 NH_4Cl （水溶液，飽和，20 mL），且用 Et_2O 萃取混合物。將合併的萃取物乾燥（ Na_2SO_4 ）且濃縮，且殘餘物純化層析，得到立體異構體的混合物，其藉由製備型對掌性層析分離，得到子標題化合物（100 mg，0.32 mmol，15%）。

連同(*S,S*)-異構體 (102 mg, 0.33 mmol, 16%)、(*S,R*)-異構體 (49 mg, 0.16 mmol, 8%) 以及(*R,S*)-異構體 (49 mg, 0.16 mmol, 8%)。

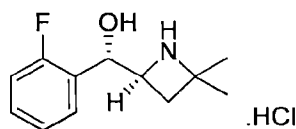
【0298】 (i)(*R*)-((*R*)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇二鹽酸鹽



在 rt 下，向(*R*)-4-((*R*)-(3-氟苯基)(經基)甲基)-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 (80 mg, 0.26 mmol) 於 EtOH (2 mL) 中的溶液中添加 H₂O (1 mL)，接著添加 NaOH (414 mg, 10.3 mmol)。將混合物在密封小瓶在中在 130°C 下加熱 48 小時，冷卻至 rt 且濃縮。用 EtOAc 萃取殘餘物。將萃取物濃縮且藉由層析純化。將產物溶解於 Et₂O (3 mL) 中。在 rt 下逐滴添加 HCl (2 M Et₂O 溶液, 0.11 mL, 0.22 mmol)，且將混合物在 rt 下攪拌 15 分鐘且過濾，得到標題化合物 (42 mg, 0.20 mmol, 66%)。

【0299】 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 4.93 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.50 (td, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 11.9, 8.9 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 11.9, 8.9 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

實例 34 : (*S*)-((*S*)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽

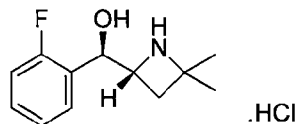


【0300】 根據實例 33，步驟 (i) 中的程序，由(*S*)-4-((*S*)-(2-氟苯基)(經基)甲基)-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯，參見實例 33，步驟 (h) 製備標題化合物。

【0301】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.43 - 7.35

(m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (ddd, $J = 10.8, 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.51 (tdd, $J = 8.9, 4.6, 0.7$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

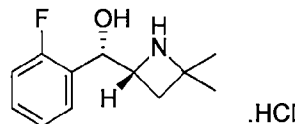
實例 35 : (R)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0302】 根據實例 33，步驟 (h) 及步驟 (i) 中的程序，由 2-氟苯基溴化鎂及 4-甲醯基-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

【0303】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (ddd, $J = 10.8, 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.51 (tdd, $J = 8.9, 4.6, 0.7$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

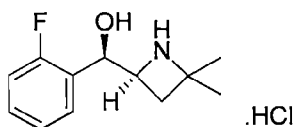
實例 36 : (S)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0304】 根據實例 33，步驟 (i) 中的程序，由 (S)-4-((R)-(2-氟苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯，參見實例 33，步驟 (h) 製備標題化合物。

【0305】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.35 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 與 CD_3OD 重疊, 1H), 4.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 13.6, 6.1$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。

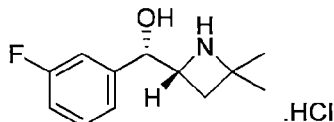
實例 37 : (R)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0306】 根據實例 33，步驟 (i) 中的程序，由(R)-4-((S)-(2-氟苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯，參見實例 33，步驟 (h) 製備標題化合物。

【0307】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.35 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 與 CD_3OD 重疊, 1H), 4.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 13.6, 6.1$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。

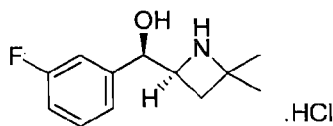
實例 38 : (S)-((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(2-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0308】 根據實例 33，步驟 (h) 及步驟 (i) 中的程序，由 3-氟苯基溴化鎂及 4-甲醯基-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

【0309】 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 4.78 (td, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 13.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。

【0310】 實例 39 : (R)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽

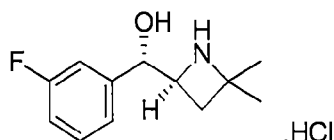


【0311】 根據實例 33，步驟 (h) 及步驟 (i) 中的程序，由 3-氟苯基溴化鎂及 4-甲醯基-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

物。

【0312】 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 4.77 (td, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 13.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。

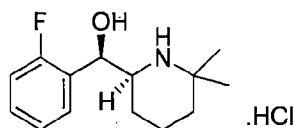
實例 40 : (S)-((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



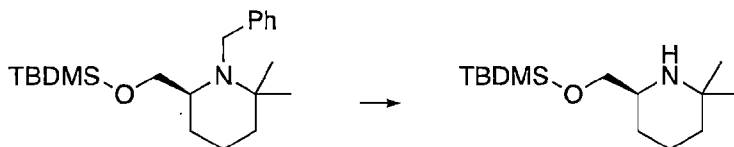
【0313】 根據實例 33，步驟 (h) 及步驟 (i) 中的程序，由 3-氟苯基溴化鎂及 4-甲醯基-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

【0314】 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.12 - 6.99 (m, 1H), 4.93 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.50 (td, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 11.9, 9.0$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

實例 41 : (R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



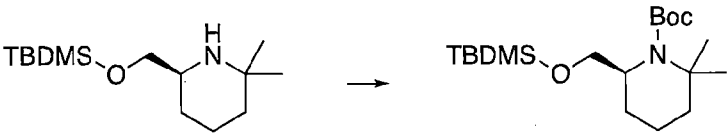
【0315】 (a) (S)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶



將根據實例 1，步驟 (a) 至步驟 (d)，由 (S)-2-胺基己二酸製備的 (S)-1-苯甲基-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶 (1.64 g, 4.72

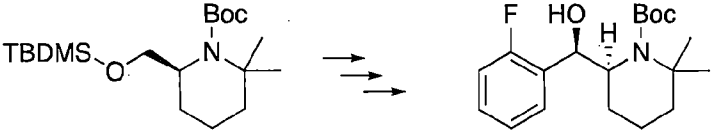
mmol)、Pd(OH)₂/碳 (20%, 3.31 g, 2.36 mmol) 以及 EtOAc (30 mL) 的混合物在常壓及常溫下氫化 1 小時，且經矽藻土過濾。用 EtOAc 洗滌固體，且將合併的液體乾燥 (Na₂SO₄) 且濃縮，得到子標題化合物 (1.07 g, 4.16 mmol, 88%)，其不經進一步純化即用於以下步驟中。

【0316】 (b) (S)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯



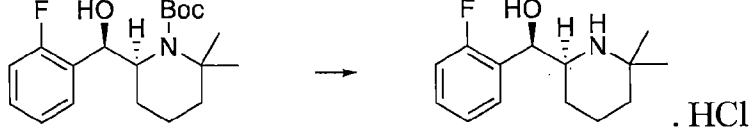
將(S)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶 (1.07 g, 4.16 mmol) 及 Boc₂O (1.09 g, 4.99 mmol) 的混合物在 60°C 下加熱 120 小時。將混合物溶解於 EtOH 中，且添加咪唑 (0.51 g, 7.48 mmol)。將混合物在 rt 下攪拌 15 分鐘，濃縮且溶解於 CHCl₃ 中。將混合物用冰冷 HCl (水溶液, 1 M)、鹽水洗滌且乾燥 (Na₂SO₄)，且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題化合物 (1.06 g, 2.95 mmol, 71%)。

【0317】 (c) (S)-6-((R)-(2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯



根據實例 5，步驟 (c) 及步驟 (d)，由(S)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯及 2-氟苯基溴化鎂製備子標題化合物。

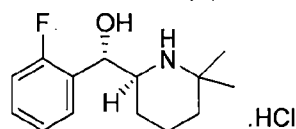
【0318】 (d) (R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽



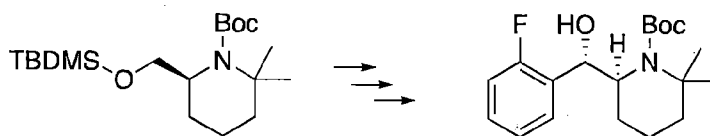
根據實例 5，步驟 (e)，由(S)-6-((R)-(2 氟苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

【0319】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.25 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 10.7, 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H)。

實例 42 : (S)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽

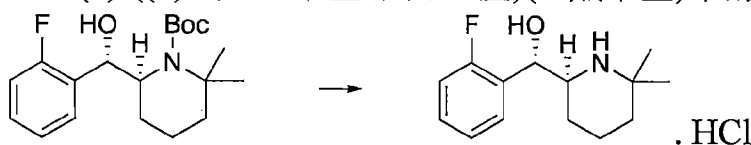


【0320】 (a) (S)-6-((S)-(2 氟苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯



根據實例 5，步驟 (c) 及步驟 (d)，由(S)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯及 2-氟苯基溴化鎂製備子標題化合物。

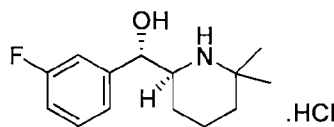
【0321】 (b) (S)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇鹽酸鹽



根據實例 5，步驟 (e)，由(S)-6-((R)-(2 氟苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

【0322】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (td, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.27 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 10.6, 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.45 - 1.27 (m, 5H)。

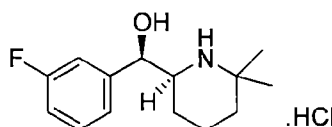
實例 43 : (S)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0323】 根據實例 5，步驟 (c)、步驟 (d) 以及步驟 (e)，在適當步驟中使用 3-氟苯基溴化鎂，由(S)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

【0324】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 1.83 - 1.53 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.44 - 1.20 (m, 5H)。

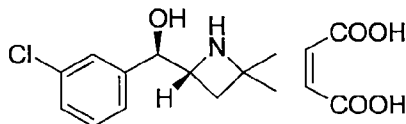
實例 44 : (R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基) 甲醇鹽酸鹽



【0325】 根據實例 41，在適當步驟中使用 3-氟苯基溴化鎂製備標題化合物。

【0326】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.46 - 1.36 (m, 4H)。

實例 45 : (R)-(3-氯苯基)((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基) 甲醇順丁烯二酸鹽

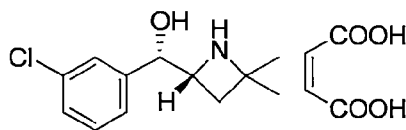


【0327】 根據實例 35，步驟 (h) 中的程序，由 5-甲鹽基-2,2-二甲基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯及 3-氯苯基溴化鎂製備(R)-4-((R)-(3-氯苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯，連同其(S,S)異構體、(R,S)異構體以及(S,R)異構體。將(R,R)異構體 (78 mg, 0.24 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2

(1 mL) 中，且在 rt 下添加二甲基吡啶 (0.17 mL, 1.44 mmol) 及三氟甲磺酸三甲基矽烷基酯 (0.22 mL, 1.20 mmol)。將混合物在 rt 下攪拌 20 小時，且添加 NaHCO₃ (水溶液，飽和)。用 CH₂Cl₂ 萃取混合物，且將合併的萃取物乾燥 (Na₂SO₄) 且濃縮。將殘餘物溶解於 iPrOH (1 mL) 中。添加順丁烯二酸 (26.4 mg, 0.23 mmol)，且將混合物在 60°C 下攪拌隔夜且使其冷卻。收集沈澱物，得到標題化合物 (60 mg, 0.18 mmol, 73%)。

【0328】 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 6.25 (s, 2H), 4.89 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.48 (td, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 11.9, 8.9 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 11.8, 8.9 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

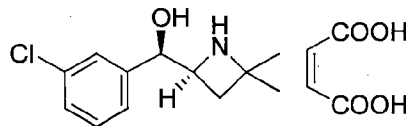
實例 46 : (S)-(3-氯苯基)((R)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基) 甲醇順丁烯二酸鹽



【0329】 根據實例 45 中的程序，由(S)-4-((R)-(3-氯苯基)(經基)甲基)-2,2-二甲基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

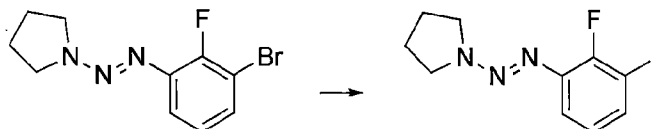
【0330】 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 6.26 (s, 2H), 4.98 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.54 (td, *J* = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 11.8, 9.0 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

實例 47 : (R)-(3-氯苯基)((S)-4,4-二甲基氮雜環丁烷-2-基) 甲醇順丁烯二酸鹽



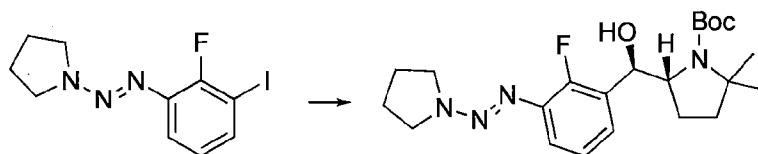
中的冰冷溶液，且將冰冷卻的混合物攪拌 15 分鐘。快速添加吡咯啉（2.19 mL，26.3 mmol）於 KOH（水溶液，2 M，16 mL）中的冰冷溶液，且將冰冷卻的混合物攪拌 40 分鐘。將固體收集、乾燥且自 EtOH 再結晶，得到子標題化合物（1.20 g，4.36 mmol，83%）。

【0336】 (b) (*E*)-1-((2-氟-3-碘苯基)二氮烯基)吡咯啉



將(*E*)-1-((3-溴-2-氟苯基)二氮烯基)吡咯啉（1.20 g，4.36 mmol）、CuI（125 mg，0.65 mmol）、NaI（1.31 g，8.72 mmol）、*N,N'*-二甲基伸乙基二胺（94 μ L，0.87 mmol）以及二噁烷（4 mL）的混合物在 140°C 下攪拌 3 小時。添加 CuI（60 mg，0.32 mmol）、NaI（0.60 g，4.0 mmol）、*N,N'*-二甲基伸乙基二胺（50 μ L，0.46 mmol）以及二噁烷（4 mL），且將混合物在 140°C 下攪拌 1 小時，使其冷卻，用 CH₂Cl₂ 稀釋且用 H₂O 洗滌。用 CH₂Cl₂ 萃取水相，且將合併的有機相用鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄）且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題化合物（1.07 g，3.43 mmol，77%）。

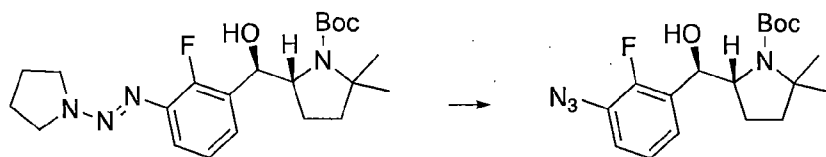
【0337】 (c) (*R*)-5-((*R*)-(2-氟-3-((*E*)-吡咯啉-1-基二氮烯基)苯基)(經基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



將 iPrMgCl（2 M THF 溶液，0.59 mL，1.19 mmol）添加至(*E*)-1-((2-氟-3-碘苯基)二氮烯基)吡咯啉（380 mg，1.19 mmol）的混合物中，且將混合物在 -60°C 下攪拌 2.5 小時。在 -60°C 下逐滴添加(*R*)-5-甲醯基-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯，參見實例 23，步驟（d），（180 mg，0.79 mmol）於 THF（5.4 mL）中的溶液。使混合物到達 rt，在 rt 下攪拌 1 小時，用 NH₄Cl（水

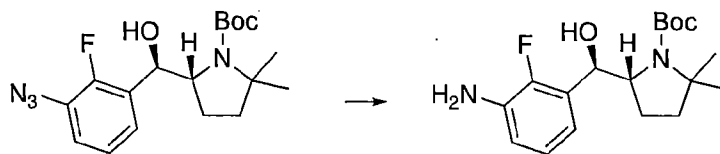
溶液，飽和，5 mL）淬滅，且用 H₂O 及 EtOAc 稀釋。分離各相且用 EtOAc 萃取水相。將合併的有機相用鹽水洗滌且乾燥（Na₂SO₄），且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到子標題化合物（70 mg，0.17 mmol，21%）連同對應的 (*R,S*)異構體（218 mg，0.52 mmol，66%）。

【0338】 (d)(*R*)-5-((*R*)-(3-疊氮基-2-氟苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



向(*R*)-5-((*R*)-(2-氟-3-((*E*)-吡咯啶-1-基二氮烯基)苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯（65 mg，0.15 mmol）於 CH₂Cl₂（2.4 mL）中的冰冷卻的溶液中添加疊氮化三甲基矽烷（0.10 mL，0.77 mmol），接著添加三氟乙酸（0.12 mL，1.54 mmol）。移除冰浴且將混合物在 rt 下攪拌 1 小時，用 NaHCO₃（水溶液，飽和，3 mL）淬滅且在 rt 下攪拌 10 分鐘。分離各相且用 CH₂Cl₂ 萃取水相。將合併的有機相乾燥（MgSO₄）且濃縮，得到子標題化合物（44 mg，0.12 mmol，78%），其不經進一步純化即用於以下步驟中。

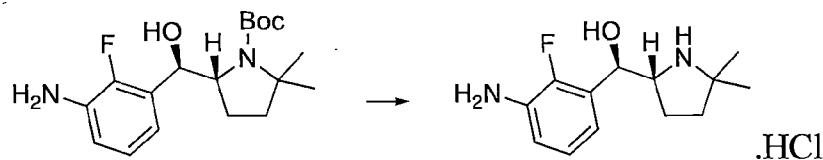
【0339】 (e)(*R*)-5-((*R*)-(3-胺基-2-氟苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



在 rt 下，將 SmI₂（43 mM THF 溶液，8.4 mL，0.36 mmol）逐滴添加至 (*R*)-5-((*R*)-(3-疊氮基-2-氟苯基)(羥基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯（44 mg，0.12 mmol）於 THF（1.2 mL）中的溶液中。將混合物在 rt 下攪拌 30 分鐘。添加 H₂O，接著添加 Na₂CO₃（水溶液，飽和）。分離各層且

用 EtOAc 萃取水相。將合併的有機相用鹽水洗滌且乾燥 (Na_2SO_4)，且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到標題化合物 (35 mg, 0.10 mmol, 86%)。

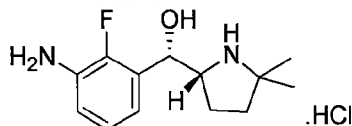
【0340】 (f) (*R*)-(3-胺基-2-氟苯基)((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽



將三氟乙酸 (0.11 mL, 81 μmol) 添加至(*R*)-5-((*R*)-(3-胺基-2-氟苯基)(經基)甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (25 mg, 74 μmol) 於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的冰冷卻的溶液中。移除冰浴且將混合物在 rt 下攪拌 2 小時。添加另一部分三氟乙酸 (0.05 mL, 40 μmol)，且將混合物在 rt 下攪拌 18 小時且濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中，且將混合物用 NaOH (1 M, 1 mL) 及鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 且濃縮。將殘餘物溶解於 Et_2O (2.5 mL) 中，且添加 HCl (2 M Et_2O 溶液, 41 μL , 81 μmol)。將固體收集且乾燥，得到標題化合物 (15 mg, 55 μmol , 74%)。

【0341】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.25 - 7.12 (m, 3H), 5.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 2.08 - 1.77 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

實例 50 : (*S*)-(3-胺基-2-氟苯基)((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇鹽酸鹽

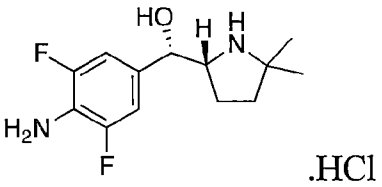


【0342】 根據實例 49，步驟 (d) 至步驟 (f) 中所描述的程序，由 (*R*)-5-((*S*)-(2-氟-3-((*E*)-吡咯啉-1-基二氮烯基)苯基)(經基甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (參見實例 49，步驟 (c)) 製備標題化合物。

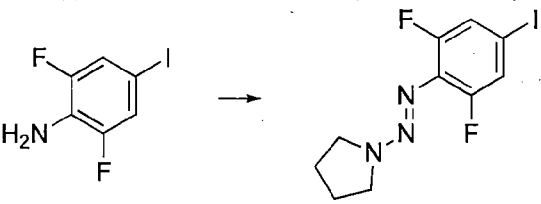
【0343】 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.18 - 7.10 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 5.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 2.07 -

1.89 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

實例 51：*(S)*-(4-胺基-3,5-二氟苯基)-*(R)*-5,5-二甲基吡咯啉-2-基 甲醇鹽
酸鹽

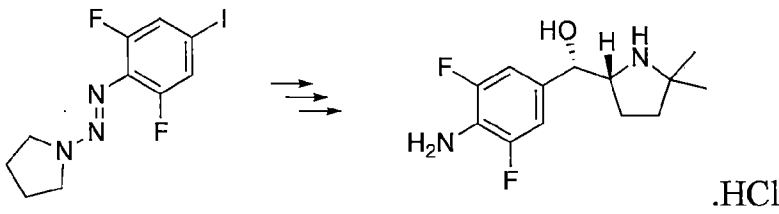


【0344】 (a) *(E)*-1-((2,6-二氟-4-碘苯基)二氮烯基)吡咯啉



根據實例 49，步驟 (a) 中的程序，由 2,6-二氟-4-碘苯胺製備子標題化合物。

【0345】 (b) *(R)*-(4-胺基-3,5-二氟苯基)-*(R)*-5,5-二甲基吡咯啉-2-基
甲醇鹽酸鹽



根據實例 49，步驟 (c) 至步驟 (f) 中的程序製備標題化合物。

【0346】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.04 - 6.86 (m, 2H), 4.97 - 4.78 (1H, 與 H₂O 重疊), 3.91 (ddd, *J* = 8.8, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.74 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

生物實例

【0347】 使 L6-肌母細胞在含 4,5 g/l 葡萄糖，補充有 10%胎牛血清、2 mM L-麩醯胺酸、50 U/ml 青黴素、50 mg/ml 鏈黴素以及 10 mM HEPES 的達爾伯克改良伊格爾培養基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium；

DMEM) 中生長。將細胞以 1×10^5 個細胞/毫升接種於 24 孔培養盤中。到達 90% 融合後，使細胞在含 2% FBS 的培養基中生長 7 天，之後細胞分化成肌管。

生物實例 1：葡萄糖攝入

【0348】 使分化的 L6-肌管在含 0,5% 無脂肪酸 BSA 的培養基中無血清 (serum-starved) 隔夜，且用促效劑、最終濃度 1×10^{-5} 刺激。1 小時 40 分鐘後，用溫熱、無葡萄糖培養基或 PBS 洗滌細胞，且將促效劑的另一部分添加至無葡萄糖培養基中。20 分鐘後，使細胞再暴露於 $50 \text{ nM } ^3\text{H-2-去氧-葡萄糖}$ 10 分鐘，隨後在冰冷無葡萄糖培養基或 PBS 中洗滌，且在 60°C 下在 $0,2 \text{ M NaOH}$ 中溶解 1 小時。將細胞溶解產物與閃爍緩衝液 (scintillation buffer) (Emulsifier Safe, 珀金埃爾默 (Perkin Elmer)) 混合，且在 β -計數器 (Tri- Carb 2800TR, 珀金埃爾默) 中偵測放射活性。將各化合物的活性與異丙基腎上腺素的活性進行比較。若化合物顯示異丙基腎上腺素活性的大於 75% 的活性，則活性以+++標示，若活性在 75% 與 50% 之間，則其以++標示；若活性在 50% 與 25% 之間，則其以+標示；若活性則小於 25%，則其以-標示。

生物實例 2：細胞內 cAMP 水準的量測

【0349】 使分化細胞無血清隔夜，且在刺激緩衝液 (補充有 1% BSA、5 mM HEPES 以及 1 mM IBMX 的 HBSS, pH 7,4) 中用促效劑、最終濃度 1×10^{-5} 刺激 15 分鐘。隨後抽吸培養基，且為了結束反應，將 $100 \mu\text{L}$ 95% EtOH 添加至 24 孔培養盤的各孔中，且將細胞在 -20°C 下保持隔夜。使 EtOH 蒸發，且將 $500 \mu\text{L}$ 溶解緩衝液 (1% BSA、5 mM HEPES 以及 0,3% 吐溫 (Tween) -20, pH 7,4) 添加至各孔中，隨後置於 -80°C 下 30 分鐘，且隨後在 -20°C 下保持。使用 α 篩選 cAMP 套組 (alpha screen cAMP kit)

(6760635D，來自珀金埃爾默) 偵測細胞內 cAMP 水準。將各化合物的活性與異丙基腎上腺素的活性進行比較。若化合物顯示異丙基腎上腺素活性的大於 75%的活性，則活性以+++標示，若活性在 75%與 50%之間，則其以++標示；若活性在 50%與 25%之間，則其以+標示；若活性則小於 25%，則其以-標示。

【0350】 使用生物實例 1 及生物實例 2 中所描述的分析，獲得表 1 及表 2 中所示的結果 (na =未獲得)。

化合物實例編號	生物實例 1	生物實例 2
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	+	-
31	++	+
32	-	-

表 1

化合物實例編號	生物實例 1	生物實例 2
33	+++	++
34	+	-
35	+++	+
36	+	-
37	-	-
38	-	-
39	-	-
40	+	-
41	+++	+
42	+	-
43	+	-
44	++	-
45	+++	-
46	-	-
47	++	-
48	+	-
49	+++	-
50	+	-
51	+++	na

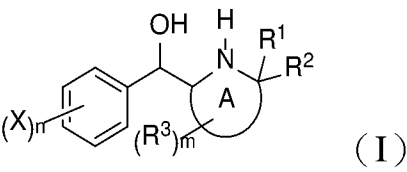
表 2

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

環 A 表示 4 員至 8 員雜環烷基，其中該雜環烷基包含 1 至 4 個雜原子，該雜原子係選自於 O、S 和 N；

各 R¹及 R²獨立地表示視情況經一或多個鹵基取代的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或 C₂₋₆炔基；

或替代地，R¹及 R²可鍵聯在一起以一起形成 3 員至 6 員環，所述環視情況經一或多個獨立地由以下中選出的基團取代：鹵基及視情況經一或多個鹵基取代的 C₁₋₆烷基；

各 R³獨立地表示鹵基或視情況經一或多個鹵基取代的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或 C₂₋₆炔基；

各 X 獨立地表示鹵基、R^a、-CN、-N₃、-N(R^b)R^c、-NO₂、-ONO₂、-OR^d、-S(O)_pR^e或-S(O)_qN(R^f)R^g；

R^a表示視情況經一或多個獨立地由 G¹中選出的基團取代的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或 C₂₋₆炔基；

各 R^b、R^c、R^d、R^e、R^f以及 R^g獨立地表示 H 或視情況經一或多個獨立地由 G²中選出的基團取代的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或 C₂₋₆炔基；

或替代地，R^b及 R^c及/或 R^f及 R^g中的任一者可鍵聯在一起以與其所連接的氮原子一起形成 4 員至 6 員環，所述環視情況含有另一

選自於 O、S、和 N 的雜原子且所述環視情況經一或多個獨立地由以下中選出的基團取代：鹵基、視情況經一或多個鹵基取代的 C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或 C₂₋₃炔基以及=O；

G¹ 及 G² 表示鹵基、-CN、-N(R^{al})R^{bl}、-OR^{cl}、-S(O)_pR^{dl}、-S(O)_qN(R^{el})R^{fl}或=O；

各 R^{al}、R^{bl}、R^{cl}、R^{dl}、R^{el}以及 R^{fl}獨立地表示 H 或視情況經一或多個鹵基取代的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或 C₂₋₆炔基；

或替代地，R^{al}及 R^{bl}及/或 R^{el}及 R^{fl}中的任一者可鍵聯在一起以與其所連接的氮原子一起形成 4 員至 6 員環，所述環視情況含有另一雜原子且所述環視情況經一或多個獨立地由以下中選出的基團取代：鹵基、視情況經一或多個鹵基取代的 C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或 C₂₋₃炔基以及=O；

n 表示 0 至 5；

各 p 獨立地表示 0、1 或 2；

各 q 獨立地表示 1 或 2；

m 視需要表示 0 至 11，

前述烷基、烯基、炔基為直鏈，或在碳原子數足夠時為分支鏈及/或環鏈及/或部分環鏈，其限制條件為所述式 I 化合物不為由下列化合物所構成的清單中選出的化合物：

(S)-((S)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(4-(甲硫基)苯基)甲醇；

(3,4-二氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；

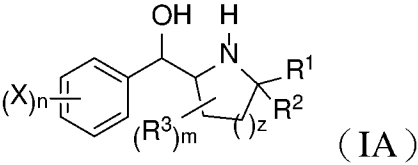
(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(對甲苯基)甲醇；

(4-氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；

3-((5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(經基)甲基)苯甲腈；
(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(間甲苯基)甲醇；
(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲醇；
(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(苯基)甲醇；
(2,4-二氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(2,6-二氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(3,4-二氯苯基)(6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇；
(3-氯苯基)(6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇；
(2,4-二甲基苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(3-氯苯基)(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(4-氯苯基)(6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇；
(R^*)-(4-氯苯基)((S^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(R^*)-(4-氯苯基)((R^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(R^*)-(3,4-二氯苯基)((S^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(R^*)-(3,4-二氯苯基)((R^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(R^*)-(3-氯苯基)((S^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(R^*)-(3-氯苯基)((R^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(R^*)-(3-氯苯基)((R^*)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇；
(R^*)-((S^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲醇；
(R^*)-((R^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲醇；
(R^*)-((S^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(苯基)甲醇；
(R^*)-((R^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(苯基)甲醇；
(R^*)-((S^*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(間甲苯基)甲醇；

(*R*^{*})-((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(間甲苯基)甲醇；
(*R*^{*})-(2,6-二氯苯基)((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(*R*)-(2,6-二氯苯基)((*R*)-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(*R*^{*})-(3,4-二氯苯基)((*S*^{*})-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇；
(*R*^{*})-(3,4-二氯苯基)((*R*^{*})-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇；
(*R*^{*})-(3-氯苯基)((*S*^{*})-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇；
(*R*^{*})-(2,4-二氯苯基)((*S*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；
(*R*^{*})-(2,4-二氯苯基)((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲醇；以及
3-((*R*^{*})-((*R*^{*})-5,5-二甲基吡咯啉-2-基)(羥基)甲基)苯甲腈。

2. 如請求項 1 所述之化合物，其中所述化合物為式 (IA) 化合物



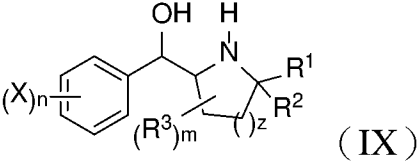
或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

R¹、R²、R³、X 以及 n 如前文所定義；

z 表示 1 或 2；且

若 z 表示 1，則 m 表示 0 至 5，且若 z 表示 2，則 m 表示 0 至 7。

3. 如請求項 1 所述之化合物，其中所述化合物為式 (IX) 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽，其中：

R¹、R²、R³、X 以及 n 如前文所定義；

z 表示 0；且

m 表示 0 至 3。

4. 如請求項 1 所述之化合物，其中各 R^1 及 R^2 獨立地表示視情況經一或多個鹵基取代的 C_{1-3} 烷基。
5. 如請求項 1 所述化合物，其中 R^1 及 R^2 鍵聯在一起以形成 3 員至 5 員環，所述環視情況經一或多個獨立地由以下所選出的基團取代：鹵基及視情況經一或多個鹵基取代的 C_{1-6} 烷基。
6. 如請求項 1 所述之化合物，其中各 X 獨立地表示鹵基、OH、CN、 CF_3 或 NH_2 。
7. 如請求項 1 所述之化合物，其中各 X 獨立地表示鹵基或 NH_2 。
8. 如請求項 1 所述之化合物，其中各 X 獨立地表示鹵基、OH、CN 或 CF_3 。
9. 如請求項 1 所述之化合物，其中各 X 獨立地表示鹵基。
10. 如請求項 1 所述之化合物，其中 n 表示 2。
11. 如請求項 1 所述之化合物，其中 n 表示 1。
12. 如請求項 1 所述之化合物，其中 n 表示 3。
13. 如請求項 1 所述之化合物，其中 m 表示 0。
14. 一種醫藥組成物，其包括如請求項 1 至 13 中任一項所述化合物，及視情況存在的一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑及/或載劑。
15. 一種如請求項 1 至 13 中任一項所述但不具有限制條件的化合物的用途，其用於製造用以治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症的藥劑。
16. 如請求項 14 所述之醫藥組成物，其用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症。

17. 如請求項 15 所述之用途，其中所述高血糖症或特徵為高血糖症的病症為所述患者呈現嚴重胰島素抵抗，或特徵為所述患者呈現嚴重胰島素抵抗。
18. 如請求項 16 所述之醫藥組成物，其中所述高血糖症或特徵為高血糖症的病症為所述患者呈現嚴重胰島素抵抗，或特徵為所述患者呈現嚴重胰島素抵抗。
19. 如請求項 15 所述之用途，其中所述特徵為高血糖症的病症是由下列病症所構成的族群中選出：第 2 型糖尿病、拉布森-門登霍爾症候群、多諾霍氏症候群（矮妖症）、A 型胰島素抵抗症候群及 B 型胰島素抵抗症候群、HAIR-AN（雄激素過多症、胰島素抵抗以及黑棘皮病）症候群、假性肢端肥大症以及脂質營養不良。
20. 如請求項 16 所述之醫藥組成物，其中所述特徵為高血糖症的病症是由下列病症所構成的族群中選出：第 2 型糖尿病、拉布森-門登霍爾症候群、多諾霍氏症候群（矮妖症）、A 型胰島素抵抗症候群及 B 型胰島素抵抗症候群、HAIR-AN（雄激素過多症、胰島素抵抗以及黑棘皮病）症候群、假性肢端肥大症以及脂質營養不良。
21. 一種組合產品，其包括：
 - (a) 如請求項 1 至 13 中任一項所述但不具有限制條件的化合物；及
 - (b) 適用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症的一或多種其他治療劑，

其中組分 (a) 及組分 (b) 中的每一者視情況與一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑調配成摻合物。

22. 一種分裝部分的套組，其包括：

(a) 醫藥組成物，其包括如請求項 1 至 13 中任一項所述但不具有限制條件的化合物，及視情況存在的一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑及/或載劑，及

(b) 適用於治療高血糖症或特徵為高血糖症的病症的一或多種其他治療劑，所述一或多種其他治療劑視情況與一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑摻合，

所述組分 (a) 及組分 (b) 各自以適於與另一者一起投與的形式提供。

23. 一種如請求項 1 至 13 中任一項所述但不具有限制條件的化合物的用途，其用於製造用以治療或預防非酒精性脂肪肝病的藥劑。

24. 如請求項 14 所述之醫藥組成物，其用於治療或預防非酒精性脂肪肝肝病。

25. 一種組合產品，其包括：

(a) 如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物；及

(b) 適用於治療或預防非酒精性脂肪肝肝病的一或多種其他治療劑，

其中組分 (a) 及組分 (b) 中的每一者視情況與一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑調配成摻合物。

26. 一種分裝部分的套組，其包括：

(a) 醫藥組成物，所述醫藥組成物包括如請求項 1 至 13 中任一

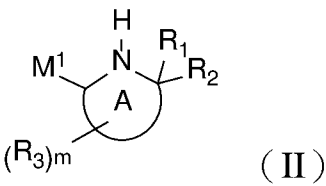
項所述之化合物，及視情況存在的一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑及/或載劑；及

(b) 適用於治療或預防非酒精性脂肪肝病的一或多種其他治療劑，所述一或多種其他治療劑視情況與一或多種醫藥學上可接受的佐劑、稀釋劑及/或載劑摻合，

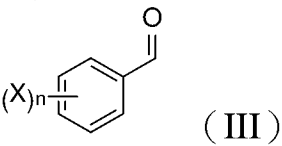
所述組分 (a) 及組分 (b) 各自以適於與另一者一起投與的形式提供。

27. 一種用於製備如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物的方法，其包括以下步驟：

(i) 使式 II 化合物

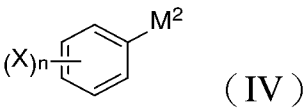


其中環 A、R¹、R²、R³以及 m 如請求項 1 中所定義，且其中 M¹表示適合的金屬或金屬鹵化物，與式 III 化合物

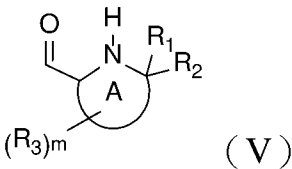


其中 n 及 X 如請求項 1 中所定義，在本領域的技術人員已知的條件下反應；

(ii) 使式 IV 化合物

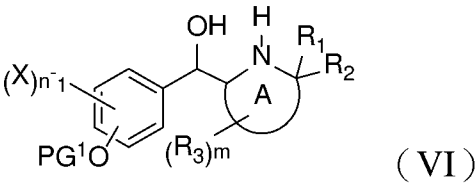


其中 n 及 X 如請求項 1 中所定義，且其中 M²表示適合的金屬或金屬鹵化物，與式 V 化合物



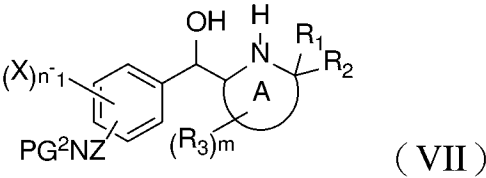
其中環 A、R¹、R²、R³以及 m 如請求項 1 中所定義，在本領域的技術人員已知的條件下反應；

(iii) 對於存在至少一個 X 且其表示-OH 的化合物，使式 VI 化合物



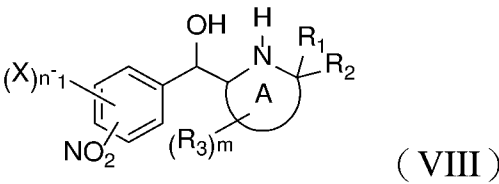
其中環 A、R¹、R²、R³、n 以及 m 如請求項 1 中所定義，且 PG¹表示如本領域的技術人員已知的適合保護基，在本領域的技術人員已知的條件下脫除保護基；

(iv) 對於存在至少一個 X 且其表示 NH₂的化合物，使式 VII 化合物



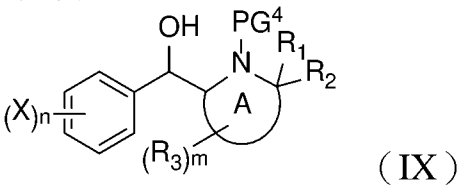
其中環 A、R¹、R²、R³、n 以及 m 如請求項 1 中所定義，且 Z 表示 H 或 PG³，其中 PG²及 PG³各自表示如本領域的技術人員已知的適合保護基，在本領域的技術人員已知的條件下脫除保護基；

(v) 對於存在至少一個 X 且其表示 NH₂的化合物，使式 VIII 化合物



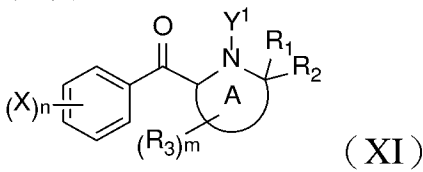
其中環 A、R¹、R²、R³、n 以及 m 如請求項 1 中所定義，在本領域的技術人員已知的條件下還原；

(vi) 使式 IX 化合物



其中環 A、X、R¹、R²、R³、n 以及 m 如請求項 1 中所定義，且 PG⁴表示如本領域的技術人員已知的適合保護基，在本領域的技術人員已知的條件下脫除保護基；或

(vii) 使式 XI 化合物



其中環 A、X、R¹、R²、R³、n 以及 m 如請求項 1 中所定義，且 Y¹表示 H 或 PG⁵，其中 PG⁵為如本領域的技術人員已知的適合保護基，在適合的催化劑存在下，在氫氣或適合的氫供體存在下且視情況在鹼存在下且在適合的溶劑存在下還原。