



(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 I826406 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：107144774

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 12 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/55 (2006.01)* *C07D223/06 (2006.01)*
C07D223/10 (2006.01) *C07D487/04 (2006.01)*
C07D487/14 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*
A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/15 匈牙利 P1700521

(71)申請人：匈牙利商羅特格登公司 (匈牙利) RICHTER GEDEON NYRT. (HU)
匈牙利(72)發明人：巴斯卡 費蘭克 BASKA, FERENC (HU)；波梭 伊娃 BOZO, EVA (HU)；巴塔
殷雷 BATA, IMRE (HU)；容黛柯達斯 克里斯蒂娜 SZONDINE KORDAS,
KRISZTINA (HU)；弗奇斯 克里斯緹娜 VUKICS, KRISZTINA (HU)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 102858776A	CN 104781259A
CN 106349241A	WO 2004/074291A1
WO 2005/068466A1	WO 2008/052628A1

審查人員：劉祥音

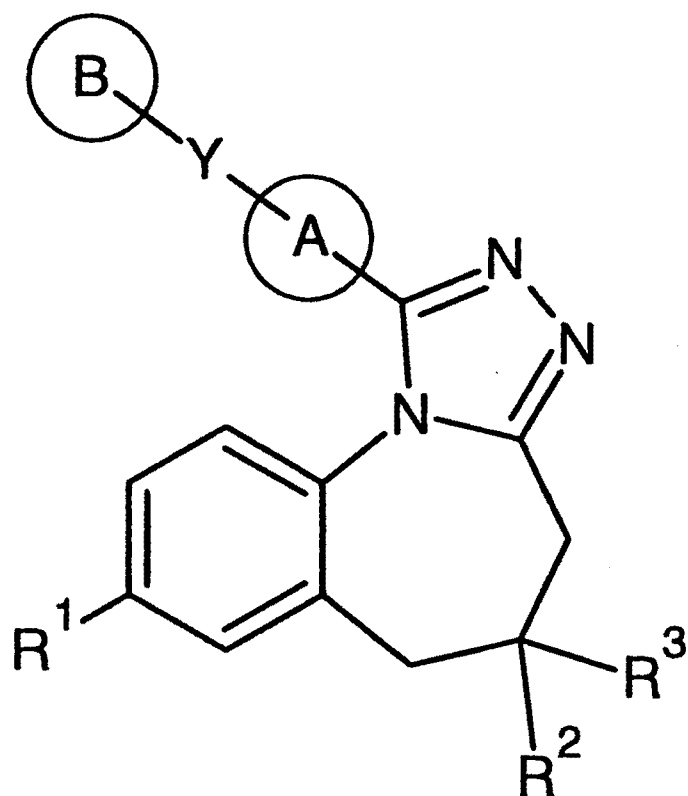
申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 428 頁

(54)名稱

作為血管升壓素 V1a 受體拮抗劑之三唑並苯並吡啶

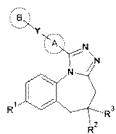
(57)摘要

本發明關於通式(I)之 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶衍生物類及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體，該等係中樞及/或周圍作用性 V1a 受體調節劑，特別是 V1a 受體拮抗劑。本發明之另一標的係製備該等化合物之方法和該製備之過程的中間體。本發明亦關於含有該等化合物或與一或多種其他活性物質一起之醫藥組成物和該醫藥組成物於治療及/或預防與 V1a 受體功能有關之疾病或病症之用途。



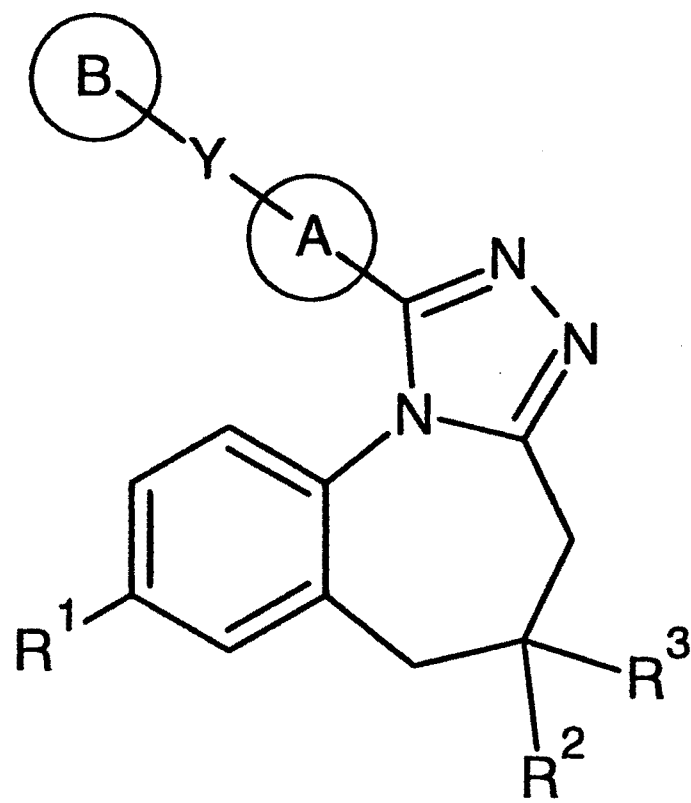
(I)

The present invention relates to 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepine derivatives of general formula (I) and/or salts thereof and/or geometric isomers thereof and/or stereoisomers thereof and/or enantiomers thereof and/or racemates thereof and/or diastereomers thereof and/or biologically active metabolites thereof and/or prodrugs thereof and/or solvates thereof and/or hydrates thereof and/or polymorphs thereof which are centrally and/or peripherally acting V1a receptor modulators, particularly V1a receptor antagonists. Additional subject of the present invention is the process for the preparation of the compounds and the intermediates of the preparation process as well. The invention also relates to the pharmaceutical compositions containing the compounds or together with one or more other active substances, as well as to the use in the treatment and/or prophylaxis of a disease or condition associated with V1a receptor function.



(I)

特徵化學式：



(I)



I826406

【發明摘要】

【中文發明名稱】

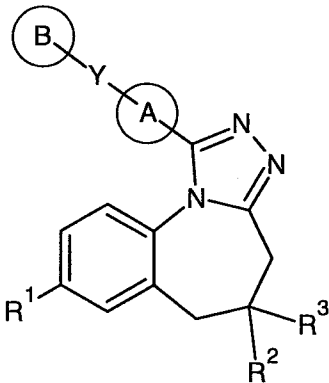
作為血管升壓素 V 1 a 受體拮抗劑之三唑並苯並吡啶

【英文發明名稱】

TRIAZOLOBENZAZEPINES AS VASOPRESSIN V1A RECEPTOR
ANTAGONISTS

【中文】

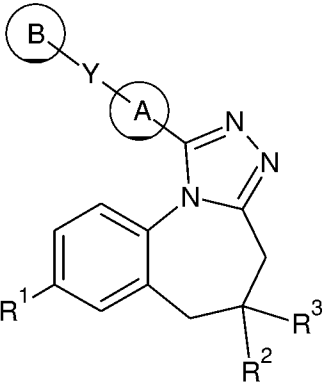
本發明關於通式(I)之5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶衍生物類及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體，該等係中樞及/或周圍作用性V1a受體調節劑，特別是V1a受體拮抗劑。本發明之另一標的係製備該等化合物之方法和該製備之過程的中間體。本發明亦關於含有該等化合物或與一或多種其他活性物質一起之醫藥組成物和該醫藥組成物於治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症之用途。



(I)

【 英文 】

The present invention relates to 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepine derivatives of general formula (I) and/or salts thereof and/or geometric isomers thereof and/or stereoisomers thereof and/or enantiomers thereof and/or racemates thereof and/or diastereomers thereof and/or biologically active metabolites thereof and/or prodrugs thereof and/or solvates thereof and/or hydrates thereof and/or polymorphs thereof which are centrally and/or peripherally acting V1a receptor modulators, particularly V1a receptor antagonists. Additional subject of the present invention is the process for the preparation of the compounds and the intermediates of the preparation process as well. The invention also relates to the pharmaceutical compositions containing the compounds or together with one or more other active substances, as well as to the use in the treatment and/or prophylaxis of a disease or condition associated with V1a receptor function.

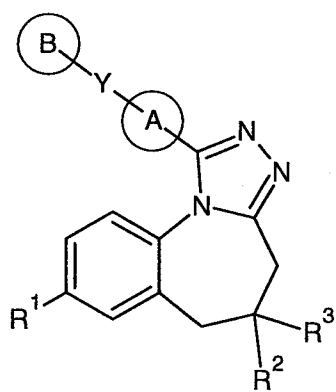


(I)

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 式(I)



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為血管升壓素 V 1 a 受體拮抗劑之三唑並苯並吡啶

【英文發明名稱】

TRIAZOLOBENZAZEPINES AS VASOPRESSIN V1A RECEPTOR
ANTAGONISTS

【技術領域】

本發明關於通式(I)之5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶衍生物類及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體，該等係中樞及/或周圍作用性V1a受體調節劑，特別是V1a受體拮抗劑。本發明之另一標的係製備該等化合物之方法和該製備之過程的中間體。本發明亦關於含有該等化合物之醫藥組成物和該醫藥組成物於治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症之用途。

【先前技術】

血管升壓素(抗利尿激素；ADH；CYIQNCPRG)係9個胺基酸肽激素，其係由下視丘之室旁核(PVN)和視上核

(SON)的巨大細胞神經元產製並被直接分泌至腦下垂體之後葉，且血管升壓素被儲存於該後葉直至進入血液。於周圍組織，血管升壓素之主要作用在於血管收縮、葡萄糖代謝及排泄調節。

據此，因血管升壓素之不適當分泌而缺少血管升壓素所引起之病症可導致身體之病理變化，諸如中樞性尿崩症或異常低血壓(hypotension)，而於血管升壓素之濃度升高或外源性給藥之情況下，可觀察到多種型態的攻擊行為之強化(Ferris et al., *BMC Neuroscience* 2008, 9:111)。

催產素(OXT；CYIQNCPLG)係血管升壓素相關肽激素，其與血管升壓素之差異在於1個胺基酸，且催產素之受體亦與血管升壓素之受體相關。化合物對於催產素受體之作用顯示種屬特異性差異，但是於不同哺乳動物種屬體內的催產素激素本身係相同。同樣地，於所有哺乳動物(除了有袋動物和豬之外)體內的血管升壓素肽係相同且該血管升壓素肽通過彼之受體所顯現之作用亦呈種屬特異性差異。施加於中樞神經系統之催產素的抗焦慮作用係為習知(Neumann ID. *J Neuroendocrinol* 2008, 20(6): 858-65)，因此對於中樞神經系統之催產素受體的抑制作用可引發為不欲之副作用的焦慮。

可區分3種血管升壓素受體，彼等皆為G蛋白偶合受體。其中，V1a受體(V1aR)主要表現於大腦皮層、海馬及腦下垂體且另周圍地表現於肝、血管平滑肌、肺、子宮及睪丸(Frank et al., *Eur J Pharmacol* 2008, 583:226-42)。於

皮質、海馬及腦下垂體亦可發現 V1b 受體 (V1bR) 且於周圍組織該 V1bR 於調節胰腺和腎上腺上扮演重要角色。相對地，V2 受體 (V2R) 主要局限於周圍組織且於腎臟內增加水再吸收，因而實現血管升壓素之抗利尿作用 (Robben et al., *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 292(1): F253-60)。由於水平衡調節之改變，對於該 V2 受體之作用可引起不欲之副作用。

該 V1a 和 V1b 受體之次級訊號傳導途徑包括通過磷脂酸肌醇之細胞內 Ca^{2+} 濃度的變化，而該 V2 受體活化腺苷酸環化酶並影響 cAMP 濃度 (Gouzenes et al., *J Physiol* 1999, 517(Pt3):771-9; Tahara et al., *Pflugers Arch* 1999, 437(2):219-26)。

與該 V1a 受體連接之重要作用係調節晝夜節律。視交叉上核 (SCN) 之神經元中 1/3 表現血管升壓素且於該腦區域該 V1a 受體之 mRNA 顯現晝夜波動，其中可於夜晚時間觀察到該 mRNA 之最高值 (de Vries and Miller, *Prog Brain Res* 1998, 119:3-20)。儘管該 V1aR mRNA 之分佈和量於男性和女性體內並無不同，血管升壓素於引起行為習性上顯現性別差異 (Szot et al., *Brain Res Mol Brain Res* 1994, 24(1-4):1-10)。小鼠實驗業已證實：於小鼠睡眠期間之前，藉由該小鼠之體內生理時鐘而非生理需要可引起增加水吸收 (Gizowski et al., *Nature* 2016, 537(7622):685-8)。睡眠障礙係自閉症之主要伴隨症狀 (Glickman, *Neurosci Biobehav Rev* 2010, 34(5):755-68)。

血管升壓素於腦內作為神經調節劑，且在壓力下於杏

仁核可偵測到升高之血管升壓素濃度(Ebner et al., *Eur J Neurosci* 2002, 15(2):384-8)。已知壓力/緊張生活狀態會增加發生抑鬱和焦慮之可能性(Kendler et al., *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60(8):789-96；Simon et al., *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2008, 3(2):77-93；Egashira et al., *J Pharmacol Sci* 2009, 109(1):44-9；Bielsky et al., *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(3):483-93)。V1aR於腦內高度表現，特別是於邊緣系統之某些部分，諸如杏仁核、側隔及海馬，該等部分於焦慮之發展上扮演重要角色。雄性 V1aR 基因剔除小鼠於舉臂式十字迷宮(elevated plus maze)試驗、曠野試驗及明暗箱試驗顯現焦慮之減輕，但是並未於雌性小鼠觀察到此等差異(Bielsky et al., *Behav Brain Res* 2005, 164(1):132-6)。

雄性 V1aR 剔除小鼠於運動表現上未顯現任何表型差異。於一般光暗循環實驗，V1aR 剔除小鼠與彼等之野生型同窩小鼠相比較並未顯現差異，然而於連續黑暗下進行之實驗中，該 V1a 剔除小鼠之晝夜節律明顯改變(Egashira et al., *Behav Brain Res* 2007, 178(1):123-7)。

該 V1aR 剔除小鼠於前脈衝抑制(prepulse inhibition)試驗顯現改善之活性，該前脈衝抑制試驗已被接受為於大多數精神分裂症患者所觀察到之感覺性運動缺陷的動物模式。於適合測量該雄性和雌性二者之 V1aR 剔除小鼠的社會認知行為之社會互動試驗中，Egashira et al.業已顯示功能之降低，但是於經拮抗劑治療後未觀察到該功能之降低(Bleickard et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 202:711-18)。

於編碼 V1a 受體之 AVPR1A 基因變異體之案例中，可測量與自閉症有關之 2 個微小多型性 (Kim et al., *Mol Psychiatry* 2002, 7:503-7；Yirmiya et al., *Mol Psychiatry* 2006, 11:488-94；Yang et al., *Psychiatry Res*, 2010, 178(1):199-201；Yang et al., *Neurosci Lett* 2010, 479(3):197-200)。於帶有該 V1aR 基因之 2 個危險等位基因之病患體內可偵測到的改變之杏仁核的活化亦涉及遺傳連接。業已顯示該等經修飾之受體能於情緒臉部認知過程期間改變杏仁核之活化閾值 (Meyer-Lindenberg et al., *Mol Psychiatry* 2009, 14:968-75)。

臨床前實驗數據亦支持 V1aR 拮抗劑於自閉症之功效。廣泛被使用且被接受之自閉症的動物模式係研究於子宮內經丙戊酸鹽 (VPA) 處理之大鼠的行為。該經 VPA 處理之動物的降低之社會行為可藉由 V1aR 拮抗劑化合物回復至正常值。於功能性磁共振顯影研究中，亦發現藉由該 V1aR 拮抗劑可回復出生前經 VPA 處理之動物的不同腦區域中降低之灌注值。經該 V1aR 拮抗劑治療可增加皮質、下丘、海馬及下視丘之降低的功能，然而於腹側蓋、紋狀體及上丘，藉由該 V1aR 拮抗劑使增強之灌注正常化 (Grundschober et al., Poster presented at *Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2014, Phoenix, USA)。基於此理由，預期能顯現有利於血腦障壁穿透之 V1aR 拮抗劑化合物將會是有優勢的。

使用小分子拮抗劑影響 V1aR 係一種用於治療雌性性器官之多種病理症狀 (諸如但不限於痛經和性功能障礙)、

血壓控制之持久性病理症狀(諸如但不限於高血壓及/或慢性心臟衰竭)及因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀(諸如但不限於尿崩症、腎衰竭、腎病症候群及肝硬化)的有前景之策略。使用小分子拮抗劑影響 V1aR 可被視為用於治療焦慮、抑鬱、攻擊行為及中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與前述3種疾病有關或與該前述3種疾病顯示合併症)的另一有前景之策略。該等症狀包括但不限於自閉症類群障礙(良好功能自閉症、亞斯伯格(Asperger)症候群、待分類的廣泛性發展障礙(PDD-NOS)、自閉症譜系障礙(ASD)及彼之多種不同症候型：X染色體易裂症、普瑞德威利(Prader-Willi)症候群、蕾特(Rett)氏症及結節性硬化症)、強迫症(OCD)、多種不同類型之唐(Down)氏綜合症及創傷後應激障礙(PTSD)。V1aR拮抗劑亦適用於治療攻擊性行為障礙及/或易怒(諸如但不限於罹患ASD、亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease；HD)或多種不同類型之精神分裂症的病患)、行為過動症(諸如但不限於注意力不足過動症(ADHD))、認知障礙(諸如但不限於癡呆、輕度認知障礙(MCI)、與精神分裂症有關之認知障礙(CIAS)及阿茲海默(Alzheimer)症)及其他神經精神疾病(諸如但不限於精神分裂症和相關疾病)。

許多專利申請案涉及 V1a 受體拮抗劑，例如大塚製藥株式會社(Otsuka)揭露苯並雜環衍生物(WO 95/034540 A1；WO 2009/001968 A1；WO 2011/052519 A1)，安斯泰來製藥公司(Astellas Pharma；山之內)揭露稠合之苯並二

吡啶和三唑衍生物(WO 95/03305 A1；WO 01/87855 A1；WO 02/44179 A1)，艾伯維生物製藥公司(AbbVie)揭露嘧啶衍生物(WO 2006/072458 A2；WO 2006/100082 A2)，拜耳製藥公司(Bayer Pharma)揭露芳基或雜芳基三唑衍生物(WO 2017/191102 A1；WO 2017/191107 A1；WO 2017/191114 A1)。含有苯並𪔐核之多種不同衍生物(WO 2005/068466 A1；WO 2006/021213 A2；WO 2006/021882 A1；WO 2011/114109 A1；WO 2011/128265 A1；WO 2011/141396 A1；WO 2014/127350 A1)、螺嘧啶啉酮及嘧啶基羰基衍生物(WO 97/15556 A1；WO 2007/009906 A1；WO 2007/014851 A2)亦被描述作為V1a受體拮抗劑。

首度臨床開發考慮V1a受體作為外圍標的，因此低劣之腦穿透性有利於化合物開發。該化合物係賽諾菲製藥廠(Sanofi)之嘧啶啉核化合物“瑞考伐普坦(relcovaptan)”(SR-49059, WO 93/03013 A1)，其被發展至第2期臨床試驗。研究之適應症係早產、經期期間觀察到之骨盆疼痛、痛經(Brouard et al., *Br J Obstetr Gynaecol* 2000, 107:614-9)、心臟衰竭、高血壓及冠狀動脈痙攣，但亦於小細胞肺癌經測試作為抗腫瘤劑直至於2003年中止最後之臨床試驗(Serradeil-Le Gal et al., *Prog Brain Res* 2002, 139:197-210；AdisInsight: Relcovaptan - 2006年10月3日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800004942>)。已自1993年起進行瑞考伐普坦之臨床開發且現今為V1aR研究中最常使用之活體外工具(Tahara et al., *Br J Pharmacol*

2000, 129:131-9)。

基於作為有效之 V1aR 拮抗劑所測量之數據，輝瑞藥廠 (Pfizer) 針對痛經研究三唑衍生物 PF 00738245 (WO 2005/063754 A1) 和三唑並苯並二吡啶核之化合物 PF-184563 (WO 2004/074291 A1) 之臨床前開發 (Russell et al., *Eur. J Pharmacol*, 2011, 670(2): 347-355 ; Johnson et al., *Bioorg Med Chem Lett* 2011, 21:5684-7)，但是彼等之開發業已中止。

藉由檢驗對於中樞神經系統所顯現之功效，亦已提出治療抑鬱和焦慮為新治療領域。強生公司 (Johnson & Johnson) 之螺苯並吡啶核化合物 JNJ-17308616 係第 1 個作用於中樞神經系統之 V1aR 拮抗劑化合物 (Bleickard et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, 2009, 202:711-18 ; WO 02/02531 A1)，其經證實於用於焦慮研究的多種不同之動物模式中顯現功效：於大鼠幼崽之舉臂式十字迷宮試驗、玻璃球埋藏試驗及分離引起之超聲波發聲中顯現顯著減輕之焦慮行為。雖然該螺苯並吡啶核化合物 JNJ-17308616 經證實能有效地影響升高之 O-迷宮和條件舔反應，但是基於彼於嚙齒動物體內所測量之低劣的代謝安定性，彼之功效不佳且僅可於高劑量下被測量，因此難於進行測試。

艾日凡製藥廠 (Azevan) 之 V1aR 拮抗劑四氫吡啶酮衍生物 SRX246 和 SRX251 (亦稱為 API246 或 API251 ; WO 03/031407 A2) 亦達到臨床試驗階段。SRX246 之臨床試驗現今亦正在進行以治療攻擊行為、及亨丁頓舞蹈症和創傷後應激障礙之間歇性暴怒和易怒以及焦慮和恐懼之人體行

為模式(AdisInsight: SRX 246 - 2017年2月16日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800023656>)。SRX251之臨床試驗治療痛經，但是第1期研究於2016年中止，且同樣地於臨床前開發研究SRX246針對攻擊行為之功效(AdisInsight: SRX 251 - 2017年11月4日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800025117>)。SRX-246和SRX-251對人V1a受體具有活性且該二者化合物於大鼠腦部測量之濃度為彼等於結合分析所測量之有效濃度約100倍(Guillon et al., *Bioorg Med Chem* 2007, 15:2054-80; Fabio et al., *J Pharm Sci* 2013, 102(6):2033-43)。

凡替拉製藥廠(Vantia)之吡唑並苯並二吡呼核的V1aR拮抗劑化合物VA 111913 (WO 2010/097576 A1; AdisInsight: VA 111913 - 2015年8月25日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800028777>)業已於第2期臨床試驗進行測試以治療痛經，但是自2015年以後無該化合物之開發資料。

大塚製藥株式會社之V1aR拮抗劑“喹啉酮衍生物OPC 21268(EP 0382185 A2; AdisInsight: OPC 21268 - 2006年10月6日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800000284>)於臨床前階段測試對胃黏膜損傷適應症之功效，且於第2期臨床試驗研究對心臟衰竭和高血壓之功效，但是自2015年以後無該化合物之開發資料(Yamamura et al., *Science* 1991, 252:572; Serradeil-Le Gal et al., *J Clin Invest* 1993, 92(1):224)。

當於屍體檢驗人體樣本檢查腦幹時，於前置核(nucleus prepositus)可偵測到與催產素受體無關之V1a受體的選擇性局部化，該前置核於視線安定性上扮演某種角色(Freeman et al., *Soc Neurosci* 2017, 12(2):113-123)。人類社會行為所需要之基本技能係生物相關資料之認知和眼動追蹤(Klin et al., *Nature* 2009, 459:257-63；Simion et al., *PNAS* 2008, 105(2):809-13)。最為積極之V1aR研究藥廠Hoffmann-La Roche的吡啶衍生物RO5028442已進入第1期研究(RG-7713；WO 2007/006688 A1)，其中於人體可偵測到對視線型態取向之正面功效(Umbricht et al., *Neuropsychopharmacology* 2017, 42 (9):1914-1923；AdisInsight: RG 7713 - 2015年11月5日最後資料更新<http://adisinsight.springer.com/drugs/800043668>)。具有三唑並苯並二吡呼核之巴羅非田(balovaptan)正進行治療自閉症之第2期臨床試驗(RG-7314, RO5285119；WO 2010/060836 A1；AdisInsight: RG 7314 - 2017年9月10日最後資料更新<http://adisinsight.springer.com/drugs/800035102>)。

儘管許多V1aR拮抗劑化合物和臨床研究，未獲滿足的醫療需求仍然持續以需要開發V1aR拮抗劑，該V1aR拮抗劑能適合治療及/或預防雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症(自閉

症類群障礙、強迫症、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病。

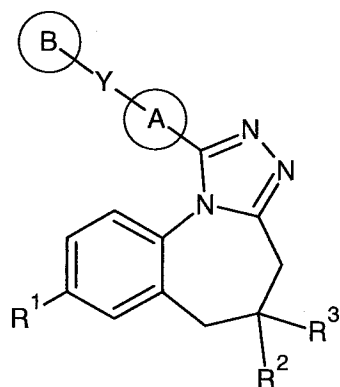
【發明內容】

發明簡述

本發明之目標係合成具有新穎結構之 V1a 受體拮抗劑，該 V1a 受體拮抗劑之物理化學性質(例如動力學或熱力學溶解度、離子化、親脂性或滲透性)或藥學性質(例如代謝安定性或 CYP-450 酶抑制)能提供有利之生物可利用性、ADME (吸收、分佈、代謝及排泄)、膜滲透或血腦障壁穿透。

令人意外地，已製備新穎的通式 (I) 之 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶衍生物，其顯現 V1a 受體拮抗活性輪廓。

本發明關於通式 (I) 化合物：



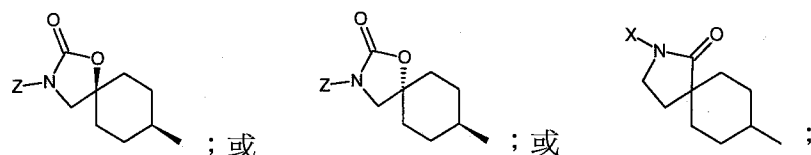
其中

環 A 係環烷基或雜環基；

若環B存在，Y係-O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH-、-C₁₋₄烷基-N(R¹⁸)-或鍵結；或，若環B不存在，Y係-N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素；

環B係可選擇地經取代之雜芳基、芳基或雜環基；

或B-Y-A-結合代表3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶-1'-基]；或



R¹係氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃或CN；

R²係氫或C₁₋₄烷基；

R³係NR⁴R⁵、OR⁶或鹵素；

或R²與R³結合代表-O-(CH₂)_m-O-、側氧基或=N-OH；

R⁴和R⁵各別為氫；可選擇地經OH、鹵素、環烷基、可選擇地經取代之芳基、或NR⁸R⁹取代之C₁₋₄烷基；Cy¹；C(O)R⁷；S(O₂)R¹⁰或C₂₋₄炔基；

或R⁴和R⁵與彼等連接之N一起形成雜環；

R⁶係氫；可選擇地經OH、鹵素、Cy²、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-S(O)₂或NR¹¹R¹²取代之C₁₋₄烷基；C(O)R¹³；Si(CH₃)₂-三級丁基或C₂₋₄炔基；

R⁷係可選擇地經OH、CN、鹵素、Cy³或NR¹¹R¹²取代之C₁₋₄烷基；C₁₋₄烷氧基；C₂₋₄烯基；Cy³或N(C₁₋₄烷基)₂；

R⁸和R⁹各別為氫、C₁₋₄烷基或C(O)OR²¹；

R^{10} 係 C_{1-4} 烷基、OH或 $NR^{14}R^{15}$ ；

R^{11} 和 R^{12} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基；

或 R^{11} 和 R^{12} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

R^{13} 係可選擇地經CN或 $NR^{19}R^{20}$ 取代之 C_{1-4} 烷基； Cy^3 或 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{14} 和 R^{15} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{16} 和 R^{17} 各別為氫、 C_{1-4} 烷基或可選擇地經取代之芳基；

或 R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之N一起形成雜環；

R^{18} 和 R^{21} 係氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{19} 和 R^{20} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基；

Cy^1 係可選擇地經取代之環烷基、雜環基或雜芳基；

Cy^2 係可選擇地經取代之芳基或環烷基；

Cy^3 係可選擇地經取代之芳基、環烷基、雜環基或雜芳基；

X係 C_{1-4} 烷基、芳基或雜芳基；

Z係 C_{1-4} 烷基；

m係 2、3、4或5；

及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明亦關於醫藥組成物，其含有該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體作為活性物質。

此外，本發明亦關於該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體的製備、該製備之過程的中間體及含有該等化合物之醫藥組成物的化學和醫藥製劑。

本發明亦關於一種治療罹患其中調節且較佳地拮抗該V1a受體可能具有治療益處之中樞及/或周圍疾病的包括人之哺乳動物之方法，其中施予該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體或彼等於組成物之治療有效量。

本發明亦關於該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體於製造藥物之用途，該藥物用於治療及/或

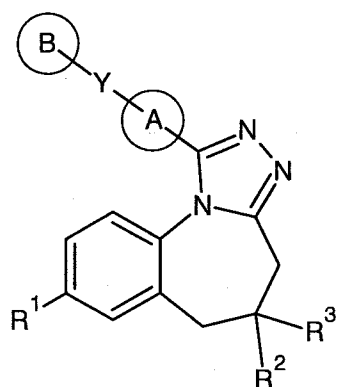
預防與 V1a 受體功能有關之疾病或病症。

發明詳細說明

本發明關於 V1a 受體調節劑，特別是 V1a 受體拮抗劑。本發明之另一目標係提供選擇性 V1a 受體抑制劑化合物，因為選擇性比較不會引起不欲之副作用。本發明之另一方面係提供具有有利的物理化學性質之化合物，如該有利的物理化學性質被預期能導致該化合物的有益之生物可利用性、ADME (吸收、分佈、代謝及排泄)、膜滲透或血腦障壁穿透。

因此，本發明之通式(I)化合物係 V1a 受體拮抗劑，其係中樞及/或周圍作用性治療劑以治療及/或預防雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症(自閉症類群障礙、強迫症、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病。

本發明關於通式(I)化合物：



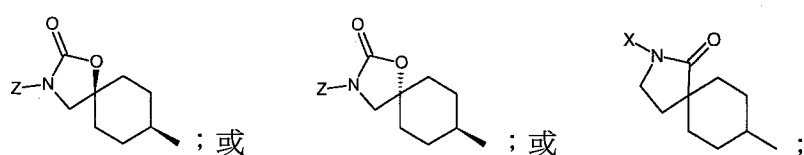
其中

環 A 係環烷基或雜環基；

若環 B 存在，Y 係 -O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH-、-C₁₋₄烷基 -N(R¹⁸)- 或鍵結；或，若環 B 不存在，Y 係 -N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素；

環 B 係可選擇地經取代之雜芳基、芳基或雜環基；

或 B-Y-A-結合代表 3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶-1'-基]；或



R¹係氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃或 CN；

R²係氫或 C₁₋₄烷基；

R³係 NR⁴R⁵、OR⁶或鹵素；

或 R²與 R³結合代表 -O-(CH₂)_m-O-、側氧基或 =N-OH；

R⁴和 R⁵各別為氫；可選擇地經 OH、鹵素、環烷基、可選擇地經取代之芳基、或 NR⁸R⁹取代之 C₁₋₄烷基；Cy¹；

$C(O)R^7$; $S(O_2)R^{10}$ 或 C_{2-4} 炔基 ;

或 R^4 和 R^5 與彼等連接之 N 一起形成雜環 ;

R^6 係氫 ; 可選擇地經 OH 、鹵素、 Cy^2 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- $S(O)_2$ 或 $NR^{11}R^{12}$ 取代之 C_{1-4} 烷基 ; $C(O)R^{13}$; $Si(CH_3)_2$ -三級丁基或 C_{2-4} 炔基 ;

R^7 係可選擇地經 OH 、 CN 、鹵素、 Cy^3 或 $NR^{11}R^{12}$ 取代之 C_{1-4} 烷基 ; C_{1-4} 烷氧基 ; C_{2-4} 烯基 ; Cy^3 或 $N(C_{1-4} 烷基)_2$;

R^8 和 R^9 各別為氫、 C_{1-4} 烷基或 $C(O)OR^{21}$;

R^{10} 係 C_{1-4} 烷基、 OH 或 $NR^{14}R^{15}$;

R^{11} 和 R^{12} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基 ;

或 R^{11} 和 R^{12} 與彼等連接之 N 一起形成可選擇地經取代之雜環 ;

R^{13} 係可選擇地經 CN 或 $NR^{19}R^{20}$ 取代之 C_{1-4} 烷基 ; Cy^3 或 $NR^{16}R^{17}$;

R^{14} 和 R^{15} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基 ;

R^{16} 和 R^{17} 各別為氫、 C_{1-4} 烷基或可選擇地經取代之芳基 ;

或 R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之 N 一起形成雜環 ;

R^{18} 和 R^{21} 係氫或 C_{1-4} 烷基 ;

R^{19} 和 R^{20} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基 ;

Cy^1 係可選擇地經取代之環烷基、雜環基或雜芳基 ;

Cy^2 係可選擇地經取代之芳基或環烷基 ;

Cy^3 係可選擇地經取代之芳基、環烷基、雜環基或雜芳基 ;

X係C₁₋₄烷基、芳基或雜芳基；

Z係C₁₋₄烷基；

m係2、3、4或5；

及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本文所使用之一般用語(無論該用語是否被討論)的定義係各別地或以與其他基團之組合的方式說明如下。

"環烷基"單獨或與其他基團組合係指3至8員(較佳地3至6員)之飽和或未飽和(較佳地飽和)的碳環基。實例包括環丙基、環丁基、環戊基或環己基。於環A中，該"環烷基"較佳地係指4至6員飽和或未飽和(較佳地飽和)之碳環基。實例包括環丁基、環戊基或環己基，且更佳的是環丁基或環己基。特佳的是環己基。"經取代之環烷基"較佳地係指具有鹵素取代之環烷基。

"芳基"單獨或與其他基團組合係指6至14員(較佳地6至10員)之芳香族碳環基，其包含至少1個芳香族環或含有至少1個芳香族環之稠合環系統。實例包括但不限於苯基、苄基、萘基、聯苯基、蔥基、萹基或二氫茚基。特別較佳的是苯基。

"雜環基"單獨或與其他基團組合係指3至8員(較佳地4至7員)之飽和或未飽和(較佳地飽和)的含有1、2或3個選自

O、S或N之雜原子的單環、雙環、稠合及/或橋連環。實例包括但不限於環氧乙烷、氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、哌啶、吡咯啉、嗎啉、哌嗪、1,3-噁唑烷、1,3-噻唑烷、硫代嗎啉-1,1-二氧化物、氮雜環庚烷、1-氮雜雙環[2.2.2]辛烷及類似者。較佳的是吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基或1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基。更佳的是哌啶基或哌嗪基。

當環A係雜環基時，該雜環基較佳地係指4至7員之含有1或2個N的飽和雜環基，其中環A係經環氮連接Y或該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環。實例包括但不限於四氫吡啶基、1,3-二(四氫吡啶基)、吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、1,3-或1,4-二氮雜環庚烷基。較佳的是四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基或哌嗪基。特別較佳的是哌啶基。

對於Cy¹或Cy³，該雜環較佳地係指4至7員之含有1個O的飽和雜環基，更佳地係指氧雜環丁烷或四氫吡喃。

當"R⁴和R⁵與彼等連接之N一起形成雜環"時，該雜環較佳地係指4至7員之含有1、2或3個選自O、S或N之雜原子的飽和環，更佳地係指吡咯啉、3-噁唑烷、1,3-噻唑烷、哌啶、哌嗪、嗎啉基或硫代嗎啉-1,1-二氧化物。

當"R¹¹和R¹²或R¹⁶和R¹⁷與彼等連接之N一起形成雜環"時，該雜環較佳地係選自包含嗎啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、1,3-噁唑烷、1,3-噻唑

烷或硫代嗎啉-1,1-二氧化物。

"雜芳基"單獨或與其他基團組合係指含有單一5至6員環之環狀芳香族基，該5至6員環含有1、2或3個雜原子，其中至少1個雜環係芳香族基。"6員單雜芳基"係指單環芳香族基，其係含有1、2或3個選自O、S或N之雜原子的單一6員環。實例包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噻吩基、噁嗪基及類似者。較佳之單一6員單雜芳基含有1或2個N。較佳之6員環係吡啶基，更佳地係吡啶-2-基和吡啶-3-基。特佳的是吡啶-2-基。"5員單雜芳基"係指含有1、2或3個選自O、S或N之雜原子的單一5員環之單環芳香族基。較佳之5員單雜芳基含有2個N和1個O、2個N和1個S、2個N、1個N或1個S或1個N和1個O。實例包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、1*H*-吡唑基、三唑基及類似者。較佳之5員雜係異噻唑-3-基和1,3,4-噁二唑-5-基。

對於Cy¹，該雜芳基較佳地係指含有1或2個N的6員單雜芳基，更佳地係指吡啶、嘧啶或吡嗪。

當環B係可選擇地經取代之雜芳基時，該雜芳基較佳地係3-氯吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基或5-甲基異噻唑-3-基。

"鍵結"係指單一鍵結，其中2個原子共有1對電子。

"C₁₋₄烷基"單獨或與其他基團組合係指直鏈或支鏈、單一或多個支鏈之烴基且係由1至4個碳原子組成。實例包

括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、2-丁基(二級丁基)或三級丁基。較佳之烷基係具有1至3個碳原子者。較佳的是甲基、乙基及異丙基。特別較佳的是甲基。

"C₂₋₄烯基"單獨或與其他基團組合係指含有1個雙鍵的直鏈或支鏈、單一或多個支鏈之烴基且係由2至4個碳原子組成。實例包括但不限於乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丁烯-1-基或丁烯-3-基。較佳之烯基係具有2至3個碳原子者。特別較佳的是乙烯基。

"C₂₋₄炔基"單獨或與其他基團組合係指含有1個三鍵且係由2至4個碳原子組成之烴基。實例包括但不限於乙炔基、丙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基及類似者。較佳之炔基係具有3個碳原子者。更佳的是炔丙基。

"C₁₋₄烷氧基"單獨或與其他基團組合係指-O-C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基係如上述定義者。實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基或三級丁氧基。較佳之烷氧基係甲氧基、丙氧基或三級丁氧基。特別地 較佳的是甲氧基和三級丁氧基。

"Boc"單獨或與其他基團組合係指三級丁氧羰基。

"鹵素"單獨或與其他基團組合係指氟、氯、溴或碘，較佳地氟、氯或溴且更佳地氯或溴。特別較佳的是氯。

於相關基團之任何原子的"可選擇地經取代"係指經一或多個C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、側氧基或鹵素取代。此處，"一或多個"表示1個至最高可能之數目的取代，即自取代1個氫至取代所有的氫。較佳的是給定之原子的1、2

或3個取代。甚佳的是1或2個取代或1個取代。特別較佳的是經取代之芳基或雜芳基的1個取代。"可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基"較佳地係指於C₁₋₄烷基之任何原子上具有1、2或3個鹵素取代的C₁₋₄烷基，更佳地係指具有3個鹵素取代的甲基。特別較佳的是CF₃。

"鹽"係指醫藥上可接受及/或醫藥上不可接受之鹽。該醫藥上可接受之鹽係指慣用之酸加成鹽和鹼加成鹽，該等鹽保留該通式(I)化合物之生物功效和性質且可經由適當之非毒性有機或無機酸或有機或無機鹼生成。酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸(諸如但不限於氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及過氧酸)之鹽和衍生自多種有機酸(諸如但不限於乙酸、丙酸、苯甲酸、羥乙酸、苯乙酸、水楊酸、丙二酸、順丁烯二酸、油酸、雙羥萘酸、棕櫚酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、麩胺酸、反丁烯二酸及類似者)之鹽。鹼加成鹽之實例係衍生自氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化四級銨(諸如氫氧化四甲基銨)之鹽。該等鹽通常比用於製備彼等之化合物本身具有較為有利的溶解度性質並因此更適合用於製備例如液體或乳化調製劑。該醫藥上不可接受之鹽可較佳地用於純化和分離該通式(I)化合物並因此亦落於本發明之範疇。

"前藥"係指本發明之通式(I)化合物的衍生物，其本身不具有治療功效但含有經活體內化學或代謝降解(生物轉化)後成為"生物活性代謝物"之基團，該生物活性代謝物

承擔該治療功效。與本發明之該通式(I)化合物連接的該分解基團(特別是適合前藥者)係為此技術領域所習知且亦可適用於本發明之化合物(Rautio et al., *Nat Rev Drug Discov* 2008, 7:255-270)。

該通式(I)化合物可存有多種幾何異構型式。此外，某些通式(I)化合物可含有一或多個不對稱中心並因此可以立體異構物和非鏡像異構物之形式存在。所有該等化合物，諸如順式異構物、反式異構物、非鏡像異構混合物、消旋物、鏡像異構物之非消旋性混合物、實質性純和純鏡像異構物亦落於本發明之範疇。該實質性純鏡像異構物佔對應之相反鏡像異構物的達5重量%，較佳地2重量%且最佳地1重量%。

藉由習知之方法(例如藉由使用光學活性酸或鹼以生成非鏡像異構性鹽或藉由生成共價非鏡像異構物)解析消旋性混合物，可製備光學異構物。適當之酸包括例如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯甲醯基酒石酸及樟腦磺酸。藉由此技術領域習知之方法(諸如層析或分次結晶)，基於個別非鏡像異構物之物理及/或化學差異，可將非鏡像異構混合物分離成個別之非鏡像異構物。隨後，自該等經分離之非鏡像異構性鹽釋出該光學活性鹼或酸。各種不同之分離光學異構物的方法包括手性層析(例如手性HPLC管柱)，其可選擇地經使用以衍生達到最佳分離鏡像異構物之目標。適當之手性HPLC管柱係Diacel管柱，諸如CHIRALPAK或CHIRALCEL管柱，彼等可如所

欲地被常規選用。如適用地，亦可使用衍生化實施之酶催化分離。藉由無消旋反應條件之手性合成且使用光學活性起始物，亦可分離光學活性之通式(I)化合物。

藉由文獻(Freedman et al., *Chirality* 2003, 15(9):743-58 ; Stephens et al., *Chirality* 2008, 20:643-663)描述之振動圓二色性光譜(VCD)方法及/或藉由自手性化合物合成之化合物的非鏡像異構物對之¹H NMR光譜分析(Seco et al., *J Org Chem* 1999, 64:4669-4675 ; Seco et al., *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12:2915-2925 ; Latypov et al., *J.Am.Chem.Soc.* 1998, 120, 4741-4751)，測定手性化合物之絕對構型。

該通式(I)化合物可存有多種多形體型式。如此技術領域所習知者，多形體係化合物結晶成超過一種晶型(即多形體型式)之能力。藉由相同化學式或組成可定義特定化合物之多形體型式，該等多形體型式之化學結構不同，如同2個不同化合物之結晶結構。

該通式(I)化合物和彼等之鹽亦可以溶劑合物或水合物之形式存在，該等溶劑合物和水合物亦落於本發明之範疇。該"溶劑合物"係指溶劑與溶質之非共價組合。該"水合物"係指水與溶質之非共價組合。

本發明另關於醫藥組成物，其含有該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明亦關於醫藥組成物之化學和醫藥製劑，該醫藥組成物含有該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明之醫藥組成物可經調製成多種不同之醫藥調製劑，彼等係諸如但不限於固體口服劑型，諸如片劑(例如經頰、舌下、發泡、可咀嚼及口服可分散)、膠囊、藥丸、丸劑、口服可分散膜、顆粒及粉末；液體調製劑，諸如溶液、乳劑、懸浮液、糖漿、酏劑及滴劑；非經腸劑型，諸如靜脈注射劑、肌肉注射劑及皮下注射劑；其他醫藥型式，諸如眼滴劑、半固體眼用製劑、半固體皮膚製劑(諸如藥膏、乳霜及糊劑)、穿皮治療系統、栓劑、直腸膠囊、直腸溶液、乳劑及懸浮液等。

本發明之一實施態樣關於供小兒科使用之醫藥組成物，其係諸如但不限於溶液、糖漿、酏劑、懸浮液、供製備懸浮液之粉末、可分散或發泡之片劑、可咀嚼片劑、可口腔分散片劑、片劑或塗覆片劑、口腔發泡粉末或顆粒、或膠囊。

藉由本身為習知之方法，諸如慣用之混合、溶解、乳化、懸浮、微膠囊化、凍乾、擠出與搓圓、層壓、薄膜塗層、顆粒化、封裝、糖衣化或壓縮，可製備本發明之醫藥組成物。

藉由使用一或多種生理上可接受的賦形劑(其包括結合劑)之慣用方式，可調製本發明之醫藥組成物，該(等)生理上可接受的賦形劑能促進活性物質併入醫藥上可接受之醫藥劑型。適當之調製劑取決於所選擇之投藥模式。可使用此技術領域習知之任何技術和賦形劑。

適用於製備之賦形劑可選自下述範圍，其係諸如但不限於片劑和膠囊之填料、片劑和膠囊之結合劑、改質藥物釋出劑、崩解劑、助流劑、潤滑劑、甜味劑、掩味劑、調味劑、塗料、表面活性劑、安定劑、防腐劑或抗氧化劑、緩衝劑、複合劑、潤濕劑或乳化劑、調整滲透壓之鹽、凍乾賦形劑、微膠囊劑、藥膏料、滲透促進劑、增溶劑、溶劑、栓劑料及懸浮劑。適當之醫藥賦形劑可為例如澱粉、微晶纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、明膠、二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、纖維素衍生物、氯化鈉、甘油、丙二醇、水、乙醇及類似者。

本發明之另一實施態樣關於使用可改善活性物質之溶解度、溶解性、滲透性、吸收或生物可利用性的特定結合劑，其係諸如但不限於親水性聚合物、熱熔融擠壓賦形劑、表面活性劑、緩衝劑、複合劑、乳化劑、凍乾賦形劑、崩解劑、微膠囊劑、滲透促進劑、增溶劑、共溶劑及懸浮劑。

上述賦形劑和多種不同之製備方法僅是代表性實例。亦可使用此技術領域習知之其他材料和製程技術。

"與 V1a 受體功能有關之疾病或病症"或"與中樞及/或

周圍調節(較佳地 V1a 受體拮抗作用)有關之疾病或病症"係指選自雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述 3 種疾病顯示合併症(自閉症類群障礙、強迫症、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病之疾病或病症。

該雌性性器官之多種病理症狀包括但不限於痛經(原始性及/或繼發性)或性功能障礙。

該血壓控制之持久性症狀包括但不限於高血壓及/或慢性心臟衰竭。

該因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀包括但不限於尿崩症、腎衰竭、腎病症候群或肝硬化。

該中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述 3 種疾病顯示合併症)包括但不限於自閉症類群障礙(良好功能自閉症、亞斯伯格症候群、待分類的廣泛性發展障礙(PDD-NOS)、自閉症譜系障礙(ASD)及彼之多種不同症候型：X 染色體易裂症、普瑞德威利症候群、蕾特氏症及結節性硬化症)、強迫症(OCD)、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙(PTSD)。

該攻擊性行為障礙及/或易怒包括但不限於 ASD、亨

丁頓舞蹈症或不同類型之精神分裂症。

該行為過動症包括但不限於注意力不足過動症。

該認知障礙包括但不限於癡呆、輕度認知障礙、與精神分裂症有關之認知障礙或阿茲海默症。

該其他神經精神疾病包括但不限於精神分裂症和相關疾病。

於一實施態樣中，該與V1a受體功能有關之疾病或病症或與中樞及/或周圍調節(較佳地V1a受體拮抗作用)有關之疾病或病症係指自閉症類群障礙。

本發明關於一種治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症之方法，其包含對需要該治療及/或預防之個體(較佳地哺乳動物且更佳地人)投予治療有效量的單獨通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體或與至少一種醫藥上可接受之賦形劑以呈醫藥調製劑之型式。

本發明關於一種治療罹患疾病或病症之個體(較佳地哺乳動物且更佳地人)之方法，該疾病或病症選自雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症(自閉症類群障礙、強迫症、多種不同

類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病、或該等疾病之組合。該治療方法包含對需要該治療之個體(較佳地哺乳動物且更佳地人)投予治療有效量的通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。該治療方法可包括對需要該治療之個體(較佳地哺乳動物且更佳地人)投予治療有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明關於該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體於製造藥物之用途，該藥物用於治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症。

該"治療"係指已罹患或經診斷罹患疾病之病患或個體的特定病理症狀之緩和、病症之一或多種症狀之除去或減輕、疾病狀態進展之減緩或消除及病理症狀復發之預防或遲延。若藥物已給予業已發生疾病或病症之病患，一般藉

由相同或相似之方法給予該藥物以實施該"預防"(或疾病發生之預防或遲延)。

"治療有效量"係指導致疾病或病理症狀或副作用之治療、治癒、預防或改善的活性物質之量，且與未接受該治療有效量之對應個體相比較，能減緩該疾病或病理症狀之進展。該治療有效量亦包括能增強正常生理功能之有效量。對用於治療，可投予治療有效量之該通式(I)化合物及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體以及彼等之任何醫藥上可接受之鹽作為原料化學品。此外，該活性物質可以醫藥調製劑之方式提供。該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體的精確之治療有效量取決於許多因素，該等因素包括但不限於被治療之個體(病患)之年齡和體重、需要治療之疾病的確切類型和嚴重程度、醫藥品之本性和投藥途徑。

"哺乳動物"係指"哺乳類"之任何成員，其包括但不限於人。

本發明亦關於適合用於治療與中樞及/或周圍調節(較佳地V1a受體拮抗作用)有關之疾病或病症之醫藥組成物，其包含該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異

構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明之化合物亦可與一或多種本發明之化合物或一或多種其他活性物質(例如精神阻斷劑、精神興奮劑、抗高血壓藥、解痙藥、抗癲癇藥或其他藥劑)組合以用於罹患其中V1a受體之中樞及/或周圍調節且較佳地拮抗可能具有治療益處之中樞及/或周圍疾病的哺乳動物，其包括但不限於人。

精神阻斷劑包括但不限於抗精神病藥、抗焦慮劑及鎮靜催眠藥或麻醉劑。

抗精神病藥包括但不限於典型和非典型之抗精神病藥，諸如具有脂肪族側鏈之吩噻嗪(氯丙嗪、丙嗪、甲氧異丁嗪、乙醯丙嗪、三氟拉嗪、沙美麥嗪(ciamemazine)、氯丙沙嗪、丙泰提(protoipendyl)、哌嗪衍生之吩噻嗪(地西拉嗪、氟非那嗪、甲哌丙嗪、羥哌氯丙嗪、丙氯比拉嗪、硫普哌嗪、三氟吡拉嗪、乙醯非那嗪、硫丙拉嗪、布他哌嗪、甲哌丙嗪)、哌啶衍生之吩噻嗪(哌氫嗪、甲硫哌啶、美索噻嗪、哌泊噻嗪)、硫雜蒽(氯丙硫蒽、環戊噻吨(clopenthixole)、氟哌噻吨、甲哌硫丙硫蒽、珠氯噻吨)、丁酸酚酮衍生物(氟哌啶醇、三氟哌啶醇、美哌隆、莫哌隆、匹泮哌隆、溴哌啶醇、苯哌啶酮、氟哌利多、硫咪哌啶酮、氟阿尼酮)、二苯基丁基哌啶衍生物(氟斯必靈、五氟

利多、呱咪清)、二吡呼或氧吡呼或硫吡呼衍生物(氯氮平、奧氮平、氯噻平、喹硫平、洛沙平、阿塞那平)、吲哚衍生物(舍吲哚、齊拉西酮、魯拉西酮、嗎啉吲酮、哌哌亭(oxipertine))、苯甲醯胺衍生物(舒必利、舒妥必利、硫必利、瑞莫必利、胺磺必利、維拉必利、奈莫必利、維硫拉必利)或其他藥劑(利培酮、阿立哌唑、卡利拉嗪、依匹哌唑、美托拉麥、莫沙帕明、伊潘立酮、帕潘立酮、阿莫沙平、安哌匹隆、哌羅匹隆、卡巴咪嗪、氯卡帕明、丁苯那嗪、鋰)。

抗焦慮劑包括但不限於苯並二吡呼(二氮平、氯二氮平、美達氮平、去甲羥氮平、氯氮平酸鉀、樂耐平、阿地唑崙、溴氮平、甲酮氮平、凱他唑侖、環丙氮平、阿普唑他、三氟氮平、丙炔氮平、卡氮平、原氮平、氟二氮平、氯氟卓乙酯、依替唑侖、氯噻氮平、奧沙唑侖、托菲唑侖(tophizopam))、二苯基甲烷衍生物(羥嗪、丁硫二苯胺)、胺甲酸酯類(胺甲丙二酯、依咪卡美(emilcamate)、甲戊胺酯)、二苯並二環辛二烯衍生物(苯醌)、氮雜螺癸二酮類(丁螺環酮)、其他藥劑(美芬哌酮、吉多卡爾、氯乙苯嗪、菲瑪唑(fabomotizole)、三甲泰辛(trimethosine))、藉由增加GABA_A介導之抑制作用而作用之衍生物或作用於血清素受體之化合物、及其他GABA神經原性劑(諸如GABA_A α5 NAMs(例如巴米沙尼)和GABA_A α5 PAMs(例如RG7816))。

鎮靜催眠藥或麻醉劑包括但不限於巴比妥類藥物(戊巴比妥、異戊巴比妥、正丁巴比妥、巴比妥、烯丙異丙巴

比妥、司可巴比妥、他布比妥、乙烯比妥、戊烯比妥、環巴比妥、庚巴比妥、西可巴比妥、美索比妥、環己烯巴比妥、硫噴妥鈉、依沙比妥、阿洛巴比妥、普西巴比妥(proxibarbital))、醛類(水合氯醛、氯醛已醇、乙醯基甘胺醯胺水合氯醛、二氯醛安替比林、三聚乙醛)、苯並二吡呼類(氟西洋、硝西洋、氟硝西洋、艾司唑侖、三唑侖、氯甲西洋、替馬西洋、咪達唑侖、溴替唑侖、夸西洋、氯普唑崙、度氟西洋、西諾西洋)、哌啶二酮衍生物(苯乙哌啶酮、甲乙哌酮、二乙吡啶二酮)、環吡咯酮苯並二吡呼衍生物(佐匹克隆、唑吡坦、札來普隆、艾司佐匹克隆)、褪黑激素受體激動劑(褪黑激素、瑞美替胺)或其他催眠藥和鎮靜劑(甲喹酮、氯美噻唑、溴米索伐、二乙溴乙醯脲、莨菪胺、丙醯馬嗪、三氯乙磷酸、乙氯戊炔醇、纈草根、己丙胺酯、溴化物、丙烯異丙乙酸尿、戊諾醯胺、甲基戊炔醇、烟胺哌嗪、右美托咪啶)。

精神興奮劑包括但不限於精神刺激劑或抗抑鬱劑。

精神刺激劑包括但不限於中樞作用性擬交感神經劑(安非他命、右旋安非他命、甲基苯丙胺、哌甲酯、苯異妥英、芬樟胺、莫達非尼、乙苯哌啶酮、阿托莫西汀、芬奈替尼(phenetilline)、右哌甲酯、甲磺酸離胺酸安非他命)、益智劑或其他精神刺激劑(咖啡因、丙戊托菲林、甲氯芬酯、吡硫醇、必舒坦、二甲胺乙醇、非哌西特、胞磷膽鹼、奧拉西坦、吡舒達諾、利諾吡啶、尼唑苯酮、阿尼西坦、乙醯基肉鹼、艾地苯醌、丙苯乙吡咯、哌苯甲醇、

普拉西坦、阿屈非尼、長春西汀、他克林、多奈哌齊、卡巴拉汀、加蘭他敏、艾匹達林(ipidachrine)、美金剛、美比卡(mebicar)、非尼布特)。

抗抑鬱劑包括但不限於非選擇性單胺再吸收抑制劑(脫甲丙咪嗪、丙咪嗪、丙咪嗪氧化物、氯米帕明、奧匹哌醇、三甲丙咪嗪、洛非帕明、地本西平、阿米替林、去甲阿米替林、普羅替林、杜使平、伊普吲哚、美利曲辛、丁替林、度硫平、阿莫沙平、二甲他林、安咪奈丁、嗎丙啶、奎紐帕明)、血清素調節劑和刺激劑(維拉唑酮、沃替西汀)、選擇性血清素再吸收抑制劑(齊美定、氟西汀、帕羅西汀、舍曲林、阿拉丙酯、氟伏沙明、依托哌酮、西酞普蘭、立普能)、非選擇性胍衍生之單胺氧化酶抑制劑(異唑胍、尼亞拉胺、苯乙胍、反苯環丙胺、異菸鹼異丙醯胍、異菸鹼環苷(iprocloside))、非胍之單胺氧化酶抑制劑(嗎氯苯甲醯胺、托洛沙酮)或其他藥劑(羥色胺酸、色胺酸、米安色林、胺苯甲異喹、曲唑酮、奈法唑酮、苯噻嗎啉、二苯美崙、氯苄吡醇、奧沙氟生、米氮平、美地沙明、噻奈普汀、匹伐加賓、文拉法辛、米那普侖、瑞波西汀、噻嗪醇(pyrazidol)、度洛西汀、阿戈美拉汀、去甲文拉法辛、安非他酮、吉哌隆、草金絲桃萃取物)。

抗高血壓藥包括但不限於 β 受體阻斷劑、噻嗪類利尿劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、鈣拮抗劑、血管收縮素受體拮抗劑(氯沙坦)、蘿芙木生物鹼(桂皮利血胺、利血平、去甲氧利血平、美索舍平、比他舍平)、甲基多巴、咪唑

啉受體激動劑(可樂寧、氯苯乙脲、托洛尼定、莫索尼定、利美尼定)、神經節阻斷抗腎上腺素劑(鎂衍生性咪噻芬、二級和三級胺四甲基雙環庚胺)、周圍作用性抗腎上腺素劑、 α 腎上腺素受體阻斷劑(哌唑嗪、引哌拉明、曲馬唑嗪、多沙唑嗪、哌胺甲尿啶)、脲衍生物(倍他尼定、脲乙啶、脲生、異噻脲、脲氯酚、脲那佐定、脲羥苯)、小動脈平滑肌作用劑、噻嗪衍生性氯甲苯噻嗪、胍基酞嗪衍生物(胍苯噻嗪、胍屈嗪、恩屈嗪、卡屈嗪)、嘧啶衍生性米諾地爾、硝基鐵氰化物衍生性五氰基亞硝鹽基鐵酸、脲衍生性吡那地爾、非蘿芙木生物鹼藜蘆、酪胺酸羥化酶抑制性甲基酪胺酸、MAO抑制劑丙炔甲基苄胺、血清素拮抗劑酮色林或其他抗高血壓藥(波生坦、安倍生坦、西他生坦、馬西替坦、利奧西呱)及該等藥劑與利尿劑之組合。

解痙藥或抗痙劑包括但不限於周圍肌肉鬆弛劑、箭毒生物鹼、膽鹼衍生物、其他四級銨肌肉鬆弛劑(潘侃朗寧、加拉碘銨、維克羅因、阿屈庫銨、六氟脲、哌庫溴銨、多西環素氯化物、法扎溴銨、羅庫溴銨、米庫溴銨、順式阿屈庫銨、肉毒桿菌毒素)、中樞神經系統肌肉鬆弛劑、胺甲酸酯(苯丙胺酯、異丙基甲西雙脲、美索巴莫、胺甲羥苯乙酯、非巴胺酯)、嗎唑衍生物、噻嗪衍生物及三嗪衍生物(氯美紮酮、氯苯嗎唑酮)、與抗組織胺藥有關之醚(奧菲那特林、癒瘡木酚)和其他組織胺能藥物(諸如組織胺H₃受體拮抗劑/反激動劑，例如沙芬、硫丙咪胺、哌托生特、丙酸倍氯松、ABT-239、可內新、A-349,821、倍

他司汀)、其他中樞作用劑(氯苯胺丁酸、阿巴氯芬、替扎尼定、二苯哌丙醇、托哌酮、硫秋水仙苷、甲酚甘油醚、四氫西洋、胺苯庚烯、苯吡胺醇)、直接作用肌肉鬆弛劑丹曲林和彼之衍生物、藉由增加GABA_A媒介之抑制作用或減少Na⁺傳輸而作用之化合物(二苯妥因、卡巴氯平、拉莫三嗪、VPA)、 γ -胺基丁酸衍生物(胺己烯酸、加巴噴丁)、其他GABA作用劑(諸如GABA_B PAMs, 例如ADX71441)、含有三級胺基之酯(羥苳利明、卡米羅芬、美貝維林、曲美布汀、羅西維林、雙環維林、雙己維林、雙苯美林、二苯哌酯)、四級銨化合物(苯咯銨、葡糖吡咯銨、奧芬溴銨、噴噠銨、丙胺西林、奧替溴銨、乙胺太林、曲地銨、異丙胺、己環銨、泊利定、甲哌佐酯、苯醇哌酯、哌苯偶酯、二苯甲哌、艾美碘銨(emetonium iodide)、替莫碘銨、吡芬溴銨、噠哌溴銨及甲苯哌鹽胺)、含有三級胺之鹽胺(阿斯特拉1397、尼非他胺、苯鹽胺桂胺)、罌粟鹼和彼之衍生物(屈他維林、莫沙維林、乙基罌粟鹼)、血清素受體作用劑(阿洛司瓊、替加色羅、西蘭司瓊、普卡比利)、官能性胃腸疾病之其他藥劑(二苯丙哌啶、地索普明、氯苯沙明、匹維銨、非諾維林、依丹帕明、普羅沙唑、阿爾維林、三乙丁酮、異美汀、卡羅維林、間苯三酚、聚矽氧、三甲基二苯基丙胺)、琥珀鹽亞胺衍生物(乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺)或顛茄生物鹼類和彼等之衍生物(阿托品、天仙子胺、丁基東莨菪鹼、甲基阿托品、甲基東莨菪鹼、芬托銨、溴氰菊酯)。

抗癲癇藥包括但不限於巴比妥類藥物和彼等之衍生物(甲基苯巴比妥、苯巴比妥、乙苯嘧啶二酮、巴比沙隆、美沙比妥)、乙內醯脲衍生物(乙苯妥英、二苯妥因、胺基(二苯妥因)戊酸、美芬妥因、磷苯妥英)、噁唑烷衍生物(甲乙雙酮帕臘二酮、三甲環二酮、乙唑二酮(ethadion))、琥珀醯亞胺衍生物(乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺)、苯並二吡呼衍生物氯硝西洋、羧醯胺衍生物(卡巴氮平、奧卡西平、盧非醯胺)、脂肪酸衍生物(丙戊酸、丙戊醯胺、胺基丁酸、胺己烯酸、氟柳雙胺、噻加賓)及其他抗癲癇藥(舒噻嗪、苯乙醯脲、拉莫三嗪、非胺酯、托吡酯、加巴噴丁、苯丁醯脲、左乙拉西坦、唑尼沙胺、普瑞巴林、司替戊醇、拉科醯胺、卡立胺酯、瑞替加濱、布瓦西坦、氯丙醯苄胺)。

其他藥劑包括但不限於醫藥品(益生菌、消化助劑/消化劑、草藥萃取物)、維生素(水溶性和脂溶性二者，諸如但不限於維生素A、D3、E、K、B1、B5、B6、B12、C或彼等之衍生物)及營養補充品(輔酶，例如Q10；黃酮類，例如白藜蘆醇；卵磷脂；不飽和脂肪酸，其包括脂肪酸 ω -3和 ω -6)。

本發明之化合物亦可與磷酸二酯酶5同功酶抑制劑(PDE5)、一氧化氮供體、環氧合酶抑制劑、其他V1a受體拮抗劑(諸如巴羅非田)或L-精胺酸組合以用於治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症。

該組合組成物可於單一劑型中或分開地包含本發明之

化合物和另一活性物質。該組合組成物可經同時、分別或依序投予。

適當之劑型包括口服、直腸、黏膜、經皮或經腸投予；非經腸投予包括肌肉、皮下、靜脈內和髓內注射及關節內、鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內或眼內注射和眼滴劑。

可替代地，該化合物可經局部且非全身地投予，例如藉由通常呈改質之釋出調製劑直接注射該化合物至腎臟或心臟。此外，可藉由標的載體系統(例如組織專一性抗體封裝之脂質體)投予藥物。該脂質體選擇性轉移該活性物質至吸收該活性物質之標的器官。

該醫藥組成物可經多種不同之方式和醫藥劑型投予。本發明之化合物可於單一或多個劑量經單獨或與醫藥上可接受之賦形劑組合投予。達到適當治療功效所需之劑量可廣泛地變化，且考量疾病階段、欲治療之病患的狀態和體重、活性物質之選擇性、劑量配方形式及每日治療次數，該劑量必須適合個體之需要。

對於簡單投予，較佳的是該醫藥組成物係由多個劑量單位組成，該劑量單位含有經一次投予之藥物劑量或少數量之該藥物劑量的多重、 $1/2$ 、 $1/3$ 或 $1/4$ 劑量。該劑量單位係例如片劑，其可具有 $1/2$ 或 $1/4$ 溝槽以提供 $1/2$ 或 $1/4$ 分開之片劑以測定所需之藥物劑量。

含有本發明之活性物質的醫藥組成物通常含有0.01至500 mg活性物質/劑量單位。當然亦為可能的是每一調製

劑之活性物質的量超出上述上限或下限。

通式(I)化合物之進一步較佳基團係其中下述環A、環B、X、Y、Z、 R^1 - R^{21} 、 Cy^1 - Cy^3 及m之各個實施態樣的可選擇之組合者。如下述定義之環A、環B、X、Y、Z、 R^1 - R^{21} 、 Cy^1 - Cy^3 及m之較佳實施態樣、更佳實施態樣或最佳實施態樣之任何組合亦為通式(I)化合物之較佳、更佳或最佳基團。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係4至6員飽和碳環。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係環丁基或環己基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係環己基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環基，其中環A係經由環氮與Y連接。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環基，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係四氫吡啶基、1,3-二(四氫吡啶基)、吡咯啶基、吡啶基、咪啶基、哌啶基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、1,3-或1,4-二氮雜環庚烷基，其中環A係經由環氮與Y連接。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係四氫吡啶基、1,3-二(四氫吡啶基)、吡咯啶基、吡啶基、咪啶基、哌啶基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、1,3-或1,4-二氮雜環庚烷基，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係四氫吡啶-1,3-二基、哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基，其中環A係經由環氮與Y或與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係可選擇地經取代之芳基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係可選擇地經取代之苯基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係可選擇地經取代之雜環基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係可選擇地經取代之四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或氮雜雙環[2.2.2]辛基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-4-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-1-基-2-酮、哌啶-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、嗎啉-4-基或1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係可選擇地經取代之雜芳基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係可選擇地經取代之單一6或5員單雜芳基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係可選擇地經取代之吡啶基、嘧啶基或異噁唑基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係吡啶-2-基、吡啶-3-基、3-氯吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、嘧啶-2-基或5-甲基-異噁唑-3-基。

於本發明之某些最佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環B係吡啶-2-基。

於本發明之某些實施態樣中，若環B存在，該通式(I)化合物中Y係-O-。

於本發明之某些實施態樣中，若環B存在，該通式(I)化合物中Y係-C(O)-。

於本發明之某些實施態樣中，若環B存在，該通式(I)化合物中Y係-CH₂-。

於本發明之某些實施態樣中，若環B存在，該通式(I)化合物中Y係-NH-。

於本發明之某些實施態樣中，若環B存在，該通式(I)化合物中Y係-C₁₋₄烷基-N(R¹⁸)-。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環B存在，該通式(I)化合物中Y係單鍵。

於本發明之某些實施態樣中，若環B不存在，該通式(I)化合物中Y係-N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素。

於本發明之某些實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係可選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係 C_{1-3} 烷基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係甲基、乙基或丙基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係 C_{1-3} 烷氧基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係甲氧基或乙氧基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係 CF_3 。

於本發明之某些實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係指選自 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $C(O)OC_{1-4} \text{烷基}$ 、可選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵素中一者。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係指選自二甲胺、 $C(O)OC_{1-4} \text{烷基}$ 或 CF_3 中一者。

於本發明之某些實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係指選自可選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵素中二者。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該

通式(I)化合物中Y係指選自C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、CF₃或氟中二者。

於本發明之某些更佳實施態樣中，若環B不存在，該通式(I)化合物中Y係指選自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、CF₃或氟中二者。

於本發明之某些甚佳實施態樣中，若環B不存在，該通式(I)化合物中Y係指選自甲基、乙基、丙基、甲氧基或乙氧基中二者。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環丁基或環己基，Y係指選自-N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、CF₃或鹵素中一者且環B不存在。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環丁基或環己基，Y係指選自可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素中二者且環B不存在。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環丁基或環己基，Y係-O-或鍵結且環B係可選擇地經取代之苯基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、3-氯-吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基、嘧啶-2-基或5-甲基異噁唑-3-基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環己基，Y係-O-且環B係吡啶-2-基、吡啶-3-基、3-氯-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、嘧啶-2-基或5-甲基異噁唑-3-基。

於本發明之某些最佳實施態樣中，該通式(I)化合物

中，環A係環己基，Y係-O-且環B係吡啶-2-基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係四氫吡啶-1,3-二基、哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基，其中環A係經由環氮與Y或與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接，Y係-O-或鏈結且環B係可選擇地經取代之苯基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、3-氯-吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基、嘧啶-2-基或5-甲基異噁唑-3-基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基，其中環A係經由環氮與Y或與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接，Y係-O-或鏈結且環B係吡啶-2-基或吡啶-3-基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環丁基、環己基或吡咯啶基，Y係-C(O)-且環B係吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、4-甲基-哌嗪基或吡啶-3-基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中B-Y-A-結合代表3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶-1'-基]、於3位置經C₁₋₄烷基取代之1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮-8-基或於2位置經C₁₋₄烷基、芳基或雜芳基取代之2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮-8-基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中B-Y-

A-結合代表 3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶-1'-基]、(5*S*,8*S*)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮-8-基、(5*R*,8*R*)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮-8-基、(5*R*,8*R*)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮或(5*S*,8*S*)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係氫。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係鹵素。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係氯、溴或氟。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係氯。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係 C_{1-4} 烷氧基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係甲氧基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係 CF_3 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係

CN。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基， R^3 係 NR^4R^5 、 OR^6 或鹵素。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係 NR^4R^5 、 OR^6 或鹵素。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 、 OR^6 或鹵素。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 或 OR^6 ，且該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之第5位置的碳之絕對構型係(R)。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 或 OR^6 ，且該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之第5位置的碳之絕對構型係(S)。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 或 OR^6 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 和 R^5 係氫。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係異丙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 和 R^5 係 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 和 R^5 各別為甲基、乙基或異丙基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 和 R^5 係甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係經OH取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係經基甲基或經基乙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係經三氟取代之 C_{1-2} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係甲基環丙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係經4-氟苯基取代之

甲基或乙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係經 NR^8R^9 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^8 和 R^9 各別為氫、 C_{1-4} 烷基或 $C(O)OR^{21}$ 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係經 NR^8R^9 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^8 係氫且 R^9 係 $C(O)OR^{21}$ 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係經 NR^8R^9 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^8 和 R^9 各別為氫或 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係胺基甲基或胺基乙基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係二甲基胺基甲基或二甲基胺基乙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 Cy^1 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係環丁基、環戊基、環己基、4,4-二氟環己基、氧雜環丁烷-2-基或四氫哌喃基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係吡啶-2-基、

嘧啶-2-基或吡嗪-2-基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係甲基、乙基或異丙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係經OH、CN、鹵素、Cy³或 $NR^{11}R^{12}$ 取代之C₁₋₄烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係經OH、CN或三氟取代之甲基、乙基或異丙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係經 $NR^{11}R^{12}$ 取代之甲基或乙基，其中 R^{11} 和 R^{12} 各別為氫或甲基或 R^{11} 和 R^{12} 與彼等連接之N一起形成嗎啉-4-基或4-甲基-哌嗪-1-基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係胺基甲基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係二甲基胺基甲基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係經苯基及/或胺基取代之甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係三級丁氧基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係乙烯基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係 Cy^3 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係4-氟苯基、環丙基、環丁基、二鹵環丁基、二鹵環己基、氧雜環丁烷基、四氫吡喃-4-基、4-甲基-吡啶基或5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ ，其中 R^7 係二甲基胺基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫或甲基且 R^5 係 $-S(O_2)R^{10}$ ，其中 R^{10} 係甲基、OH、 NH_2 、NH-三級丁基或二甲基胺基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係氫或 C_{1-4} 烷基且 R^5 係 C_{2-4} 炔基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 係甲基且 R^5 係炔丙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 和 R^5 與彼等連接之N一起形成可選擇地含有1或多個選自O、S或N的雜原子之4至7員雜環。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 ，其中 R^4 和 R^5 與彼等連接之N一起形成吡咯啉、哌啉、哌嗪、嗎啉、1,3-噁唑烷、1,3-噻唑烷或硫代嗎啉-1,1-氧化物。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係氫。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係甲基、乙基或異丙基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係經OH-或鹵素取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係經氯或氟取代之甲基或乙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係環丙基甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2

係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係甲氧基乙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係經 C_{1-4} 烷基-S(O)₂取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係甲基磺醯基乙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係經 $NR^{11}R^{12}$ 取代之甲基或乙基，其中 R^{11} 和 R^{12} 各別為氫或甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係經 $NR^{11}R^{12}$ 取代之甲基或乙基，其中 R^{11} 和 R^{12} 與彼等連接之N一起形成嗎啉-4-基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係二甲基胺基乙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係甲基、乙基或三級丁基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係經CN取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係經氰基甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係經 $NR^{19}R^{20}$ 取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係二甲基胺基甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係 Cy^3 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係經二鹵取代之環烷基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係 $NR^{16}R^{17}$ ，其中 R^{16} 和 R^{17} 各別為氫、 C_{1-4} 烷基或可選擇地經取代之芳基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係 $NR^{16}R^{17}$ ，其中 R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之N一起形成哌啶或吡咯啶。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 $Si(CH_3)_2$ -三級丁基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2

係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係 C_{2-4} 炔基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 OR^6 ，其中 R^6 係炔丙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係 NR^4R^5 或 OR^6 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係 OR^6 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 中一者係甲基或異丙基且另一者係 OR^6 ，其中 R^6 係氫。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫且 R^3 係鹵素。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫且 R^3 係氟。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基且 R^3 係鹵素。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-O-(CH_2)_m-O-$ 且 $m=2、3$ 或 4 。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-O-(CH_2)_m-O-$ 且 $m=2$ 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表側氧基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $=N-OH$ 。

雖然業已描述本發明於某些實施態樣、某些較佳實施態樣、某些更佳實施態樣或某些最佳實施態樣，但是不欲限制本發明之範圍於所揭露之特定形式，且相反地欲涵蓋如本發明之敘述界定的本發明之精神和範圍所包括的替代、修改及均等形式。本發明之化合物的可替代之請求範圍的實例可包括：

(1) 如上述或任何其他實施態樣所描述之通式(I)化合物。

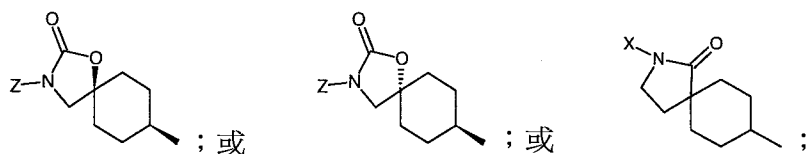
(2) 如(1)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^1 係氫、氟、氯、溴、甲基、甲氧基、 CF_3 或CN。

(3) 如(1)至(2)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中

環A係3至6員飽和碳環或含有1或2個N之4至7員飽和雜環；

環B係可選擇地經取代之5或6員單雜芳基、6至10員芳香族碳環或含有1、2或3個選自O、S或N的雜原子之4至7員飽和單環、雙環、縮合及/或橋連雜環；

或B-Y-A-結合代表3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶-1'-基]；或



X係異丙基；

Z係甲基。

(4) 如(1)至(3)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中環B係可選擇地經取代之6員單雜芳基、苯基或含有1或2個選自O、S或N的雜原子之5至6員飽和單環雜環。

(5) 如(1)至(4)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中若環B存在，Y係-O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH-、-C₁₋₄烷基-N(R¹⁸)-或單鍵，且R¹⁸係氫或甲基。

(6) 如(1)至(5)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中環A係4至6員飽和碳環基或經由環氮與Y或與該5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃核之三唑環連接的含有1或2個N之4至7員飽和雜環。

(7) 如(1)至(6)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中環A係環己基，Y係-O-，環B係吡啶-2-基且R¹係氯。

(8) 如(1)至(6)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中環A係哌啶、哌嗪或吡咯啶，Y係-O-、-C(O)-、-CH₂-或單鍵，環B係吡啶、哌啶、四氫呋喃或四氫哌喃且R¹係氯。

(9) 如(1)至(3)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中Y係-N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素且環B不存在。

(10) 如(9)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中環A係4至6員飽和碳環基。

(11) 如(10)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中Y係選自 $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $C(O)OC_{1-4}\text{烷基}$ 、可選擇地經鹵素取代之 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 及鹵素中一者。

(12) 如(10)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中Y係選自可選擇地經鹵素取代之 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 及鹵素中二者。

(13) 如(1)至(12)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫或 $C_{1-4}\text{烷基}$ 且 R^3 係 NR^4R^5 。

(14) 如(13)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫。

(15) 如(14)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^4 和 R^5 各別為氫； $C(O)R^7$ ；可選擇地經OH、鹵素、環烷基、可選擇地經取代之芳基、或 NR^8R^9 取代之 $C_{1-4}\text{烷基}$ 。

(16) 如(15)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^4 和 R^5 係氫。

(17) 如(15)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C_{1-4}\text{烷基}$ 。

(18) 如(15)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^4 和 R^5 係 $C_{1-4}\text{烷基}$ 。

(19) 如(15)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^4 係氫且 R^5 係 $C(O)R^7$ 。

(20) 如(14)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^4 係氫且 R^5 係 Cy^1 。

(21) 如(14)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^4 係氫或 C_{1-4} 烷基且 R^5 係 $S(O_2)R^{10}$ 。

(22) 如(14)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^4 和 R^5 與彼等連接之N一起形成可選擇地含有1、2或3個選自O、S或N的雜原子之4至7員雜環。

(23) 如(1)至(12)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基且 R^3 係 OR^6 。

(24) 如(23)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫。

(25) 如(24)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^6 係氫。

(26) 如(24)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^6 係 C_{1-4} 烷基。

(27) 如(24)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^6 係 $C(O)R^{13}$ 。

(28) 如(13)至(27)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之第5位置的碳之絕對構型係(R)。

(29) 如(13)至(27)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之第5位置的碳之絕對構型係(S)。

(30) 如(1)至(12)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 和 R^3 結合代表 $-O-(CH_2)_m-O-$ 、側氧基或 $=N-OH$ 且 m 係2、3、4或5。

(31) 如(30)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 和 R^3 結合代表 $-O-(CH_2)_m-O-$ 且 m 係 2。

本發明之較佳通式(I)化合物係例如下述化合物及/或彼等之鹽及/或溶劑合物及/或水合物及/或多形體及/或生物活性代謝物及/或前藥：

1. [8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯；
2. 8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
3. N-[8-氯-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]乙醯胺；
4. N-(8-氯-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基)-2-甲基丙醯胺；
5. {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；
6. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
7. (5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
8. (5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
9. N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

- 4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醯胺；
10. N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甘胺醯胺；
11. N-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甘胺醯胺；
12. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甘胺醯胺；
13. (2S)-2-胺基-N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-2-苯基乙醯胺；
14. (2R)-2-胺基-N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-2-苯基乙醯胺；
15. N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-2-羥基乙醯胺；
16. 3-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-1,1-二甲基脲；
17. N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-N²,N²-二甲基甘胺醯胺；

18. N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲烷磺醯胺；
19. N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-N-甲基甲烷磺醯胺；
20. N'-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-N,N-二甲基磺醯胺；
21. 8-氯-N-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
22. 8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
23. 8-氯-N-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
24. 8-氯-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
25. (5S)-8-氯-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
26. (5R)-8-氯-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
27. 8-氯-N-環丁基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-

- 二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
28. 8-氯-N-(氧雜環丁烷-3-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
29. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
30. 8-氯-N-(4,4-二氟環己基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
31. 8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺氫氯化物；
32. 8-甲氧基-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
33. {1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；
34. 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺氫氯化物；
35. N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

36. N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
37. 8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
38. 8-甲基-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
39. 8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
40. 8-溴-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
41. 8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-N-(丙-2-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
42. 8-氯-1-(4,4-二氟環己基)-N-(丙-2-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
43. 8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
44. 8-氯-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
45. 8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
46. 8-溴-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
47. 1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8'-(三氟甲基)-

- 4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
48. 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6H)-酮；
49. 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
50. 5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
51. 5-(環丙基甲氧基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
52. 5-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
53. 8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
54. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6H)-酮；
55. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
56. (5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
57. (5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

- 4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
58. 8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
59. 5-(環丙基甲氧基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
60. 2-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}氧)-N,N-二甲基乙胺；
61. 8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
62. 8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
63. 1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
64. 8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6H)-酮；
65. 8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
66. 1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-8'-腈；
67. (5S)-8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

68. (5S)-N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醯胺；
69. 8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基甲基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
70. [反式-4-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基](吡咯啶-1-基)甲酮；
71. 8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6H)-酮；
72. 8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
73. (順式)-8-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮；
74. 8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
75. (反式)-8-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮；
76. N-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-N-甲基甲烷磺醯胺；

77. (5S)-8-氯-N-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
78. (5S)-8-氯-N-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
79. 8'-氯-1'-[1-(嘧啶-2-基)四氫吡啶-3-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
80. N-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-4-氟苯甲醯胺；
81. 8'-溴-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
82. 5-(丙-2-基胺基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-8-腈三氟乙酸鹽；
83. (5S)-8-氯-N-(4-氟苄基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
84. 1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-8'-腈；
85. [反式-4-(8'-溴-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基](嘧啶-1-基)甲酮；
86. 反式-4-(8-溴-5-側氧基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並

- [4,3-a][1]苯並吡啶-1-基)環己烷羧酸甲酯；
87. 8-溴-1-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6H)-酮；
88. 8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
89. 1'-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-8'-腈；
90. 8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
91. 8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6H)-酮；
92. [反式-4-(8-溴-5-羥基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-1-基)環己基](哌啶-1-基)甲酮；
93. 8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
94. 1'-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
95. [1-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯；
96. 8'-氟-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
97. (5S)-8-氯-N-(4-氟苄基)-N-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並

吡呼-5-胺；

98. N-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基]丙-2-烯醯胺；
99. (5R)-8-氯-N-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
100. (5R)-8-氯-N-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
101. (5R)-8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；
102. 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5(6H)-酮；
103. (5S)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
104. (5R)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
105. 8-氯-5-(丙-2-基氧)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
106. 8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二氧雜環庚烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；
107. 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-醇；

108. [反式-4-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶)-1'-基)環己基](嗎啉-4-基)甲酮；
109. 5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
110. 8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6H)-酮；
111. 8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
112. {8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；
113. 8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
114. 8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-N-(丙-2-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
115. (5r,8r)-8-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶)-1'-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮；
116. (5r,8r)-8-(8-氯-5-羥基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-1-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮；
117. (5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5-(吡咯啶-1-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

118. N-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-2,2-二甲基丙醯胺；
119. N-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}環丙烷羧醯胺；
120. N-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-2-甲基丙醯胺；
121. N-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}環丁烷羧醯胺；
122. (5S)-8-氯-5-(嗎啉-4-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
123. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-2,2-二甲基丙醯胺；
124. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-2-甲基丙醯胺；
125. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}環丁烷羧醯胺；
126. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二

氫 -4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}環丙烷
羧醯胺；

127. (5S)-8-氯-5-(哌啶-1-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

128. (5S)-N-(丁-2-基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；

129. (5s,8s)-8-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]-1'-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮；

130. 8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

131. 8-氯-5-乙氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

132. (5R)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

133. (5S)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

134. 8-氟-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

135. 8-氯-N-(丙-2-基)-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；

136. 2-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}氧)乙醇；

137. (5S)-8-氯-N,N-二乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
138. 8-氯-N-甲基-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
139. {8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；
140. 4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯；
141. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-D-纈胺鹽胺；
142. {1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；
143. {8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；
144. 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
145. 8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
146. 8-氟-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-

- 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
147. 8-氟-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
148. N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
149. 8'-氟-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
150. N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
151. N-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]四氫-2H-哌喃-4-羧醯胺；
152. N-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-2-甲基丁醯胺；
153. N-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-N³,N³-二甲基-β-丙胺醯胺；
154. (5S)-8-氯-N-環戊基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
155. 8'-氯-1'-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
156. 8-氯-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4H-

[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6H)-酮；

157. 8'-氯-1'-[4-(吡啶-2-基氧)哌啶-1-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

158. N-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-2,2-二甲基丁醯胺；

159. N-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

160. (5S)-8-氯-N-乙基-N-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

161. (5S)-8-氯-N-(2-甲基丙基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

162. 8'-氯-1'-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]氫氯化物；

163. 8-氯-N,N-二甲基-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

164. 8'-氯-1'-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

165. (5S)-8-氯-N-(2,2-二甲基丙基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
166. [反式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-1-基)環己基](4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；
167. (5R)-8-氯-5-(嗎啉-4-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
168. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醯胺；
169. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺；
170. 8-氯-5-甲氧基-1-[1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
171. 8'-氯-1'-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
172. 8-氯-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
173. 8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；
174. (5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5-(吡咯啶-1-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡

呼；

175. 8-氯-5-甲氧基-1-{1-[(3S)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-基}-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
176. (5R)-8-氟-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
177. (5S)-8-氟-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
178. 8-氯-5-甲氧基-1-{1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-基}-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
179. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-N³,N³-二甲基-β-丙胺鹽胺；
180. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}四氫-2H-哌喃-4-羧鹽胺；
181. 8-氯-1-[4-(吡啶-2-基氧)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-醇；
182. 8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
183. 8-氯-5-甲氧基-1-[順式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
184. 8-氯-5-甲氧基-1-[1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；
185. 8-氯-5-甲氧基-1-[1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-

二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

186. N-[(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-2-氰基乙醯胺；

187. [3-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-1-基)吡咯啉-1-基](吡啶-3-基)甲酮；

188. 8'-氯-1'-[1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

189. [3-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-1-基)吡咯啉-1-基](吡啶-2-基)甲酮；

190. 反式-4-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)-N,N-二甲基環己胺；

191. 8-氯-5-甲氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

192. 8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5-甲氧基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

193. N-[反式-4-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基]吡啶-2-胺；

194. N'-[(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-N,N-二甲基乙-1,2-二胺；

195. 乙酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

- 4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基酯；
196. 2-((5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}胺基)乙醇；
197. 8-氯-5-甲氧基-1-[4-(吡啶-2-基氧)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
198. 8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
199. (5S)-8-氯-N-(環丙基甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
200. N-((5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基)-1-甲基哌啶-4-羧醯胺；
201. N-((5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；
202. 8-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
203. 8-氯-1-(4-甲氧基-4-甲基環己基)-N-(丙-2-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
204. 8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'H,6'H-螺

- [1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
205. 8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
206. 8-氯-5-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
207. 8-氯-5-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
208. 8-氯-N-羥基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6H)-亞胺；
209. (5S)-8-氯-N-甲基-N-(丙-2-炔-1-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
210. N-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-3,3-二氟環丁烷羧醯胺；
211. 8-氯-5-(丙-2-炔-1-基氧)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
212. 4,4-二氟環己烷羧酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基酯；
213. 3,3-二氟環丁烷羧酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基酯；

214. N-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-4,4-二氟環己烷羧醯胺；
215. 氰基乙酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基酯；
216. N,N-二甲基甘胺酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基酯；
217. N-[(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-2,2,2-三氟乙醯胺；
218. 1-[順式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-1-基)環己基]吡咯啶-2-酮；
219. 1-[反式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-1-基)環己基]吡咯啶-2-酮；
220. N-[(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-3,3-二氟環丁烷羧醯胺；
221. N-[(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]-4,4-二氟環己烷羧醯胺；
222. 8-氯-5-甲氧基-1-[順式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
223. 8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

- 基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；
224. (5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；
225. N-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-3-甲基氧雜環丁烷-3-羧醯胺；
226. N-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-3-甲基氧雜環丁烷-3-羧醯胺；
227. 反式-4-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)-N-(4-甲氧基苄基)環己胺；
228. [2-({(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}胺基)乙基]胺甲酸三級丁酯；
229. 8'-氯-1'-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
230. 反式-4-(8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基環己胺；
231. 8'-氯-1'-[1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡

呋]；

232. 8-氯-5-甲氧基-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋；

233. 8-氯-1-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-N,N-二甲基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋-5-胺；

234. 8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-N,N-二甲基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋-5-胺；

235. 8'-氯-1'-[反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

236. 8'-氯-1'-[順式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

237. 8'-氯-1'-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

238. 8'-氯-1'-(反式-4-乙氧基-4-丙基環己基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

239. 8'-氯-1'-[1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

240. 8'-氯-1'-(順式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋

呋]；

241. 8'-氯-1'-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

242. 8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-丙基環己基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

243. 8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-丙基環己基)-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

244. 8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-N-(丙-2-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋-5-胺；

245. 8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-N,N-二甲基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋-5-胺；

246. 8'-氯-1'-[(3R)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

247. 8-氯-5-甲氧基-1-[(3R)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋；

248. 8-氯-5-甲氧基-1-[(3R)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋；

249. 8'-氯-1'-[(3S)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋呋]；

250. 8'-氯-1'-[(3R)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

251. 8-氯-5-甲氧基-1-[(3S)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

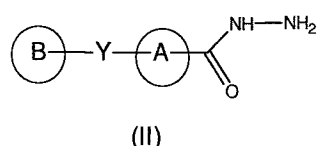
252. 8'-氯-1'-[(3S)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基]-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；及

253. 8-氯-5-甲氧基-1-[(3S)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼。

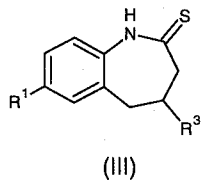
【實施方式】

本發明亦關於通式(I)化合物之合成。於是，可藉由下述方法中一者製備本發明之通式(I)化合物。

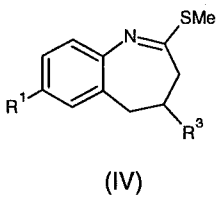
至此，於通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係-NHBoc或-OSi(CH₃)₂-三級丁基且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，藉由令通式(II)化合物與通式(III)化合物或通式(IV)化合物反應以製備本發明之通式(I)化合物，其中該通式(II)化合物係



其中環B和Y係如上述通式(I)定義者且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，且該通式(III)化合物係

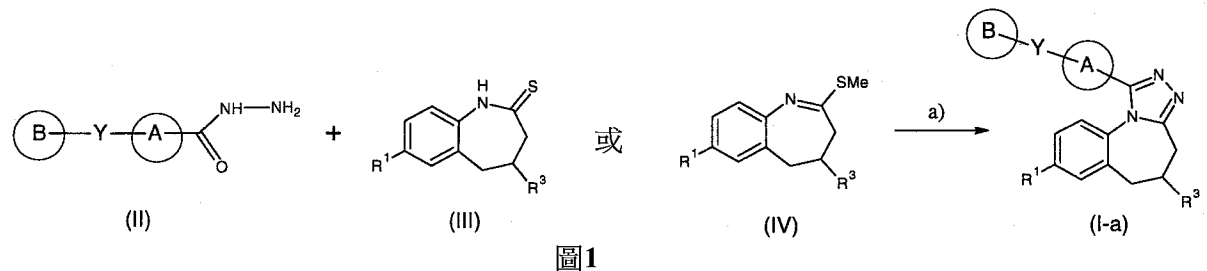


其中 R^1 係如上述通式(I)定義者， R^2 係氫且 R^3 係 -NHBoc 或 -OSi(CH₃)₂-三級丁基，且該通式(IV)化合物係



其中 R^1 係如上述通式(I)定義者， R^2 係氫且 R^3 係 -NHBoc 或 -OSi(CH₃)₂-三級丁基。

該反應詳細地示於圖 1：



於圖 1 之步驟 a) 中，通式(II)之醯肼係與通式(III)之苯並吡喃-硫酮或通式(IV)之甲基氫硫基-苯並吡喃衍生物反應。較佳地於適當之溶劑中且於該溶劑之沸點下並以所需 4 至 150 小時之反應時間進行該反應。適當之溶劑包括二甲苯、正丁醇及 1,4-二噁烷。

較佳之實施態樣係例如下述者：

i) 式(II)與式(III)之反應，於二甲苯中且於 140℃ 下進行 20 至 150 小時；或

ii) 式(II)與式(III)之反應，於正丁醇中且於110℃下進行20至50小時；或

iii) 式(II)與式(III)之反應，於1,4-二噁烷中且於110℃下進行4至20小時；或

iv) 式(II)與式(IV)之反應，於二甲苯中、於催化性氯化氫之存在下且於140℃下進行4至20小時；或

v) 式(II)與式(IV)之反應，於1,4-二噁烷中、於催化性氯化氫之存在下且於110℃下進行4至20小時。

可藉由多種不同之方法進行合成通式(II)之醯肼(圖2)：

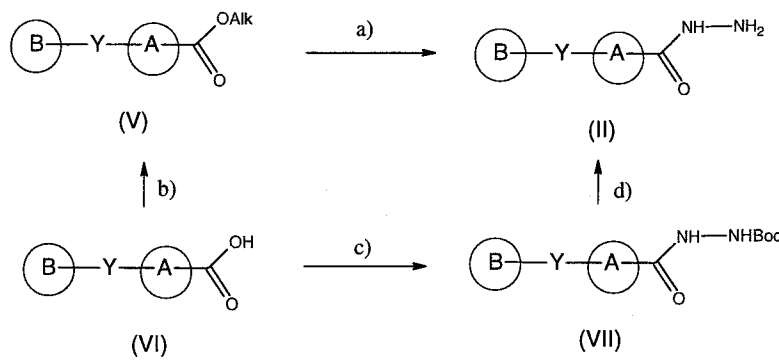


圖2

於圖2之步驟a)中，通式(V)之羧酸酯係於適當之醇中且於該溶劑之沸點下與水合肼反應以獲得通式(II)之醯肼，或於步驟c)中，通式(VI)之羧酸係與肼基甲酸三級丁酯反應且使用適當之酸(步驟d))除去所獲得的經保護之通式(VII)之羧酸肼衍生物的保護基。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 甲醇或乙醇；水合肼；回流溫度；4至50小

時；

步驟 b) 甲醇；亞硫醯氯；0至25℃；4至24小時；

步驟 c) 肼基甲酸三級丁酯；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯化物；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；

步驟 d) 溶於乙酸乙酯之氯化氫；室溫；4至20小時。

該通式(V)之羧酸酯和通式(VI)之羧酸係可購得者或可依據實施例描述之方法加以製備。

至此，於通式(I)化合物中， R^1 係如上述通式(I)定義者， R^2 係氫且 R^3 係-NHBoc，依據下述之方法可製備該通式(III)之苯並吡呼-硫酮衍生物和該通式(IV)之甲基氫硫基-苯並吡呼衍生物。

依據下述方法A(圖3)和方法B(圖4)可製備通式(XIII)之主要中間體苯並吡呼衍生物。

方法A：

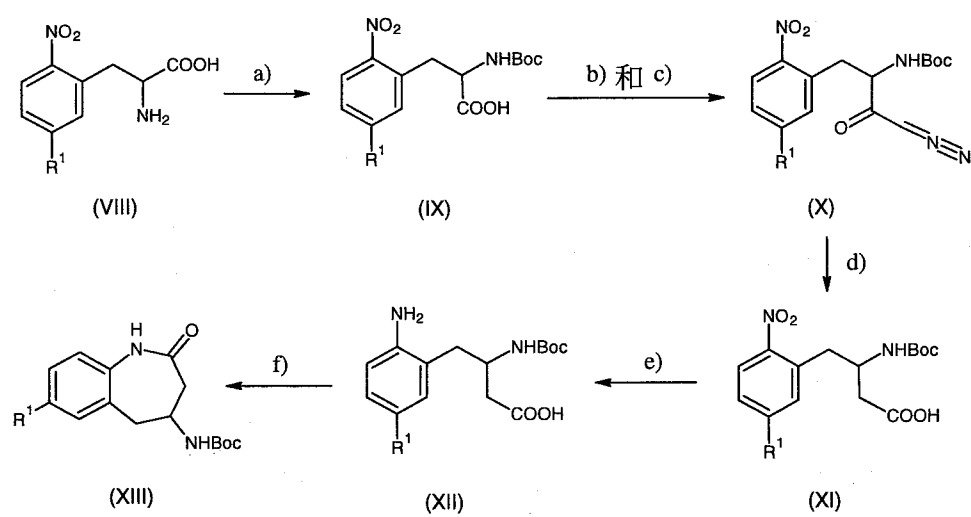


圖3

於圖3之步驟a)中，令通式(VIII)之胺基酸衍生物(其係可購得或可依據實施例描述之方法加以製備，其中R¹係如上述通式(I)定義者)之胺基經三級丁氧羰基保護基保護，並隨後令所得的經保護之胺基酸衍生物(IX)(其中R¹係如上述通式(I)定義者)經2步驟進行阿恩特－艾斯特爾特(Arndt-Eistert)合成反應(Arndt, F., Eistert, B. *Chem Ber* 1935, 68(1):200-208)：首先，令自該通式(IX)化合物於原位(in situ)所製備之醯基氯與重氮甲烷(步驟b)和c))反應以生成通式(X)之重氮化合物(其中R¹係如上述通式(I)定義者)，且隨後於步驟d)中於銀鹽之存在下令該通式(X)之重氮化合物轉化為通式(XI)之胺基酸衍生物(其中R¹係如上述通式(I)定義者)。令該通式(XI)之胺基酸衍生物之硝基經還原(步驟e))以得到通式(XII)之胺(其中R¹係如上述通式(I)定義者)，且藉由能形成醯胺鍵之反應劑進行閉環反應(步驟f))以得到通式(XIII)之苯並吡嗪衍生物(其中R¹係如上述通式(I)定義者)。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 二碳酸二(三級丁酯)；1,4-二噁烷；氫氧化鈉水溶液；室溫；4至20小時；

步驟 b) 氯甲酸異丁酯；三乙胺；二乙醚；-30℃；15至45分鐘；

步驟 c) 重氮甲烷之乙醚溶液；-30℃至0℃；1至3小時；

步驟 d) 苯甲酸銀；1,4-二噁烷；水；室溫；4至20小時；

步驟 e) i) 硼氫化鈉；甲醇；氯化鎳；室溫；4至20小時；或

ii) 氫化反應；於Pt/C觸媒之存在下；甲苯；室溫；4至20小時；

步驟 f) N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯化物；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時。

方法 B：

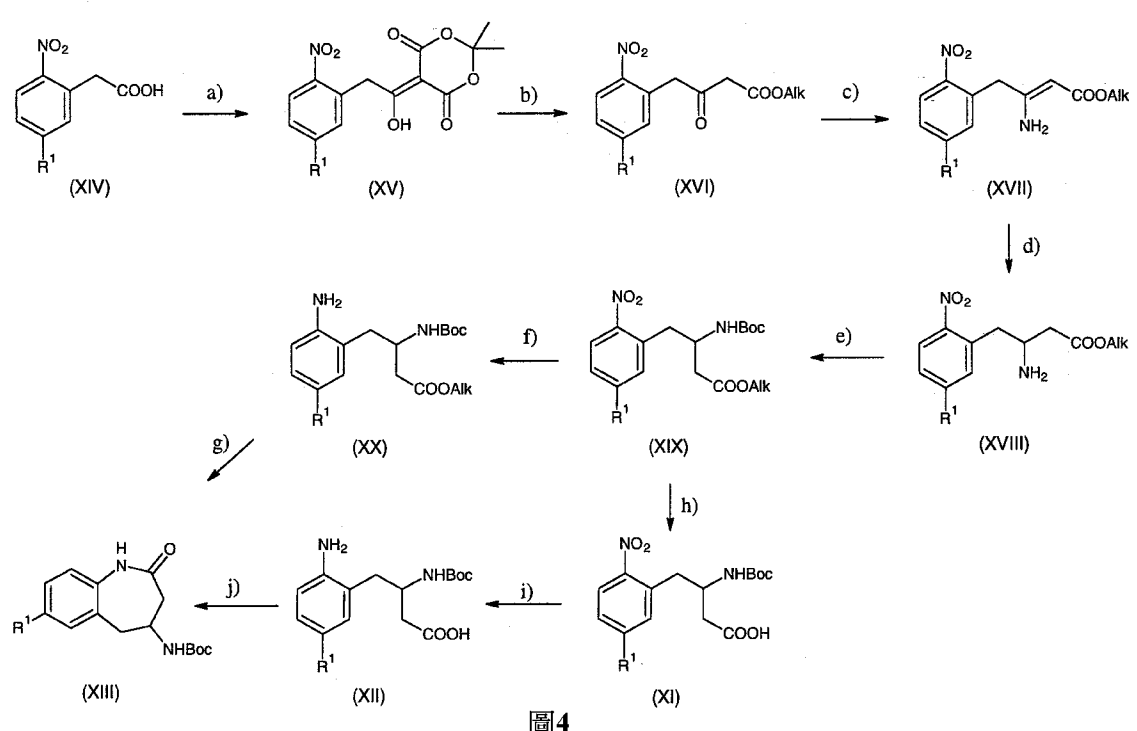


圖4

於圖4之步驟a)中，令通式(XIV)之苯基乙酸衍生物(其係可購得或可依據實施例描述之方法加以製備，其中R¹係如上述通式(I)定義者)與米氏酸(Meldrum's acid)反應以得到通式(XV)化合物(其中R¹係如上述通式(I)定義者)，令該通式(XV)化合物與適當之醇(步驟b))反應以得到通式(XVI)之酮基酯衍生物(其中R¹係如上述通式(I)定義者且Alk係C₁₋₄烷基)，藉由加入乙酸銨(步驟c))令該通式(XVI)之酮基酯衍生物轉化為通式(XVII)化合物(其中R¹係如上述通式(I)定義者且Alk係C₁₋₄烷基)，令該通式(XVII)化合物經還原(步驟d))並得到所生成之通式(XVIII)之胺基化合物(其中R¹係如上述通式(I)定義者且Alk係C₁₋₄烷基)，該通式(XVIII)之胺基化合物的胺基係經三級丁氧羰基保護(步驟e))以得到通式(XIX)化合物(其中R¹係如上述通式(I)定義者且Alk係C₁₋₄烷基)。該通式(XIX)化合物之硝基係經還原

(步驟 f)) 並令所得之通式 (XX) 化合物 (其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者且 Alk 係 C_{1-4} 烷基) 於適當之鹼的存在下經閉環反應 (步驟 g)) 以得到通式 (XIII) 化合物 (其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者)。

藉由於適當之鹼的存在下令該通式 (XIX) 化合物 (其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者且 Alk 係 C_{1-4} 烷基) 水解 (步驟 h))，且藉由方法 A 所示之步驟 (方法 B 之步驟 i) 係與方法 A 之步驟 e) 相同且方法 B 之步驟 j) 係與方法 A 之步驟 f) 相同)，令所生成之通式 (XI) 化合物 (其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者) 轉化為該通式 (XIII) 化合物，亦可製備該通式 (XIII) 化合物。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 米氏酸 (Meldrum's acid)；乙腈；N,N-二異丙基乙胺；三甲基乙醯氯；4-二甲基胺基吡啶；20 至 50℃；4 至 6 小時；

步驟 b) 甲醇；甲苯；110 至 120℃；1 至 6 小時；

步驟 c) 乙酸銨；甲醇；室溫，20 至 75 小時，或 60℃，5 至 20 小時；

步驟 d) 三乙醯氧基氫硼化鈉；乙酸；室溫；2 至 48 小時；

步驟 e) 碳酸氫鈉；甲醇；二碳酸二(三級丁酯)；5 至 25℃；1 至 20 小時；

步驟 f) i) 氫化反應；於 Pt/C 觸媒之存在下；甲苯；室溫；4 至 20 小時；或

ii) 氫化反應；於Pt/C觸媒之存在下；甲醇；室溫；4至20小時；

步驟g) i) 甲醇；甲醇鈉；室溫；2至20小時；或
ii) 四氫呋喃；三級丁氧化鉀；0至25°C；2至20小時；

步驟h) 氫氧化鋰；甲醇；水；四氫呋喃；室溫；4至20小時。

藉由令方法A或方法B所得之通式(XIII)化合物(其中R¹係如上述通式(I)定義者)與勞森(Lawesson)反應劑反應(步驟a))並隨後令所得之通式(III-a)之苯並吡喃-硫酮(其中R¹係如上述通式(I)定義者)經甲基化(步驟b))以生成通式(IV-a)之甲基氫硫基苯並吡喃衍生物(其中R¹係如上述通式(I)定義者)，製備該通式(III)之苯並吡喃-硫酮衍生物和該通式(IV)之甲基氫硫基-苯並吡喃衍生物(圖5)。

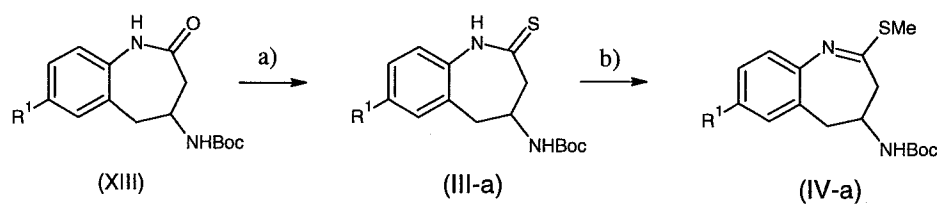


圖5

較佳之實施態樣係例如下述者：

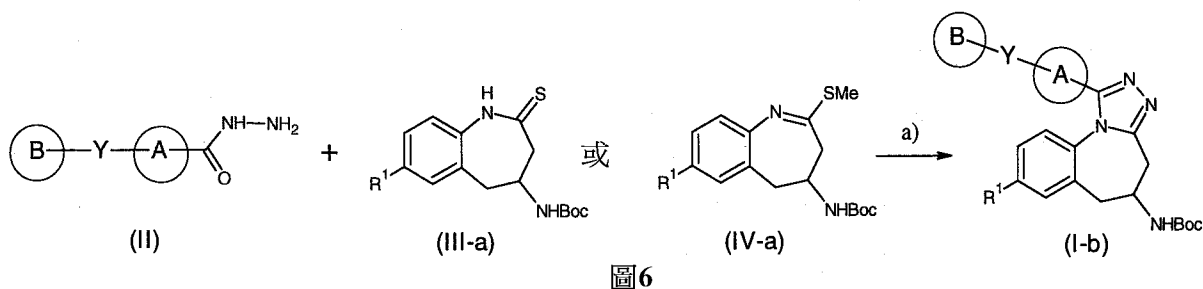
步驟a) i) 勞森(Lawesson)反應劑；吡啶；90至120°C；4至20小時；或

ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；4至20小時；

步驟b) 碘甲烷；碳酸鉀；丙酮；室溫；4至24小

時。

藉由令通式 (III-a) 化合物或通式 (IV-a) 化合物與通式 (II) 化合物反應 (圖 6) 以製備之通式 (I-b) 化合物：



其中環 B、Y 及 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者且環 A 係環烷基或含有 1 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，其中環 A 係經由環氮與 Y 連接。

圖 6 之步驟 a) 的較佳實施態樣係例如下述者：

i) 式 (II) 與式 (III-a) 之反應，於二甲苯中且於 140°C 下進行 20 至 150 小時；或

ii) 式 (II) 與式 (III-a) 之反應，於正丁醇中且於 110°C 下進行 20 至 50 小時；或

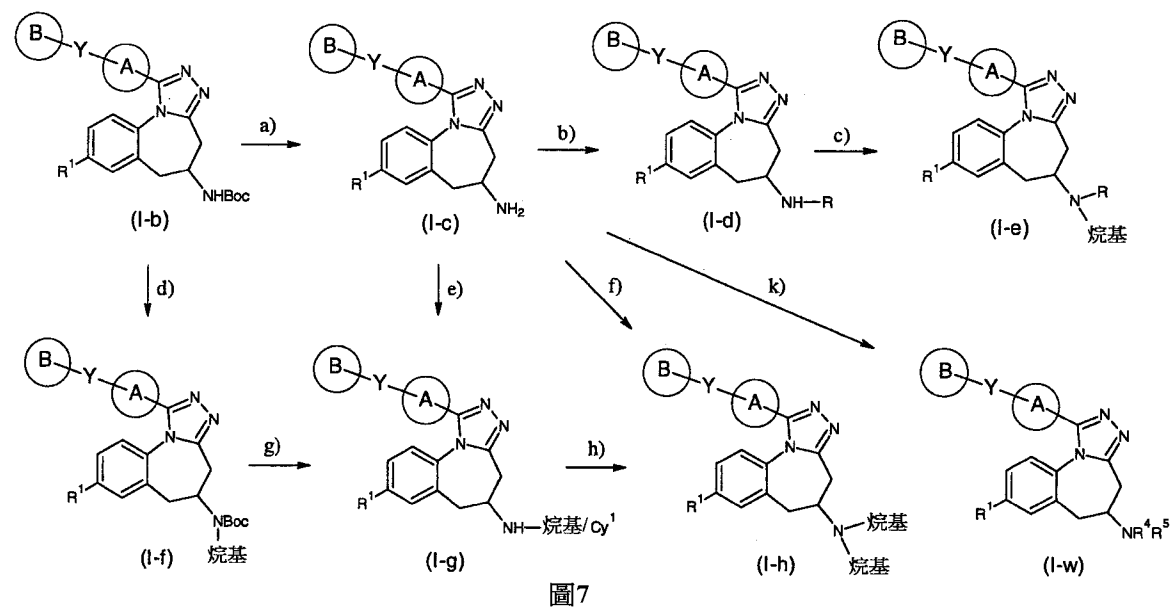
iii) 式 (II) 與式 (III-a) 之反應，於 1,4-二噁烷中且於 110°C 下進行 4 至 20 小時；或

iv) 式 (II) 與式 (IV-a) 之反應，於二甲苯中、於催化性氯化氫之存在下且於 140°C 下進行 4 至 20 小時；或

v) 式 (II) 與式 (IV-a) 之反應，於 1,4-二噁烷中、於催化性氯化氫之存在下且於 110°C 下進行 4 至 20 小時。

如所欲地，藉由習知之方法，經由導入新取代基及 / 或修飾或除去存在之取代基及 / 或形成鹽及 / 或自鹽釋出鹼

及/或自消旋性混合物製備鏡像異構物，亦可將因此所獲得之通式(I-b)化合物轉化為另一該通式(I)化合物。該反應流程詳細地描述於圖7。



於適當之酸性基質中可除去通式(I-b)化合物之保護基(步驟a))，因此所得之通式(I-c)化合物(其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接)可經磺醯化或醯化(步驟b))且通式(I-d)化合物(其中R係如通式(I)中R⁴或R⁵所定義之C(O)R⁷或S(O₂)R¹⁰)係可選擇地經烷基化(步驟c))，因此得到通式(I-e)化合物。於該通式(I-b)化合物經烷基化(步驟d))後，經去保護(步驟g))生成通式(I-g)之單烷基衍生物，其可經進一步之烷基化(步驟h))以轉化為通式(I-h)之二烷基衍生物。該2個烷基可為不同及/或相同。亦可藉由通式(I-c)之胺衍生物的還原胺化反應(步驟e))以製備通式(I-g)之單烷基或Cy¹衍生物。若該2個烷基係相同，

亦可藉由還原胺化反應(步驟f))自通式(I-c)之胺衍生物以製備通式(I-h)之二烷基衍生物。於鹼之存在下，藉由使用適當之二鹵素化合物，自通式(I-c)化合物(步驟k))亦可得到通式(I-w)化合物(其中 R^4 和 R^5 與彼等連接之N一起形成雜環)。藉由手性HPLC或解析，自通式(I-c)化合物可得到純鏡像異構物，且自該通式(I-c)化合物亦可製備醯基及/或烷基衍生物。當該通式(I-c)化合物係純鏡像異構物時，製備通式(I-b)之手性化合物以產製其他手性單烷基衍生物。於通式(I-e)、(I-f)、(I-g)及(I-h)中，該“烷基”係如通式(I)中 R^4 或 R^5 所定義之可選擇地經取代之 C_{1-4} 烷基，且於通式(I-g)中 Cy^1 係如通式(I)定義者。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a)和g) 氯化氫之乙酸乙酯溶液；室溫；1至20小時；

步驟b)

i) 磺醯氯；吡啶；室溫；4至20小時；或

ii) 磺醯氯；二氯甲烷；三乙胺或N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；或

iii) 醯基氯；吡啶；室溫；4至20小時；或

iv) 醯基氯；二氯甲烷；三乙胺或N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；或

v) 酸酐；吡啶；室溫；4至20小時；或

vi) 酸；六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯並三唑-1-基)脲鎘；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺或三

乙胺；室溫；4至20小時；或

vii) 酸；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯化物；N,N-二異丙基乙胺；N,N-二甲基甲醯胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；

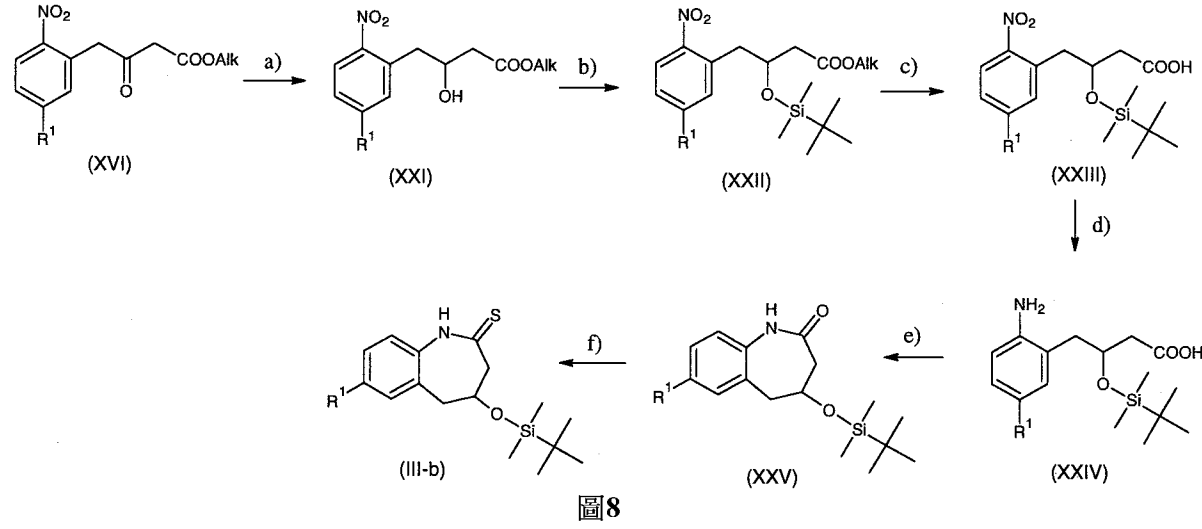
步驟c)、d)及h) 烷基鹵；氫化鈉；四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺；室溫；4至20小時；

步驟e) 醛或酮；1,2-二氯乙烷；乙酸；三乙醯氧基氫硼化鈉；室溫；4至20小時；

步驟f) 醛或酮；甲醇；乙酸；三乙醯氧基氫硼化鈉；室溫；4至20小時；

步驟k) 二鹵衍生物；N,N-二甲基甲醯胺；碳酸銨；20至60℃；10至30小時。

至此，於該通式(I)化合物中， R^2 係氫且 R^3 係-OSi(CH₃)₂-三級丁基，藉由圖8之方法可製備該通式(III)之苯並吡喃-硫酮衍生物。



令通式(XVI)之酮基酯(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者

且 Alk 係 C₁₋₄ 烷基)的酮基經還原(步驟 a))且隨後令通式 (XXI)化合物(其中 R¹係如上述通式(I)定義者且 Alk 係 C₁₋₄ 烷基)的羥基經矽基保護基保護(步驟 b))以得到通式 (XXII)化合物(其中 R¹係如上述通式(I)定義者且 Alk 係 C₁₋₄ 烷基)。令該通式 (XXII)化合物之酯基經水解(步驟 c))，隨後令所得之通式 (XXIII)化合物(其中 R¹係如上述通式(I)定義者)的硝基經還原(步驟 d))以生成通式 (XXIV)之胺衍生物(其中 R¹係如上述通式(I)定義者)，藉由使用能形成醯胺鍵之反應劑使該通式 (XXIV)化合物閉環(步驟 e))以得到通式 (XXV)之苯並吡啶(其中 R¹係如上述通式(I)定義者)，且令該通式 (XXV)化合物與勞森反應劑反應(步驟 f))以生成通式 (III-b)之苯並吡啶-硫酮衍生物(其中 R¹係如上述通式(I)定義者)。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 硼氫化鈉；甲醇；室溫；4至20小時；

步驟 b) 1H-咪唑；三級丁基二甲基氯矽烷；N,N-二甲基甲醯胺；室溫；4至20小時；

步驟 c) 氫氧化鋰；甲醇；水；四氫呋喃；室溫；4至20小時；

步驟 d) 氫化反應；於 Pt/C 觸媒之存在下；甲苯；室溫；4至20小時；

步驟 e) N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯化物；N,N-二異丙基乙胺；N,N-二甲基甲醯胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；

步驟 f) 勞森反應劑；吡啶；120℃；4至20小時。

藉由令通式 (III-b) 化合物與通式 (II) 化合物反應可製備通式 (I-i) 化合物 (圖 9)：

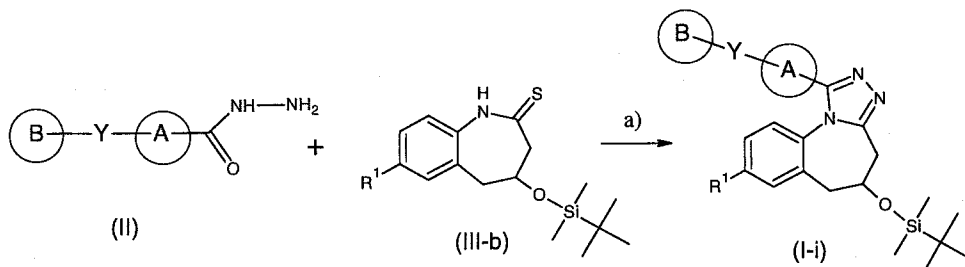


圖9

其中環 B、Y 及 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者且環 A 係環烷基或含有 1 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，其中環 A 係經由環氮與 Y 連接。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 二甲苯；140℃；20 至 120 小時。

令該通式 (I-i) 化合物之矽基保護基經除去 (圖 10) 以得到通式 (I-j) 之羥基衍生物：

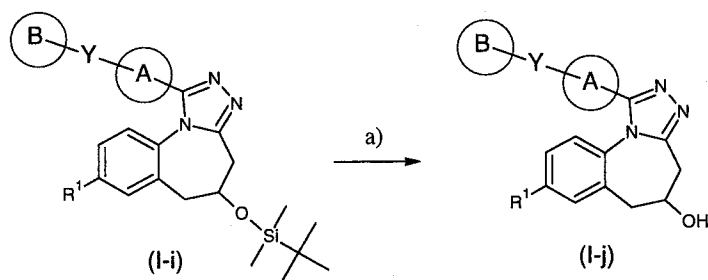


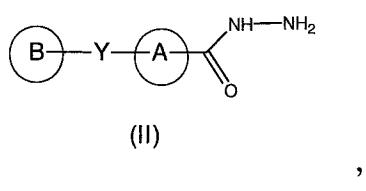
圖10

其中環 B、Y 及 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者且環 A 係環烷基或含有 1 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，其中環 A 係經由環氮與 Y 連接。

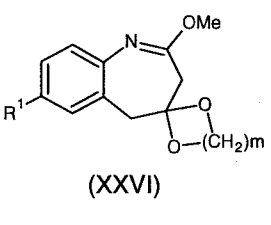
較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 四丁基氟化銨；四氫呋喃；室溫；3至10小時。

至此，於該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表-O-(CH₂)_m-O-且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，藉由令通式(II)化合物與於原位經製備之通式(XXVI)化合物反應以製備本發明之通式(I)化合物，其中該通式(II)化合物係



其中環B和Y係如上述通式(I)定義者且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，且其中該通式(XXVI)化合物係



其中 R^1 和m係如上述通式(I)定義者。

該反應詳細地示於圖11：

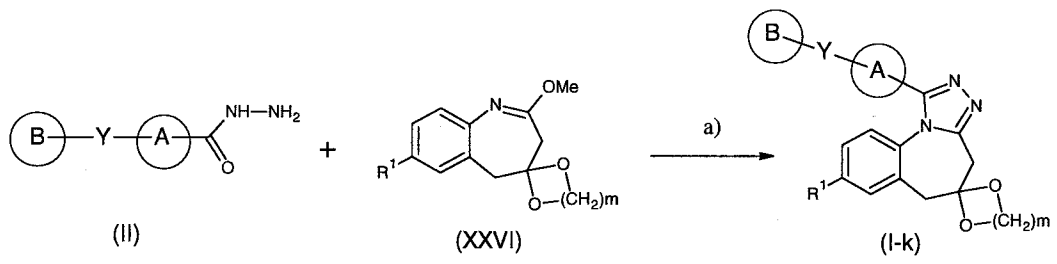


圖11

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 二氯甲烷；三氟乙酸；四氟硼酸三甲基氧鎢；40℃；20至40小時。

依據圖12之方法，可製備通式(XXVI)之甲氧基苯並吡呼衍生物：

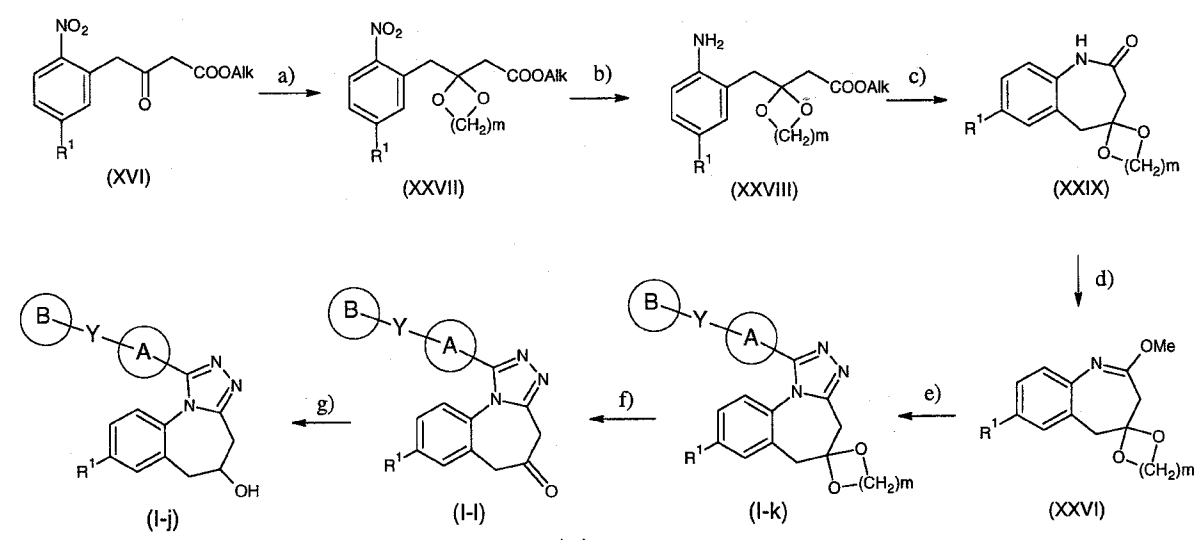


圖12

藉由適當之 α,ω -C₂₋₅ 二醇保護通式 (XVI) 之酮基酯的酮基 (步驟 a))，隨後藉由令通式 (XXVII) 化合物之硝基還原 (其中 R¹ 和 m 係如上述通式 (I) 定義者且 Alk 係 C₁₋₄ 烷基) 以生成通式 (XXVIII) 化合物 (步驟 b)) (其中 R¹ 和 m 係如上述通式 (I) 定義者且 Alk 係 C₁₋₄ 烷基)，令該通式 (XXVIII) 化合物於適當之鹼的存在下進行閉環反應 (步驟 c)) 以得到通式 (XXIX) 之苯並吡呼 (其中 R¹ 和 m 係如上述通式 (I) 定義者且 Alk 係 C₁₋₄ 烷基)，藉由甲基化反應自該通式 (XXIX) 之苯並吡呼製備通式 (XXVI) 之甲氧基苯並吡呼衍生物 (其中 R¹ 和 m 係如上述通式 (I) 定義者且 Alk 係 C₁₋₄ 烷基) (步驟 d))，於未經分離下令該通式 (XXVI) 之甲氧基苯並吡呼衍生物與通式 (II) 之醯肼 (其中環 B 和 Y 係如上述通式 (I) 定義者且環 A 係環

烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接)反應(步驟e))以得到通式(I-k)化合物(其中環B、Y、R¹及m係如上述通式(I)定義者且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接)，經除去縮酮保護基後(步驟f))生成通式(I-l)之側氧基化合物(其中環B、Y、R¹及m係如上述通式(I)定義者且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接)，隨後令該通式(I-l)之側氧基化合物經還原(步驟g))以得到通式(I-j)之羥基衍生物(其中環B、Y、R¹及m係如上述通式(I)定義者且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接)。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 原甲酸三甲酯；甲醇；乙二醇；對甲苯磺酸；50℃；50至100小時；

步驟b) 氫化反應；於Pt/C觸媒之存在下；甲苯；室溫；4至20小時；

步驟c) 四氫呋喃；三級丁氧化鉀；室溫；2至20小時；

步驟d) 二氯甲烷；三氟乙酸；四氟硼酸三甲基氧鎢；室溫；20至25小時；

步驟e) 通式(II)之醯肼；二氯甲烷；50℃；6至20小時；

步驟f) 甲醇；氫氯酸；70℃；2至6小時；

步驟g) 甲醇；硼氫化鈉；0至25℃；2至4小時。

如所欲地，藉由習知之方法，經由導入新取代基及/或修飾或除去存在之取代基，亦可將該通式(I-k)化合物轉化為另一該通式(I)化合物。

如所欲地，藉由習知之方法，經由導入新取代基及/或修飾或除去存在之取代基及/或形成鹽及/或自鹽釋出鹼及/或自消旋性混合物製備鏡像異構物，亦可將自通式(I-i)化合物或通式(I-l)化合物所製備之通式(I-j)之羥基衍生物轉化為另一該通式(I)化合物。該反應流程詳細地描述於圖13。

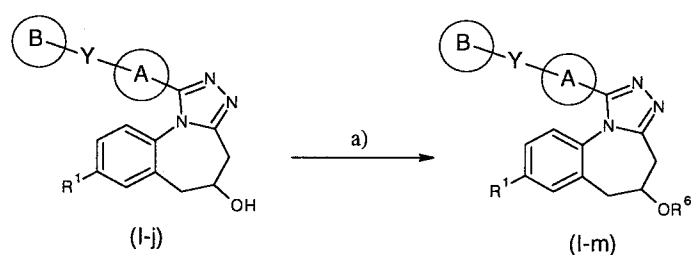


圖13

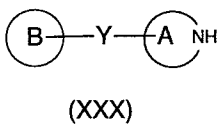
圖13之步驟a)的較佳實施態樣係例如下述者：

- i) 烷基鹵；氫化鈉；四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺；室溫；4至20小時；或
- ii) 醯基氯；二氯甲烷；三乙胺或N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；或
- iii) 醯基氯；吡啶；室溫；4至20小時。

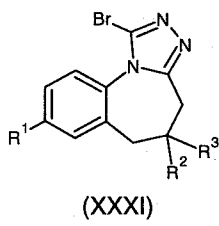
藉由手性HPLC，自通式(I-j)化合物可得到純鏡像異構物，其中自該通式(I-j)化合物亦可製備醯基及/或烷基衍生物。

至此，於該通式(I)化合物中，R²係氫，R³係-NHBoc

或 R^2 和 R^3 結合代表 $-O-(CH_2)_m-O-$ 且環 A 係含有 1 或 2 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，其中環 A 係經由環氮與該 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃核之三唑環連接，藉由令通式 (XXX) 化合物與通式 (XXXI) 化合物反應以製備本發明之通式 (I) 化合物，其中該通式 (XXX) 化合物係



其中環 B 和 Y 係如上述通式 (I) 定義者，環 A 係含有 1 或 2 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，且該通式 (XXXI) 化合物係



通式(XXX)之胺衍生物係可購得者或可依據實施例描述之方法加以製備。

至此，當 R^2 係氫且 R^3 係-NHBoc時，依據圖15所示之方法，可製備通式(XXXI)之三唑並-苯並吡喃衍生物。

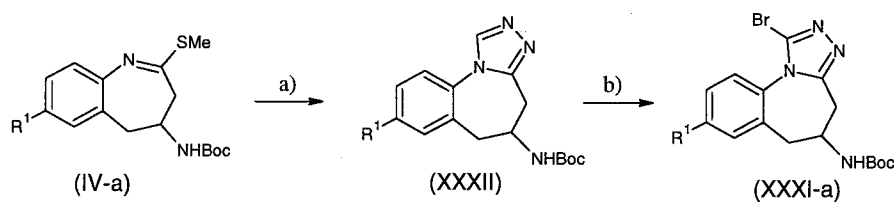


圖15

令通式(IV-a)化合物與甲醯肼反應(步驟a))並令所生成之通式(XXXII)化合物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)經溴化(步驟b))，因此得到通式(XXXI-a)之溴衍生物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 甲醯肼；1,4-二噁烷；90℃；3至10小時；

步驟b) N-溴琥珀醯亞胺；四氫呋喃；70℃；10至60分鐘。

如示於圖16，令通式(XXXI-a)化合物與通式(XXX)化合物(其中環B和Y係如上述通式(I)定義者且環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃核之三唑環連接)反應(步驟a))，除去所生成之通式(I-o)化合物之保護基(步驟b))，隨後令所得之通式(I-p)之胺衍生物(其中環B、Y及 R^1 係如上述通式(I)定義者且環A係含有1或2個N之4至7員

飽和雜環，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃核之三唑環連接)可經磺醯化、醯化或烷基化(步驟c))以得到通式(I-q)化合物(其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者且環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃核之三唑環連接，且如上述通式(I)之R⁴或R⁵定義者，R'係可選擇地經取代之C₁₋₄烷基、C(O)R⁷或S(O₂)R¹⁰)。

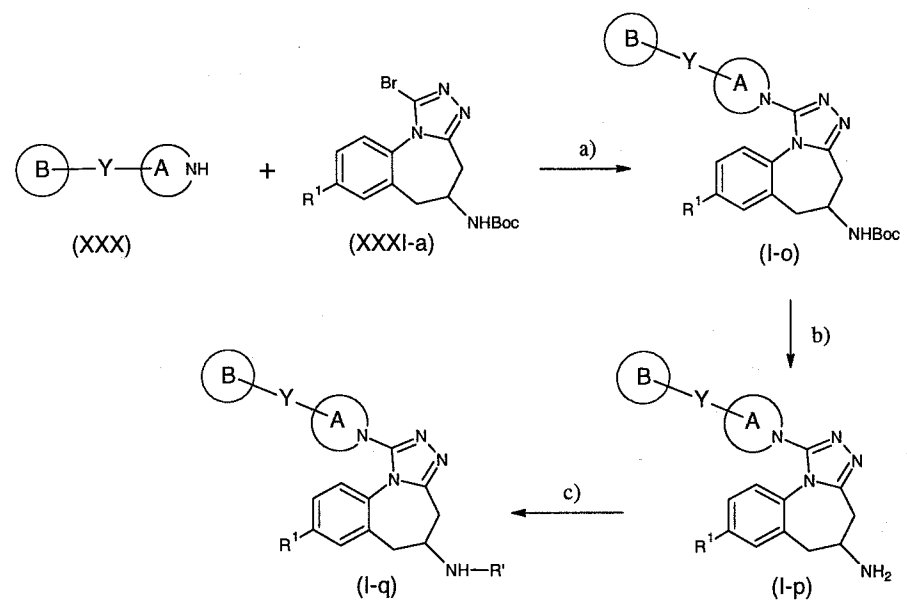


圖16

- 較佳之實施態樣係例如下述者：
- 步驟 a) 熔融體(無溶劑)；120至150℃；3至72小時；
- 步驟 b) 氯化氫之乙酸乙酯溶液；室溫；4至20小時；
- 步驟 c) i) 磺醯氯；吡啶；室溫；4至20小時；或
ii) 磺醯氯；二氯甲烷；三乙胺或N,N-二異丙

基乙胺；室溫；4至20小時；或

iii) 醯基氯；吡啶；室溫；4至20小時；或

iv) 醯基氯；二氯甲烷；三乙胺或N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；或

v) 酸酐；吡啶；室溫；4至20小時；或

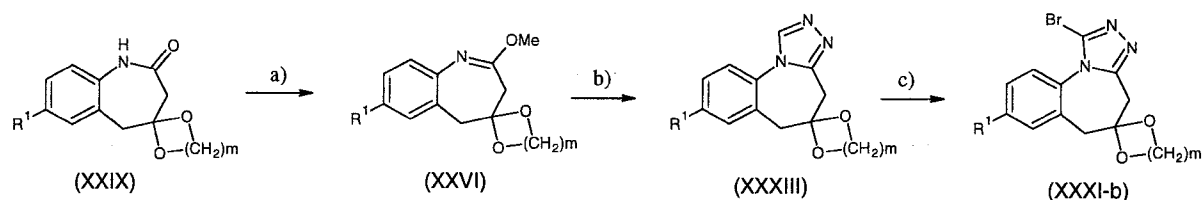
vi) 酸；六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯並三唑-1-基)脲鎘；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；或

vii) 酸；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯化物；N,N-二異丙基乙胺；N,N-二甲基甲醯胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；或

viii) 烷基鹵；氫化鈉；四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺；室溫；4至20小時；或

ix) 醛或酮；1,2-二氯乙烷；乙酸；三乙醯氧基氫硼化鈉；室溫；4至20小時。

當 R^2 和 R^3 結合代表 $-O-(CH_2)_m-O-$ 時，依據圖17所示之方法，可製備通式(XXXI)之三唑並-苯並吡嗪衍生物。



令自通式(XXIX)化合物於原位所得之通式(XXVI)之甲氧基苯並吡嗪衍生物與甲醯肼反應(步驟a)和b))且令所生成之通式(XXXIII)化合物(其中 R^1 和 m 係如上述通式(I)定

義者)經溴化(步驟c))，因此得到通式(XXXI-b)之溴化合物(其中 R^1 和 m 係如上述通式(I)定義者)。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 二氯甲烷；三氟乙酸；四氟硼酸三甲基氧鎢；室溫；20至25小時；

步驟b) 甲醯基肼；二氯甲烷；40℃；可選擇地改變溶劑為二噁烷；90℃；15至40小時；

步驟c) N-溴琥珀醯亞胺；四氫呋喃；70℃；10至60分鐘。

依據圖18，令通式(XXXI-b)化合物與通式(XXX)化合物(其中環B和Y係如上述通式(I)定義者且環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環)反應(步驟a))，除去所生成之通式(I-r)化合物之保護基(步驟b))，且令所生成之通式(I-s)之酮衍生物(其中環B、Y、 m 及 R^1 係如上述通式(I)定義者且環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之三唑環連接)經還原(步驟c))以得到通式(I-t)之羥基衍生物，該通式(I-t)之羥基衍生物可經醯化或烷基化(步驟d))以得到通式(I-u)化合物(其中環B、Y、 R^1 及 R^6 係如上述通式(I)定義者且環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之三唑環連接)。

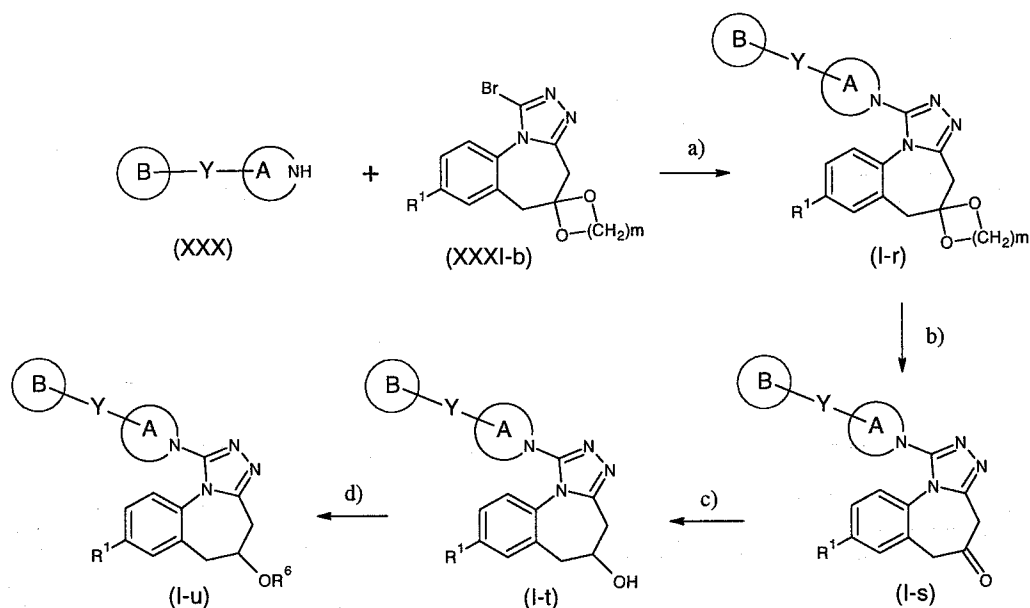


圖18

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 熔融體 (無溶劑)；130 至 140 °C；3 至 72 小時；

步驟 b) 甲醇；氫氯酸；70 °C；2 至 6 小時；

步驟 c) 甲醇；硼氫化鈉；0 至 25 °C；2 至 4 小時；

步驟 d) i) 醯基氯；吡啶；室溫；4 至 20 小時；或

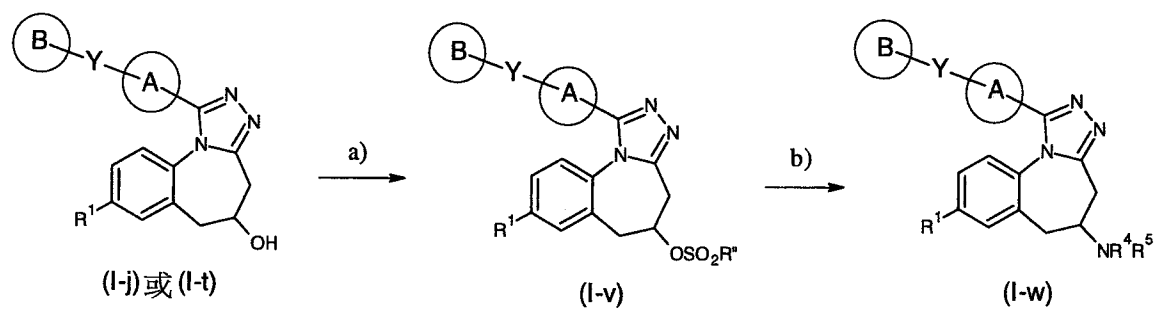
ii) 醯基氯；二氯甲烷；三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺；室溫；4 至 20 小時；或

iii) 烷基鹵；氫化鈉；四氫呋喃或 N,N-二甲基甲醯胺；室溫；4 至 20 小時。

如所欲地，藉由習知之方法，經由導入新取代基及/或修飾或除去存在之取代基及/或形成鹽及/或自鹽釋出鹼及/或自消旋性混合物製備鏡像異構物，亦可將該通式 (I-t) 之羟基衍生物轉化為另一該通式 (I) 化合物。

至此，於該通式 (I) 化合物中， R^2 係氫， R^3 係 NR^4R^5 且

R^4 和 R^5 與彼等連接之N一起形成雜環，依據圖19所示之方法，製備本發明之通式(I)化合物。



令通式(I-j)化合物或通式(I-t)化合物經磺醯化(步驟a))且令所生成之通式(I-v)化合物(其中環B、Y、環A及 R^1 係如上述通式(I)定義者且 R'' 係甲基、三氟甲基或4-甲基苯基)與式 NHR^4R^5 之胺(其中 R^4 和 R^5 與彼等連接之N一起形成雜環)反應(步驟b))以得到通式(I-w)化合物。該式 NHR^4R^5 之胺係可購得者或可藉由習知方法加以合成。

較佳之實施態樣係例如下述者：

- 步驟a) i) 磺醯氯；吡啶；室溫；4至20小時；或
 ii) 磺醯氯；二氯甲烷；三乙胺或N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；
- 步驟b) NHR^4R^5 ；N,N-二甲基甲醯胺；60至120℃；4至24小時。

至此，於該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基且 R^3 係 OR^6 ，依據圖20和21，製備本發明之通式(I)化合物。

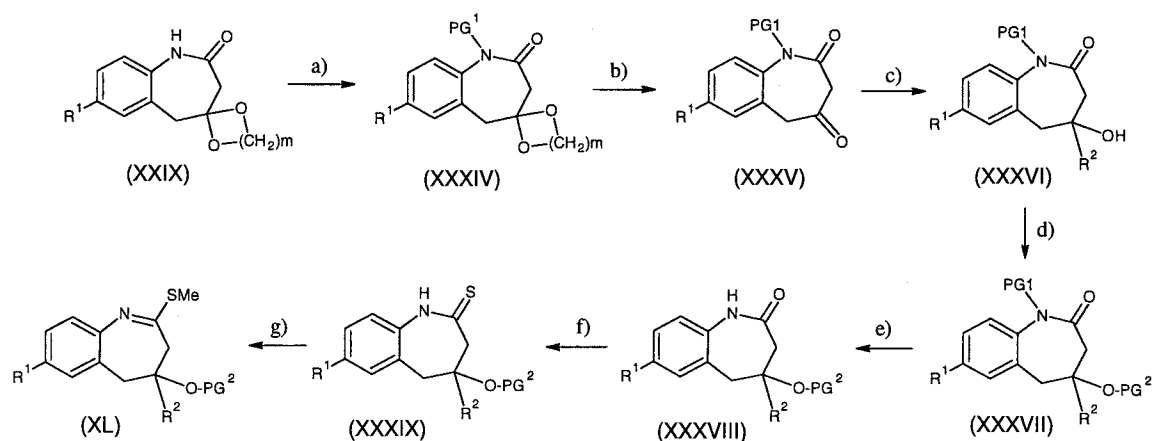


圖20

令通式 (XXIX) 化合物經保護 (步驟 a)) 以得到通式 (XXXIV) 化合物 (其中 R^1 和 m 係如上述通式 (I) 定義者且 PG^1 係保護基 (Peter G. M. Wuts: *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 7. Protection for the Amino Group, pages 895-1193*), 較佳地 4-甲氧基苄基保護基) 且隨後藉由適當之酸除去該縮酮 (步驟 b)) 並令所得之通式 (XXXV) 之側氧基衍生物與適當之烷基鋰或格任亞 (Grignard) 反應劑反應 (步驟 c)) 以得到通式 (XXXVI) 化合物 (其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者, PG^1 係保護基 (較佳地 4-甲氧基苄基保護基) 且 R^2 係 C_{1-4} 烷基)。藉由保護該通式 (XXXVI) 化合物之羥基 (步驟 d)), 得到通式 (XXXVII) 之經保護之羥基衍生物 (其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者, PG^1 係保護基 (較佳地 4-甲氧基苄基保護基), R^2 係 C_{1-4} 烷基且 PG^2 係保護基 (Peter G. M. Wuts: *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2. Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols, pages 17-471*), 較佳地 矽基保護基)。經該通式 (XXXVII) 化合物去保護 (步驟 e)) 後, 使用勞森反應劑自所

得之通式(XXXVIII)化合物製備通式(XXXIX)之苯並呋喃-硫酮衍生物(步驟f))，隨後經甲基化反應(步驟g))得到通式(XL)化合物。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 4-甲氧基苄基氯；氫化鈉；N,N-二甲基甲醯胺；0至25℃；3至6小時；

步驟b) 乙酸；回流；6至20小時；

步驟c) i) 烷基鋰；四氫呋喃；(-78)℃；1至4小時；或

ii) R^2MgCl_xLiCl ；四氫呋喃；(-20℃)至(-15℃)；1至6小時；或

iii) R^2MgCl ；四氫呋喃； $CeCl_3$ ；(-78)至0℃；12至70小時；

步驟d) 1H-咪唑；矽基氯；N,N-二甲基甲醯胺；室溫；4至20小時；

步驟e) i) 硝酸銻銨；水；乙腈；0至25℃；6至18小時；或

ii) 三氟乙酸；二氯甲烷；室溫；12至24小時；或

iii) 三氟甲烷磺酸；二氯甲烷；室溫；2至12小時；

步驟f) 勞森反應劑；吡啶；回流；4至5小時；

步驟g) 碘甲烷；碳酸鉀；丙酮；室溫；4至24小時。

令通式 (XXXIX) 化合物或通式 (XL) 化合物與通式 (II) 化合物反應 (圖 21 之步驟 a)) 以生成通式 (I-x) 化合物 (其中環 B、Y、環 A 及 R^1 係如上述通式 (I) 定義者， PG^2 係保護基 (Peter G. M. Wuts: *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2. Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols, pages 17-471*)，較佳地矽基保護基，且 R^2 係 C_{1-4} 烷基)。自所生成之通式 (I-x) 化合物除去保護基 (步驟 b)) 以得到通式 (I-y) 化合物。

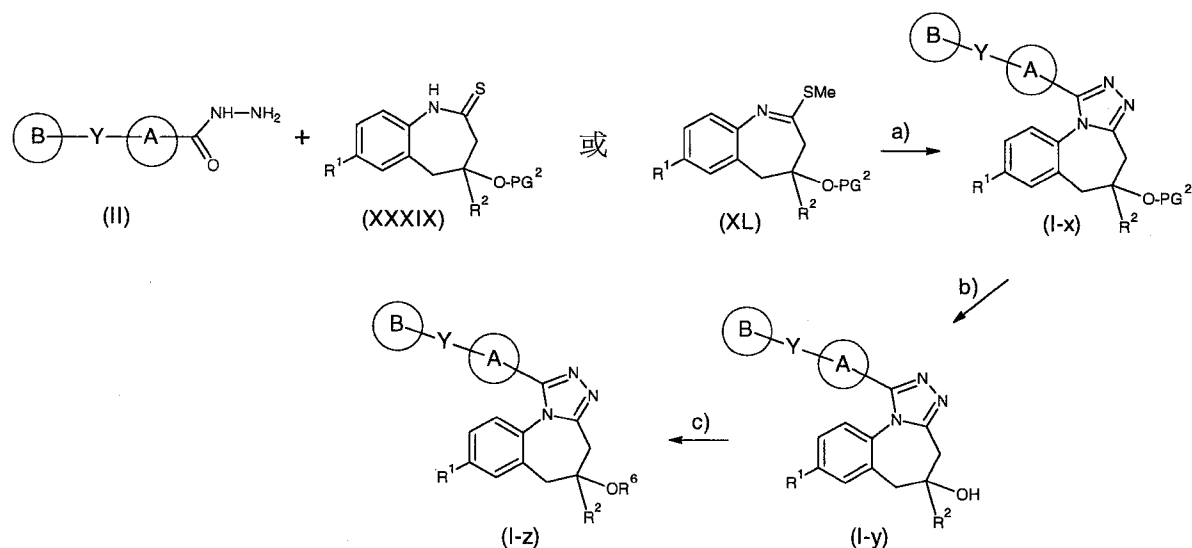


圖21

如所欲地，藉由習知之方法，經由導入新取代基及/或修飾或除去存在之取代基及/或形成鹽及/或自鹽釋出鹼及/或自消旋性混合物製備鏡像異構物，例如藉由使用步驟 c) 所描述之方法，亦可將該通式 (I-y) 之羟基衍生物轉化為另一該通式 (I) 化合物。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) i) 式 (II) 與式 (XXXIX) 之反應：二甲苯；140 °C；20 至 150 小時；或

ii) 式(II)與式(XXXIX)之反應：正丁醇；110℃；20至50小時；或

iii) 式(II)與式(XXXIX)之反應：1,4-二噁烷；110℃；4至20小時；

iv) 式(II)與式(XL)之反應：二甲苯；於催化性氯化氫之存在下；140℃；4至20小時；或

v) 式(II)與式(XL)之反應：1,4-二噁烷；於催化性氯化氫之存在下；110℃；4至20小時；

步驟b) 四丁基氟化銨；四氫呋喃；室溫；3至10小時；

步驟c) i) 烷基鹵；氫化鈉；四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺；室溫；4至20小時；或

ii) 醯基氯；二氯甲烷；三乙胺或N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；或

iii) 醯基氯；吡啶；室溫；4至20小時。

至此，於該通式(I)化合物中， R^2 係氫且 R^3 係 $-OCH_3$ ，依據圖22所示之方法，可製備通式(III)之苯並吡喃-硫酮衍生物。

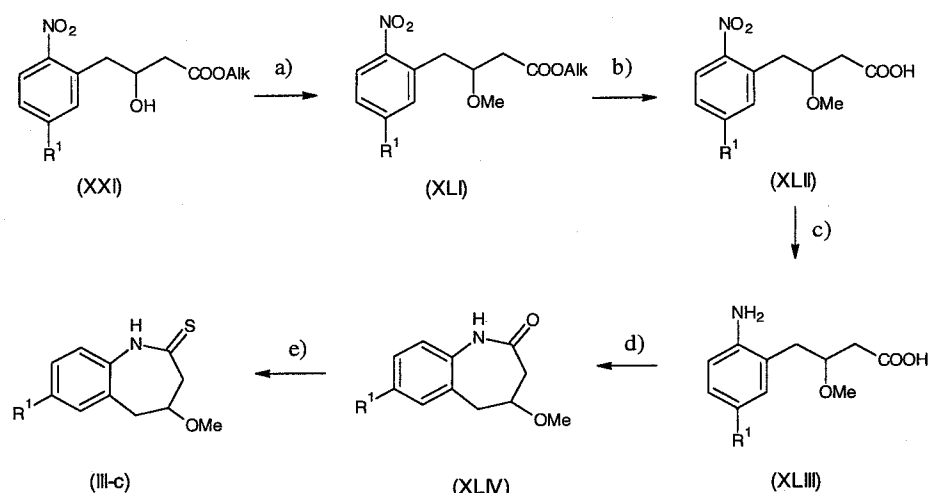


圖22

令通式(XXI)化合物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者且Alk係 C_{1-4} 烷基)之羥基經甲基化(步驟a))以得到通式(XLI)化合物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者且Alk係 C_{1-4} 烷基)。令該通式(XLI)化合物之酯基經水解(步驟b))，隨後令所得之通式(XLII)化合物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)之硝基經還原(步驟c))以生成通式(XLIII)之胺衍生物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)，藉由使用能形成醯胺鍵之反應劑使該通式(XLIII)之胺衍生物閉環(步驟d))以得到通式(XLIV)之苯並吡嗪(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)，且令該通式(XLIV)之苯並吡嗪與勞森反應劑反應(步驟e))以得到通式(III-c)之苯並吡嗪-硫酮衍生物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 二氯甲烷；1,8-二(二甲基胺基)萘；四氟硼酸三甲基氧鎢；室溫；20至25小時；

步驟b) 氫氧化鈉；甲醇；水；室溫；4至20小時；

步驟 c) 氫化反應；於 Pt/C 觸媒之存在下；甲苯；室溫；4 至 20 小時；

步驟 d) N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯化物；N,N-二異丙基乙胺；N,N-二甲基甲醯胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4 至 20 小時；

步驟 e) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；2 至 20 小時。

藉由令通式 (III-c) 化合物與通式 (II) 化合物反應，可製備通式 (I-aa) 化合物 (圖 23)。

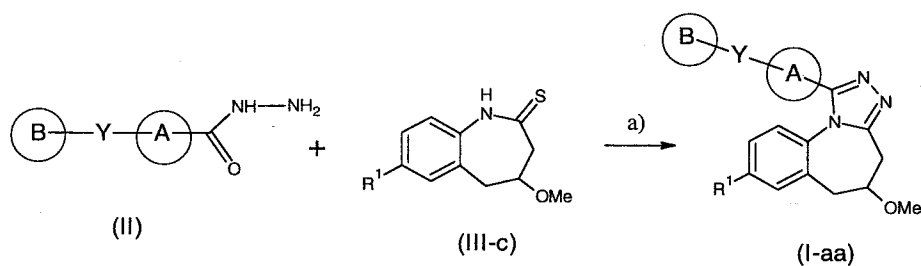


圖23

其中環 B、Y 及 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者，環 A 係環烷基或含有 1 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，其中環 A 係經由環氮與 Y 連接。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 丁醇；140°C；20 至 120 小時。

依據圖 24 所示之方法，亦可自通式 (XLIV) 化合物合成通式 (I-aa) 之化合物。

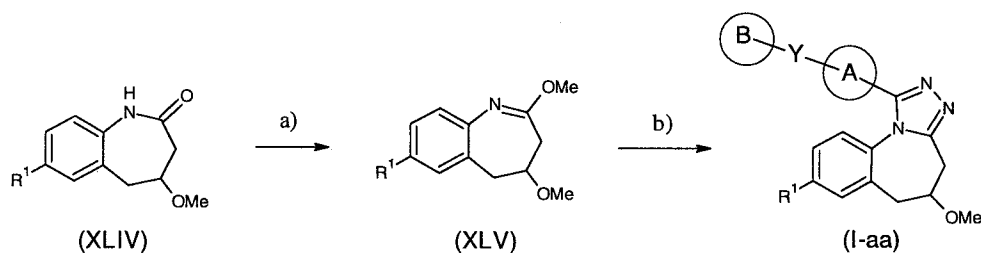


圖24

使用四氟硼酸三甲基氧鎢使該通式(XLIV)化合物經甲基化(步驟a))並令所得之通式(XLV)化合物於原位與通式(II)化合物(其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接)反應(步驟b))以得到通式(I-aa)之化合物。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 二氯甲烷；三氟乙酸；四氟硼酸三甲基氧鎢；室溫；20至40小時；

步驟b) i) 通式(II)化合物；二氯甲烷；40℃；2至20小時；或

ii) 通式(II)化合物；乙腈；回流溫度；1至10小時。

該用於製備通式(XIII)、(XXV)及(XLIV)化合物之“能形成醯胺鍵之反應劑”可為例如羥基苯並三唑(HOBt)和N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯化物(EDC)或六氟磷酸O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎢(HBTU)。該反應較佳地係於鹼(諸如三乙胺或N,N-二異丙基乙胺(DIPEA))之存在下，於適當之溶劑(諸如N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、烴或氯化烴或彼等之混合物)中且於室溫至0℃之溫度下進行。該反應之後係薄層層析。所需之反應時間

係4至20小時。

上述反應所需之反應劑和詳細製程步驟係描述於實施例。

本發明之一方面關於製備通式(I)化合物之過程所合成的通式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(IV-a)、(XIII)、(XXV)、(XXIX)及(XLIV)所示之新穎中間體，其中R¹係如上述通式(I)定義者，特別是(7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體3)、(7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體4)、[7-氯-2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯(中間體5)、(7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體32)、(7-溴-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體33)、7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3H)-酮(中間體36)、7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3H)-酮(中間體53)、4-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮(中間體62)、4-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-硫酮(中間體63)、7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮(中間體103之步驟d))或7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-硫酮(中間體103)。

藉由下述之方法活體外或活體內測定本發明之每一通式(I)化合物的活性數據。

人血管升壓素 V1a 受體結合分析

細胞和放射性配體

使用結構性且穩定表現人血管升壓素 V1a 受體之永生
化 1321N1 細胞株 (Perkin Elmer, ES-361-M400-UA) 和作為
放射性配體之血管升壓素 (8-L-精胺酸) 的經 [苯基丙胺醯基
-3,4,5-³H(N)] 標記之化合物 (Perkin Elmer Life and
Analytical Sciences) 以測定所製備之化合物的親和性。

方法

細胞膜製備：依據 Jarvis 氏方法進行表現經增殖之人
血管升壓素 V1a 受體的永生 1321N1 細胞之細胞膜製備
(Jarvis et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 310:407-16)。令
細胞懸浮於製備性緩衝液 (50 mM Tris, 1 mM EDTA, 0.1 mM
PMSF) 並經玻璃均質器均勻化。為分離粗細胞膜級分，進
行 2 次連續離心操作 (40,000 g, 20 分鐘, 4°C) 且隨後於最終
沖洗步驟將該細胞膜置入該製備性緩衝液，將所得之細胞
膜製劑分為數份且儲存於 -80°C 下直至測量時使用。

依據 Lowry 氏方法，使用牛血清白蛋白 (BSA) 之標準
稀釋系列，測量所製備之細胞膜的蛋白含量 (Lowry et al.,
J Biol Chem 1951, 193:265-75)。

受體結合試驗：於受體結合分析中，使用至少 8 種不
同濃度且每種濃度為 3 個並行之未知親和性的物質。為測
定最終親和性數值，至少 2 個獨立實驗之結果列入考慮。

分析混合物包括培育緩衝液(50 mM Tris-HCl, pH 7.4 + 3% BSA)、表現人血管升壓素 V1a受體之 1321N1細胞的細胞膜製劑(167 $\mu\text{g}/\text{ml}$)及作為放射性配體之血管升壓素(8-L-精胺酸)[苯基丙胺醯基-3,4,5- $^3\text{H}(\text{N})$](1 nM)。

於 1.2×10^{-6} M 未經標記之 (Arg^8)-血管升壓素的存在下測量非專一性結合值。令總體積為 0.33 ml 之樣品於 27°C 下經培育 60 分鐘。藉由通過經 0.5% 聚乙炔亞胺浸漬之 UniFilter® GF/BTM 過濾以分離與細胞膜結合之配體和游離配體。經乾燥濾盤後，對該樣品加入 40 μl Microscint-20 (Packard) 閃爍液。最終，使用 MicroBeta² 微盤計數儀 (Perkin Elmer) 測量放射性。

使用 S 形擬合數學方法 $y = (A1 - A2) / (1 + (x/x_0)^p) + A2$ 和 Origin 7.5. 軟體 (OriginLab Corporation, Northampton, USA) 由濃度位移曲線計算 IC_{50} 值 (即替代 50% 專一性結合之放射性配體的該未知物質之濃度)。於擬合時，不固定漸近線。使用 Cheng-Prusoff 方程式 $K_i = \text{IC}_{50} / [1 + (L/K_D)]$ 計算抑制常數 (K_i) 值，其中 $[L]$ 係實驗所使用之放射性配體濃度且 $[K_D]$ 係經放射性標記之配體對給予受體之親和性。使用 Scatchard 曲線預先測定 K_D 。

測試化合物對表現人血管升壓素 V1a 受體之細胞株的功能性分析
細胞

使用結構性且穩定表現人血管升壓素 V1a 受體之永生

化 1321N1 細胞株 (Perkin Elmer, ES-361-M400-UA) 以測量所製備之化合物。使用待測之 GPCR 受體的一般二級信使途徑，即內源性 G_q 相關系統。

方法

使用 96 孔槽盤 (30,000 細胞/盤) 測量化合物。該測量使用之緩衝液組成 (以 mM 表示) 係如下：140 NaCl, 5 KCl, 2 $CaCl_2$, 2 $MgCl_2$, 10 葡萄糖, 10 HEPES (4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪-乙烷磺酸), 2 丙磺舒, pH 7.4。使用 FLIPR Calcium 5 套組 (Molecular Devices) 作為螢光染料，於填充該染料之前未除去基質且其中前後皆未清洗細胞。於室溫下進行培育且最終 DMSO 濃度為 1%。於 15 至 20 分鐘預處理投予待測之物質且對每一化合物之每一濃度進行至少 2 個平行測量。

使用螢光訊號以測定細胞內 Ca^{2+} 濃度且讀數計係 FlexStation II96。藉由螢光測定法且使用 FlexStation II96 盤讀數計 (激發：485 nm；發射：525 nm) 測量細胞質 Ca^{2+} 濃度。每 1.4 秒記錄螢光訊號達 1 分鐘。使用之參考化合物係如下：對每一盤於 EC_{80} 濃度下測定之 (Arg^8)-血管升壓素作為激動劑，且於 1 μM 下測定之瑞考伐普坦作為拮抗劑。測定化合物的每一濃度之抑制 % 和 IC_{50} 值，其中亦測定濃度線。

記錄每盤之總 AVP 濃度-反應曲線。所測量之化合物的功效係以相對於對照組反應之相對抑制 % 表示。對於數據之圖示，使用 SoftMaxPro 軟體且依據下述公式：

$y=A-D/(1+(x/C)^B)+D$ ，其中 A=0 且 D=100-下方/上方固定漸近線，y=抑制%，x=測試化合物濃度之對數值，B=曲線陡度且 C=IC₅₀（對照組反應之 50%抑制的濃度），進行非線性 4 參數並列。對於所有化合物，自至少 3 次獨立測量計算平均 IC₅₀ 值。

表1：於人血管升壓素V1a受體結合分析和功能性分析所測量的本發明之化合物的功效

實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株	實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株
1	6	95	21	0.7	4
2	7	170	22	0.5	2.8
3	2.1	16	23	1	6.4
4	70	825	24	1	7
5	3.8	17	25	2.3	23
6	2	9	26	0.7	4.5
7	2.1	20	27	1.1	7
8	1.3	6.8	28	0.7	5.4
9	0.8	3	29	0.6	5.4
10	1.8	12	30	1.4	15
11	32	480	31	17	260
12	0.8	9	32	6	85
13	5	45	33	111	480
14	1.1	10	34	52	700
15	0.4	3.7	35	9.7	160
16	3	10	36	36	610
17	2.1	35	37	7	100
18	0.5	1.6	38	2	30
19	0.4	1.8	39	1.4	8.3
20	0.7	1	40	0.9	8.4

實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株	實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株
41	600	N.D.	71	14	22
42	42% 於 1μM	N.D.	72	7.5	21
43	88	210	73	1.6	3.3
44	26	480	74	4	2.6
45	38	870	75	3.7	10.4
46	23	410	76	1.1	2.2
47	0.8	2.3	77	1.9	18
48	18	340	78	1.7	12
49	7.5	140	79	71	1855
50	2.7	20	80	58	520
51	7.6	55	81	0.2	1.4
52	11	60	82	29	445
53	0.3	0.9	83	4.4	44
54	0.6	1.2	84	11.4	72
55	0.3	1.1	85	0.4	1.8
56	0.3	1.2	86	2.2	12
57	0.3	1.8	87	2.5	57
58	0.3	1.4	88	0.3	0.9
59	0.8	2.5	89	0.4	1.9
60	2.0	45	90	10.2	152
61	0.4	2.5	91	9.1	45
62	0.2	1.1	92	1.9	16
63	0.3	1.4	93	3.2	16
64	0.5	1.1	94	2.0	23
65	0.5	1.0	95	547	22% 於 1μM
66	0.8	2.2	96	0.2	0.8
67	0.6	2.3	97	122	34% 於 1μM
68	9.4	33	98	2.1	39
69	10	139	99	0.3	2.5
70	0.4	1.2	100	0.2	1.5

實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株	實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株
101	0.2	1.3	131	0.3	0.7
102	5.9	23	132	0.3	2.5
103	0.2	0.7	133	0.4	6.5
104	0.2	0.6	134	0.2	1.5
105	0.3	1.4	135	2.9	54
106	0.1	1.8	136	0.2	1.6
107	1.0	12	137	0.7	9.2
108	0.2	4.9	138	0.2	5
109	0.4	2.7	139	9.3	130
110	2.1	8.3	140	2.4	57
111	0.3	2.4	141	0.7	8.9
112	45.4	213	142	14.3	225
113	21	305	143	5.0	156
114	26.5	205	144	34	168
115	0.5	0.8	145	12.7	47
116	0.7	2.1	146	3.2	78
117	0.9	4.3	147	1.0	9.4
118	66	251	148	1.2	26
119	27	111	149	0.8	15
120	52	465	150	5.6	94
121	79	442	151	30	209
122	3	14	152	67	737
123	2.1	6.3	153	20.5	307
124	1.7	5.1	154	0.8	21
125	0.8	2.3	155	0.04	0.7
126	0.6	1.8	156	0.5	9.5
127	2.8	17	157	0.1	0.5
128	2	14	158	62	1510
129	0.5	20	159	8	216
130	2.4	6.1	160	0.4	4.9

實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株	實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株
161	1.8	34	191	0.3	2.9
162	0.5	2.9	192	0.8	6.3
163	1.0	6.2	193	0.1	0.9
164	0.3	0.9	194	1.1	22
165	1.5	21	195	0.3	1.6
166	6.2	169	196	0.5	2.7
167	0.4	2.6	197	0.3	4.1
168	0.4	0.8	198	0.2	0.9
169	0.9	2.3	199	2.2	23
170	15.3	38	200	114	1187
171	0.6	1.2	201	3.9	19
172	0.7	5.6	202	0.4	1.0
173	1.6	11	203	10.1	210
174	0.7	3	204	0.2	2.7
175	50.5	323	205	0.2	2.7
176	0.4	1.1	206	0.2	0.9
177	0.3	0.9	207	0.3	4.2
178	3.9	19	208	0.1	2.2
179	0.2	1.4	209	0.2	1.6
180	1.1	4.1	210	56	292
181	0.5	1.8	211	0.7	1.3
182	19	416	212	2.8	34
183	102	2120	213	0.6	5.5
184	0.6	25	214	66	672
185	4.1	19	215	0.2	3.7
186	0.4	1.2	216	0.7	1.5
187	86	4750	217	0.3	1.4
188	0.5	5.3	218	97	1253
189	10	229	219	0.2	22
190	5.3	105	220	0.4	2.6

實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株	實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株
221	0.9	9.8	238	0.7	8.2
222	5.8	40	239	1.2	5.6
223	1.6	8.1	240	0.5	3.1
224	0.7	3.6	241	0.4	2.6
225	48	854	242	0.5	1.8
226	0.5	4.2	243	0.4	2.8
227	1.0	51	244	25	263
228	0.8	6.1	245	7	130
229	0.4	2.1	246	0.5	3.4
230	0.7	12	247	5	30
231	1.1	5.9	248	2.3	22
232	1.3	9.2	249	0.8	7
233	6.9	53	250	2.9	27
234	3.8	57	251	18.5	152
235	0.3	22	252	0.7	8.2
236	0.9	4.2	253	5	66
237	0.2	1.5			

小鼠血管升壓素 V1a受體結合分析
細胞和放射性配體

使用結構性且穩定表現小鼠血管升壓素 V1a受體之永生化 1321N1細胞株 (B9/1321N1選殖株)和作為放射性配體之血管升壓素 (8-L-精胺酸)的經 [苯基丙胺醯基 -3,4,5-³H(N)] 標記之化合物 (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)以測定所製備之化合物的親和性。

方法

細胞膜製備：依據 Jarvis氏方法進行表現經增殖之小

鼠血管升壓素 V1a 受體的永生化 1321N1 細胞之細胞膜製備 (Jarvis et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 310:407-16)。令細胞懸浮於製備性緩衝液 (50 mM Tris, 1 mM EDTA, 0.1 mM PMSF) 並經玻璃均質器均勻化。為分離粗細胞膜級分，進行 2 次連續離心操作 (40,000 g, 25 分鐘, 4°C) 且隨後於最終沖洗步驟將該細胞膜置入該製備性緩衝液，將所得之細胞膜製劑分為數份且儲存於 -80°C 下直至測量時使用。

依據 Lowry 氏方法，使用牛血清白蛋白 (BSA) 之標準稀釋系列，測量所製備之細胞膜的蛋白含量 (Lowry et al., *J Biol Chem* 1951, 193:265-75)。

受體結合試驗：於受體結合分析中，使用至少 8 種不同濃度且每種濃度為 3 個並行之未知親和性的物質。為測定最終親和性數值，至少 2 個獨立實驗之結果列入考慮。分析混合物包括培育緩衝液 (50 mM Tris-HCl, pH 7.4 + 3% BSA)、表現小鼠血管升壓素 V1a 受體之 1321N1 細胞的細胞膜製劑 (152 µg/ml) 及作為放射性配體之血管升壓素 (8-L-精胺酸)[苯基丙胺醯基-3,4,5-³H(N)] (約 K_D 之 35 至 50% 濃度)。

於 1.2×10^{-6} M 未經標記之 (Arg⁸)-血管升壓素的存在下測量非專一性結合值。令總體積為 0.33 ml 之樣品於 27°C 下經培育 60 分鐘。藉由通過經 0.5% 聚乙炔亞胺浸漬之 UniFilter® GF/B™ 過濾以分離與細胞膜結合之配體和游離配體。經乾燥濾盤後，對該樣品加入 40 µl Microscint-20 (Packard) 閃爍液。最終，使用 MicroBeta² 微盤計數儀 (Perkin Elmer) 測量放射性。

藉由至少2個獨立實驗測量物質之放射性配體箝夾能力。專一性放射性配體結合可被定義為於飽和量之未經標記配體或不同濃度之待測物的存在下全部結合與非專一性結合之差異。結果係以於待測物的存在下所達到之專一性結合的抑制%表示。

使用S形擬合數學方法 $y = (A1 - A2) / (1 + (x/x_0)^p) + A2$ 和 Origin 7.5.軟體 (OriginLab Corporation, Northampton, USA) 由濃度位移曲線計算 IC_{50} 值 (即替代50%專一性結合之放射性配體的該未知物質之濃度)。於擬合時，不固定漸近線。使用 Cheng-Prusoff 方程式 $K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)]$ 計算抑制常數 (K_i) 值，其中 $[L]$ 係實驗所使用之放射性配體濃度且 $[K_D]$ 係經放射性標記之配體對給予受體之親和性。使用 Scatchard 曲線預先測定 K_D 。

表2：於小鼠血管升壓素V1a受體結合分析所測量的
本發明之某些化合物的結合親和性

實施例	K _i (nM) 於 mV1a 細胞株
8	161
9	31
24	25
25	353
26	15
53	1.1
54	43
55	21
57	12
62	0.6
63	13

人血管升壓素 V2受體結合分析
細胞和放射性配體

使用穩定且結構性表現人血管升壓素 V2受體之永生化 1321N1 細胞株 (Perkin Elmer, ES-363-M400-UA)(批號 1765208)、表現人血管升壓素 V2受體之 CHO-K1細胞膜 (Perkin Elmer, 6110541400UA)及作為放射性配體之血管升壓素 (8-L-精胺酸)的經 [苯基丙胺鹽基 -3,4,5-³H(N)]標記之化合物 (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)以測定所製備之化合物的親和性。

方法

受體結合試驗：於受體結合分析中，使用至少8種不

同濃度且每種濃度為3個並行之未知親和性的物質。為測定最終親和性數值，至少2個獨立實驗之結果列入考慮。分析混合物包括培育緩衝液(50 mM Tris-HCl, pH 7.4 + 3% BSA)、表現人血管升壓素V2受體之1321N1細胞的細胞膜製劑(1.82 µg/ml)及作為放射性配體之血管升壓素(8-L-精胺酸)[苯基丙胺醯基-3,4,5-³H(N)](約K_D之濃度)。

於 1.2×10^{-6} M未經標記之(Arg⁸)-血管升壓素的存在下測量非專一性結合值。令總體積為0.55 ml之樣品於27°C下經培育90分鐘。藉由通過經0.5%聚乙炔亞胺浸漬之UniFilter® GF/B™過濾以分離與細胞膜結合之配體和游離配體。經乾燥濾盤後，對該樣品加入40 µl Microscint-20 (Packard)閃爍液。最終，使用MicroBeta²微盤計數儀(Perkin Elmer)測量放射性。

藉由至少2個獨立實驗測量物質之放射性配體替代能力。專一性放射性配體結合可被定義為於飽和量之未經標記配體或不同濃度之待測物的存在下全部結合與非專一性結合之差異。結果係以於待測物的存在下所達到之專一性結合的抑制%表示。

使用S形擬合數學方法 $y = (A1 - A2) / (1 + (x/x_0)^p) + A2$ 和Origin 7.5.軟體(OriginLab Corporation, Northampton, USA)由濃度位移曲線計算IC₅₀值(即替代50%專一性結合之放射性配體的該未知物質之濃度)。於擬合時，不固定漸近線。使用Cheng-Prusoff方程式 $K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)]$ 計算抑制常數(K_i)值，其中[L]係實驗所使用之放射性配體濃度且

[K_D]係經放射性標記之配體對給予受體之親和性。使用 Scatchard 曲線預先測定 K_D。

表3：於1321N1細胞株的人血管升壓素V2受體結合分析
所測量的本發明之某些化合物的結合親和性

實施例	於hV2 1321N1細胞株且於 1 μM下K _i 或抑制%
1	4%
6	3%
8	3050 nM
9	1190 nM
18	255 nM
19	610 nM
20	365 nM
21	35%
24	2190 nM
25	6%
26	36%
47	366 nM
53	40 nM
54	662 nM
55	469 nM
57	446 nM
62	53 nM
63	575 nM

方法

於至少 2 個使用培育緩衝液 (50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, pH 7.4 + 0.1% BSA)、表現人血管升壓素 V2 受體之 CHO-K1 細胞膜製劑 (7 μg/μl)(Perkin Elmer, 6110541400UA)及作為放射性配體之血管升壓素(8-L-精胺酸)[苯基丙胺鹽基 -3,4,5-³H(N)](約 K_D之濃度)的獨立實

驗，使用至少8種濃度且每種濃度為2或3個並行樣品以實施受體結合分析。

於 1.2×10^{-6} M 未經標記之 (Arg⁸)-血管升壓素的存在下可測量非專一性結合值。令總體積為 0.55 ml 之樣品於 27°C 下經培育 90 分鐘。藉由通過經聚乙炔亞胺浸漬之 UniFilter® GF/B™ 過濾以分離與細胞膜結合之配體和游離配體。使用 0.5 ml 冰冷沖洗緩衝液 (50 mM Tris-HCl, pH 7.4) 沖洗濾盤 3 次。經乾燥該濾盤後，對每個孔槽加入 40 µl Microscint-20 (Packard) 閃爍液。最終，使用 Tri-Carb 2900TR 液體閃爍分析儀 (Perkin Elmer) 測量放射性。

藉由至少 2 個獨立實驗測量物質之放射性配體替代能力。專一性放射性配體結合可被定義為於飽和量之未經標記配體或不同濃度之待測物的存在下全部結合與非專一性結合之差異。結果係以於待測物的存在下所達到之專一性結合的抑制 % 表示。

使用 S 形擬合數學方法 $y = (A1 - A2) / (1 + (x/x_0)^p) + A2$ 和 Origin 7.5. 軟體 (OriginLab Corporation, Northampton, USA) 由濃度位移曲線計算 IC₅₀ 值 (即替代 50% 專一性結合之放射性配體的該未知物質之濃度)。於擬合時，不固定漸近線。使用 Cheng-Prusoff 方程式 $K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)]$ 計算抑制常數 (K_i) 值，其中 [L] 係實驗所使用之放射性配體濃度且 [K_D] 係經放射性標記之配體對給予受體之親和性。使用 Scatchard 曲線預先測定 K_D。

於該表現人血管升壓素 V2 受體之 1321N1 細胞株所測

量之親和性數據(K_i)係與表現人血管升壓素V2受體之CHO-K1細胞株所得之 K_i 結果極為緊密相關。

功能性V1a活體內試驗

動物

使用重18至40 g雄性小鼠(NMRI, ToxiCoop)。自送達後飼養動物至少5天，且於圈養和測量期間令動物自由攝食和飲水。實驗經由地區動物保護委員會批准且依據歐洲動物保護指南(*EU Directive 2010/63/EU*)實施。

方法

藉由自動化行為分析系統(LABORAS™)測量動物行為。位於平板下方之感測器偵測動物運動所產生之機械振動並轉換為電子訊號(Quinn et al., *J Neurosci Methods* 2003, 130:83-92)。經分析訊號後，該系統分析下列行為參數耗費之時間：運動、靜止不動、攀爬及梳洗。定義之梳洗算法能測量搔抓行為反應。於實驗期間，令小鼠經測試物質或載體預處理，且經該預處理期間後，投予引起搔抓之化合物(皮下0.3 mg/kg催產素)，並隨後將該動物各別地置入測量籠。觀察該等小鼠之行為達1小時。為減少探索活動，於該籠內圈養1小時後測量該等動物。令該等行為參數與對照組動物之並行測量的參數相比較。

藉由經並行測量的載體處理組之平均值計算測試物質之行為抑制功效並以抑制%表示，其中0%表示載體預處理

動物(和載體預處理之皮下生理食鹽水者)之搔抓行為的平均值，且100%表示皮下接受催產素之載體預處理動物的搔抓平均值。針對統計分析，使用Tukey事後比較檢定之單因子變異數分析(ANOVA)。

令人意外地，經發現本發明之某些化合物於活體內功能性試驗對小鼠V1a受體能產生顯著之功效。

表4：本發明之某些化合物於小鼠活體內V1a受體功能性試驗之功效：小鼠經10 mg/kg口服預處理後對催產素引起之搔抓行為反應的抑制作用

實施例	抑制作用 (%)	實施例	抑制作用 (%)
8	64	63	49
9	106*	66	76
12	34	74	30
23	75	88	79
24	94*	89	50
25	42*	96	49
26	71	99	60
29	89	100	96
53	118	101	105
54	70	103	71
55	91	104	67
56	92	126	43
57	84	157	108
58	96	198	41
60	40	204	65
61	41	205	66
62	99		

* 經腹膜內(i.p.)處置後

大鼠之自閉症障礙(ASD)的產前丙戊酸鹽模式

產前丙戊酸鹽模式具有優異之建構和表面效度並因此係廣泛接受之ASD動物模式(Christensen et al, JAMA 2013,

309:1696-1703 ; Rouillet et al, *Neurotoxicol Teratol.* 2013, 36:45-56)。於此模式中，對經時交配之雌性 Wistar 大鼠 (Harlan, UK) 於懷孕期 12.5 天單一劑量注射丙戊酸 (VPA ; 腹膜內 600 mg/kg)。經出生和分離後，令經檢驗之雄性子代於標準實驗室條件下飼養直至本研究完成。於外部溫度 22 至 24℃ 和 12-12 小時光亮 - 黑暗循環 (上午 07:30 至下午 07:30) 下，於標準籠內一起飼養 4 隻動物。自由取用食物和水。經測試藥物每天施予 1 次達 7 天且於測量當天經前處理後，於產後第 59 或 60 天使用社會偏好試驗評估該等大鼠之行為。該社會偏好試驗係廣泛接受之用於測定嚙齒動物的自閉症行為之試驗方法 (Nadler et al, *Genes Brain Behav* 2004, 3:303-314 ; Bambini-Junior et al, *Brain Res* 2011, 1408:8-16)。該試驗係由 2 個範例組成，第 1 個係社會趨避試驗。於此範例中，使用特殊之 3 室裝置可測定受檢驗之動物的社會行為。於該裝置中，在有孔壁圍繞之空隔離區內，可檢驗並比較同種動物之接觸行為。於產前經丙戊酸鹽處理之大鼠產生自閉症行為，且與子宮內經載體處理之對照組動物相比較，於尋求同種動物之反應上顯著地花費較少之時間。1 天後 (即產後第 60 天)，測試大鼠之社會記憶和認知範例。於此，與家族同種動物之接觸行為相比較，可測試與先前不認識的新同種動物之接觸行為。

於該社會趨避範例中，與子宮內經載體處理之對照組動物 (VEH/VEH) 相比較，經丙戊酸鹽處理之大鼠 (VPA/VEH) 顯現社會行為之活動時間的明顯減少。本發明

之於位置5經取代的某些5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶化合物於此研究中不可預期地產生功效且該施予統計上顯著地反轉該經VPA/VEH處理動物之值為該經VEH/VEH處理動物之值。

作為陽性對照組之經SAHA (1,8-辛二醯基苯胺或N-羥基-N'-苯基辛二醯胺)處理的大鼠亦顯見統計上顯著地增加尋求社會反應之時間(Foley et al, *Eur J Pharmacol* 2014, 727:80-86)。

於社會記憶認知範例中，與子宮內經載體處理之對照組動物相比較，經丙戊酸鹽處理之大鼠顯現尋求非家族之新動物的活動時間之明顯減少。本發明之於位置5經取代的某些5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶化合物使動物之行為更社會化且能顯著地增加尋求新動物之反應的活動時間。非預期地，該施予反轉該經VPA/VEH處理動物之值為該經VEH/VEH處理動物之值。作為陽性對照組之經SAHA處理的大鼠亦顯見統計上顯著地增加尋求反應之時間。

本發明之某些化合物於意指ASD之臨床徵狀的本動物模式中能顯現顯著之行為效益並因此能提供治療人ASD徵狀之治療機會。

表5：於社會趨避和社會記憶認知的範例中，本發明之某些化合物對活動接觸時間之功效

	社會趨避		社會記憶認知	
	活動接觸時間[秒]	功效%	活動新接觸時間[秒]	功效%
實施例 26 錯誤!找不到參照來源。				
VEH/VEH	147.1 ± 13.8		136.6 ± 7.6	
VPA/VEH	41.1 ± 8.2		18.0 ± 6.2	
VPA/SAHA				
5 mg/kg i.p.	156.0 ± 6.7	115	155.5 ± 5.8	137
VPA/ 實施例 26				
1.5 mg/kg i.p.	71.2 ± 15.9	30	83.7 ± 11.8	66
5 mg/kg i.p.	116.4 ± 22.5	75	133.5 ± 10.0	115
15 mg/kg i.p.	148.7 ± 8.3	107	141.9 ± 9.1	124

該表之數據表示平均值±平均值標準誤差(S.E.M.)且經四捨五入為含有1個小數。自原始數據計算%值且經四捨五入為整數(其中VEH/VEH=100%；VPA/VEH=0%)。

本發明將藉由下述之實施態樣進一步加以說明，但是本發明之範圍不限於該等實施態樣。藉由上述說明和下述實施例，熟習此技術之人士可確定本發明之實質特徵，且未偏離本發明之實質和範圍下可作某些改變和修飾以使本發明能適於多種不同之應用和條件。於是，本發明不限於下述說明性實施例，而是限於所附之申請專利範圍所判定之範圍。

通常，依據熟習此技術之人士的一般知識及/或製備實施例化合物及/或中間體之方法可製備該通式(I)化合物。熟習此技術之人士可輕易地選擇溶劑、溫度、壓力及

其他反應條件。起始物係可購得者及/或可藉由熟習此技術之人士輕易地製備。於製備化合物時，可使用例如組合技術，其中存在之中間體基團係適合用於該等方法。

於合成中，使用下述之術語和簡稱：

dry=無水

Boc=三級丁氧羰基

DIPEA=N,N-二異丙基-乙胺

DMAP=4-二甲基胺基-吡啶

DMF=N,N-二甲基甲醯胺

EDC=N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯化物

HOBt=1-羥基苯並三唑水合物

HBTU=六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯並三唑-1-基)脲鎗

K₂CO₃=碳酸鉀

勞森反應劑 (Lawesson reagent)=2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物

米氏酸 (Meldrum's acid)=2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

MgSO₄=硫酸鎂

NaBH₄=氫硼化鈉

NaBH(OAc)₃=三乙醯氧基氫硼化鈉

NaHCO₃=碳酸氫鈉

NaCl=氯化鈉

Na₂CO₃=碳酸鈉

NaOH=氫氧化鈉

Na₂SO₄=硫酸鈉

Pd/C=碳上鈀

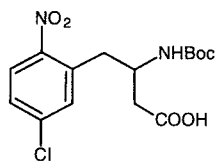
Phg=苯基甘氨酸

Pt/C=碳上鉑

THF=四氫呋喃

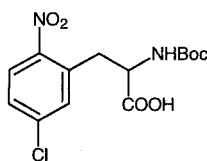
中間體 1

3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸



方法 A)

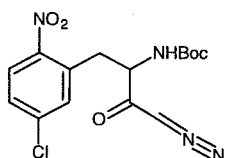
a) 2-[(三級丁氧羰基)胺基]-3-(5-氯-2-硝基苯基)丙酸



對 2-胺基 -3-(5-氯 -2-硝基 苯基)丙酸 (N.A. Meanwell et al., *J Med Chem* 1991, 34: 2906-2916)(3.03 g, 12.4 毫莫耳)、1,4-二噁烷 (55 ml)、水 (12 ml) 及 10% NaOH 溶液 (12.4 ml) 之經冷卻的攪拌混合物加入二碳酸二(三級丁酯) (3.35 g, 15.4 毫莫耳) 並令混合物於室溫下經隔夜攪拌。經反應完成後，使用 10% 氫氯酸溶液將該混合物之 pH 調整為 7 並

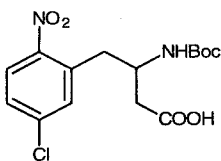
經濃縮。對殘餘物加入二氯甲烷並於室溫下經攪拌1小時。令沉澱之固體經過濾並經二氯甲烷沖洗，令濾液經濃縮且令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(3.83 g, 90%)。MS (ESI) m/z 367.1 ($M+Na$)⁺。

b) N-[1-(5-氯-2-硝基苯基)-4-重氮基-3-側氧基丁-2-基]胺甲酸三級丁酯



令2-[(三級丁氧羰基)胺基]-3-(5-氯-2-硝基苯基)丙酸(2.55 g, 7.4毫莫耳)、二乙醚(40 ml)及三乙胺(1.25 ml, 9.0毫莫耳)之混合物經冷卻至-30℃並於攪拌下逐滴加入氯甲酸異丁酯(1.15 ml, 8.9毫莫耳)。令混合物於-30℃下經攪拌15分鐘，隨後逐滴加入0.7 M重氮甲烷之二乙醚(50 ml)溶液以維持溫度介於-25℃至-30℃。令混合物回溫至0℃並於此溫度下經攪拌1小時，隨後令過量之重氮甲烷經乙酸分解。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋，使用飽和NaHCO₃溶液調整pH至7，令相層經分離且令有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)純化。因此，得到標的產物(1.72 g, 63%)。MS (ESI) m/z 391.1 ($M+Na$)⁺。

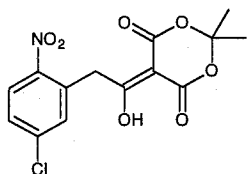
c) 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸



令 N-[1-(5-氯-2-硝基苯基)-4-重氮基-3-側氧基丁-2-基]胺甲酸三級丁酯 (8.26 g, 22.4毫莫耳)、1,4-二噁烷 (300 ml)、水 (60 ml) 及苯甲酸銀 (0.49 g, 2.1毫莫耳) 之混合物於室溫下經攪拌 20 小時，隨後經乙酸乙酯 (300 ml) 稀釋，加入 5% 氫氯酸 (300 ml) 且令相層經分離。令有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用二氯甲烷：甲醇 = 9：1 為溶析液) 純化。因此，得到標的產物 (5.28 g, 66%)。MS (ESI) m/z 381.1 ($M+Na$)⁺。

方法 B)

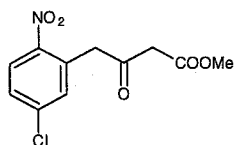
a) 5-[2-(5-氯-2-硝基苯基)-1-羟基亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮



令 (5-氯-2-硝基苯基) 乙酸 (Enamine Ltd.) (4.925 g, 22.84毫莫耳) 溶解於乙腈 (250 ml) 和 DIPEA (8.95 ml, 51.4毫莫耳)，且於攪拌下加入 DMAP (279 mg, 2.3毫莫耳) 和米氏酸 (Meldrum's acid) (3.72 g, 25.1毫莫耳)。經冷卻後，緩慢

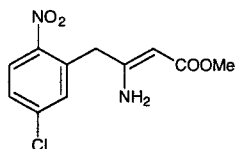
逐滴加入三甲基乙醯氯 (3.1 ml, 25.1 毫莫耳) 以維持溫度低於 30°C。令反應混合物於 45°C 下經攪拌 4 小時，隨後令溶液經冷卻至 0°C 且加入 1N 氫氯酸 (90 ml) 和水 (90 ml)。令沉澱物經過濾，經水沖洗且經乾燥。因此，得到呈白色粉末之標的產物 (6.62 g, 85%)，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯



令 5-[2-(5-氯-2-硝基苯基)-1-羥基亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (6.62 g, 19.4 毫莫耳)、甲醇 (70 ml) 及甲苯 (280 ml) 之混合物經回流 3 小時。令該混合物經冷卻至室溫，加入飽和 NaCl (130 ml) 和乙酸乙酯 (100 ml)，令相層經分離，令有機相置於無水硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈奶油色油之標的產物 (5.21 g, 99%)，其經靜置數天結晶。MS (ESI) m/z 272.1 ($M+H$)⁺。

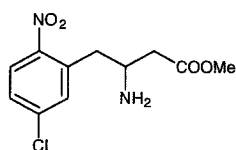
c) 3-胺基-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯



令 4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯 (5.40 g, 20 毫莫耳)、甲醇 (60 ml) 及乙酸銨 (7.8 g, 101 毫莫耳) 之混合物

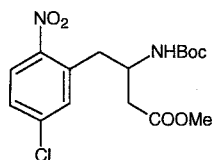
於回流下經加熱 5 小時並隨後經濃縮。對殘餘物加入飽和 NaHCO_3 溶液並經二氯甲烷萃取。令有機相置於無水硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈黃色固體之標的產物 (4.85 g, 90%)。MS (ESI) m/z 271.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

d) 3-胺基-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸甲酯



令 3-胺基-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯 (11.23 g, 41.5 毫莫耳) 溶解於乙酸 (120 ml) 並於冷卻和攪拌下加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.27 g, 29.6 毫莫耳)。令混合物於室溫下經攪拌 2 小時並再加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.27 g, 29.6 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 20 小時並倒入至冰冷水中。使用 K_2CO_3 固體將該混合物之 pH 調整為 8 並經乙酸乙酯萃取，令有機相置於無水硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈黃色油之標的產物 (11.32 g, 100%)。MS (ESI) m/z 273.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

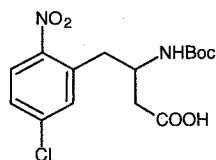
e) 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸甲酯



於冷卻和攪拌下對 3-胺基-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸甲酯 (11.32 g, 41.5 毫莫耳)、甲醇 (330 ml) 及 NaHCO_3 (6.82 g,

82.4毫莫耳)之混合物加入二碳酸二(三級丁酯)(11.32 g, 51.9毫莫耳)並令混合物於室溫下經攪拌20小時。令反應混合物經濃縮，對殘餘物加入水(500 ml)並令沉澱產物經過濾，經水沖洗且經乾燥。因此，得到呈黃色粉末之標的產物(13.83 g, 89%)。MS (ESI) m/z 395.0 ($M+Na$)⁺。

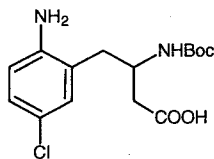
f) 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸



對3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸甲酯(13.83 g, 37.1毫莫耳)、THF (260 ml)、甲醇(130 ml)及水(130 ml)之攪拌混合物於攪拌下加入氫氧化鋰單水合物(8 g, 190毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌20小時並隨後經濃縮。對殘餘物加入水(300 ml)，使用10%氫氯酸將混合物之pH調整為5且令該混合物於室溫下經攪拌1小時。令沉澱產物經過濾，經水沖洗且經乾燥。因此，得到標的產物(13.2 g, 99%)。MS (ESI) m/z 381.1 ($M+Na$)⁺。

中間體2

4-(2-胺基-5-氯苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸



方法 A)

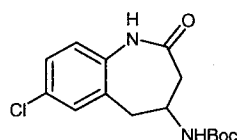
於冰冷卻下對 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸(中間體 1)(5.28 g, 14.7毫莫耳)、甲醇(140 ml)及氯化鎳六水合物(350 mg, 1.47毫莫耳)之混合物加入 NaBH_4 (1.35 g, 35.7毫莫耳)並隨後令反應混合物於室溫下經攪拌 20 小時。使用 10% 氫氯酸將反應混合物之 pH 調整為 6，令該混合物通過寅氏鹽過濾，令濾液經濃縮且令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1 為溶析液)純化。因此，得到標的產物(2.11 g, 44%)。MS (ESI) m/z 351.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

方法 B)

於氫氣下對 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸(中間體 1)(3.0 g, 8.34毫莫耳)和甲苯(400 ml)之混合物加入 5% Pt/C 觸媒(300 mg)並隨後令反應混合物於室溫下和氫氣中經攪拌。經反應完成後，藉由通過寅氏鹽過濾觸媒並經甲醇沖洗，且令濾液經濃縮。因此，得到標的產物(2.64 g, 96%)。

中間體 3

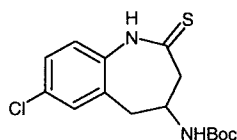
(7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯



令 4-(2-胺基-5-氯苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸 (中間體 2)(5.52 g, 16.79 毫莫耳)、DMF (60 ml)、EDC (3.9 g, 20.34 毫莫耳)、DIPEA (7 ml, 40.2 毫莫耳) 及 HOBt (3.08 g, 20.1 毫莫耳) 之混合物於室溫下經攪拌 20 小時並隨後令反應混合物經濃縮。對殘餘物加入飽和 NaHCO_3 溶液 (100 ml) 並令混合物於室溫下經攪拌 1 小時。令結晶產物經過濾，經水沖洗且經乾燥。因此，得到標的產物 (4.71 g, 90%)。MS (ESI) m/z 333.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

中間體 4

(7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯

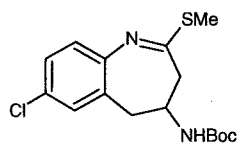


令 (7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基) 胺甲酸三級丁酯 (中間體 3)(2.35 g, 7.56 毫莫耳)、吡啶 (65 ml) 及勞森反應劑 (3.98 g, 9.84 毫莫耳) 之混合物於 120°C 下經攪拌 4 小時並隨後令反應混合物經濃縮。對殘餘物加入飽和 NaHCO_3 溶液 (100 ml) 並令混合物於室溫下經攪拌 1 小時。令結晶產物經過濾，經水沖洗且經乾燥。因此，得到標的產物 (2.32 g, 94%)。MS (ESI) m/z 327.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

中間體 5

[7-氯-2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡喃-4-基]胺甲

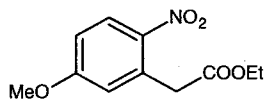
酸三級丁酯



令 (7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基) 胺甲酸三級丁酯 (中間體 4) (2.32 g, 7.1 毫莫耳)、丙酮 (140 ml)、 K_2CO_3 (1.96 g, 14.2 毫莫耳) 及碘甲烷 (1.33 ml, 21.4 毫莫耳) 之混合物於室溫下經攪拌 20 小時。令反應混合物經濃縮，對殘餘物加入水且經乙酸乙酯萃取，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物 (2.04 g, 84%)。MS (ESI) m/z 341.2 ($M+H$)⁺。

中間體 6

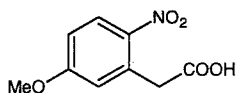
(5-甲氧基-2-硝基苯基)乙酸乙酯



於 0°C 和氮氣下對三級丁氧化鉀 (10.18 g, 90.7 毫莫耳) 和無水 DMF (90 ml) 之混合物逐滴加入氯乙酸乙酯 (3.86 ml, 36.3 毫莫耳)、4-硝基苯甲醚 (Merck) (5.56 g, 36.3 毫莫耳) 及無水 DMF (40 ml) 之混合物。令所生成之暗紫色反應混合物於 0°C 下經攪拌 2.5 小時，隨後逐滴加入 3N 氫氯酸 (35 ml) 且經水稀釋。令混合物經乙酸乙酯萃取 2 次，令結合之有機相經 NaCl 水溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈褐色油之標的產物 (7.33 g, 84%)。MS (ESI) m/z 240.2 ($M+H$)⁺。

中間體 7

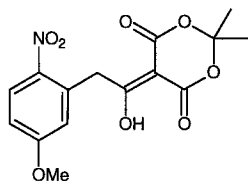
(5-甲氧基-2-硝基苯基)乙酸



令 (5-甲氧基-2-硝基苯基)乙酸乙酯(中間體 6)(7.33 g, 30.6毫莫耳)、氫氧化鋰單水合物(1.54 g, 36.8毫莫耳)、THF (90 ml)及水(45 ml)之混合物於室溫下經攪拌16小時。蒸發有機溶劑並令殘餘物經乙酸乙酯萃取。對水相加入1N 氫氯酸(40 ml)並經乙酸乙酯萃取2次，令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(2.27 g, 35%)。MS (ESI) m/z 229.1 ($M+NH_4$)⁺。

中間體 8

5-[1-羥基-2-(5-甲氧基-2-硝基苯基)亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

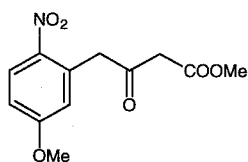


對 (5-甲氧基-2-硝基苯基)乙酸(中間體 7)(2.27 g, 10.7毫莫耳)、無水乙腈(40 ml)、米氏酸(Meldrum's acid)(1.70 g, 11.8毫莫耳)、DMAP (131 mg, 1.07毫莫耳)及 DIPEA (4.21 ml, 24.2毫莫耳)之混合物逐滴加入三甲基乙醯氯(1.46 ml, 11.8毫莫耳)並令反應混合物於40°C下經攪拌4小時。令該混合物經冷卻至0°C，逐滴加入1N氫氯酸(26 ml)

且經水 (60 ml) 稀釋。令沉澱產物經過濾，經水沖洗且於真空乾燥器中置於五氧化二磷上乾燥。因此，得到標的產物 (2.45 g, 68%)，其未經進一步純化而使用。

中間體 9

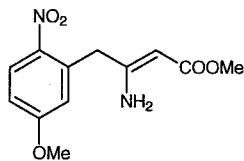
4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯



令 5-[1-羥基-2-(5-甲氧基-2-硝基苯基)亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(中間體 8) (2.45 g, 7.26 毫莫耳)、甲醇 (10 ml) 及甲苯 (30 ml) 之混合物於 115°C 下經攪拌 1.5 小時。令該混合物經冷卻至室溫並加入乙酸乙酯和 NaCl 水溶液。令相層經分離，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。對殘餘物加入環己烷，經攪拌 1 小時且令產物經過濾。因此，得到標的產物 (1.85 g, 95%)。MS (ESI) m/z 268.2 ($M+H$)⁺。

中間體 10

3-胺基-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯

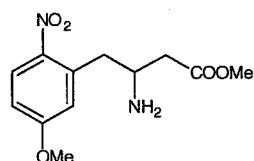


令 4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯(中間體 9) (1.07 g, 4 毫莫耳)、甲醇 (20 ml) 及乙酸銨 (6.17 g, 80 毫

莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 16 小時。令該混合物經水稀釋，經攪拌 1 小時且令產物經過濾。因此，得到標的產物 (0.92 g, 86%)，其未經進一步純化而使用。

中間體 11

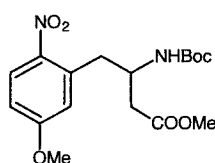
3-胺基-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丁酸甲酯



於維持溫度於約 10°C 下經 45 分鐘對乙酸 (9 ml) 加入 NaBH₄ (0.67 g, 17.8 毫莫耳)。對所生成之混合物加入 3-胺基-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯 (中間體 10) (0.79 g, 3 毫莫耳) 並於室溫下經攪拌 1.5 小時。令混合物於冷卻下經水稀釋，隨後經 K₂CO₃ 固體鹼化且經乙酸乙酯萃取 2 次。令結合之有機相經碳酸鉀水溶液沖洗並隨後經 NaCl 水溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物 (0.69 g, 87%)。MS (ESI) m/z 269.2 (M+H)⁺。

中間體 12

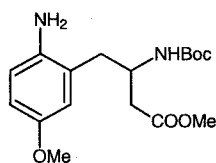
3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丁酸甲酯



於 10°C 下對 3-胺基-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丁酸甲酯 (中間體 11)(0.69 g, 2.6 毫莫耳)、甲醇 (20 ml) 及二碳酸二 (三級丁酯)(0.7 g, 3.22 毫莫耳) 之混合物加入 NaHCO_3 (0.43 g, 5.14 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 1.5 小時，經水稀釋且令沉澱產物經過濾。因此，得到標的產物 (0.72 g, 76%)。MS (ESI) m/z 391.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

中間體 13

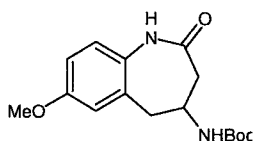
4-(2-胺基-5-甲氧基苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯



於室溫和大氣壓力下且於 10% Pd/C (80 mg) 之存在下令 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丁酸甲酯 (中間體 12)(0.72 g, 2 毫莫耳) 之甲醇 (50 ml) 溶液經氫化。經過濾觸媒後，令濾液經濃縮以生成標的產物 (0.62 g, 94%)。MS (ESI) m/z 339.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

中間體 14

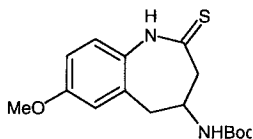
(7-甲氧基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯



令 4-(2-胺基-5-甲氧基苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯(中間體 13)(0.56 g, 1.7毫莫耳)溶解於甲醇(12 ml)並加入 30% 甲醇鈉之甲醇溶液(0.26 ml)且令混合物於室溫下經攪拌 20 小時。於冷卻下對該混合物加入 1N 氫氯酸(1.7 ml)，經水稀釋且令所生成之沉澱物經過濾，經水沖洗且於真空乾燥器中置於五氧化二磷上乾燥。因此，得到標的產物(0.4 g, 80%)。MS (ESI) m/z 329.2 ($M+Na$)⁺。

中間體 15

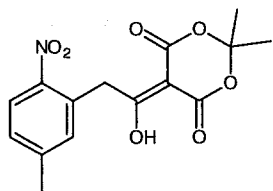
(7-甲氧基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯



令 (7-甲氧基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 14)(0.44 g, 1.4毫莫耳)、吡啶(20 ml)及勞森反應劑(1.34 g, 3.3毫莫耳)之混合物於 120°C 下經攪拌 4.5 小時。令反應混合物經冷卻至室溫，經乙酸乙酯稀釋且經 5% $NaHCO_3$ 溶液沖洗 2 次。令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。對殘餘物加入二乙醚並經攪拌 1 小時後令沉澱之固體經過濾。令粗產物自乙醇(7 ml)結晶以生成標的產物(0.15 g, 32%)。MS (ESI) m/z 345.2 ($M+Na$)⁺。

中間體 16

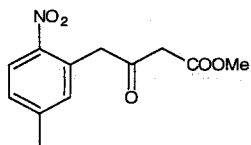
5-[1-羥基-2-(5-甲基-2-硝基苯基)亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮



依據中間體 8 所描述之方法，自 2-(5-甲基-2-硝基苯基)乙酸 (Astatech Inc.)，製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 17

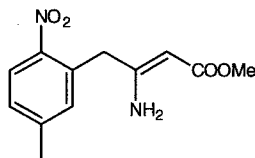
4-(5-甲基-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯



依據中間體 9 所描述之方法，自 5-[1-羥基-2-(5-甲基-2-硝基苯基)亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (中間體 16)，製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 18

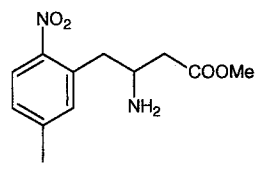
3-胺基-4-(5-甲基-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯



依據中間體 10 所描述之方法，自 4-(5-甲基-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯 (中間體 17)，製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 19

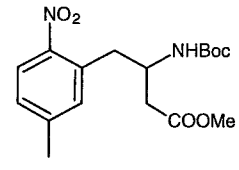
3-胺基-4-(5-甲基-2-硝基苯基)丁酸甲酯



依據中間體 11 所描述之方法，自 3-胺基-4-(5-甲基-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯(中間體 18)，製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 20

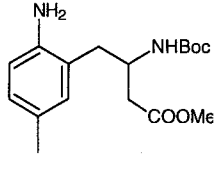
3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-甲基-2-硝基苯基)丁酸甲酯



依據中間體 12 所描述之方法，自 3-胺基-4-(5-甲基-2-硝基苯基)丁酸甲酯(中間體 19)，製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 21

4-(2-胺基-5-甲基-苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯

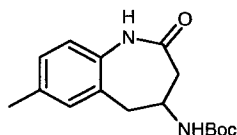


依據中間體 13 所描述之方法，自 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-甲基-2-硝基苯基)丁酸甲酯(中間體 20)，製備標

的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 22

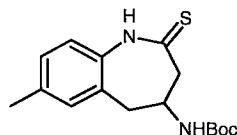
(7-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯



依據中間體 14 所描述之方法，自 4-(2-胺基-5-甲基-苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯(中間體 21)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 313.1 ($M+Na$)⁺。

中間體 23

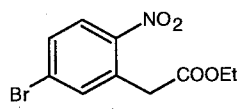
(7-甲基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯



令(7-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 22)(0.71 g, 2.4 毫莫耳)、無水 THF (25 ml) 及勞森反應劑(0.59 g, 1.47 毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 16 小時。蒸發溶劑並令殘餘物經管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=80：20 為溶析液)純化以生成標的產物(0.42 g, 56%)。MS (ESI) m/z 307 ($M+H$)⁺。

中間體 24

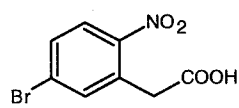
(5-溴-2-硝基苯基)乙酸乙酯



依據中間體 6 所描述之方法，自 4-硝基-溴苯 (Combi-Blocks Inc.)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 305.1 (M+NH₄)⁺。

中間體 25

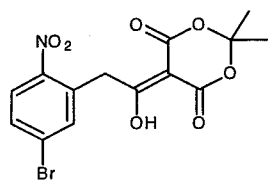
(5-溴-2-硝基苯基)乙酸



依據中間體 7 所描述之方法，自 (5-溴-2-硝基苯基)乙酸乙酯 (中間體 24)，製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 26

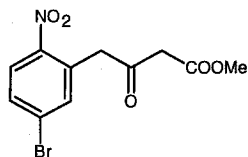
5-[1-羥基-2-(5-溴-2-硝基苯基)亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮



依據中間體 8 所描述之方法，自 (5-溴-2-硝基苯基)乙酸 (中間體 25)，製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 27

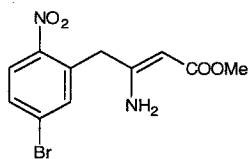
4-(5-溴-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯



依據中間體 9 所描述之方法，自 5-[1-羥基-2-(5-溴-2-硝基苯基)亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(中間體 26)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 335.0 ($M+NH_4$)⁺。

中間體 28

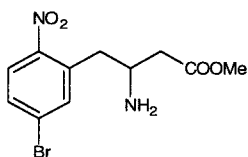
3-胺基-4-(5-溴-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯



依據中間體 10 所描述之方法，自 4-(5-溴-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯(中間體 27)，製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 29

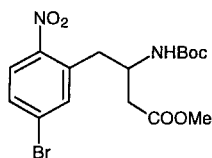
3-胺基-4-(5-溴-2-硝基苯基)丁酸甲酯



依據中間體 11 所描述之方法，自 3-胺基-4-(5-溴-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯(中間體 28)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 319.0 ($M+H$)⁺。

中間體 30

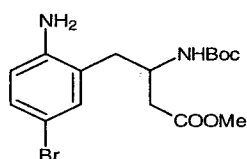
3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-溴-2-硝基苯基)丁酸甲酯



依據中間體 12所描述之方法，自 3-胺基-4-(5-溴-2-硝基苯基)丁酸甲酯(中間體 29)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 439.1 ($M+Na$)⁺。

中間體 31

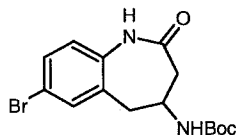
4-(2-胺基-5-溴-苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯



於室溫和大氣壓力下且於 5% Pt/C觸媒(0.25 g)之存在下令 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-溴-2-硝基苯基)丁酸甲酯(中間體 30)(2.45 g, 5.87毫莫耳)之甲苯(200 ml)溶液經氫化。經過濾觸媒後，令濾液經濃縮以生成標的產物(2.15 g, 94%)。MS (ESI) m/z 409.1 ($M+Na$)⁺。

中間體 32

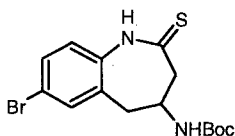
(7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯



於 0°C 和氮氣下對 4-(2-胺基-5-溴-苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯(中間體 31)(2.15 g, 5.55 毫莫耳)和 THF (0.69 g, 60 ml, 6.11 毫莫耳)之混合物經 30 分鐘加入三級丁氧化鉀並令反應混合物於室溫下經攪拌 3 小時。隨後加入乾冰並令混合物經乙酸乙酯和水稀釋。令相層經分離，令水相經乙酸乙酯萃取，令結合之有機相經 NaCl 水溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。對粗產物加入二乙醚，於室溫下經攪拌 1 小時，經過濾且經二乙醚沖洗。因此，得到標的產物 (0.83 g, 42%)。MS (ESI) m/z 409.1 (M+Na)⁺。

中間體 33

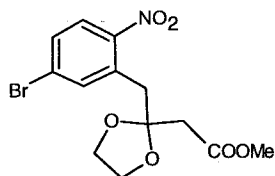
(7-溴-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯



令 (7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 32)(0.83 g, 2.3 毫莫耳)、無水 THF (28 ml) 及勞森反應劑 (0.57 g, 1.4 毫莫耳) 之混合物於室溫下經攪拌 16 小時。蒸發溶劑，對殘餘物加入二乙醚並經攪拌 1 小時後令沉澱之固體經過濾。因此，得到標的產物 (0.79 g, 91%)。MS (ESI) m/z 371 (M+H)⁺。

中間體 34

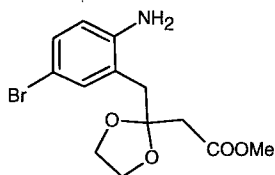
[2-(5-溴-2-硝基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯



令 4-(5-溴-2-硝基苄基)-3-側氧基丁酸甲酯(中間體 27)(3.28 g, 10.4毫莫耳)、甲醇(1.7 ml)、對甲苯磺酸單水合物(118 mg, 0.6毫莫耳)、原甲酸三甲酯(5.68 ml, 52毫莫耳)及乙二醇(11.6 ml, 207毫莫耳)之混合物於 50℃ 下經攪拌 96 小時。對反應混合物加入 K_2CO_3 水溶液並隨後經乙酸乙酯萃取 2 次。令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯 = 80：20 為溶析液)純化。因此，得到標的產物(2.29 g, 61%)。MS (ESI) m/z 379.1 ($M+NH_4$)⁺。

中間體 35

[2-(2-胺基-5-溴苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯

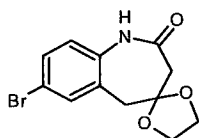


於室溫和大氣壓力下且於 5% Pt/C 觸媒(0.56 g)之存在下令 [2-(5-溴-2-硝基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 34)(2.29 g, 6.4毫莫耳)之甲苯(200 ml)溶液經氫化。經過濾觸媒後，令濾液經濃縮以生成標的產物(2.1 g,

100%)。MS (ESI) m/z 330.0 ($M+H$)⁺。

中間體 36

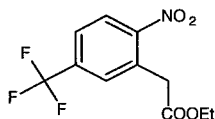
7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡喃-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3H)-酮



依據中間體 32 所描述之方法，自 [2-(2-胺基-5-溴苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 35)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 300.0 ($M+H$)⁺。

中間體 37

[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙酸乙酯

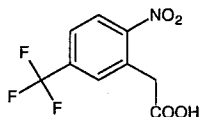


於氫氣和攪拌下將三級丁氧化鉀(7.45 g, 66.55毫莫耳)加入至 DMF (75 ml)。令混合物經冷卻至 0°C 並逐滴加入 1-硝基-4-(三氟甲基)苯(Apollo Scientific Ltd.)(5.00 g, 26.16毫莫耳)和氯乙酸乙酯(2.98 ml, 28.00毫莫耳)之 DMF (25 ml)溶液。令所得之暗紫色反應混合物於 0°C 下經攪拌 1.5 小時。於冰水冷卻下，對反應混合物加入 5% 氫氯酸直至溶液之 pH 約 3。酸化之結果為該溶液之顏色呈黃色。令反應混合物經乙酸乙酯(3×50 ml)萃取並令結合之有機相經飽和 NaHCO₃ 溶液和飽和 NaCl 溶液沖洗。令該溶液置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈橙色油之標的產

物 (6.86 g, 95%)。MS (ESI) m/z 278.2 ($M+H$)⁺。

中間體 38

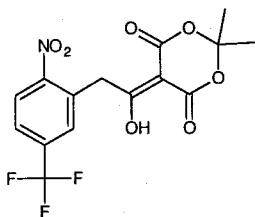
[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙酸



令 [2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙酸乙酯 (中間體 37) (6.85 g, 24.71 毫莫耳) 溶解於 THF (100 ml)、甲醇 (50 ml) 及水 (50 ml) 之混合物。對該橙色溶液加入氫氧化鋰單水合物 (5.18 g, 123.45 毫莫耳) 並令反應混合物於室溫下經攪拌 12 小時。令該反應混合物經濃縮並經水稀釋後使用 1N 氫氯酸調整 pH 為約 4 至 5。出現橙色沉澱物，其係經過濾 (即前步驟之起始物 1-硝基-4-(三氟甲基)苯)。進一步酸化 (pH=2) 產生另一沉澱物 (即預期產物)，因此令懸浮液於冰水浴中冷卻，過濾黃色結晶體且經少許水沖洗。令酸性水相經乙酸乙酯 (30 ml) 萃取 2 次，令結合之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令黃色產物置於乾燥烘箱中乾燥。因此，得到呈黃色粉末之標的產物 (4.88 g, 79%)。MS (ESI) m/z 未離子化。

中間體 39

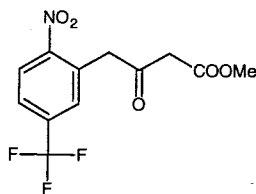
5-{1-羥基-2-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]亞乙基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮



令[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙酸(中間體 38)(4.79 g, 19.23毫莫耳)溶解於乙腈(250 ml)。對該溶液加入DIPEA(7.54 ml, 43.30毫莫耳)、米氏酸(Meldrum's acid)(3.05 g, 21.20毫莫耳)及DMAP(0.24 g, 1.92毫莫耳)。於適度攪拌和測量該溶液之溫度下，逐滴加入三甲基乙醯氯(2.61 ml, 21.20毫莫耳)使得混合物之溫度不超過30℃。隨後令反應混合物於40℃下經攪拌4小時。令該溶液於冰水浴中冷卻並藉由加入1N氫氯酸(90 ml)調整pH呈酸性。經另加入水(90 ml)後，產生大量結晶，其係經過濾，經母液沖洗且隨後經水沖洗。於室溫和真空下使用五氧化二磷使產物乾燥。因此，得到呈白色粉末之標的產物(6.02 g, 83%)。MS (ESI) m/z分解。

中間體 40

4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基丁酸甲酯

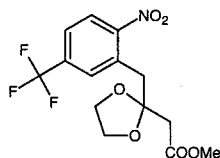


令5-{1-羥基-2-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]亞乙基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(中間體 39)(5.11 g, 13.60毫莫耳)溶解於甲醇(68 ml)與甲苯(264 ml)之混合物並令反應

混合物於 110℃ 下經攪拌 3 小時。經冷卻至室溫後，將飽和 NaCl 溶液 (130 ml) 和乙酸乙酯 (100 ml) 倒入至該溶液。令相層經分離並令有機相置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈黃色蠟狀之標的產物 (4.09 g, 98%)。MS (ESI) m/z 306.1 (M+H)⁺；323.1 (M+NH₄)⁺。

中間體 41

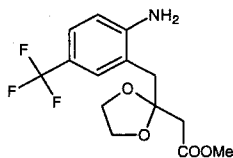
{2-[2-硝基-5-(三氟甲基)苄基]-1,3-二噁茂烷-2-基}乙酸甲酯



對 4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苄基]-3-側氧基丁酸甲酯 (中間體 40) (4.87 g, 15.95 毫莫耳)、甲醇 (2.46 ml, 60.80 毫莫耳)、乙二醇 (15.00 ml, 268.00 毫莫耳) 及原甲酸三甲酯 (7.49 ml, 68.50 毫莫耳) 之混合物加入對甲苯磺酸單水合物 (0.18 g, 0.94 毫莫耳)。令反應混合物於 50℃ 下經攪拌 72 小時，隨後經冷卻且加入飽和 Na₂CO₃ 溶液 (70 ml) 和水 (70 ml)，產生高度沉澱之混合物。令該混合物經乙酸乙酯 (100 ml) 萃取 2 次並令結合之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗。經置於硫酸鎂上乾燥後，經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用環己烷：乙酸乙酯 = 4：1 為溶析液) 純化。因此，得到呈淡黃色油之標的產物 (2.75 g, 49%)。MS (ESI) m/z 316.1 (M+H)⁺；367.1 (M+NH₄)⁺。

中間體 42

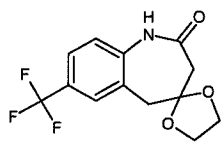
{2-[2-胺基-5-(三氟甲基)苄基]-1,3-二噁茂烷-2-基}乙酸甲酯



於室溫和大氣壓力下且於 5% Pt/C 觸媒 (0.219 g) 之存在下令 {2-[2-硝基-5-(三氟甲基)苄基]-1,3-二噁茂烷-2-基}乙酸甲酯 (中間體 41) (2.19 g, 6.27 毫莫耳) 之甲苯 (50 ml) 溶液經氫化。經過濾觸媒後，令濾液經濃縮以生成因此呈淡橙色油之標的產物 (2.00 g, 100%)。MS (ESI) m/z 320.2 ($M+H$)⁺。

中間體 43

7-(三氟甲基)-1,5-二氫螺[1-苯並吡喃-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3H)-酮

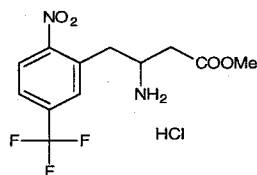


令 {2-[2-胺基-5-(三氟甲基)苄基]-1,3-二噁茂烷-2-基}乙酸甲酯 (中間體 42) (2.00 g, 6.3 毫莫耳) 溶解於無水 THF (70 ml)，隨後於氫氣下令溶液經冷卻至 0°C 且加入三級丁氧化鉀 (0.78 g, 6.91 毫莫耳)。令暗黑色溶液於室溫下經攪拌 4 小時並隨後對反應混合物加入乾冰。令溶液經濃縮並令殘餘物經管柱層析 (使用二氯甲烷：甲醇 = 95：5 為溶析

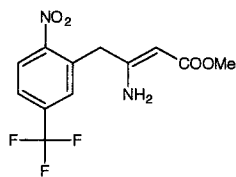
液)純化。因此，得到呈白色粉末之標的產物(1.05 g, 58%)。MS (ESI) m/z 288.1 ($M+H$)⁺。

中間體 44

3-胺基-4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]丁酸甲酯氫氯化物



a) 3-胺基-4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]丁-2-烯酸甲酯



令 4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基丁酸甲酯(中間體 40)(1.00 g, 3.3毫莫耳)溶解於甲醇(30 ml)並加入乙酸銨(2.78 g, 36.0毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌72小時。對淡褐色溶液加入水(150 ml)並經乙酸乙酯(70 ml)萃取2次。令結合之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮，隨後於乾燥器中置於五氧化二磷上乾燥。因此，得到標的產物(0.96 g, 96%)。

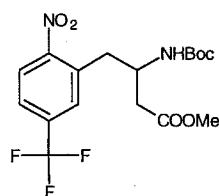
b) 3-胺基-4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]丁酸甲酯氫氯化物

於10°C和經水冷卻下對NaBH(OAc)₃(2.00 g, 9.4毫莫耳)加入冰醋酸(15 ml)。對所得之溶液逐滴加入3-胺基-4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]丁-2-烯酸甲酯(0.96 g, 3.2毫莫耳)。

耳)與冰醋酸(5 ml)之混合物並令反應混合物於室溫下經攪拌2小時。隨後於冰水冷卻下，對該反應混合物加入水(50 ml)和30% NaOH溶液(50 ml)。使用飽和NaHCO₃溶液調整pH至約8並經乙酸乙酯(70 ml)萃取2次。令結合之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於硫酸鎂上乾燥且經過濾。對經過濾之乙酸乙酯溶液加入經計算量之2.5M氯化氫之乙酸乙酯溶液並令混合物經濃縮。藉由經二異丙醚研磨使殘餘物結晶。因此，得到呈白色粉末之標的產物(0.78 g, 72%)。MS (ESI) m/z 307.1 (M+H)⁺。

中間體 45

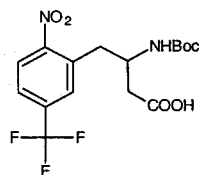
3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]丁酸甲酯



令3-胺基-4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]丁酸甲酯氫氯化物(中間體44)(0.78 g, 2.3毫莫耳)溶解於甲醇(20 ml)。對所得之溶液加入NaHCO₃ (0.77 g, 9.10毫莫耳)並於冰冷卻和攪拌下對懸浮液加入二碳酸二(三級丁酯)(0.62 g, 2.85毫莫耳)，隨後令反應混合物回溫至室溫並經攪拌16小時。於攪拌下將水(100 ml)倒入至該混合物，隨後令沉澱物經過濾，經水沖洗且經乾燥。因此，得到呈白色粉末之標的產物(0.88 g, 72%)。MS (ESI) m/z 429.2 (M+Na)⁺。

中間體 46

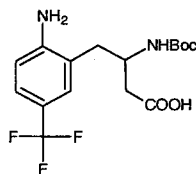
3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]丁酸



依據中間體 1 之方法 B) 的步驟 f) 所描述之方法，自 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]丁酸甲酯 (中間體 45)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 415.1 ($M+Na$)⁺。

中間體 47

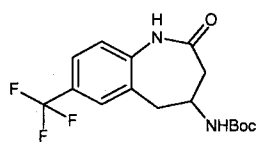
4-[2-胺基-5-(三氟甲基)苯基]-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸



依據中間體 42 所描述之方法，自 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]丁酸 (中間體 46)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 385.2 ($M+Na$)⁺。

中間體 48

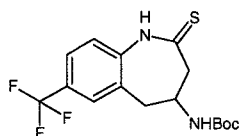
[2-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡呼-4-基]胺甲酸三級丁酯



令 4-[2-胺基-5-(三氟甲基)苯基]-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸(中間體 47)(0.60 g, 1.7毫莫耳)、DMF (20 ml)、DIPEA (0.60 ml, 3.39毫莫耳)、HOBt (0.30 g, 1.99毫莫耳)及 EDC (0.38 g, 1.99毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 16 小時並隨後經濃縮。將飽和 NaHCO_3 溶液 (30 ml) 倒至殘餘物且經短暫攪拌後令沉澱物經過濾，經水沖洗且經乾燥。因此，得到呈褐色粉末之標的產物 (0.49 g, 87%)。MS (ESI) m/z 367.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

中間體 49

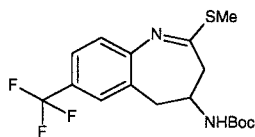
[2-側硫基-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基]胺甲酸三級丁酯



令 [2-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基]胺甲酸三級丁酯(中間體 48)(0.46 g, 1.3毫莫耳)、吡啶 (10 ml) 及勞森反應劑 (0.70 g, 1.7毫莫耳) 之混合物於 120℃ 下經攪拌 3 小時。令反應混合物經濃縮並於加入水 (10 ml) 和飽和 NaHCO_3 溶液 (20 ml) 後於室溫下經攪拌 12 小時。令沉澱物經過濾，經水沖洗且經乾燥。因此，得到呈褐色粉末之標的產物 (0.44 g, 92%)，其未經進一步純化而使用。

中間體 50

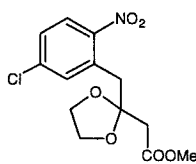
[2-(甲基氫硫基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯



令 [2-側硫基-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯(中間體 49)(0.44 g, 1.2毫莫耳)溶解於丙酮(30 ml)並加入 K_2CO_3 (0.34 g, 2.44毫莫耳)。對反應混合物逐滴加入碘甲烷(0.23 ml, 3.7毫莫耳)並於室溫下經攪拌 24 小時。將乙酸乙酯(20 ml)倒入至該反應混合物並令有機相先經水沖洗且隨後經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈橙色粉末之標的產物(0.64 g, 100%)。MS (ESI) m/z 375.1 ($M+H$)⁺。

中間體 51

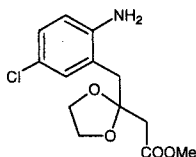
[2-(5-氯-2-硝基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯



依據中間體 41 所描述之方法，自 4-(5-氯-2-硝基苄基)-3-側氧基丁酸甲酯(中間體 1 之方法 B)的步驟 b))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 316.1 ($M+H$)⁺；333.1 ($M+NH_4$)⁺。

中間體 52

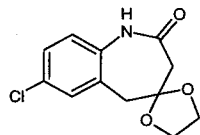
[2-(2-胺基-5-氯苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯



依據中間體 42 所描述之方法，自 [2-(5-氯-2-硝基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 51)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 286.1 ($M+H$)⁺。

中間體 53

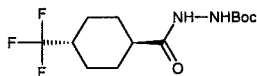
7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3H)-酮



依據中間體 43 所描述之方法，自 [2-(2-胺基-5-氯苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 52)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 254.1 ($M+H$)⁺。

中間體 54

2-{[反式-4-(三氟甲基)環己基]羰基}脒羧酸三級丁酯

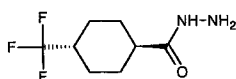


令反式-4-(三氟甲基)環己烷羧酸(Manchester Organics Ltd.)(2.13 g, 10.9毫莫耳)溶解於DMF (50 ml)。對溶液加入脒羧酸三級丁酯(1.44 g, 10.9毫莫耳)、DIPEA (4.75 ml, 27.3毫莫耳)、HOBt (2.00 g, 13.10毫莫耳)及EDC (2.51 g, 13.1毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌36小時並隨後經濃縮。將飽和NaHCO₃溶液(40 ml)加至殘餘物且經短暫

攪拌後令沉澱物經過濾，經水沖洗且於真空烘箱中置於五氧化二磷上乾燥。因此，得到呈白色粉末之標的產物(3.35 g, 99%)。GC-MS (EI) m/z 310.1。

中間體 55

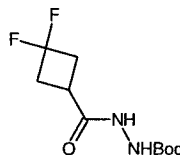
反式-4-(三氟甲基)環己烷羧酸肼肟



令 2-{[反式-4-(三氟甲基)環己基]羰基}肼羧酸三級丁酯(中間體 54)(3.35 g, 10.8毫莫耳)溶解於乙酸乙酯(50 ml)與乙醇(20 ml)之混合物並隨後加入 2.5M 氯化氫之乙酸乙酯(30 ml)溶液。令反應混合物於室溫下經攪拌 16 小時，隨後加入二乙醚(150 ml)且於冰水浴中經冷卻。令沉澱產物經過濾且經二乙醚沖洗。令過濾物經飽和 NaHCO_3 溶液(pH 約 8)(100 ml)攪拌，經過濾，經水沖洗且於真空烘箱中置於五氧化二磷上乾燥。因此，得到呈白色粉末之標的產物(1.77 g, 78%)。GC-MS (EI) m/z 210.1。

中間體 56

2-[(3,3-二氟環丁基)羰基]肼羧酸三級丁酯

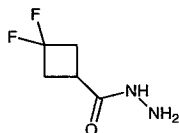


依據中間體 54 所描述之方法，自 3,3-二氟環丁烷羧酸(Combi-Blocks Inc.)，製備標的產物。GC-MS (EI) m/z

250.1。

中間體 57

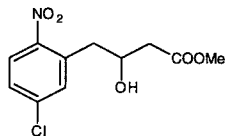
3,3-二氟環丁烷羧酸肼



依據中間體 55 所描述之方法，自 2-[(3,3-二氟環丁基)羰基]肼羧酸三級丁酯(中間體 56)，製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 150.1。

中間體 58

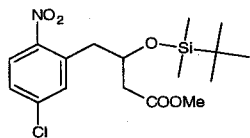
4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-羥基丁酸甲酯



令 4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯(中間體 1 之方法 B)的步驟 b))(3.13 g, 11.5 毫莫耳)溶解於甲醇(100 ml)，令溶液經冷卻至 0°C 且對反應混合物加入 NaBH_4 (0.48 g, 12.6 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 16 小時。令該反應混合物經濃縮並對殘餘物加入水(100 ml)，使用 5% 氫氯酸調整溶液之 pH 至約 7。令水相經二乙醚萃取，令有機相置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(2.85 g, 90%)，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 59

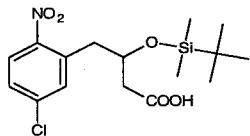
3-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸甲酯



令 4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-羟基丁酸甲酯(中間體 58)(1.36 g, 5.0毫莫耳)溶解於 DMF (15 ml)並隨後加入 1H-咪唑(0.85 g, 12.4毫莫耳)和三級丁基二甲基氯矽烷(0.90 g, 6.0毫莫耳)。令溶液於室溫下經攪拌 24 小時。將反應混合物倒入至水中並令產物經乙酸乙酯(50 ml)萃取 2 次。令結合之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用正己烷：乙酸乙酯=4：1 為溶析液)純化。令含有預期之產物的級分經濃縮以生成標的產物(1.70 g, 88%)。MS (ESI) m/z 388.2 ($M+H$)⁺。

中間體 60

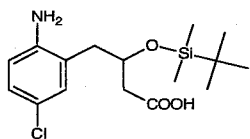
3-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸



依據中間體 38 所描述之方法，自 3-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸甲酯(中間體 59)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 374.2 ($M+H$)⁺。

中間體 61

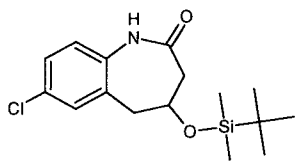
4-(2-胺基-5-氯苯基)-3-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}丁酸



依據中間體 42 所描述之方法，自 3-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸(中間體 60)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 344.2 ($M+H$)⁺。

中間體 62

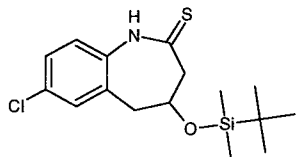
4-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



依據中間體 48 所描述之方法，自 4-(2-胺基-5-氯苯基)-3-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}丁酸(中間體 61)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 326.2 ($M+H$)⁺。

中間體 63

4-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-硫酮

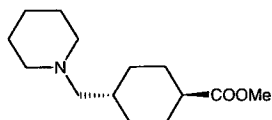


依據中間體 49 所描述之方法，自 4-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮

基)矽基]氧}-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 62)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 342.1 ($M+H$)⁺。

中間體 64

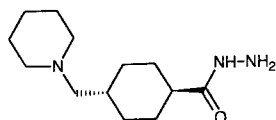
反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己烷羧酸甲酯



令反式-4-甲酯基環己烷羧酸甲酯(Synthonix)(0.30 g, 1.8毫莫耳)溶解於1,2-二氯乙烷(10 ml)並對溶液加入哌啶(0.52 ml, 5.3毫莫耳)和乙酸(0.19 ml, 3.4毫莫耳)。令所生成之混合物經冷卻至0℃並加入NaBH(OAc)₃ (1.16 g, 5.5毫莫耳)且令混合物於室溫下經攪拌16小時。隨後對反應混合物加入水(30 ml)並使用Na₂CO₃溶液調整該混合物之pH至約9。令混合物經二氯甲烷(20 ml)萃取2次，令結合之有機相置於無水硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(0.40 g, 95%)，其未經進一步純化而使用。

中間體 65

反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己烷羧酸肼

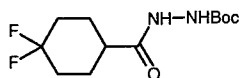


令反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己烷羧酸甲酯(中間體 64)(0.40 g, 1.7毫莫耳)溶解於甲醇(5 ml)並將溶液倒入至耐壓性玻璃反應器。加入水合肼(5 ml, 100毫莫耳)並令反應

混合物於 75°C 下經攪拌 16 小時。令該反應混合物經濃縮並使殘餘物之環己烷和無水甲苯蒸發。因此，得到呈白色粉末之標的產物 (0.39 g, 97%)。GC-MS (EI) m/z 239.2。

中間體 66

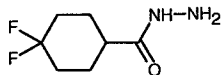
2-[(4,4-二氟環己基)羰基]肼羧酸三級丁酯



依據中間體 54 所描述之方法，自 4,4-二氟環己烷羧酸 (Combi-Blocks Inc.)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 301.2 ($M+Na$)⁺。

中間體 67

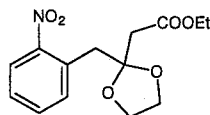
4,4-二氟環己烷羧酸肼



令 2-[(4,4-二氟環己基)羰基]肼羧酸三級丁酯 (中間體 66) (3.39 g, 12.2 毫莫耳) 溶解於乙酸乙酯 (50 ml) 並隨後對溶液加入 2.5M 氯化氫之乙酸乙酯溶液 (50 ml)。令反應混合物於室溫下經攪拌 16 小時並隨後經濃縮。對殘餘物加入二氯甲烷 (15 ml) 和蒸餾水 (15 ml)，令水相之 pH 經飽和 $NaHCO_3$ 溶液鹼化且隨後令混合物經濃縮。令所得之殘餘物懸浮於乙酸乙酯，過濾不溶之固體，令濾液置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈白色粉末之標的產物 (2.08 g, 93%)。MS (ESI) m/z 179.2 ($M+H$)⁺。

中間體 68

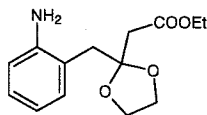
[2-(2-硝基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸乙酯



令 4-(2-硝基苄基)-3-側氧基丁酸乙酯(D. Royer et al., *Tetrahedron* 2008, 64:9607-9618)(2.00 g, 8.0毫莫耳)溶解於甲苯(25 ml)並隨後對所生成之溶液加入乙二醇(4.45 ml, 79.6毫莫耳)和對甲苯磺酸單水合物(0.23 g, 1.19毫莫耳)。對燒瓶加裝Dean-Stark頭，令反應混合物經沸騰6小時且隨後於50℃下經攪拌48小時。令所生成之混合物經濃縮，令殘餘物與水混合且經二乙醚萃取。令有機相置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令所生成之粗產物經管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=4：1為溶析液)純化。因此，得到呈淡黃色油之標的產物(0.68 g, 29%)。MS (ESI) m/z 296.2 ($M+H$)⁺。

中間體 69

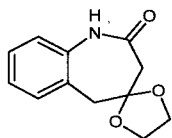
[2-(2-胺基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸乙酯



依據中間體 42所描述之方法，自[2-(2-硝基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸乙酯(中間體 68)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 266.2 ($M+H$)⁺。

中間體 70

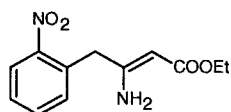
1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3H)-酮



依據中間體 43 所描述之方法，自 [2-(2-胺基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基] 乙酸乙酯 (中間體 69)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 220.2 ($M+H$)⁺。

中間體 71

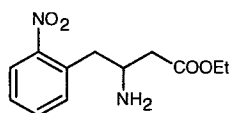
3-胺基-4-(2-硝基苯基)丁-2-烯酸乙酯



依據中間體 1 之方法 B) 的步驟 c) 所描述之方法，自 4-(2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸乙酯 (D. Royer et al., *Tetrahedron* 2008, 64:9607-9618)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 252, 1 ($M+H$)⁺。

中間體 72

3-胺基-4-(2-硝基苯基)丁酸乙酯

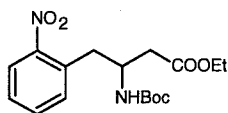


令 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.29 g, 6.1 毫莫耳) 溶解於乙酸 (10 ml) 並對該溶液緩慢逐滴加入 3-胺基-4-(2-硝基苯基)丁-2-烯酸

乙酯(中間體 71)(0.51 g, 2.03毫莫耳)之乙酸(5 ml)溶液。令所生成之混合物於室溫下經攪拌 48 小時。隨後使用飽和 NaHCO_3 溶液調整 pH 至 8 並經二氯甲烷萃取且隨後令有機相置於無水硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈黃色油之標的產物 (0.19 g, 37%)。MS (ESI) m/z 253.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

中間體 73

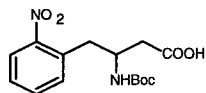
3-[三級丁氧羰基)胺基]-4-(2-硝基苯基)丁酸乙酯



依據中間體 1 之方法 B) 的步驟 e) 所描述之方法，自 3-胺基-4-(2-硝基苯基)丁酸乙酯(中間體 72)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 375.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

中間體 74

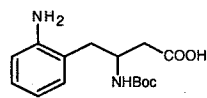
3-[三級丁氧羰基)胺基]-4-(2-硝基苯基)丁酸



依據中間體 1 之方法 B) 的步驟 f) 所描述之方法，自 3-[三級丁氧羰基)胺基]-4-(2-硝基苯基)丁酸乙酯(中間體 73)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 347.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

中間體 75

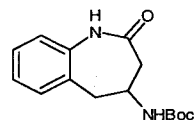
4-(2-胺基苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸



依據中間體 2 之方法 B) 所描述之方法，自 3-[三級丁氧羰基)胺基]-4-(2-硝基苯基)丁酸(中間體 74)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 295.1 (M+H)⁺。

中間體 76

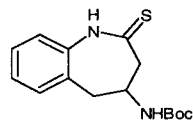
(2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯



依據中間體 3 所描述之方法，自 4-(2-胺基苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸(中間體 75)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 299.0 (M+Na)⁺。

中間體 77

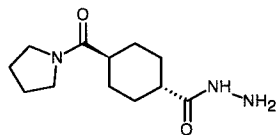
(2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯



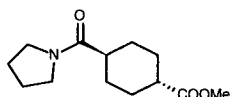
依據中間體 4 所描述之方法，自 (2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 76)，製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 78

反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己烷羧酸醯肼



a) 反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己烷羧酸甲酯



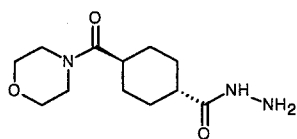
令反式-4-(甲氧羰基)環己烷羧酸 (Combi-Blocks Inc.)(186 mg, 1毫莫耳)、吡咯啶(83.5 μ l, 1毫莫耳)、無水DMF (5 ml)、DIPEA (348 μ l, 2毫莫耳)、EDC (230 mg, 1.2毫莫耳)及HOBt (162 mg, 1.2毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌24小時。對反應混合物加入乙酸乙酯和NaHCO₃水溶液。令相層經分離並令水相經乙酸乙酯萃取1次。令結合之有機相經1N氫氯酸和水沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(180 mg, 75%)。GC-MS (EI) m/z 239。

b) 反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己烷羧酸醯肼

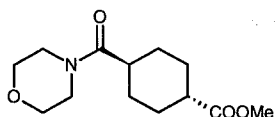
令反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己烷羧酸甲酯(180 mg, 0.75毫莫耳)、甲醇(1.1 ml)及水合肼(1.1 ml)於耐壓性玻璃反應器中且於75℃下經攪拌24小時。令反應混合物經濃縮並加入環己烷且隨後經蒸發。因此，得到標的產物(183 mg, 76%)。GC-MS (EI) m/z 239。

中間體 79

反式-4-(嗎啉-1-基羰基)環己烷羧酸醯肼



a) 反式-4-(嗎啉-4-基羰基)環己烷羧酸甲酯



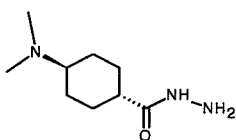
依據中間體 78 之步驟 a) 所描述之方法，自反式-4-(甲氧羰基)環己烷羧酸 (Combi-Blocks Inc.) 和嗎啉，製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 255。

b) 反式-4-(嗎啉-1-基羰基)環己烷羧酸醯肼

依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自反式-4-(嗎啉-4-基羰基)環己烷羧酸甲酯，製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 255。

中間體 80

反式-4-(二甲基胺基)環己烷羧酸醯肼

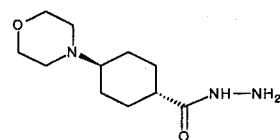


依據中間體 65 所描述之方法，自反式-4-(二甲基胺基)環己烷羧酸甲酯 (EP 1 582 521 A1 (05.10.2005) TANABE SEIYAKU CO.)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 186.3

(M+H)⁺。

中間體 81

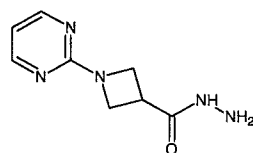
反式-4-(嗎啉-4-基)環己烷羧酸肼



依據中間體 65 所描述之方法，自反式-4-(嗎啉-4-基)環己烷羧酸甲酯 (EP 1 582 521 A1 (05.10.2005) TANABE SEIYAKU CO.)，製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 227。

中間體 82

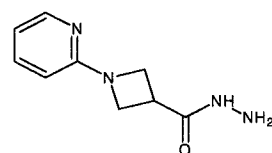
1-(嘧啶-2-基)四氫吡啶-3-羧酸肼



依據中間體 65 所描述之方法，自 1-(嘧啶-2-基)四氫吡啶-3-羧酸甲酯 (WO 2006/124748 A2 (23.11.2006) LEXICON GENETICS INCORP.)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 194.2 (M+H)⁺。

中間體 83

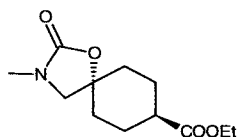
1-(吡啶-2-基)四氫吡啶-3-羧酸肼



依據中間體 65 所描述之方法，自 1-(吡啶-2-基)四氫吡
啶-3-羧酸甲酯 (WO 2017/007756 A1 (12.01.2017) RODIN
THERAPEUTICS INC.)，製備標的產物。GC-MS (EI) m/z
192。

中間體 84

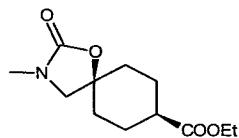
(反式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸
乙酯



和

中間體 85

(順式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸
乙酯

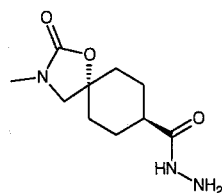


令 60% 氫化鈉 (1.8 g, 45.0 毫莫耳) 之油分散液懸浮於無
水 DMF (60 ml)，經冷卻至 0 至 5°C 且隨後逐滴加入溶解於
DMF (60 ml) 之 (順式)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷
-8-羧酸乙酯與 (反式)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-
8-羧酸乙酯 (WO 2008/092887 A1, (07.08.2008) GLAXO
GROUP LTD.) 的約 1 : 1 混合物 (6.00 g, 26.4 毫莫耳)，使得
混合物之溫度維持介於 0 至 5°C。令反應混合物於此溫度下
經攪拌 20 分鐘，隨後經 20 分鐘逐滴加入碘甲烷 (2.46 ml,

39.5毫莫耳)。令混合物於0至5℃下再經攪拌1小時，隨後回溫至室溫且於此溫度下經攪拌3小時。隨後經攪拌15分鐘後，經10分鐘逐滴加入乙酸(1.8 ml, 31毫莫耳)，令反應混合物經濃縮且令殘餘物經正庚烷(90 ml)蒸發2次。對殘餘物加入乙酸乙酯(180 ml)、飽和NaHCO₃溶液(90 ml)及水(90 ml)，令相層經分離，令有機相經NaCl溶液(90 ml)沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用甲苯：異丙醇=93：7為溶析液)純化。令適當之級分經濃縮並令殘餘物經二異丙醚結晶。因此，得到呈白色粉末之(反式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(中間體84)(1.38 g, 22%)和(順式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(中間體85)(2.45 g, 39%)。GC-MS (EI) m/z 241。

中間體 86

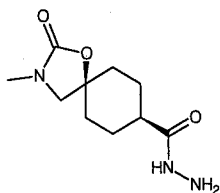
(反式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸醯肼



依據中間體65所描述之方法，自(反式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(中間體84)，製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 227。

中間體 87

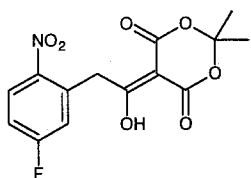
(順式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸
醯肼



依據中間體 65 所描述之方法，自(順式)-3-甲基-2-側
氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(中間體 85)，
製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 227。

中間體 88

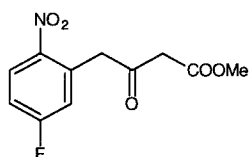
5-[2-(5-氟-2-硝基苯基)-1-羥基亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二
噁烷-4,6-二酮



依據中間體 39 所描述之方法，自(5-氟-2-硝基苯基)乙
酸 (Combi-Blocks Inc.)，製備標的產物。MS (ESI) m/z
348.0 ($M+Na$)⁺。

中間體 89

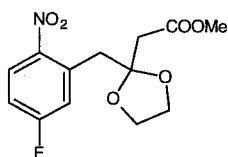
4-(5-氟-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯



依據中間體 40 所描述之方法，自 5-[2-(5-氟-2-硝基苯基)-1-羟基亞乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(中間體 88)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 273.1 ($M+NH_4$)⁺。

中間體 90

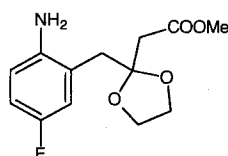
[2-(5-氟-2-硝基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯



依據中間體 41 所描述之方法，自 4-(5-氟-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯(中間體 89)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 317.2 ($M+NH_4$)⁺。

中間體 91

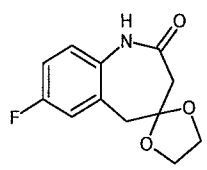
[2-(2-胺基-5-氟苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯



依據中間體 42 所描述之方法，自 [2-(5-氟-2-硝基苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 90)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 270.2 ($M+H$)⁺。

中間體 92

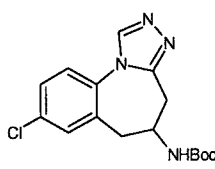
7-氟-1,5-二氫螺[1-苯並呋喃-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮



依據中間體 43 所描述之方法，自 [2-(2-胺基-5-氟苄基)-1,3-二噁茂烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 91)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 238.2 (M+H)⁺。

中間體 93

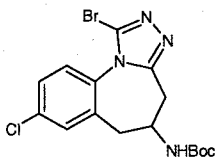
(8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基)胺甲酸三級丁酯



令 [7-氯-2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3*H*-1-苯並吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯(中間體 5)(164 mg, 0.48毫莫耳)溶解於 1,4-二噁烷(3 ml)並令所生成之溶液經加熱至 90℃。於氫氣下經 4 小時加入甲醯肼(145 mg, 2.41毫莫耳)。隨後令反應混合物於 90℃ 下經攪拌 8 小時並經冷卻至室溫後於真空下蒸發溶劑。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇 =95：5 為溶析液)純化。因此，得到呈白色固體之標的產物(145 mg, 95%)。MS (ESI) m/z 335.1 (M+H)⁺。

中間體 94

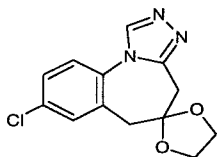
(1-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基)胺甲酸三級丁酯



令(8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基)胺甲酸三級丁酯(中間體93)(528 mg, 1.58毫莫耳)溶解於THF (35 ml)。加入N-溴琥珀醯亞胺(622 mg, 3.5毫莫耳)並令所生成之灰黃色溶液於回流下且於RH-500型鹵素燈(Tracon Electric)照射下經攪拌60分鐘。此時，該溶液之顏色起初呈暗黑色且隨後逐漸轉為無色。經冷卻至室溫後，於真空下蒸發溶劑。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=97：3為溶析液)純化。因此，得到呈白色粉末之標的產物(592 mg, 90%)。MS (ESI) m/z 415.1 (M+H)⁺。

中間體95

8'-氯-4'H,6'H-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]

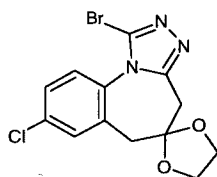


令7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3H)-酮(中間體53)(356.5 mg, 1.405毫莫耳)溶解於二氯甲烷(22 ml)並加入三氟乙酸(11 μl, 0.144毫莫耳)。於氫氣下加入四氟硼酸三甲基氧鎢(249.4 mg, 1.686毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經攪拌24小時。此時，於回流溫度下經

4小時且經分為5部分加入甲醯肼(422.0 mg, 7.027毫莫耳)，隨後令反應混合物於回流溫度下經攪拌15小時。令反應混合物經濃縮，令殘餘物溶解於二噁烷(22 ml)且令混合物於80℃下經攪拌2.5小時。經冷卻至室溫後，於真空下蒸發溶劑。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)純化。因此，得到標的產物(248 mg, 64%)。MS (ESI) m/z 335.1 ($M+H$)⁺。

中間體 96

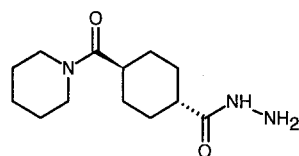
1'-溴-8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



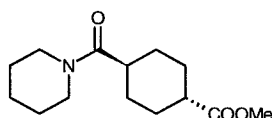
依據中間體 94所描述之方法，自8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼](中間體 95)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 358.0 ($M+H$)⁺。

中間體 97

反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己烷羧酸醯肼



a) 反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己烷羧酸甲酯



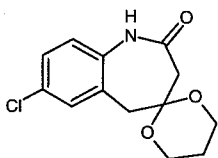
依據中間體 78 之步驟 a) 所描述之方法，自反式-4-(甲氧羰基)環己烷羧酸 (Combi-Blocks Inc.) 和哌啶，製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 253。

b) 反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己烷羧酸鹽肼

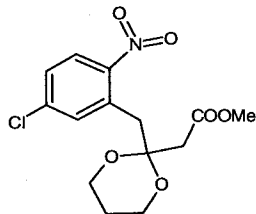
依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己烷羧酸甲酯，製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 253。

中間體 98

7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡喃-4,2'-[1,3]二噁烷]-2(3H)-酮

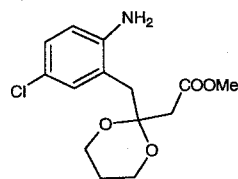


a) [2-(5-氯-2-硝基苄基)-1,3-二噁烷-2-基]乙酸甲酯



依據中間體 41 所描述之方法，自 4-(5-氯-2-硝基苄基)-3-側氧基丁酸甲酯 (中間體 1 之方法 B) 的步驟 b)) 和 1,3-丙二醇，製備標的產物。MS (ESI) m/z 330.2 ($M+H$)⁺。

b) [2-(2-胺基-5-氯苄基)-1,3-二噁烷-2-基]乙酸甲酯



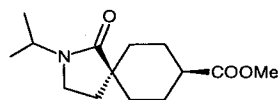
依據中間體 42 所描述之方法，自 [2-(5-氯-2-硝基苄基)-1,3-二噁烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 98 之步驟 a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 322.2 ($M+Na$)⁺。

c) 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並呋喃-4,2'-[1,3]二噁烷]-2(3*H*)-酮

依據中間體 43 所描述之方法，自 [2-(2-胺基-5-氯苄基)-1,3-二噁烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 98 之步驟 b))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 268.1 ($M+H$)⁺。

中間體 99

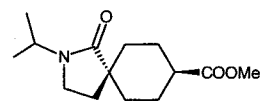
(5*s*,8*s*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯



和

中間體 100

(5*r*,8*r*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯

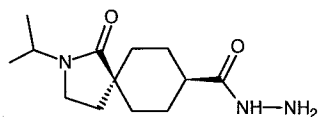


令反式-1-(2-側氧基乙基)環己烷-1,4-二羧酸二甲酯

(WO 2011/143150 A1, (05.10.2011) SANOFI)(0.9 g, 4.0毫莫耳)、1,2-二氯乙烷(40 ml)、異丙胺(316 μ l, 3.71毫莫耳)及乙酸(637 μ l, 11.1毫莫耳)之混合物經冷卻至5°C並對反應混合物加入三乙醯氧基氫硼化鈉(2.36 g, 11.1毫莫耳)，其中加入速率係維持內部溫度低於5°C。經加入完成後，令反應混合物於室溫下經攪拌2小時並隨後經水稀釋。藉由加入10% K_2CO_3 溶液調整該混合物之pH至8，令相層經分離且令水相經二氯甲烷萃取。令結合之有機相連續經10% K_2CO_3 溶液、水及鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物溶解於無水THF(40 ml)並加入三級丁氧化鉀(330 mg, 2.94毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌3小時並隨後藉由加入 CO_2 固體進行中和。經加入水後，蒸發THF並令水相經乙酸乙酯萃取。令有機相置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=45：55混合物為溶析液)純化以生成第一級分之(5*s*,8*s*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯(中間體99)(56 mg, 6%)和第二級分之(5*r*,8*r*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯(中間體100)(172 mg, 19%)。GC-MS (EI) m/z 253。

中間體 101

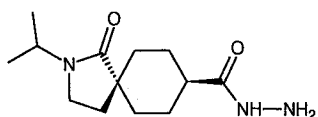
(5*s*,8*s*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-卡肼



依據中間體 65 所描述之方法，自 (5*s*,8*s*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯(中間體 99)，製備標的產物。GC-MS (EI) *m/z* 253。

中間體 102

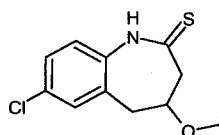
(5*r*,8*r*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-卡肼



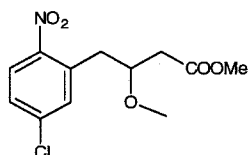
依據中間體 65 所描述之方法，自 (5*r*,8*r*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯(中間體 100)，製備標的產物。GC-MS (EI) *m/z* 253。

中間體 103

7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並呋喃-2-硫酮



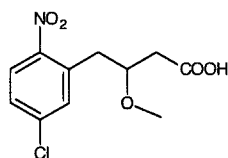
a) 4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-甲氧基丁酸甲酯



令 4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-羥基丁酸甲酯(中間體 58)(1.37 g, 5 毫莫耳)、二氯甲烷(90 ml)、4Å 分子篩(1.4 g)、1,8-二(二甲基胺基)萘(3.21 g, 15 毫莫耳)及四氟硼酸三甲基氧鎢(2.22 g, 15 毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 20 小

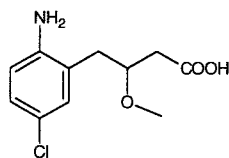
時，隨後經過濾且令固體經二氯甲烷沖洗。令濾液經 3M HCl 溶液和水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=65：35 為溶析液)純化以生成標的化合物 (1.097 g, 76%)。MS (ESI) m/z 310.1 ($M+Na$)⁺。

b) 4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-甲氧基丁酸



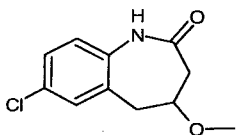
令 4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-甲氧基丁酸甲酯(中間體 103 之步驟 a))(0.52 g, 1.8 毫莫耳)、甲醇 (5 ml)、4M NaOH (0.9 ml) 及水 (1.6 ml) 之混合物於室溫下經攪拌 20 小時並隨後令反應混合物經 1M HCl 溶液酸化。令沉澱產物經過濾，經水沖洗且經乾燥以生成標的產物 (386 mg, 78%)。MS (ESI) m/z 296.1 ($M+Na$)⁺。

c) 4-(2-胺基-5-氯苯基)-3-甲氧基丁酸



依據中間體 2 之方法 B) 所描述之方法，自 4-(5-氯-2-硝基苯基)-3-甲氧基丁酸(中間體 103 之步驟 b))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 244.1 ($M+H$)⁺。

d) 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡喃-2-酮



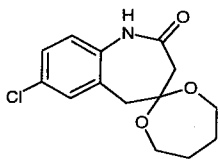
依據中間體 3 所描述之方法，自 4-(2-胺基-5-氯苯基)-3-甲氧基丁酸(中間體 103 之步驟 c))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 226.1 ($M+H$)⁺。

e) 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡喃-2-硫酮

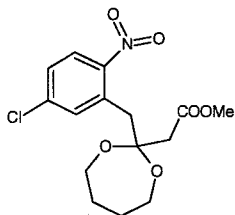
依據中間體 23 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡喃-2-酮(中間體 103 之步驟 d))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 242.1 ($M+H$)⁺。

中間體 104

7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡喃-4,2'-[1,3]二氧雜環庚烷]-2(3*H*)-酮



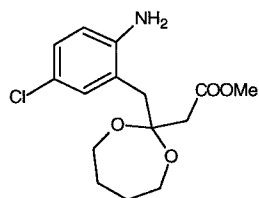
a) [2-(5-氯-2-硝基苄基)-1,3-二氧雜環庚烷-2-基]乙酸甲酯



依據中間體 41 所描述之方法，自 4-(5-氯-2-硝基苯基)-

3-側氧基丁酸甲酯(中間體 1 之方法 B)的步驟 b))和 1,4-丁二醇，製備標的產物。MS (ESI) m/z 366.1 ($M+Na$)⁺。

b) [2-(2-胺基-5-氯苄基)-1,3-二氧雜環庚烷-2-基]乙酸甲酯



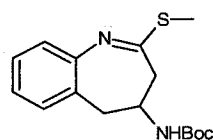
依據中間體 42 所描述之方法，自 [2-(5-氯-2-硝基苄基)-1,3-二氧雜環庚烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 104 之步驟 a))，製備標的產物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

c) 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二氧雜環庚烷]-2(3*H*)-酮

依據中間體 43 所描述之方法，自 [2-(2-胺基-5-氯苄基)-1,3-二氧雜環庚烷-2-基]乙酸甲酯(中間體 104 之步驟 b))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 282.1 ($M+H$)⁺。

中間體 105

[2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3*H*-1-苯並吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯

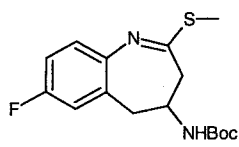


依據中間體 5 所描述之方法，自 (2-側硫基-2,3,4,5-四

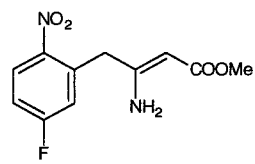
氫-1*H*-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 77)，製備標的產物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 106

[7-氟-2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3*H*-1-苯並吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯

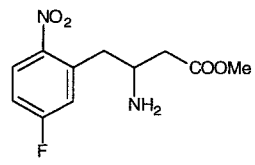


a) 3-胺基-4-(5-氟-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯



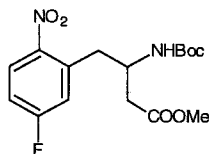
依據中間體 1 之方法 B) 的步驟 c) 所描述之方法，自 4-(5-氟-2-硝基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯(中間體 89)，製備標的產物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 3-胺基-4-(5-氟-2-硝基苯基)丁酸甲酯



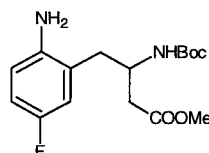
依據中間體 1 之方法 B) 的步驟 d) 所描述之方法，自 3-胺基-4-(5-氟-2-硝基苯基)丁-2-烯酸甲酯(中間體 106 之步驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

c) 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-氟-2-硝基苯基)丁酸甲酯



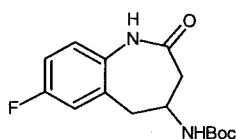
依據中間體 1 之方法 B) 的步驟 e) 所描述之方法，自 3-胺基-4-(5-氟-2-硝基苯基)丁酸甲酯(中間體 106 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 379.1 ($M+Na$)⁺。

d) 4-(2-胺基-5-氟苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯



依據中間體 31 所描述之方法，自 3-[(三級丁氧羰基)胺基]-4-(5-氟-2-硝基苯基)丁酸甲酯(中間體 106 之步驟 c))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

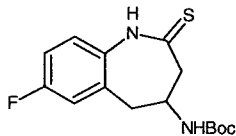
e) (7-氟-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡喃-4-基)胺甲酸三級丁酯



依據中間體 32 所描述之方法，自 4-(2-胺基-5-氟苯基)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯(中間體 106 之步驟 d))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 317.1 ($M+Na$)⁺。

f) (7-氟-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡喃-4-基)胺甲

酸三級丁酯



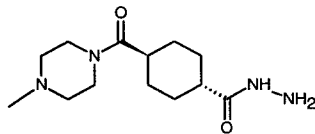
依據中間體 33 所描述之方法，自 (7-氟 -2-側氧基 - 2,3,4,5-四氫 -1*H*-1-苯並吡喃 -4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 106 之步驟 e))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

g) [7-氟 -2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫 -3*H*-1-苯並吡喃 -4-基]胺甲酸三級丁酯

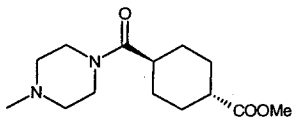
依據中間體 5 所描述之方法，自 (7-氟 -2-側硫基 - 2,3,4,5-四氫 -1*H*-1-苯並吡喃 -4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 106 之步驟 f))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 107

反式 -4-[(4-甲基哌嗪 -1-基)羰基]環己烷卡肼



a) 反式 -4-[(4-甲基哌嗪 -1-基)羰基]環己烷羧酸甲酯



依據中間體 78 之步驟 a) 所描述之方法，自反式 -4-(甲

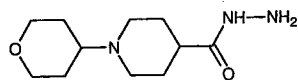
氧羰基)環己烷羧酸和1-甲基哌嗪，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 反式-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]環己烷卡肼

依據中間體78之步驟b)所描述之方法，自反式-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]環己烷羧酸甲酯(中間體107之步驟a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體108

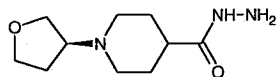
1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌啶-4-卡肼



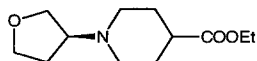
依據中間體78之步驟b)所描述之方法，自1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯(WO 2016/138532 A1 (01.09.2016) VERSION CORPORATION)，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體109

1-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-卡肼



a) 1-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-羧酸乙酯



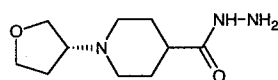
令 4- 甲 基 苯 磺 酸 (3*R*)- 四 氫 呋 喃 -3- 基 酯 (WO 2016/91776 A1 (16.06.2016) EVOTEC AG)(1.93 g, 7.97毫莫耳)、哌啶-4-羧酸乙酯(2.46 ml, 15.9毫莫耳)、乙腈(39 ml)及 K_2CO_3 (4.4 g, 31.9毫莫耳)之混合物於 70°C 下經攪拌 24 小時，隨後經冷卻至室溫且經乙酸乙酯稀釋。令所得之混合物經水沖洗並丟棄該水相。令有機層經 1M HCl 溶液沖洗並令該酸性水相經 10% K_2CO_3 溶液鹼化，經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=91：9為溶析液)純化以生成標的化合物(603 mg, 27%)。GC-MS (EI) m/z 227。

b) 1-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-卡肼

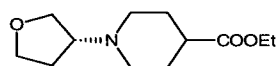
依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自 1-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-羧酸乙酯(中間體 109 之步驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 110

1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-卡肼



a) 1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-羧酸乙酯



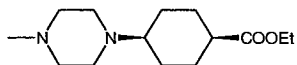
依據中間體 109 之步驟 a) 所描述之方法，自 4-甲基苯磺酸 (3*S*)-四氫呋喃-3-基酯 (WO 2016/91776 A1 (16.06.2016) EVOTEC AG)，製備標的化合物。GC-MS (EI) m/z 227。

b) 1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-卡肼

依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自 1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-羧酸乙酯 (中間體 110 之步驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 111

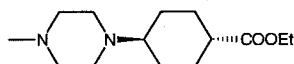
順式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己烷羧酸乙酯



和

中間體 112

反式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己烷羧酸乙酯

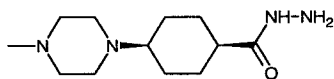


令 4-側氧基環己烷羧酸乙酯 (1.27 ml, 8 毫莫耳)、1-甲基哌嗪 (887 μ l, 8 毫莫耳)、甲醇 (4 ml) 及二氯甲烷 (20 ml) 之混合物經冷卻至 5°C 並對反應混合物加入三乙醯氧基氫硼化鈉 (3.39 g, 16 毫莫耳)，其中加入速率係維持內部溫度低於 5°C。經加入完成後，令反應混合物於室溫下經攪拌 24 小時並隨後經濃縮。令殘餘物溶解於 1M HCl 溶液並經二氯甲烷萃取。令酸性水相經 10% K_2CO_3 溶液鹼化，經乙酸乙

酯萃取，令結合之有機層置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成呈混合物之標的產物(640 mg, 30%)。GC-MS (EI) m/z 254。

中間體 113

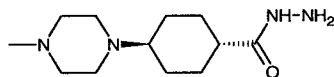
順式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己烷卡肼



和

中間體 114

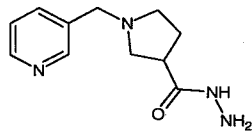
反式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己烷卡肼



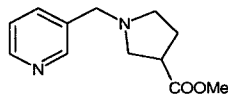
依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自順式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己烷羧酸乙酯(中間體 111)與反式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己烷羧酸乙酯(中間體 112)之混合物，製備標的化合物。GC-MS (EI) m/z 240。

中間體 115

1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-卡肼



a) 1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯



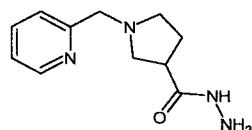
依據中間體 111 和 112 所描述之方法，自吡咯啉-3-羧酸甲酯和吡啶-3-甲醛，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-卡肼

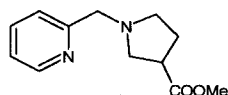
依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自 1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯(中間體 115 之步驟 a))，製備標的化合物。GC-MS (EI) m/z 220。

中間體 116

1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-卡肼



a) 1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯



依據中間體 111 和 112 所描述之方法，自吡咯啉-3-羧酸甲酯和吡啶-2-甲醛，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 221.2 ($M+H$)⁺。

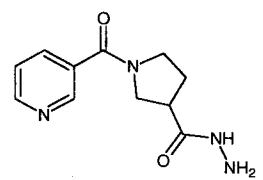
b) 1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-卡肼

依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自 1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯(中間體 116 之步驟 a))，製備標

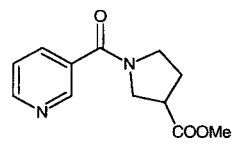
的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 117

1-(吡啶-3-基羰基)吡咯啉-3-卡肼



a) 1-(吡啶-3-基羰基)吡咯啉-3-羧酸甲酯



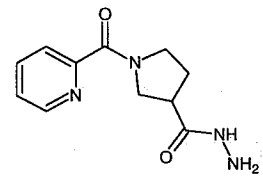
依據中間體 78 之步驟 a) 所描述之方法，自吡啶-3-羧酸和吡咯啉-3-羧酸甲酯，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 235.1 (M+H)⁺。

b) 1-(吡啶-3-基羰基)吡咯啉-3-卡肼

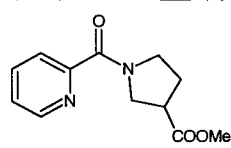
依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自 1-(吡啶-3-基羰基)吡咯啉-3-羧酸甲酯(中間體 117 之步驟 a))，製備標的化合物。GC-MS (EI) m/z 234。

中間體 118

1-(吡啶-2-基羰基)吡咯啉-3-卡肼

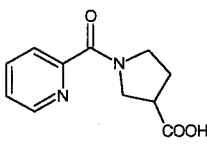


a) 1-(吡啶-2-基羰基)吡咯啉-3-羧酸甲酯



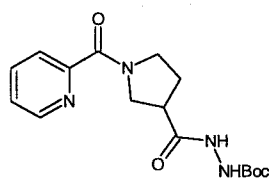
依據中間體 78之步驟 a)所描述之方法，自吡啶-2-羧酸和吡咯啉-3-羧酸甲酯，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 235.2 (M+H)⁺。

b) 1-(吡啶-2-基羰基)吡咯啉-3-羧酸



依據中間體 7所描述之方法，自 1-(吡啶-2-基羰基)吡咯啉-3-羧酸甲酯(中間體 118之步驟 a))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 221.1 (M+H)⁺。

c) 2-{[1-(吡啶-2-基羰基)吡咯啉-3-基]羰基}肼羧酸三級丁酯



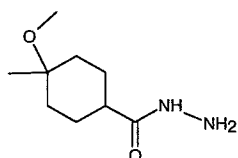
依據中間體 54所描述之方法，自 1-(吡啶-2-基羰基)吡咯啉-3-羧酸(中間體 118之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 335.2 (M+H)⁺。

d) 1-(吡啶-2-基羰基)吡咯啉-3-卡肼

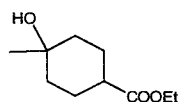
依據中間體 55 所描述之方法，自 2-{[1-(吡啶-2-基羰基)吡咯啉-3-基]羰基}肼羧酸三級丁酯(中間體 118 之步驟 c))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 119

4-甲氧基-4-甲基環己烷卡肼



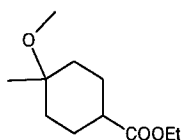
a) 4-羥基-4-甲基環己烷羧酸乙酯



於 -60°C 和氬氣下對 2M 三甲基鋁 (100 ml, 220 毫莫耳) 於甲苯之攪拌溶液經 2.5 小時加入 4-側氧基環己烷羧酸乙酯 (8.7 ml, 55 毫莫耳) 之甲苯 (50 ml) 溶液。經加入完成後，令混合物於 -60°C 下經攪拌 0.5 小時並隨後經 2 小時回溫至 -20°C 。藉由插管經 25 至 30 分鐘將反應混合物轉移至乙酸乙酯 (180 ml)、水 (425 ml)、濃氫氯酸 (75 ml) 及碎冰 (100 g) 之冰冷混合物且同時維持內部溫度低於 10°C 。令相層經分離，令有機相連續經水 (400 ml) 和鹽水 (400 ml) 沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物 (5.44 g, 53%)。依據 ^1H NMR 光譜，該標的化合物係順式異構物與

反式異構物之 28 : 72 混合物。該混合物未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 4-甲氧基-4-甲基環己烷羧酸乙酯



於 20 至 25°C 和 氬氣下經 30 至 40 分鐘對 60% 氫化鈉 (2.16 g, 54 毫莫耳) 之礦物油溶液、無水 THF (34 ml)、四丁基碘化銨 (200 mg, 0.54 毫莫耳)、咪唑 (49 mg, 0.72 毫莫耳) 及碘甲烷 (3.36 ml, 54 毫莫耳) 之攪拌混合物加入 4-羥基-4-甲基環己烷羧酸乙酯 (中間體 119 之步驟 a)) (3.36 g, 18 毫莫耳) 之無水 THF (21 ml) 溶液。令反應混合物於室溫下經攪拌 3 小時，隨後經冷卻至 0 至 5°C 且經 10 分鐘加入乙酸 (2.28 ml, 40 毫莫耳)。令混合物經攪拌 15 分鐘，隨後倒入至二乙醚 (280 ml) 與飽和 NaHCO₃ 溶液 (120 ml) 之混合物。令相層經分離，令有機相經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用正己烷 : 乙酸乙酯 = 85 : 15 為溶析液) 純化以生成標的化合物 (2.3 g, 64%)。依據 ¹H NMR 光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之 21 : 79 混合物。

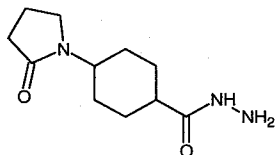
c) 4-甲氧基-4-甲基環己烷卡肼

依據中間體 65 所描述之方法，自 4-甲氧基-4-甲基環己烷羧酸乙酯 (中間體 119 之步驟 b))，製備標的化合物。依據

^1H NMR光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之 21 : 79 混合物。

中間體 120

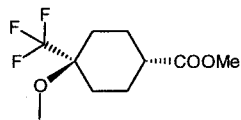
4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)環己烷卡肼



依據中間體 65 所描述之方法，自 4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)環己烷羧酸乙酯 (WO 2010/108052 A2 (20.03.2009) H. LUNDBECK A/S)，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 121

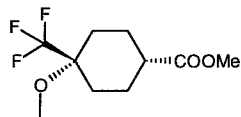
反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己烷羧酸甲酯



和

中間體 122

順式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己烷羧酸甲酯

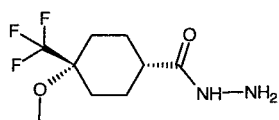


於 0 °C 和氬氣下對 4-羥基-4-(三氟甲基)環己烷羧酸 (573 mg, 2.7 毫莫耳)、無水 DMF (5 ml) 及無水 THF (5 ml) 之攪拌混合物加入 60% 氫化鈉 (324 mg, 8.1 毫莫耳) 之礦物油

溶液。令反應混合物於此溫度下經攪拌 0.5 小時，隨後加入碘甲烷 (1.18 ml, 18.9 毫莫耳) 且令反應混合物回溫至室溫。於室溫下經攪拌 3 小時後，加入碘甲烷 (0.59 ml, 9.45 毫莫耳) 且持續攪拌 5 小時。藉由加入 1M 氫氯酸溶液 (9 ml) 使反應驟冷，隨後經二氯甲烷稀釋且令相層經分離。令有機相經飽和 NaHCO_3 溶液沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用環己烷：二氯甲烷 = 1 : 1 為溶析液) 純化以生成第一級分之反式 -4-甲氧基 -4-(三氟甲基)環己烷羧酸甲酯 (中間體 121) (242 mg, 37%) 和第二級分之順式 -4-甲氧基 -4-(三氟甲基)環己烷羧酸甲酯 (中間體 122) (277 mg, 43%)。

中間體 123

順式 -4-甲氧基 -4-(三氟甲基)環己烷卡肼

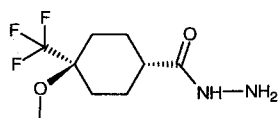


依據中間體 65 所描述之方法，自順式 -4-甲氧基 -4-(三氟甲基)環己烷羧酸甲酯 (中間體 122)，製備標的化合物。

GC-MS (EI) m/z 240。

中間體 124

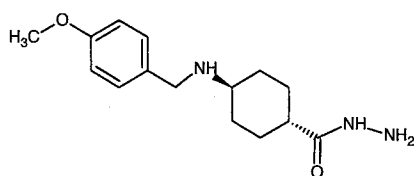
反式 -4-甲氧基 -4-(三氟甲基)環己烷卡肼



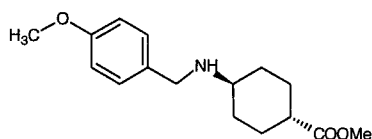
依據中間體 65 所描述之方法，自反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己烷羧酸甲酯(中間體 121)，製備標的化合物。
GC-MS (EI) m/z 240。

中間體 125

反式-4-[(4-甲氧基苄基)胺基]環己烷卡肼



a) 反式-4-[(4-甲氧基苄基)胺基]環己烷羧酸甲酯



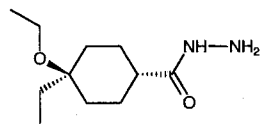
令反式-4-胺基環己烷羧酸甲酯氫氯化物 (Combi-Blocks)(2.0 g, 10.3毫莫耳)、1,2-二氯乙烷(20 ml)、4-甲氧基苯甲醛(1.38 ml, 11.4毫莫耳)及乙酸(1.12 ml, 19.6毫莫耳)之混合物經冷卻至5°C且對反應混合物加入三乙醯氧基氫硼化鈉(6.78 g, 32.0毫莫耳)，其中加入速率係維持內部溫度低於5°C。經加入完成後，令反應混合物於室溫下經攪拌20小時，隨後經水稀釋。藉由加入10% Na₂CO₃溶液調整該混合物之pH至8，令相層經分離且令水相經二氯甲烷萃取。令結合之有機相置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物(1.48 g, 52%)。MS (ESI) m/z 278.2 (M+H)⁺。

b) 反式-4-[(4-甲氧基苄基)胺基]環己烷卡肼

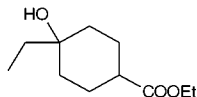
依據中間體 65 所描述之方法，自反式-4-[(4-甲氧基苄基)胺基]環己烷羧酸甲酯(中間體 125 之步驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 126

反式-4-乙氧基-4-乙基環己烷-卡肼

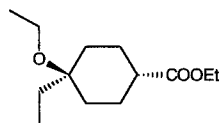


a) 4-乙基-4-羥基環己烷羧酸乙酯



依據中間體 119 之步驟 a) 所描述之方法，自 4-側氧基環己烷羧酸乙酯和 25% 三乙基鋁之甲苯溶液，製備標的化合物。依據 ^1H NMR 光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之 27 : 73 混合物。該混合物未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 反式-4-乙氧基-4-乙基環己烷羧酸乙酯



於 20 至 25°C 和氬氣下經 30 至 40 分鐘對 60% 氫化鈉 (1.32 g, 33 毫莫耳) 之礦物油溶液、無水甲苯 (22 ml)、四丁基碘

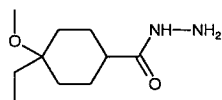
化鉍(406 mg, 1.1毫莫耳)及三氟甲烷磺酸乙酯(2.85 ml, 22毫莫耳)之攪拌混合物加入4-乙基-4-羥基環己烷羧酸乙酯(中間體126之步驟a))(2.2 g, 11毫莫耳)之無水甲苯(11 ml)溶液。令反應混合物於室溫下經攪拌20小時，隨後經冷卻至0至5℃且倒入至乙酸乙酯(220 ml)、飽和NaHCO₃溶液(110 ml)及水(30 ml)之冰冷混合物。令混合物於5℃下經攪拌0.5小時且隨後於室溫下經攪拌20小時。令相層經分離，令有機相經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用正己烷：乙酸乙酯=94：6為溶析液)純化以生成標的化合物(1.77 g, 71%)。依據¹HNMR光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之3：97混合物。

c) 反式-4-乙氧基-4-乙基環己烷-卡肼

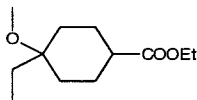
依據中間體65所描述之方法，自4-乙氧基-4-乙基環己烷羧酸乙酯(中間體126之步驟b))，製備標的化合物。依據¹HNMR光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之3：97混合物。該混合物未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體127

4-乙基-4-甲氧基環己烷-卡肼



a) 4-甲氧基-4-乙基環己烷羧酸乙酯



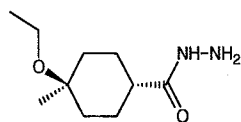
依據中間體 126 之步驟 b) 所描述之方法，自 4-乙基-4-羥基-環己烷羧酸乙酯(中間體 126 之步驟 a)) 和三氟甲烷磺酸甲酯，製備標的化合物。依據 ^1H NMR 光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之 19 : 81 混合物。

b) 4-乙基-4-甲氧基環己烷-卡肼

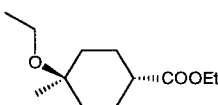
依據中間體 65 所描述之方法，自 4-甲氧基-4-乙基-環己烷羧酸乙酯(中間體 127 之步驟 a))，製備標的化合物。依據 ^1H NMR 光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之 20 : 80 混合物。該混合物未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 128

反式-4-乙氧基-4-甲基環己烷卡肼



a) 反式-4-乙氧基-4-甲基環己烷羧酸乙酯



依據中間體 126 之步驟 b) 所描述之方法，自 4-羥基-4-

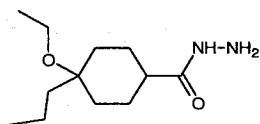
甲基環己烷羧酸乙酯(中間體 119之步驟 a))和三氟甲烷磺酸乙酯，製備標的化合物。依據¹HNMR光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之4：96混合物。

b) 反式-4-乙氧基-4-甲基環己烷卡肼

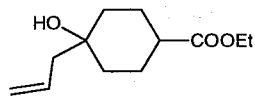
依據中間體 65所描述之方法，自4-甲氧基-4-乙基-環己烷羧酸乙酯(中間體 128之步驟 a))，製備標的化合物。依據¹HNMR光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之7：93混合物。該混合物未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 129

4-乙氧基-4-丙基環己烷卡肼



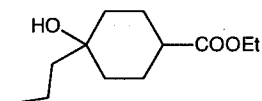
a) 4-羥基-4-(丙-2-烯-1-基)環己烷羧酸乙酯



對4-側氧基環己烷羧酸乙酯(11.9 ml, 12.76 g, 75.0毫莫耳)之THF (225 ml)溶液加入25%氯化銨溶液(188 ml)和鋅粉(9.81 g, 150毫莫耳)。令混合物於室溫下經攪拌5分鐘並隨後經20分鐘逐滴加入溴丙烯(9.7 ml, 13.56 g, 112.0毫莫耳)。於加入終了時，反應混合物之溫度上升至42至43

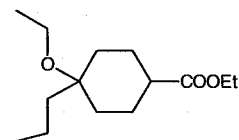
°C。令混合物於周溫下經攪拌4小時，隨後倒入至水(180 ml)與乙酸乙酯(750 ml)之混合物。經加入1.0 M氫氯酸溶液(30 ml)後，令相層經分離，令有機相經鹽水(2×375 ml)沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物(15.39 g, 96%)。依據¹HNMR光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之60：40混合物。

b) 4-羥基-4-丙基環己烷羧酸乙酯



令4-羥基-4-(丙-2-烯-1-基)環己烷羧酸乙酯(中間體129之步驟a))(14.86 g, 70毫莫耳)、THF (250 ml)及10% Pd/C (1.49 g)之混合物經氫化。經反應完成後，令混合物通過寅氏鹽過濾並經THF (3×25 ml)沖洗。令濾液經濃縮並令殘餘物經二氯甲烷(3×100 ml)蒸發以生成標的化合物(14.89 g, 99%)，其未經進一步純化而使用。

c) 4-乙氧基-4-丙基環己烷羧酸乙酯



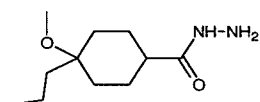
依據中間體126之步驟b)所描述之方法，自4-羥基-4-丙基環己烷羧酸乙酯(中間體129之步驟b))和三氟甲烷磺酸乙酯，製備標的化合物。依據¹HNMR光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之16：84混合物。

d) 4-乙氧基-4-丙基環己烷卡肼

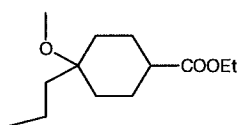
依據中間體 65 所描述之方法，自 4-乙氧基-4-丙基環己烷羧酸乙酯(中間體 129 之步驟 c))，製備標的化合物。依據 ^1H NMR 光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之 16：84 混合物。該混合物未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 130

4-甲氧基-4-丙基環己烷卡肼



a) 4-甲氧基-4-丙基環己烷羧酸乙酯



依據中間體 126 之步驟 b) 所描述之方法，自 4-羥基-4-丙基環己烷羧酸乙酯(中間體 129 之步驟 b)) 和三氟甲烷磺酸甲酯，製備標的化合物。依據 ^1H NMR 光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之 57：43 混合物。

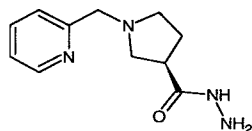
b) 4-甲氧基-4-丙基環己烷卡肼

依據中間體 65 所描述之方法，自 4-甲氧基-4-丙基環己烷羧酸乙酯(中間體 130 之步驟 a))，製備標的化合物。依據

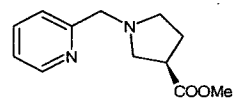
¹H NMR光譜，該標的化合物係順式異構物與反式異構物之 57：43混合物。該混合物未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 131

(3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-卡肼



a) (3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯



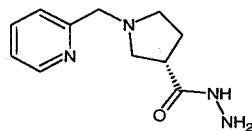
依據中間體 111和 112所描述之方法，自(3*R*)-吡咯啉-3-羧酸甲酯和吡啶-2-甲醛，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 221.1 (M+H)⁺。

b) (3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-卡肼

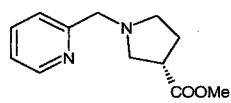
依據中間體 78之步驟 b)所描述之方法，自(3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯(中間體 131之步驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 132

(3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-卡肼



a) (3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯



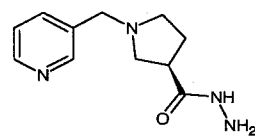
依據中間體 111 和 112 所描述之方法，自 (3*S*)-吡咯啉-3-羧酸甲酯和吡啶-2-甲醛，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 221.1 ($M+H$)⁺。

b) (3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-卡肼

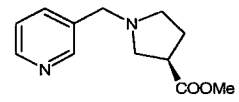
依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自 (3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯 (中間體 132 之步驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 133

(3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-卡肼



a) (3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯

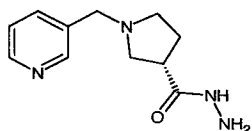
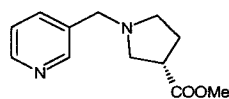


依據中間體 111 和 112 所描述之方法，自 (3*R*)-吡咯啉-3-羧酸甲酯和吡啶-3-甲醛，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 221.1 ($M+H$)⁺。

b) (3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-卡肼

依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自 (3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯 (中間體 133 之步驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 134

(3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-卡肼a) (3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯

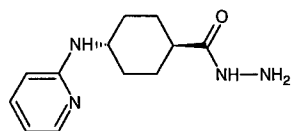
依據中間體 111 和 112 所描述之方法，自 (3*S*)-吡咯啉-3-羧酸甲酯和吡啶-3-甲醛，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 221.1 ($M+H$)⁺。

b) (3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-卡肼

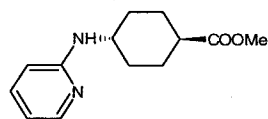
依據中間體 78 之步驟 b) 所描述之方法，自 (3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-羧酸甲酯 (中間體 134 之步驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 135

反式-4-(吡啶-2-基胺基)環己烷卡肼



a) 反式-4-(吡啶-2-基氨基)環己烷羧酸甲酯



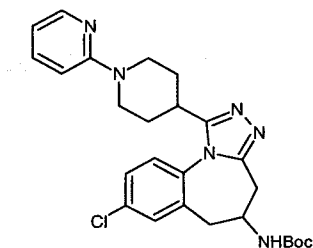
令反式-4-氨基環己烷羧酸甲酯氫氯化物(1.5 g, 7.745毫莫耳)、2-氟吡啶(4 ml, 46.5毫莫耳)及DIPEA (1.35 ml, 7.75毫莫耳)之混合物於耐壓性玻璃反應器中於125℃下經攪拌20小時並隨後經冷卻至室溫。令反應混合物經乙酸乙酯(20 ml)稀釋，經水(2×30 ml)和飽和NaCl溶液(2×30 ml)沖洗，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物(325 mg, 18%)。MS (ESI) m/z 235.1 (M+H)⁺。

b) 反式-4-(吡啶-2-基氨基)環己烷卡肼

依據中間體78之步驟b)所描述之方法，自反式-4-(吡啶-2-基氨基)環己烷羧酸甲酯(中間體135之步驟a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

實施例1

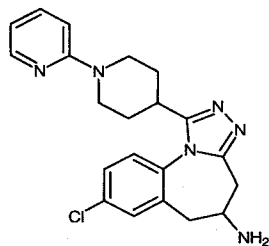
[8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基]胺甲酸三級丁基酯



令 (7-氯 -2-側 硫 基 -2,3,4,5-四 氫 -1*H*-1-苯 並 吡 呼 -4-基)
 胺 甲 酸 三 級 丁 酯 (中 間 體 4)(236 mg, 0.72毫 莫 耳)、二 甲 苯
 (15 ml)及 1-(吡 啶 -2-基)哌 啶 -4-卡 肼 (D. M. Beal et al.,
Tetrahedron Lett 2011, 52:5913-5917)(190 mg, 0.86毫 莫 耳)
 之 混 合 物 於 氬 氣 下 經 攪 拌 24小 時，隨 後 令 反 應 混 合 物 經 濃
 縮 且 令 殘 餘 物 經 管 柱 層 析 (使 用 二 氯 甲 烷：甲 醇 =9：1為 溶
 析 液)純 化。因 此，得 到 標 的 產 物 (200 mg, 56%)。MS (ESI)
 m/z 495.3 (M+H)⁺。

實 施 例 2

8-氯 -1-[1-(吡 啶 -2-基)哌 啶 -4-基]-5,6-二 氫 -4*H*-[1,2,4]三 唑
 並 [4,3-*a*][1]苯 並 吡 呼 -5-胺

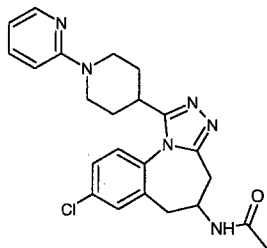


對 [8-氯 -1-[1-(吡 啶 -2-基)哌 啶 -4-基]-5,6-二 氫 -4*H*-
 [1,2,4]三 唑 並 [4,3-*a*][1]苯 並 吡 呼 -5-基]胺 甲 酸 三 級 丁 酯 (實
 施 例 1)(200 mg, 0.4毫 莫 耳)之 乙 酸 乙 酯 (10 ml)溶 液 加 入
 2.5M氯 化 氫 之 乙 酸 乙 酯 溶 液 (5 ml)並 令 反 應 混 合 物 於 室 溫
 下 經 攪 拌 5小 時。加 入 二 乙 醚 並 令 混 合 物 於 室 溫 下 經 攪 拌

30分鐘。令沉澱產物經過濾，經二乙醚沖洗且經乾燥。令產物溶解於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之混合物，經攪拌1小時後令相層經分離並令水相經二氯甲烷萃取，令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=4：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(96 mg, 61%)。MS (ESI) m/z 395.3 (M+H)⁺。

實施例3

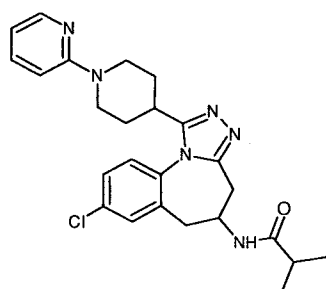
N-[8-氯-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-基]乙醯胺



令 8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-胺(實施例2)(43 mg, 0.1毫莫耳)、吡啶(1 ml)及乙酸酐(82 μl, 0.9毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌20小時，隨後對反應混合物加入水(5 ml)且經二氯甲烷(20 ml)萃取3次。令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(23 mg, 48%)。MS (ESI) m/z 437.2 (M+H)⁺。

實施例4

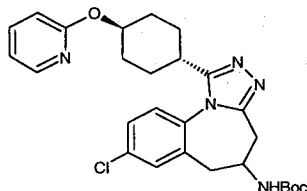
N-(8-氯-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基)-2-甲基丙醯胺



對 8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-胺(實施例 2)(62 mg, 0.157毫莫耳)、二氯甲烷(10 ml)及 DIPEA (40 μ l, 0.23毫莫耳)之混合物加入異丁醯氯(24 μ l, 0.23毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經攪拌 20 小時。令反應混合物經二氯甲烷稀釋且經水沖洗，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經己烷結晶以生成標的產物(60 mg, 82%)。MS (ESI) m/z 465.2 ($M+H$)⁺。

實施例 5

{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}胺甲酸三級丁酯



方法 A)

令 (7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並呋喃-4-基)

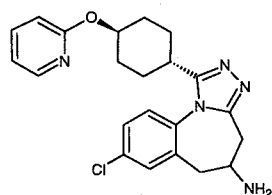
胺甲酸三級丁酯(中間體4)(2.26 g, 6.9毫莫耳)、二甲苯(140 ml)及反式-4-(吡啶-2-基氧)環己烷羧酸醯肼(WO 2010/060836 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.)(1.96 g, 8.33毫莫耳)之混合物於氫氣下經回流20小時，隨後經濃縮且令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(2.76 g, 78%)。MS (ESI) m/z 510.2 ($M+H$)⁺。

方法B)

於氫氣下對[7-氯-2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3*H*-1-苯並吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯(中間體5)(3.75 g, 11毫莫耳)、二甲苯(110 ml)及反式-4-(吡啶-2-基氧)環己烷羧酸醯肼(2.87 g, 12.2毫莫耳)之混合物加入濃氫氯酸(0.1 ml)並令反應混合物經回流18小時，隨後經濃縮且令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(3.42 g, 61%)。MS (ESI) m/z 510.2 ($M+H$)⁺。

實施例6

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

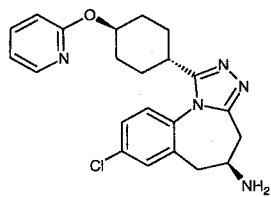


對 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例5)(2.76 g, 5.41毫莫耳)、乙酸乙酯(100 ml)及乙醇(100 ml)之混合物加入2.5M氯化氫之乙酸乙酯溶液(50 ml)並令反應混合物於室溫下經攪拌5小時。加入二乙醚並令混合物於室溫下經攪拌30分鐘。令沉澱產物經過濾，經二乙醚沖洗且經乾燥。令產物溶解於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之混合物。經攪拌1小時後，令相層經分離，令水相經二氯甲烷萃取，令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(1.85 g, 83%)。MS (ESI) *m/z* 410.2 (M+H)⁺。

實施例 7

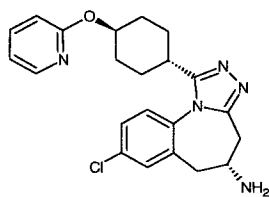
(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



和

實施例 8

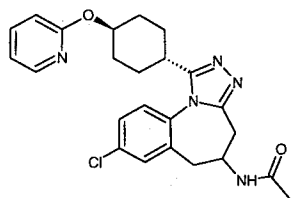
(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IA；含有製備性固定相 (20 μm), 2.5×20 cm；F=15ml/分鐘；溶析液：正己烷：EtOH=8：2 + 0.3% 二乙胺；等強度；t=25°C)，自消旋性 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例6)製備標的產物以生成 (5*S*)鏡像異構物 (T_r 11.7 分鐘； $[\alpha]_D^{25} = -21.1^\circ$ (c=0.1；甲醇)；實施例7)和 (5*R*)鏡像異構物 (T_r 14.9 分鐘； $[\alpha]_D^{25} = +14.5^\circ$ (c=0.1；甲醇)；實施例8)。藉由 VCD 方法和 ^1H NMR 光譜，自所合成之非鏡像異構物對，測定該等化合物之絕對構型。

實施例 9

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}乙醯胺

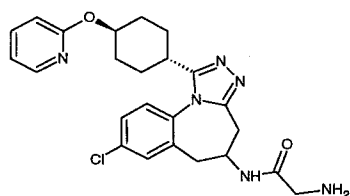


令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例6)(82 mg, 0.2 毫莫耳)、吡啶(2 ml)及乙酸酐(190 μl , 2.0 毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 20 小時，隨後對反應混合物加入水(5 ml)

且經二氯甲烷(20 ml)萃取3次。令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(67 mg, 74%)。MS (ESI) m/z 452.2 (M+H)⁺。

實施例 10

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甘胺鹽胺



a) [2-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺基)-2-側氧基乙基]胺甲酸三級丁酯

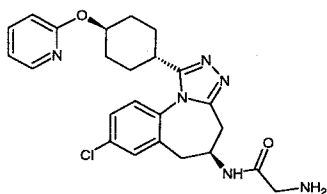
令8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例6)(87 mg, 0.21毫莫耳)、DMF (3 ml)、Boc-甘胺酸(40 mg, 0.23毫莫耳)、HBTU (95 mg, 0.25毫莫耳)及TEA (44 μ l, 0.32毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌20小時，隨後令反應混合物經濃縮且對殘餘物加入飽和NaHCO₃溶液。令沉澱產物經過濾，經水沖洗且經乾燥。因此，得到標的產物(91 mg, 76%)。MS (ESI) m/z 567.3 (M+H)⁺。

b) *N*-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甘胺鹽胺

對 [2-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}胺基)-2-側氧基乙基]胺甲酸三級丁酯(實施例10之步驟a))(90 mg, 0.16 毫莫耳)、乙酸乙酯(5 ml)及乙醇(5 ml)之混合物加入2.5M 氯化氫之乙酸乙酯溶液(2 ml)並令反應混合物於室溫下經攪拌5小時且隨後經濃縮。令殘餘物溶解於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之混合物，經攪拌1小時後，令相層經分離，令水相經二氯甲烷萃取，令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(49 mg, 66%)。MS (ESI) *m/z* 467.2 (M+H)⁺。

實施例11

N-{[(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基]甘胺鹽胺



a) [2-({[(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}胺基)-2-側氧基乙基]胺甲酸三級丁酯

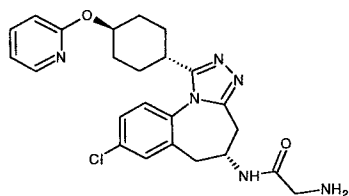
依據實施例10之步驟a)所描述之方法，自(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-胺(實施例7)，製備標的產物。MS (ESI) *m/z* 567.2 (M+H)⁺。

b) *N*-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甘胺醯胺

依據實施例 10 之步驟 b) 所描述之方法，自 [2-({(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺基)-2-側氧基乙基]胺甲酸三級丁酯(實施例 11 之步驟 a))，製備標的產物。 $[\alpha]_D^{25} = -33.2^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 467.2 ($M+H$)⁺。

實施例 12

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甘胺醯胺



a) [2-({(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺基)-2-側氧基乙基]胺甲酸三級丁酯

依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 567.2 ($M+H$)⁺。

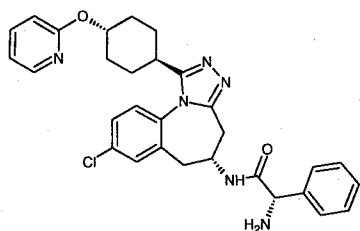
b) *N*-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫

-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}甘胺鹽胺

依據實施例 10 之步驟 b) 所描述之方法，自 [2-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺基)-2-側氧基乙基]胺甲酸三級丁酯 (實施例 12 之步驟 a))，製備標的產物。
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.4^{\circ}$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 467.2 ($M+H$)⁺。

實施例 13

(2*S*)-2-胺基-*N*-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-2-苯基乙醯胺



a) [(1*S*)-2-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基]胺甲酸三級丁酯

依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 8) 和 Boc-Phg-OH，製備標的產物。MS (ESI) m/z 643.2 ($M+H$)⁺。

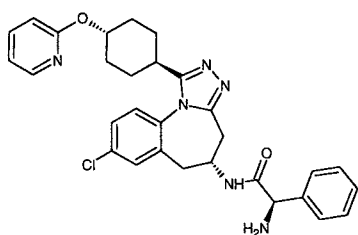
b) (2*S*)-2-胺基-*N*-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-

2-苯基乙醯胺

依據實施例 10 之步驟 b) 所描述之方法，自 [(1*S*)-2-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基]胺甲酸三級丁酯(實施例 13 之步驟 a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 543.2 ($M+H$)⁺。

實施例 14

(2*R*)-2-胺基-*N*-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2-苯基乙醯胺



a) [(1*R*)-2-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基]胺甲酸三級丁酯

依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)和 Boc-D-Phg-OH，製備標的產物。MS (ESI) m/z 643.2 ($M+H$)⁺。

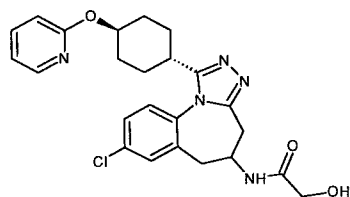
b) (2*R*)-2-胺基-*N*-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基]胺甲酸三級丁酯

基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]-2-苯基乙醯胺

依據實施例 10 之步驟 b) 所描述之方法，自 [(1*R*)-2-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基]胺甲酸三級丁酯(實施例 14 之步驟 a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 543.2 ($M+H$)⁺。

實施例 15

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]-2-羥基乙醯胺

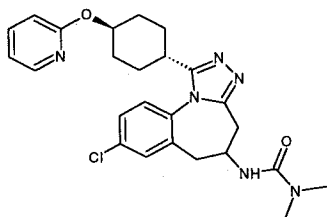


令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 6)(0.10 g, 0.24 毫莫耳)溶解於 DMF (5 ml) 並隨後加入 HBTU (0.10 g, 0.27 毫莫耳)、三乙胺 (0.17 ml, 1.22 毫莫耳) 及羥基乙酸 (0.02 g, 0.27 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 16 小時。令溶液經濃縮，對殘餘物加入飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 ml)，經二氯甲烷 (20 ml) 萃取 2 次，令結合之有機相置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1 為溶析液)純化。藉由經二乙醚研磨使預期之產物結晶以生成標的產物 (0.07 g, 62%)。LC-MS

(ESI) m/z 468.2 ($M+H$)⁺。

實施例 16

3-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-1,1-二甲基脲

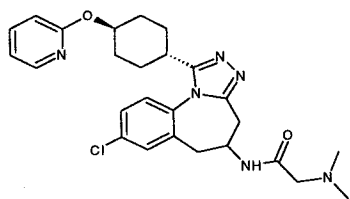


對 1,1-羰基二咪唑 (37 mg, 0.23 毫莫耳) 和二氯甲烷 (3 ml) 之攪拌混合物逐滴加入 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 6) (94 mg, 0.23 毫莫耳) 之 DMF (3 ml) 和 DIPEA (80 μ l) 之溶液並令反應混合物於室溫下經攪拌 1 小時。隨後對混合物逐滴加入 2M 二甲胺之 THF 溶液 (1 ml) 並令混合物於室溫下經攪拌 2 小時且隨後經濃縮。令殘餘物溶解於乙酸乙酯 (20 ml) 並經飽和 NaCl 溶液沖洗。令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用氫氧化銨：1,4-二噁烷：乙醇 = 1：40：1 為溶析液) 純化。因此，得到標的產物 (22 mg, 20%)。MS (ESI) m/z 481.2 ($M+H$)⁺。

實施例 17

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-*N*²,*N*²-二甲基甘胺

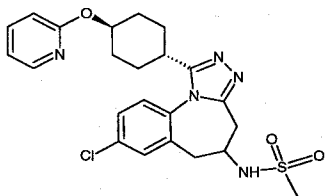
醯胺



依據實施例 16 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 6)，製備標的產物。LC-MS (ESI) m/z 495.2 ($M+H$)⁺。

實施例 18

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甲烷磺醯胺

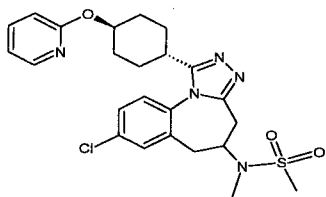


對 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 6)(200 mg, 0.49 毫莫耳)、二氯甲烷(10 ml)及三乙胺(84 μ l, 0.6 毫莫耳)之溶液加入甲烷磺醯氯(46 μ l, 0.6 毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。隨後對該反應混合物加入額外之三乙胺(84 μ l, 0.6 毫莫耳)和甲烷磺醯氯(46 μ l, 0.6 毫莫耳)並於室溫下經隔夜攪拌。令反應混合物隨後經二氯甲烷稀釋，經飽和 NaHCO_3 溶液和飽和 NaCl 溶液沖洗，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱

層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(93 mg, 39%)。MS (ESI) m/z 488.2 (M+H)⁺。

實施例 19

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-基}-*N*-甲基甲烷磺醯胺

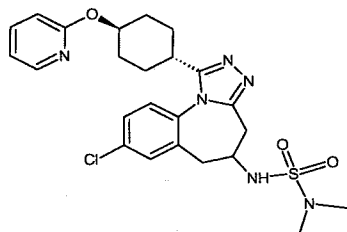


對 *N*-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-基}甲烷磺醯胺(實施例 18)(50 mg, 0.1毫莫耳)之 DMF (10 ml)溶液加入氫化鈉(10 mg, 0.25毫莫耳)(60%油分散液)並令反應混合物於室溫下經攪拌 15分鐘。隨後加入碘甲烷(15 μ l, 0.24毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。隨後對該反應混合物加入額外之氫化鈉(10 ml)(60%油分散液)和碘甲烷(15 μ l)並於室溫下經隔夜攪拌。令反應混合物隨後經水稀釋並經乙酸乙酯萃取。令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)純化。因此，得到標的產物(33 mg, 65%)。MS (ESI) m/z 502.2 (M+H)⁺。

實施例 20

N'-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-

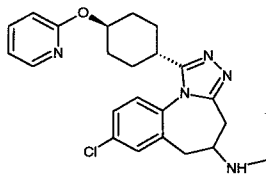
[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-*N,N*-二甲基磺醯胺



對8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺(實施例6)(82 mg, 0.2毫莫耳)、二氯甲烷(5 ml)及三乙胺(35 μ l, 0.25毫莫耳)之溶液加入*N,N*-二甲基胺磺醯氯(25 μ l, 0.23毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經攪拌20小時。隨後加入額外之三乙胺(35 μ l)和*N,N*-二甲基胺磺醯氯(25 μ l)並令混合物於40°C下經攪拌48小時。令反應混合物經二氯甲烷稀釋，經飽和NaHCO₃溶液和飽和NaCl溶液沖洗，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(38 mg, 37%)。MS (ESI) *m/z* 517.2 (*M*+*H*)⁺。

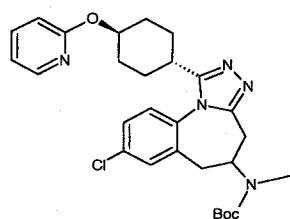
實施例21

8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺



a) {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲基胺甲酸三級丁

酯



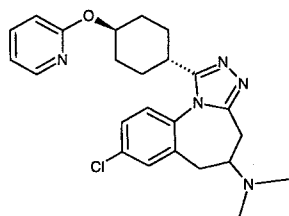
對 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例5)(98 mg, 0.19毫莫耳)之DMF (10 ml)溶液加入氫化鈉(20 mg, 0.5毫莫耳)(60%油分散液)並令反應混合物於室溫下經攪拌15分鐘。隨後加入碘甲烷(30 μ l, 0.48毫莫耳)並令混合物於室溫下經隔夜攪拌。隨後對反應混合物加入額外之氫化鈉(20 mg)(60%油分散液)和碘甲烷(30 μ l)並於室溫下經隔夜攪拌。令反應混合物隨後經水稀釋且經乙酸乙酯萃取。令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(58 mg, 58%)。MS (ESI) m/z 524.3 ($M+H$)⁺。

b) 8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

依據實施例6所描述之方法，自{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甲基胺甲酸三級丁酯(實施例21之步驟a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 424.1 ($M+H$)⁺。

實施例 22

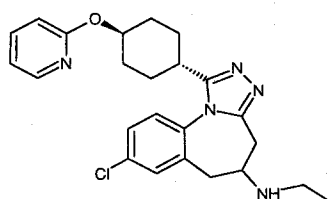
8-氯 -*N,N*-二甲基 -1-[反式 -4-(吡啶 -2-基氧)環己基]-5,6-二氫 -4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼 -5-胺



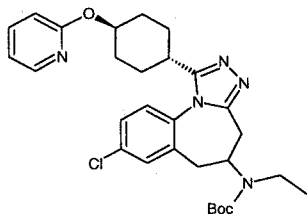
於冰冷卻下對 8-氯 -1-[反式 -4-(吡啶 -2-基氧)環己基]-5,6-二氫 -4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼 -5-胺 (實施例 6)(100 mg, 0.24 毫莫耳)、甲醇 (15 ml)、37% 甲醛 (182 μ l, 2.44 毫莫耳) 及乙酸 (28 μ l, 0.488 毫莫耳) 之溶液加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (168 mg, 0.79 毫莫耳) 並令反應混合物於室溫下經攪拌 20 小時。隨後對該反應混合物加入飽和 NaHCO_3 溶液 (10 ml) 並經濃縮。對殘餘物加入水 (30 ml) 並經二氯甲烷萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用二氯甲烷：甲醇 = 9：1 為溶析液) 純化。因此，得到標的產物 (68 mg, 64%)。MS (ESI) m/z 438.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實施例 23

8-氯 -*N*-乙基 -1-[反式 -4-(吡啶 -2-基氧)環己基]-5,6-二氫 -4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼 -5-胺



a) {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}乙基胺甲酸三級丁酯



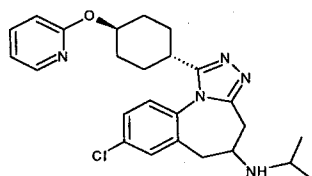
依據實施例 21 之步驟 a) 所描述之方法，自 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例 5)和碘乙烷，製備標的產物。

b) 8-氯-*N*-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-胺

依據實施例 6 所描述之方法，自 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}乙基胺甲酸三級丁酯(實施例 23 之步驟 a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 438.2 ($M+H$)⁺。

實施例 24

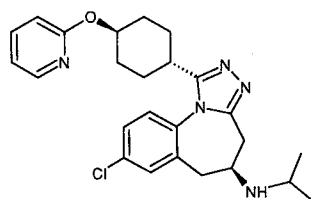
8-氯-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-胺



於冰水冷卻下對 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 6)(0.5 g, 1.22毫莫耳)、1,2-二氯乙烷(50 ml)、丙酮(0.45 ml, 6.13毫莫耳)及乙酸(134 μ l, 2.34毫莫耳)之混合物小部分地加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.8 g, 3.77毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經攪拌 20 小時。隨後對該反應混合物加入水(50 ml)，使用 5% NaOH 溶液調整 pH 至 12 且經二氯甲烷萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5 為溶析液)純化。因此，得到標的產物(0.434 g, 79%)。MS (ESI) m/z 452.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實施例 25

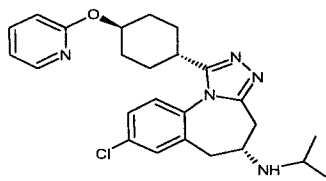
(5*S*)-8-氯-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 7)，製備標的產物。 $[\alpha]_D^{25} = -29.3^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 452.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實施例 26

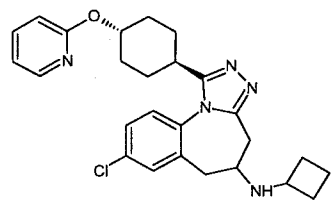
(5*R*)-8-氯-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 8)，製備標的產物。
 $[\alpha]_D^{25} = +30.7^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 452.3 ($M+H$)⁺。

實施例 27

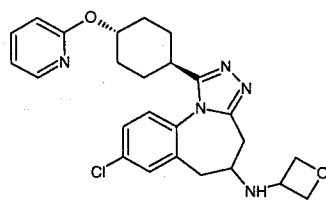
8-氯-*N*-環丁基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 6) 和環丁醇，製備標的產物。MS (ESI) m/z 464.2 ($M+H$)⁺。

實施例 28

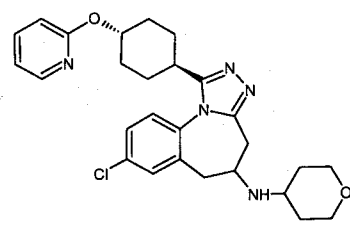
8-氯-*N*-(氧雜環丁烷-3-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 6)和氧雜環丁烷-3-酮，製備標的產物。
LC-MS (ESI) *m/z* 466.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 29

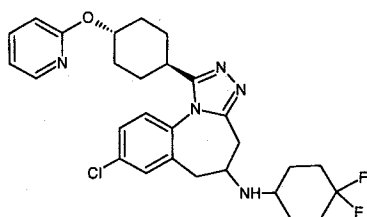
8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 6)和四氫-4*H*-哌喃-4-酮，製備標的產物。
MS (ESI) *m/z* 494.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 30

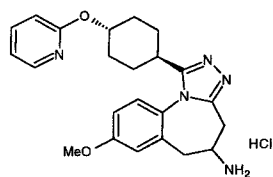
8-氯-*N*-(4,4-二氟環己基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



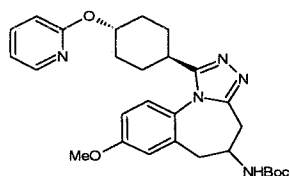
依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 6)和 4,4-二氟環己酮，製備標的產物。
MS (ESI) m/z 528.2 ($M+H$)⁺。

實施例 31

8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺氫氯化物



a) {8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯



令(7-甲氧基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡呼-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 15)(113 mg, 0.35毫莫耳)、反式-4-(吡啶-2-基氧)環己烷羧酸醯肼(91 mg, 0.39毫莫耳)及 1,4-二噁烷(2 ml)之混合物於 120°C 和微波照射(200W)下經攪拌 2 小時，隨後加入苯甲酸銀(80 mg, 0.35毫莫耳)且令反

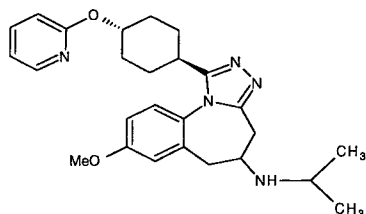
應混合物於相同條件下再經攪拌2小時。令該反應混合物經通過寅氏鹽過濾，經二氯甲烷沖洗且經濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=96：4為溶析液)純化。因此，得到標的產物(103 mg, 58%)。MS (ESI) m/z 506.3 (M+H)⁺。

b) 8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺氫氯化物

令{8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例31之步驟a))(103 mg, 0.2毫莫耳)和2.5 M氯化氫溶液(3 ml)於乙酸乙酯之混合物於室溫下經攪拌2小時。令沉澱之結晶經過濾並經乙酸乙酯沖洗。因此，得到標的產物(65.4 mg, 79%)。MS (ESI) m/z 406.2 (M+H)⁺。

實施例32

8-甲氧基-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

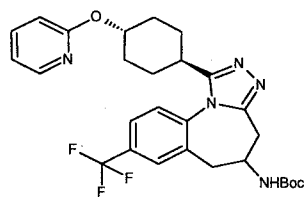


依據實施例24所描述之方法，自8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺氫氯化物(實施例31)，製備標的產物。

MS (ESI) m/z 448.3 ($M+H$)⁺。

實施例 33

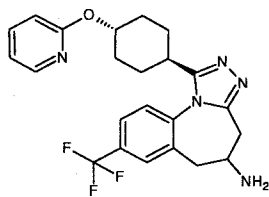
{1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯



令[2-(甲基氫硫基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氫-3*H*-1-苯並吡呼-4-基]胺甲酸三級丁酯(中間體50)(0.46 g, 1.22毫莫耳)溶解於二甲苯(30 ml)並對溶液加入反式-4-(吡啶-2-基氧)環己烷羧酸醯肼(0.45 g, 1.83毫莫耳)。對反應混合物加入1滴濃氫氯酸並令混合物經回流2小時。經冷卻至室溫後，令溶液經濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)純化。令含有預期之產物的級分經濃縮並藉由經乙醚研磨使產物結晶。因此，得到標的產物(0.52 g, 78%)。MS (ESI) m/z 544.2 ($M+H$)⁺。

實施例 34

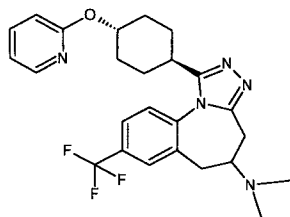
1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺氫氯化物



令 {1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例33)(0.52 g, 0.95毫莫耳)溶解於乙酸乙酯(30 ml)並隨後於冰水冷卻下加入2.5M氯化氫之乙酸乙酯溶液(10 ml)。令反應混合物於室溫下經攪拌4小時，隨後加入二乙醚(30 ml)且令混合物再次於冰水浴中冷卻。令沉澱產物經過濾，經二乙醚沖洗且經乾燥。因此，得到標的產物(0.39 g, 86%)。MS (ESI) m/z 444.2 ($M+H$)⁺。令該產物以自由鹼用於其他反應。

實施例35

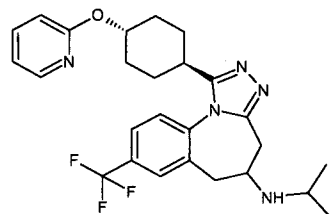
N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例22所描述之方法，自1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例34)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 472.2 ($M+H$)⁺。

實施例 36

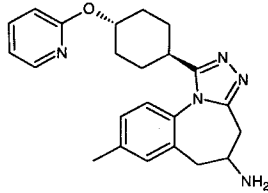
N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



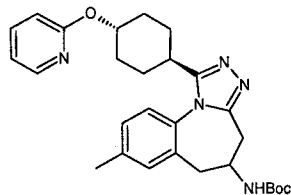
依據實施例 24 所描述之方法，自 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 34)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 486.2 ($M+H$)⁺。

實施例 37

8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



a) {8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯



令 (7-甲基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡呼-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 23)(30.6 mg, 0.1毫莫耳)、反式

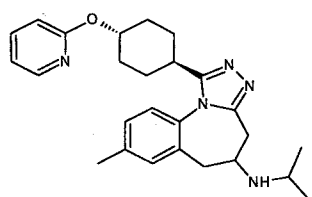
-4-(吡啶-2-基氧)環己烷羧酸醯肼 (35.3 mg, 0.15毫莫耳)及正丁醇 (1 ml)之混合物經回流48小時並隨後經濃縮。令殘餘物未經進一步純化而使用。MS (ESI) m/z 490.3 ($M+H$)⁺。

b) 8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

令 {8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例37之步驟a))(91 mg, 0.19毫莫耳)和2.5 M氯化氫溶液 (4.8 ml)於乙酸乙酯之混合物於室溫下經攪拌2.5小時。令沉澱之結晶經過濾並經乙酸乙酯沖洗。對經過濾之氫氯化物鹽加入乙酸乙酯和K₂CO₃水溶液且於室溫下經攪拌10分鐘。令相層經分離，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經梯度層析(使用二氯甲烷：甲醇=93：7→90：10為溶析液)純化。因此，得到標的產物 (35 mg, 49%)。MS (ESI) m/z 390.2 ($M+H$)⁺。

實施例38

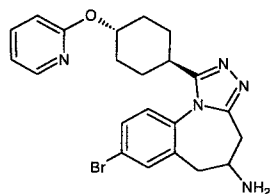
8-甲基-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 37)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 432.3 ($M+H$)⁺。

實施例 39

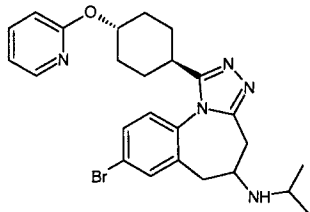
8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



令 {1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例 33)(0.68 g, 1.8毫莫耳)、反式-4-(吡啶-2-基氧)環己烷羧酸醯肼(0.65 g, 2.75毫莫耳)及正丁醇(18 ml)之混合物經回流 29 小時並隨後經濃縮。對殘餘物加入 2.5M 氯化氫之乙酸乙酯溶液(25 ml)並於室溫下經攪拌 1.5 小時。令沉澱之結晶經過濾並經乙酸乙酯沖洗。對經過濾之氫氯化物鹽加入乙酸乙酯和 K_2CO_3 水溶液且於室溫下經攪拌 10 分鐘。令相層經分離，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經梯度層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5→85：15為溶析液)純化。因此，得到標的產物(0.64 g, 78%)。MS (ESI) m/z 454.1 ($M+H$)⁺。

實施例 40

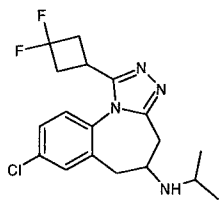
8-溴-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



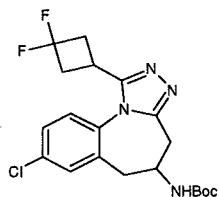
依據實施例 24 所描述之方法，自 8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 39)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 498.1 ($M+H$)⁺。

實施例 41

8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-N-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



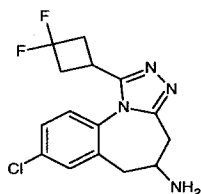
a) [8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯



令 (7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡啶-4-基) 胺甲酸三級丁酯(中間體 4)(0.19 g, 0.59 毫莫耳)溶解於二甲

苯 (10 ml) 並對溶液加入 3,3-二氟環丁烷羧酸醯肼 (中間體 57) (0.14 g, 0.90 毫莫耳)。令反應混合物於氫氣下經回流 6 天並隨後經濃縮。令產物經管柱層析 (使用二氯甲烷：甲醇：25% 氨溶液 = 18：1：0.1 為溶析液) 純化。令適當之級分經濃縮且藉由經乙醚研磨使殘餘物結晶。因此，得到標的產物 (0.11 g, 42%)。MS (ESI) m/z 425.2 ($M+H$)⁺。

b) 8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



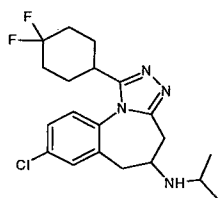
令 [8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基]胺甲酸三級丁酯 (實施例 41 之步驟 a)) (0.10 g, 0.25 毫莫耳) 溶解於乙酸乙酯 (10 ml) 並隨後對溶液加入 2.5M 氯化氫之乙酸乙酯溶液 (2 ml)。令反應混合物於室溫下經攪拌 5 小時，隨後加入二乙醚且令產物經水 (20 ml) 萃取 2 次。令結合之水相的 pH 經飽和 Na₂CO₃ 溶液鹼化且令高度沉澱之混合物經二氯甲烷 (20 ml) 萃取 2 次。令結合之有機相置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物 (0.05 g, 66%)。MS (ESI) m/z 325.2 ($M+H$)⁺。

c) 8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

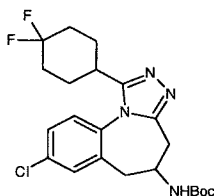
依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 41 之步驟 b))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 367.2 ($M+H$)⁺。

實施例 42

8-氯-1-(4,4-二氟環己基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

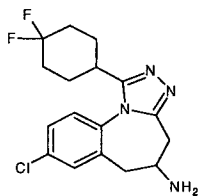


a) [8-氯-1-(4,4-二氟環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯



依據實施例 41 之步驟 a) 所描述之方法，自 (7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 4)和 4,4-二氟環己烷羧酸醯肼(中間體 67)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 453.2 ($M+H$)⁺。

b) 8-氯-1-(4,4-二氟環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



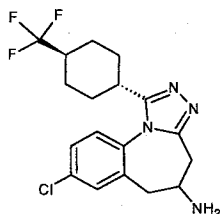
依據實施例 41 之步驟 b) 所描述之方法，自 [8-氯-1-(4,4-二氟環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基]胺甲酸三級丁酯(實施例 42 之步驟 a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 353.1 ($M+H$)⁺。

c) 8-氯-1-(4,4-二氟環己基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

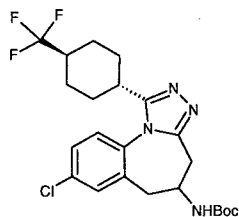
依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氯-1-(4,4-二氟環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 42 之步驟 b))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 395.1 ($M+H$)⁺。

實施例 43

8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



a) {8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯



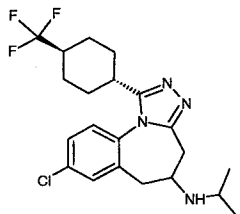
依據實施例 5 之方法 B) 所描述之方法，自 [7-氯-2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3*H*-1-苯並吡啶-4-基] 胺甲酸三級丁酯 (中間體 5) 和反式-4-(三氟甲基)環己烷羧酸醯肼 (中間體 55)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 485.2 ($M+H$)⁺。

b) 8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

依據實施例 6 所描述之方法，自 {8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基} 胺甲酸三級丁酯 (實施例 43 之步驟 a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 385.2 ($M+H$)⁺。

實施例 44

8-氯-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

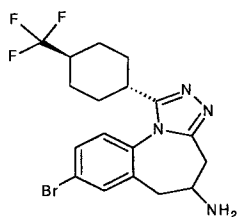


依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 43)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 427.2

(M+H)⁺。

實施例 45

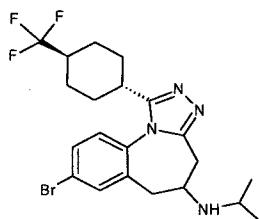
8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 39 所描述之方法，自 (7-溴-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 33)和反式-4-(三氟甲基)環己烷羧酸醯肼(中間體 55)，製備標的產物。MS (ESI) *m/z* 431.1 (M+H)⁺。

實施例 46

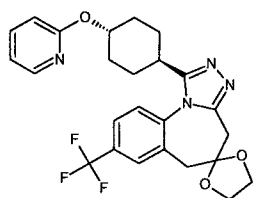
8-溴-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 45)，製備標的產物。MS (ESI) *m/z* 471.1 (M+H)⁺。

實施例 47

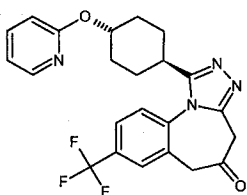
1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8'-(三氟甲基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



令 7-(三氟甲基)-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 43)(0.80 g, 2.79毫莫耳)溶解於二氯甲烷(60 ml)並隨後於氬氣下對溶液加入三氟乙酸(0.02 ml, 0.28毫莫耳)和四氟硼酸三甲基氧鎢(0.50 g, 3.34毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 24 小時並隨後對溶液加入反式-4-(吡啶-2-基氧)環己烷羧酸醯肼(0.80 g, 3.34毫莫耳)。令反應混合物經回流 6 小時並隨後令溶液經濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5 為溶析液)純化。令含有產物之級分經濃縮以生成標的產物(0.53 g, 39%)。MS (ESI) *m/z* 487.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 48

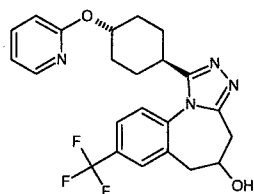
1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮



令 1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8'-(三氟甲基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例 47)(0.54 g, 1.11 毫莫耳)溶解於甲醇(20 ml)並對溶液加入濃氫氯酸(25 ml)。令反應混合物經回流 2 小時並隨後經冷卻至室溫後，加入水(50 ml)且使用 30%NaOH 溶液調整 pH 至 7 至 8。令溶液經乙酸乙酯(30 ml)萃取 3 次並令結合之有機相經水和飽和 NaCl 溶液沖洗，置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用乙酸乙酯：乙醇=3：1 為溶析液)純化。令適當之級分經濃縮並藉由經乙醚研磨使殘餘物結晶。因此，得到標的產物(0.30 g, 61%)。MS (ESI) m/z 443.2 ($M+H$)⁺。

實施例 49

1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇

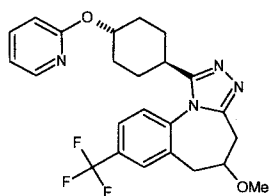


令 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮(實施例 48)(0.32 g, 0.72 毫莫耳)溶解於甲醇(20 ml)並令溶液經冷卻至 0°C。於冰水冷卻和攪拌下，對反應混合物加入 NaBH₄ (0.03 g, 0.87 毫莫耳)。令溶液於 0°C 下經攪拌 10 分鐘且隨後於室溫下再經攪拌 2 小時。令反應混合物經濃縮，對殘餘物加入

水(10 ml)且使用5%氫氯酸溶液調整該溶液之pH至約7。令水相經二氯甲烷(20 ml)萃取2次，令結合之有機相置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。藉由經乙醚研磨使殘餘物結晶。因此，得到標的產物(0.32 g, 99%)。MS (ESI) m/z 445.2 ($M+H$)⁺。

實施例 50

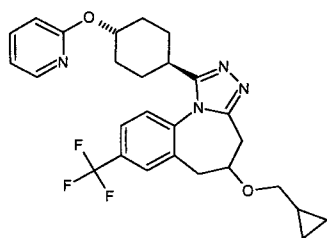
5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



令1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例49)(0.10 g, 0.23毫莫耳)溶解於DMF (10 ml)並令溶液經冷卻至0℃。對溶液加入氫化鈉(60%油分散液)(8.1 mg, 0.34毫莫耳)並令混合物於0℃下經攪拌1小時。對反應混合物加入碘甲烷(28.0 μ l, 0.45毫莫耳)，回溫至室溫且經攪拌16小時。將反應混合物倒入至水中並經乙酸乙酯(20 ml)萃取2次。令結合之有機相經水和飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)純化。藉由經正己烷研磨使預期之產物結晶以生成標的產物(0.05 g, 47%)。MS (ESI) m/z 459.2 ($M+H$)⁺。

實施例 51

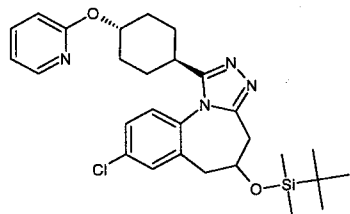
5-(環丙基甲氧基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



令 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 49)(0.10 g, 0.23毫莫耳)溶解於 DMF (10 ml)並令溶液經冷卻至 0°C。對溶液加入氫化鈉(60%油分散液)(8.1 mg, 0.34毫莫耳)並令混合物於 0°C 下經攪拌 1 小時。對反應混合物加入(溴甲基)環丙烷(87.3 μ l, 0.90毫莫耳), 隨後經回溫至室溫且經攪拌 16 小時。隨後令溶液再次經冷卻並對反應混合物再次加入氫化鈉(60%油分散液)(4.0 mg, 0.17毫莫耳)和(溴甲基)環丙烷(43.7 μ l, 0.45毫莫耳)。於室溫下經攪拌 6 小時後, 將反應混合物倒入至水中並經二氯甲烷(20 ml)萃取 2 次。令結合之有機相經水沖洗, 置於無水硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷: 甲醇=95: 5 為溶析液)純化。令適當之級分經濃縮並藉由經正己烷研磨使殘餘物結晶以生成標的產物(0.07 g, 65%)。MS (ESI) m/z 499.3 ($M+H$)⁺。

實施例 52

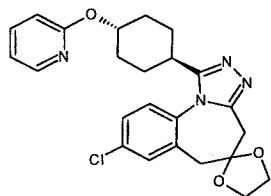
5-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



令 4-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-7-氯-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-硫酮(中間體 63)(0.36 g, 1.06毫莫耳)溶解於二甲苯(20 ml)並對溶液加入反式-4-(吡啶-2-基氧)環己烷羧酸醯肼(0.42 g, 1.80毫莫耳)。令反應混合物經回流 96 小時，經冷卻至室溫且經濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)純化。令適當之級分經濃縮並藉由經乙醚研磨使殘餘物結晶。因此，得到標的產物(0.21 g, 37%)。MS (ESI) m/z 525.2 ($M+H$)⁺。

實施例 53

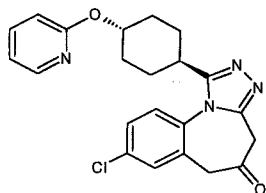
8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 453.2 ($M+H$)⁺。

實施例 54

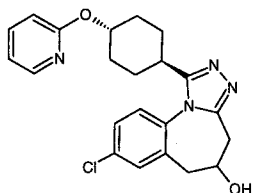
8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮



依據實施例 48 所描述之方法，自 8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例 53)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 409.2 ($M+H$)⁺。

實施例 55

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇



方法 A)

令 5-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶(實施例 52)(0.28 g, 0.53 毫莫耳)溶解於 THF (20 ml)。對該溶液逐滴加入 1*M* 四丁基氟化銨(TBAF)(1.07 ml, 1.07 毫莫耳)之 THF 溶液並令反應混合物於室溫下經攪拌 5

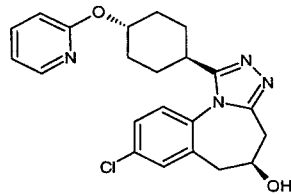
小時。對反應混合物加入水(50 ml)並經乙酸乙酯(50 ml)萃取2次。令結合之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=90：10為溶析液)純化。令適當之級分經濃縮並藉由經乙醚研磨使殘餘物結晶。因此，得到標的產物(0.19 g, 86%)。MS (ESI) m/z 411.1 ($M+H$)⁺。

方法 B)

依據實施例49所描述之方法，自8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮(實施例54)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 411.2 ($M+H$)⁺。

實施例 56

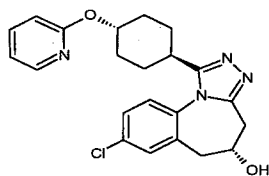
(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇



和

實施例 57

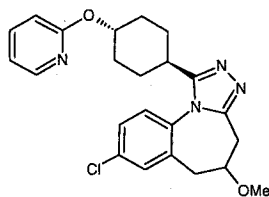
(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇



藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IA；含有製備性固定相 (20 μm), 2.5×20 cm；F=15ml/分鐘；溶析液：三級丁基甲基醚：二氯甲烷：乙醇=85：10：5；等強度；t=25℃)，自消旋性 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 55)製備標的產物以生成(5*S*)鏡像異構物(T_r 16.2分鐘； $[\alpha]_D^{25} = -15.6^\circ$ (c=0.1；氯仿)；實施例 56)和(5*R*)鏡像異構物(T_r 19.8分鐘； $[\alpha]_D^{25} = +11.6^\circ$ (c=0.1；氯仿)；實施例 57)。藉由 VCD 方法和 ^1H NMR 光譜，自所合成之非鏡像異構物對，測定該等化合物之絕對構型。

實施例 58

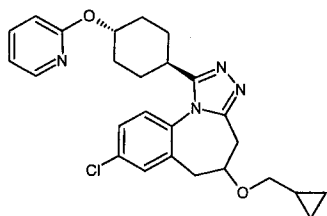
8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 55)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 425.2 ($M+H$)⁺。

實施例 59

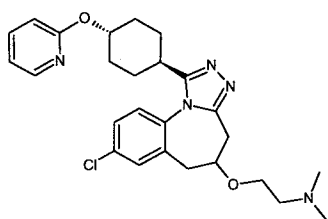
5-(環丙基甲氧基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 51 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 55)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 465.2 ($M+H$)⁺。

實施例 60

2-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}氧)-*N,N*-二甲基乙胺

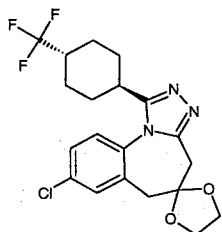


令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 55)(0.08 g, 0.19 毫莫耳)溶解於 DMF (8 ml)，令溶液經冷卻至 0°C 並加入氫化鈉(0.05 g, 1.32 毫莫耳)(60%油分散液)且令所生成之混合物於 0°C 下經攪拌半小時。隨後對反應混合物加入 2-

氯-N,N-二甲基乙胺氫氯化物(0.08 g, 0.56毫莫耳)並於室溫下經攪拌16小時。將反應混合物倒至冰上並經乙酸乙酯(20 ml)萃取2次。令結合之有機相經水和飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：25%氨溶液=18：1：0.1為溶析液)純化。令適當之級分經濃縮並藉由經二乙醚研磨使殘餘物結晶以生成標的產物(0.04 g, 47%)。MS (ESI) m/z 482.2 ($M+H$)⁺。

實施例 61

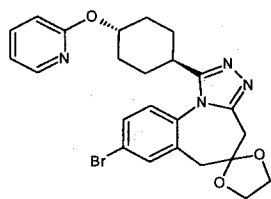
8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例47所描述之方法，自7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體53)和反式-4-(三氟甲基)環己烷羧酸醯肼(中間體55)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 428.1 ($M+H$)⁺。

實施例 62

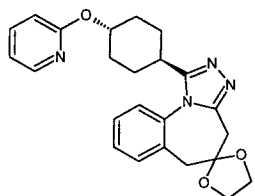
8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*,6*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



於室溫和氮氣下對 7-溴 -1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 36)(121 mg, 0.41 毫莫耳)和無水二氯甲烷(8 ml)之溶液加入三氟乙酸(3.11 μ l, 0.04 毫莫耳)和四氟硼酸三甲基氧鎢(72 mg, 0.49 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 17 小時，隨後加入反式-4-(吡啶-2-基氧)環己烷羧酸醯肼(107 mg, 0.45 毫莫耳)且經回流 6.5 小時。令反應混合物經濃縮，對殘餘物加入甲苯(10 ml)和乙酸(1 滴)且經回流 3 小時，隨後令反應混合物經濃縮。令殘餘物經梯度層析(使用二氯甲烷：甲醇=97：3 $\rightarrow$ 90：10 為溶析液)純化。因此，得到標的產物(121 mg, 60%)。MS (ESI) m/z 499.1 ($M+H$)⁺。

實施例 63

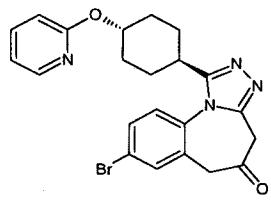
1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]



依據實施例 47 所描述之方法，自 1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 70)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 419.2 ($M+H$)⁺。

實施例 64

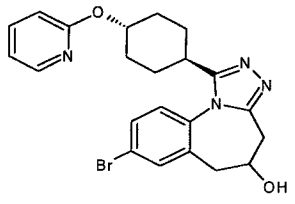
8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5(6*H*)-酮



依據實施例 48 所描述之方法，自 8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃](實施例 62)，製備標的產物。MS (ESI) *m/z* 453.0 (*M*+*H*)⁺。

實施例 65

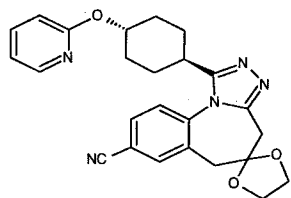
8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-醇



依據實施例 49 所描述之方法，自 8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5(6*H*)-酮(實施例 64)，製備標的產物。MS (ESI) *m/z* 457.1 (*M*+*H*)⁺。

實施例 66

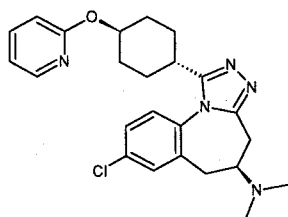
1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-8'-腈



於 CEM Explorer 微波反應器中，令 8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例 62)(49.7 mg, 0.1 毫莫耳)、氰化銅(I)(13.4 mg, 0.15 毫莫耳)及無水 DMF (0.6 ml) 之混合物於 220°C 和微波照射條件下經攪拌 30 分鐘。令反應混合物經二氯甲烷稀釋，經通過寅氏鹽過濾且經二氯甲烷沖洗。令濾液經濃縮並對殘餘物加入乙酸乙酯和氨水溶液。令相層經分離，令有機相經氨水溶液沖洗 1 次，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經逆相層析(使用乙腈：含有 1% 三氟乙酸之水 = 1 : 1 為溶析液)純化。因此，得到標的產物 (17.8 mg, 40%)。MS (ESI) *m/z* 444.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 67

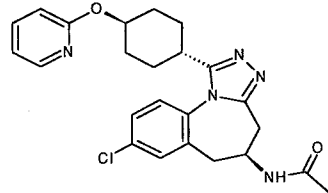
(5*S*)-8-氯-*N,N*-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 22 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 7)，製備標的產物。 $[\alpha]_D^{25} = -36.8^\circ$ (*c*=0.1；甲醇)；MS (ESI) *m/z* 438.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 68

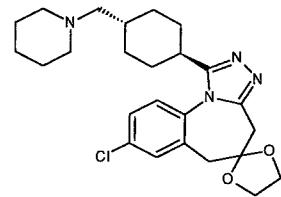
(5*S*)-*N*-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}乙醯胺



依據實施例 9 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 7)，製備標的產物。 $[\alpha]_D^{25} = -24.3^\circ$ (*c*=0.1；甲醇)；MS (ESI) *m/z* 452.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 69

8'-氯-1'-[反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]

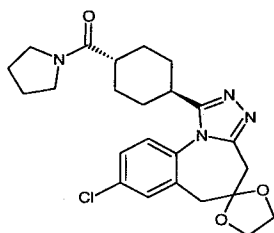


依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和反式-4-

(哌啶-1-基甲基)環己烷羧酸鹽肼(中間體 65)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 457.2 ($M+H$)⁺。

實施例 70

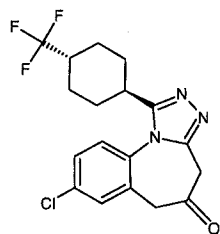
[反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基](吡咯啶-1-基)甲酮



依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己烷羧酸鹽肼(中間體 78)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 457.2 ($M+H$)⁺。

實施例 71

8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮

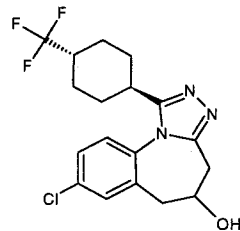


依據實施例 48 所描述之方法，自 8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例 61)，製備標的產物。MS

(ESI) m/z 384.1 ($M+H$)⁺。

實施例 72

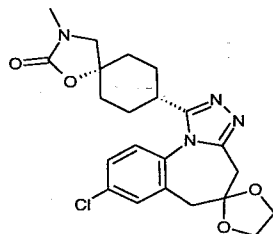
8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇



依據實施例 49 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮 (實施例 71)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 386.1 ($M+H$)⁺。

實施例 73

(順式)-8-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮

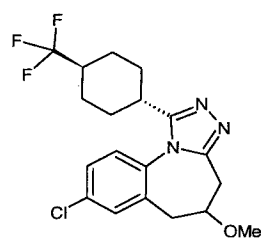


依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮 (中間體 53) 和 (順式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸酐肼

(中間體 87)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 445.2 (M+H)⁺。

實施例 74

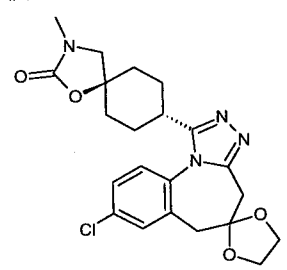
8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(中間體 72)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 400.1 (M+H)⁺。

實施例 75

(反式)-8-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]-1'-基)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮

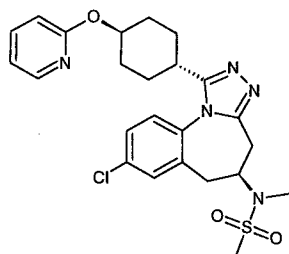


依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和(反式)-

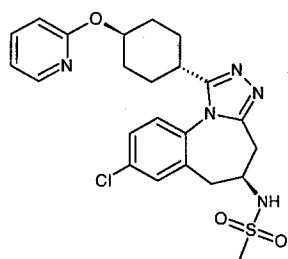
3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸醯肼
(中間體 86)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 445.1
($M+H$)⁺。

實施例 76

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-基}-*N*-甲基甲烷磺醯胺



a) *N*-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-基}甲烷磺醯胺



對 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-胺 (實施例 7)(204 mg, 0.5毫莫耳)和吡啶(5 ml)之溶液加入甲烷磺醯氯(46 μ l, 70.6毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。令該反應混合物隨後經二氯甲烷稀釋，經飽和 NaHCO_3 溶液和飽和 NaCl 溶液沖洗，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：

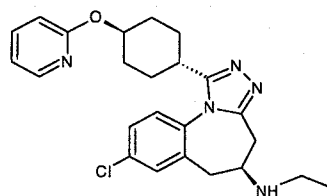
甲醇=9：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(90 mg, 37%)。MS (ESI) m/z 488.3 (M+H)⁺。

b) *N*-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-*N*-甲基甲烷磺醯胺

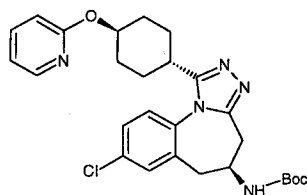
依據實施例19所描述之方法，自*N*-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甲烷磺醯胺(實施例76之步驟a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 502.2 (M+H)⁺。

實施例77

(5*S*)-8-氯-*N*-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

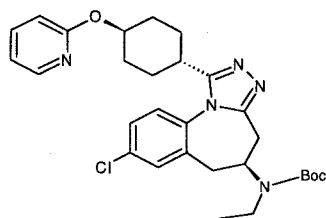


a) {(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯



對 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 7)(204 mg, 0.5 毫莫耳)和二氯甲烷(10 ml)之溶液加入 DIPEA (275 μ l, 1.5毫莫耳)和二碳酸二(三級丁酯)(130 mg, 0.6毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。令反應混合物經二氯甲烷稀釋，經飽和 NaHCO₃溶液和水沖洗，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物 (246 mg, 97%)。MS (ESI) m/z 510.2 (M+H)⁺。

b) {(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}乙基胺甲酸三級丁酯



依據實施例 23之步驟 a)所描述之方法，自 {(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例 77之步驟 a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 538.2 (M+H)⁺。

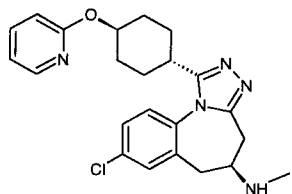
c) (5*S*)-8-氯-*N*-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

依據實施例 6描述之方法，自 {(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡

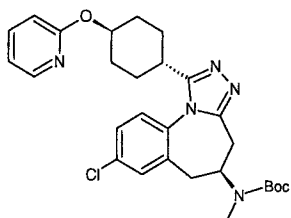
啖-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}乙基胺甲酸三級丁酯(實施例 77 之步驟 b)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 438.3 ($M+H$)⁺。

實施例 78

(5*S*)-8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



a) {(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甲基胺甲酸三級丁酯



依據實施例 21 之步驟 a) 所描述之方法，自 {(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例 77 之步驟 a))，製備標的產物。MS (ESI) m/z 524.3 ($M+H$)⁺。

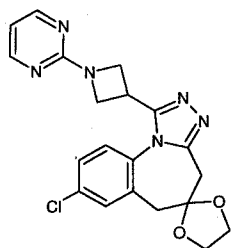
b) (5*S*)-8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

依據實施例 6 描述之方法，自 {(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯

並吡呼-5-基}甲基胺甲酸三級丁酯(實施例78之步驟a)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 424.2 ($M+H$)⁺。

實施例79

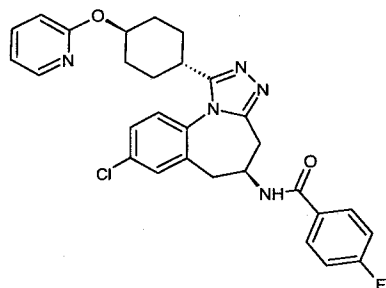
8'-氯-1'-[1-(嘓啶-2-基)四氫吡啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例47所描述之方法，自7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體53)和1-(嘓啶-2-基)四氫吡啶-3-羧酸醯肼(中間體82)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 411.1 ($M+H$)⁺。

實施例80

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-4-氟苯甲醯胺

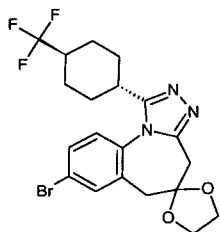


對(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例

7)(204 mg, 0.5毫莫耳)和吡啶(3 ml)之溶液加入4-氟苄醯氯(90 μ l, 0.76毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。令該反應混合物隨後經乙酸乙酯稀釋，經水沖洗，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(155 mg, 58.5%)。 $[\alpha]_D^{25}=-69.8^\circ$ (c=0.1；甲醇)；MS (ESI) m/z 532.2 (M+H)⁺。

實施例 81

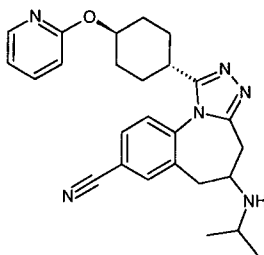
8'-溴-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]



依據實施例 47 所描述之方法，自 7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 36)和反式-4-(三氟甲基)環己烷羧酸醯肼(中間體 55)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 472.1 (M+H)⁺。

實施例 82

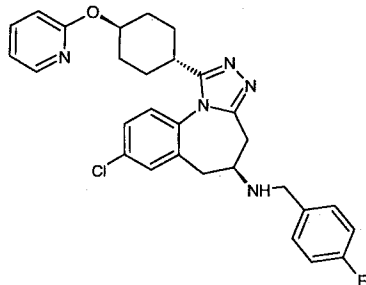
5-(丙-2-基胺基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-8-腓三氟乙酸鹽



依據實施例 66 所描述之方法，自 8-溴 -*N*-(丙 -2-基)-1-[反式 -4-(吡啶 -2-基氧)環己基]-5,6-二氫 -4*H*-[1,2,4]三唑並 [4,3-*a*][1]苯並吡呼 -5-胺 (實施例 40)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 443.3 ($M+H$)⁺。

實施例 83

(5*S*)-8-氯 -*N*-(4-氟苄基)-1-[反式 -4-(吡啶 -2-基氧)環己基]-5,6-二氫 -4*H*-[1,2,4]三唑並 [4,3-*a*][1]苯並吡呼 -5-胺

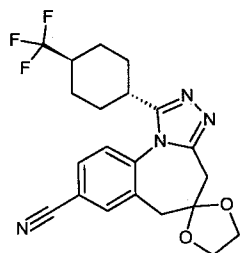


對 (5*S*)-8-氯 -1-[反式 -4-(吡啶 -2-基氧)環己基]-5,6-二氫 -4*H*-[1,2,4]三唑並 [4,3-*a*][1]苯並吡呼 -5-胺 (實施例 7)(204 mg, 0.5 毫莫耳) 和 DMF (5 ml) 之溶液加入氫化鈉 (60% 油分散液)(30 mg, 0.75 毫莫耳) 並令反應混合物於室溫下經攪拌 15 分鐘。隨後加入 4-氟苄基氯 (90 μ l, 0.75 毫莫耳) 且於室溫下經隔夜攪拌。此時令反應混合物經乙酸乙酯稀釋，經水沖洗，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用二氯甲烷：甲醇 = 9：1

為溶析液)純化。因此，得到標的產物(55 mg, 21%)。
 $[\alpha]_D^{25} = -22.1^\circ$ (c=0.1; 甲醇); MS (ESI) m/z 518.3 (M+H)⁺。

實施例 84

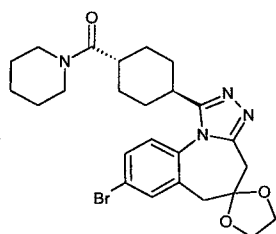
1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-8'-腈



依據實施例 66 所描述之方法，自 8'-溴-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例 81)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 419.2 (M+H)⁺。

實施例 85

[反式-4-(8'-溴-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基](哌啶-1-基)甲酮

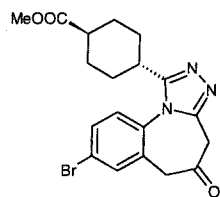


依據實施例 62 所描述之方法，自 7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 36)和反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己烷羧酸鹽肼(中間體 97)，製備標的產

物。MS (ESI) m/z 517.2 ($M+H$)⁺。

實施例 86

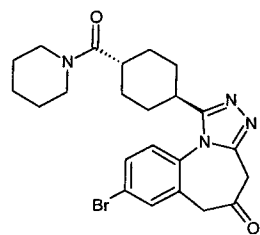
反式-4-(8-溴-5-側氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-1-基)環己烷羧酸甲酯



和

實施例 87

8-溴-1-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮

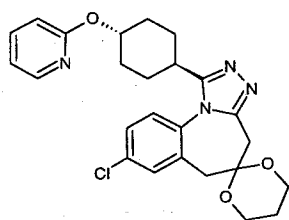


令[反式-4-(8'-溴-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]-1'-基)環己基](哌啶-1-基)甲酮(實施例 85)(118 mg, 0.23毫莫耳)、甲醇(3.1 ml)及濃氫氯酸(4.7 ml)之混合物經回流 2.5 小時並隨後經冷卻至室溫。使用 10% K_2CO_3 溶液調整反應混合物之 pH 呈鹼性並經二氯甲烷萃取，令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用乙酸乙酯：甲醇=4：1 為溶析液)純化。第一級分經濃縮以生成反式-4-(8-溴-5-側氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-1-基)

環己烷羧酸甲酯(實施例 86)(17 mg, 18%)。MS (ESI) m/z 420.1 ($M+H$)⁺。第二級分經濃縮以生成 8-溴-1-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮(實施例 87)(35 mg, 32%)。MS (ESI) m/z 471.1 ($M+H$)⁺。

實施例 88

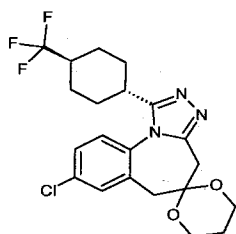
8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]



依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁烷]-2(3*H*)-酮(中間體 98)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 467.2 ($M+H$)⁺。

實施例 89

1'-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-8'-腈

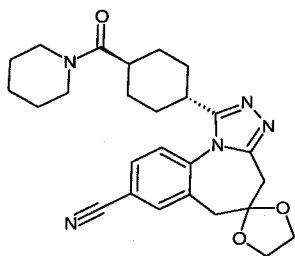


依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁烷]-2(3*H*)-酮(中間體 98)和反式-4-(三

氟甲基)環己烷羧酸鹽肼(中間體 55)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 442.1 ($M+H$)⁺。

實施例 90

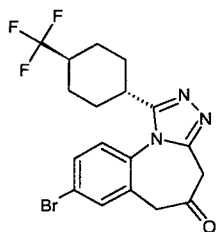
8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]



依據實施例 66 所描述之方法，自[反式-4-(8'-溴-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基](吡啶-1-基)甲酮(實施例 85)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 462.2 ($M+H$)⁺。

實施例 91

8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮

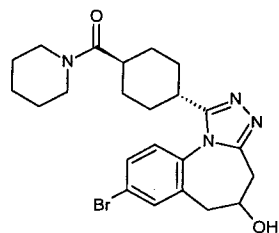


依據實施例 48 所描述之方法，自 8'-溴-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例 81)，製備標的產物。MS

(ESI) m/z 429.2 ($M+H$)⁺。

實施例 92

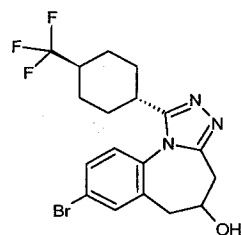
[反式-4-(8-溴-5-羥基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)環己基](哌啶-1-基)甲酮



依據實施例 49 所描述之方法，自 8-溴-1-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮(實施例 87)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 473.1 ($M+H$)⁺。

實施例 93

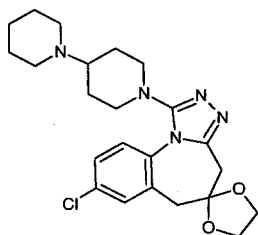
8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇



依據實施例 49 所描述之方法，自 8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮(實施例 91)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 432.0 ($M+H$)⁺。

實施例 94

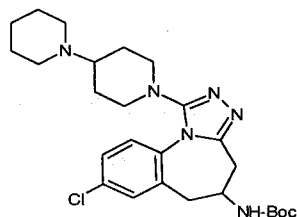
1'-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



令 1'-溴-8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼](中間體 96)(60 mg, 0.168毫莫耳)和 4-哌啶並哌啶(255 mg, 1.514毫莫耳)之混合物於 130至 140°C 和 氬氣下經攪拌 3至 4小時。經冷卻至室溫後，令該混合物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨=18：1：0.1為溶析液)純化。令所生成之粗產物進一步經製備性 TLC板(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨=18：1：0.1為溶析液)純化。因此，得到標的產物(20.5 mg, 27%)。MS (ESI) m/z 444.2 ($M+H$)⁺。

實施例 95

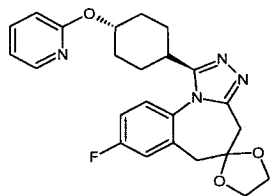
[1-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基]胺甲酸三級丁酯



依據實施例 94 所描述之方法，自 (1-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基)胺甲酸三級丁酯 (中間體 94)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 501.3 ($M+H$)⁺。

實施例 96

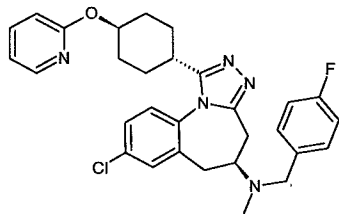
8'-氟-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]



依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氟-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮 (中間體 92)，製備標的產物。MS (ESI) m/z 437.3 ($M+H$)⁺。

實施例 97

(5*S*)-8-氯-*N*-(4-氟苄基)-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

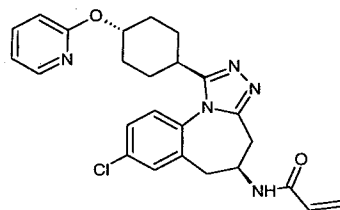


依據實施例 21 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-*N*-(4-氟苄基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 83) 和碘甲烷，製備標的化合物。[α]_D²⁰ = -68.7° (c=0.1；甲醇)；MS

(ESI) m/z 532.3 ($M+H$)⁺。

實施例 98

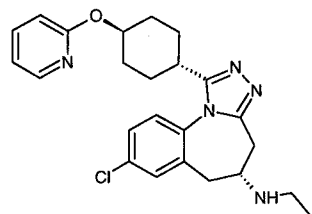
N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}丙-2-烯醯胺



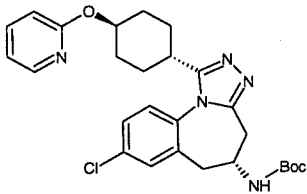
依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-胺 (實施例 7) 和 丙烯酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 464.2 ($M+H$)⁺。

實施例 99

(5*R*)-8-氯-*N*-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-胺

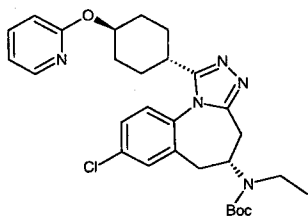


a) {(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}胺甲酸三級丁酯



令 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)(400 mg, 0.976毫莫耳)、二氯甲烷(20 ml)、二碳酸二(三級丁酯)(260 mg, 1.19毫莫耳)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.55 ml, 3.16毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 18 小時，隨後經二氯甲烷和水稀釋，令有機層經分離且令水相經二氯甲烷萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物(500 mg, 100%)，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) {(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}乙基胺甲酸三級丁酯



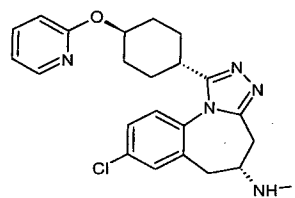
依據實施例 21 之步驟 a) 所描述之方法，自 {(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例 99 之步驟 a)) 和碘乙烷，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 538.3 (*M*+*H*)⁺。

c) (5*R*)-8-氯-*N*-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

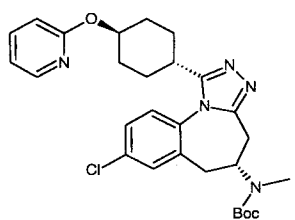
依據實施例6所描述之方法，自{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}乙基胺甲酸三級丁酯(實施例99之步驟b))，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20}=+23.1^\circ$ (c=0.1；甲醇)；MS (ESI) *m/z* 438.1 (M+H)⁺。

實施例100

(5*R*)-8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



a) {(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甲基胺甲酸三級丁酯



依據實施例21之步驟a)所描述之方法，自{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例99之

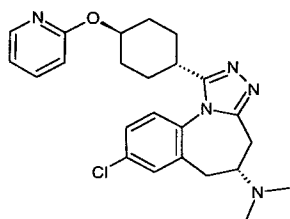
步驟 a)) 和碘甲烷，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 524.3 ($M+H$)⁺。

b) (5*R*)-8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

依據實施例 6 所描述之方法，自 {(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基} 甲基胺甲酸三級丁酯 (實施例 100 之步驟 a))，製備標的化合物。[α]_D²⁰ = +21.4° (c = 0.1；甲醇)；MS (ESI) m/z 424.1 ($M+H$)⁺。

實施例 101

(5*R*)-8-氯-*N,N*-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

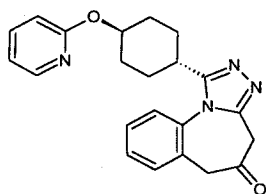


令 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 8) (5.93 g, 14.5 毫莫耳)、37% 甲醛水溶液 (11 ml)、甲醇 (100 ml) 及二氯甲烷 (65 ml) 之混合物經冷卻至 5°C 並對反應混合物加入三乙醯氧基氫硼化鈉 (15.9 g, 75 毫莫耳)，其中加入速率係維持內部溫度低於 5°C。經加入完成後，令反應混合物於室溫下經攪拌 5 小時並隨後經濃縮。令殘餘物溶解

於水並藉由加入 10%NaOH 溶液調整 pH 至 8。令沉澱產物經過濾，經水沖洗且經乾燥以生成標的化合物 (5.75 g, 91%)。[α]_D²⁰=+25.6° (c=0.1；甲醇)；MS (ESI) m/z 438.2 (M+H)⁺。

實施例 102

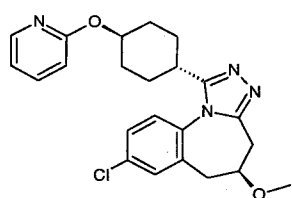
1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮



依據實施例 48 所描述之方法，自 1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例 63)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 375.1 (M+H)⁺。

實施例 103

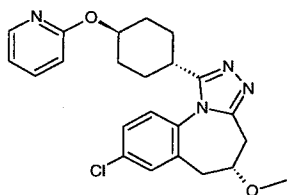
(5*S*)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



和

實施例 104

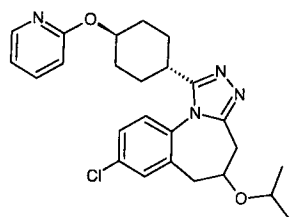
(5*R*)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



藉由手性製備性HPLC (CHIRALPAK IA；含有製備性固定相(20 μ m), 2.5×20 cm；F=18ml/分鐘；溶析液：三級丁基甲基醚：二氯甲烷：乙醇=85：10：5；等強度；t=25℃)，自消旋性8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼(實施例58)得到標的化合物。第一溶析化合物係(5*S*)鏡像異構物(T_r 15.4分鐘； $[\alpha]_D^{20}=+11.8^\circ$ (c=0.1；氯仿)；實施例103)且第二溶析化合物係(5*R*)鏡像異構物(T_r 21.5分鐘； $[\alpha]_D^{20}=-12.0^\circ$ (c=0.1；氯仿)；實施例104)。藉由VCD方法測定該等化合物之絕對構型。

實施例105

8-氯-5-(丙-2-基氧)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼

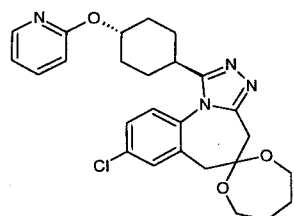


令8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例55)(100 mg,

0.243毫莫耳)、DMF (5 ml)及60%氫化鈉(12.7 mg, 0.316毫莫耳)之礦物油溶液的混合物於0℃下經攪拌30分鐘，隨後加入硫酸二異丙酯(52.4 μ l, 0.316毫莫耳)且令反應混合物於室溫下經攪拌18小時。令混合物經水稀釋，經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)純化以生成標的產物(32 mg, 29%)。MS (ESI) m/z 453.2 (M+H)⁺。

實施例 106

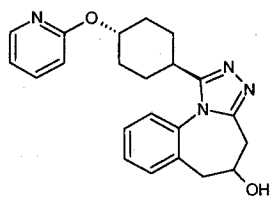
8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二氧雜環庚烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例47所描述之方法，自7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二氧雜環庚烷]-2(3*H*)-酮(實施例104之步驟c))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 481.2 (M+H)⁺。

實施例 107

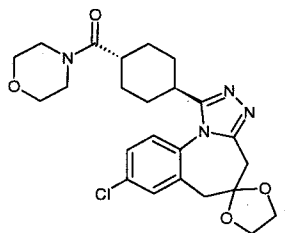
1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇



依據實施例 49 所描述之方法，自 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮(實施例 102)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 377.2 ($M+H$)⁺。

實施例 108

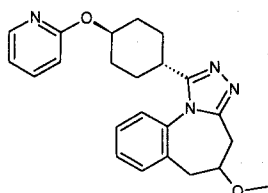
[反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基](嗎啉-4-基)甲酮



於氫氣下對 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)(100 mg, 0.39 毫莫耳)和二氯甲烷(10 ml)之混合物加入三氟乙酸(3 μ l, 0.04 毫莫耳)和四氟硼酸三甲基氧鎢(70 mg, 0.47 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 6 小時，隨後加入反式-4-(嗎啉-4-基羰基)環己烷卡肼(中間體 79)(151 mg, 0.59 毫莫耳)和乙腈(10 ml)且令混合物經回流 8 小時。經濃縮後，令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨溶液=180：10：1 為溶析液)純化以生成標的化合物(72 mg, 39%)。MS (ESI) m/z 473.2 ($M+H$)⁺。

實施例 109

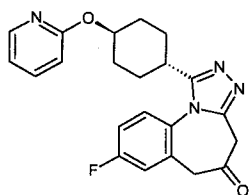
5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 50 所描述之方法，自 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 107)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 391.2 ($M+H$)⁺。

實施例 110

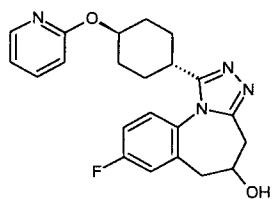
8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮



依據實施例 48 所描述之方法，自 8'-氟-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼](實施例 96)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 393.3 ($M+H$)⁺。

實施例 111

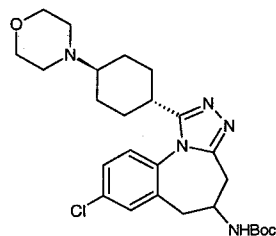
8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇



依據實施例 49 所描述之方法，自 8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮(實施例 110)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 395.2 ($M+H$)⁺。

實施例 112

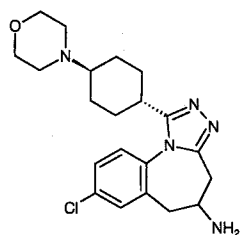
{8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯



依據實施例 5 之方法 B) 所描述之方法，自 (7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 5)和反式-4-(嗎啉-4-基)環己烷卡肼(中間體 81)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 502.2 ($M+H$)⁺。

實施例 113

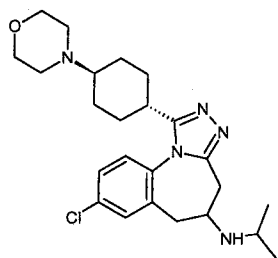
8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例6所描述之方法，自{8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例112)，製備標的化合物。
MS (ESI) m/z 402.1 ($M+H$)⁺。

實施例114

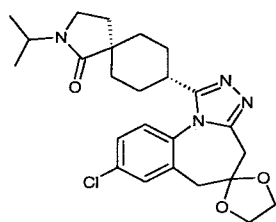
8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例24所描述之方法，自8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺三級丁基(實施例113)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 444.2 ($M+H$)⁺。

實施例115

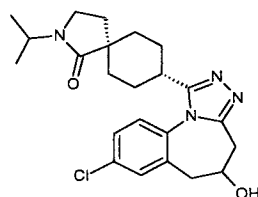
(5*r*,8*r*)-8-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]-1'-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮



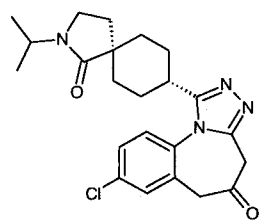
依據實施例 62 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和 (5*r*,8*r*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-卡肼(中間體 102)，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 471.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 116

(5*r*,8*r*)-8-(8-氯-5-羥基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮



a) 8-氯-1-[(5*r*,8*r*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮



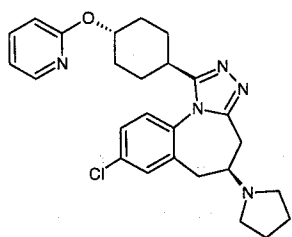
依據實施例 48 所描述之方法，自 (5*r*,8*r*)-8-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮(實施例 115)，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 427.3 (*M*+*H*)⁺。

b) (5*r*,8*r*)-8-(8-氯-5-羥基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮

依據實施例 49 所描述之方法，自 8-氯-1-[(5*r*,8*r*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮(實施例 116 之步驟 a))，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 429.1 (*M*+*H*)⁺。

實施例 117

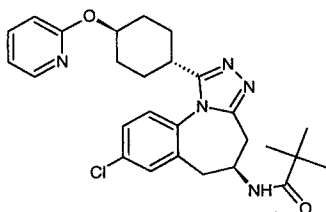
(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5-(吡咯啶-1-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



令 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 7)(400 mg, 0.976 毫莫耳)、DMF (20 ml)、1,4-二溴丁烷 (117 μ l, 0.98 毫莫耳)及 Cs₂CO₃ (954 mg, 2.93 毫莫耳)之混合物於 40°C 下經攪拌 24 小時並隨後經濃縮。令殘餘物溶解於水並經乙酸乙酯萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5 為溶析液)純化以生成標的化合物 (35 mg, 8%)。MS (ESI) *m/z* 464.3 (*M*+*H*)⁺。

實施例 118

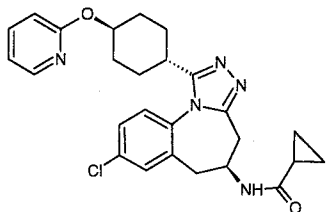
N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2,2-二甲基丙醯胺



令 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 7)(82 mg, 0.2 毫莫耳)、二氯甲烷(5 ml)、三乙胺(35 μ l, 0.25 毫莫耳)及三甲基乙醯氯(30 μ l, 0.24 毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 3 小時，隨後經二氯甲烷稀釋且連續經飽和 NaHCO_3 溶液和鹽水沖洗。令有機相置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物 (93 mg, 94%)。 $[\alpha]_D^{25} = -32.1^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 494.3 ($M+H$)⁺。

實施例 119

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}環丙烷羧醯胺

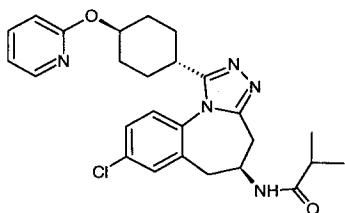


依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並

[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺(實施例7)和環丙烷羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{25} = -45.3^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 478.3 ($M+H$)⁺。

實施例 120

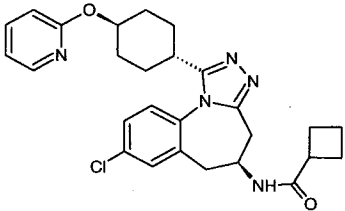
N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-2-甲基丙醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 7)和異丁酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{25} = -30.6^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 480.3 ($M+H$)⁺。

實施例 121

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}環丁烷羧醯胺

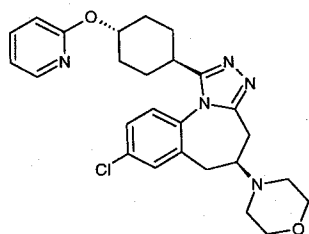


依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並

[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺(實施例7)和環丁烷羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{25} = -39.3^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 492.3 ($M+H$)⁺。

實施例 122

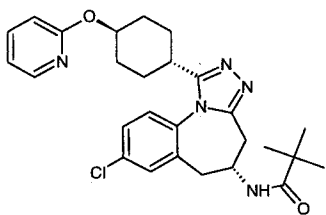
(5*S*)-8-氯-5-(嗎啉-4-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



依據實施例 117 所描述之方法，自(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺(實施例7)和雙(2-碘乙基)醚，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 480.2 ($M+H$)⁺。

實施例 123

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-2,2-二甲基丙醯胺

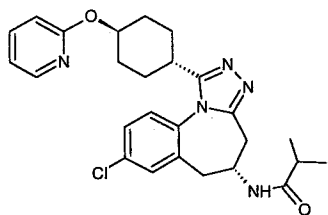


依據實施例 118 所描述之方法，自(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-

a)[1] 苯並吡呼 -5- 胺 (實施例 8)，製備標的化合物。
 $[\alpha]_D^{20} = +21.6^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 494.2 ($M+H$)⁺。

實施例 124

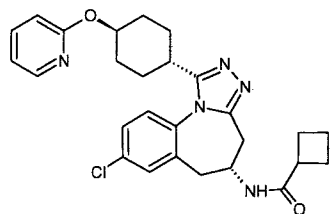
N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2-甲基丙醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 8) 和異丁酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = +29.4^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 480.2 ($M+H$)⁺。

實施例 125

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}環丁烷羧醯胺

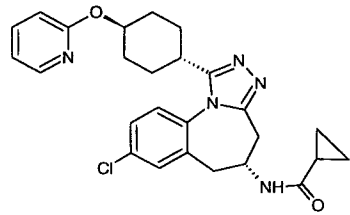


依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 8) 和環丁烷羧酸，製備標

的化合物。 $[\alpha]_D^{20}=+29.8^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 492.2 (M+H)⁺。

實施例 126

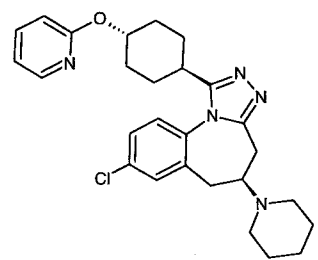
N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-基}環丙烷羧醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-胺 (實施例 8) 和環丙烷羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20}=+30.5^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 478.2 (M+H)⁺。

實施例 127

(5*S*)-8-氯-5-(哌啶-1-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃

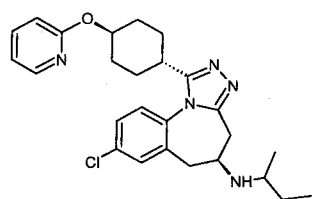


依據實施例 117 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-

a)[1]苯並吡呼-5-胺(實施例7)和1,5-二溴戊烷，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 478.4 ($M+H$)⁺。

實施例128

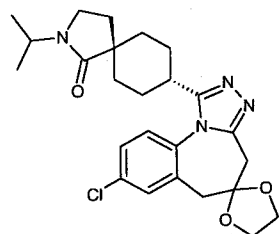
(5*S*)-*N*-(丁-2-基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例24所描述之方法，自(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例7)和2-丁酮，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 466.4 ($M+H$)⁺。

實施例129

(5*s*,8*s*)-8-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]-1'-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮

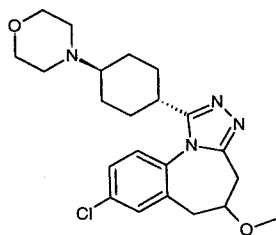


依據實施例62所描述之方法，自7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體53)和(5*s*,8*s*)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-卡肼(中間體

101)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 471.2 (M+H)⁺。

實施例 130

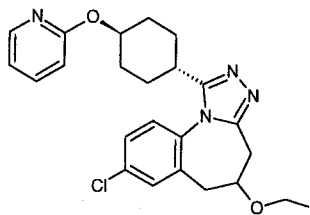
8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 37 之步驟 a) 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-硫酮(中間體 103 之步驟 e)) 和反式-4-(嗎啉-4-基)環己烷卡肼(中間體 81)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 417.3 (M+H)⁺。

實施例 131

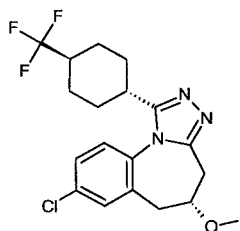
8-氯-5-乙氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 55) 和碘乙烷，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 439.3 (M+H)⁺。

實施例 132

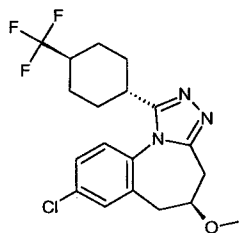
(5*R*)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



和

實施例 133

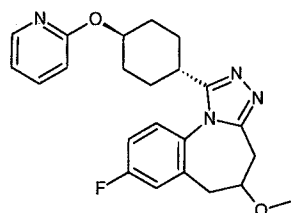
(5*S*)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IG；含有製備性固定相 (20 μ m), 1.6×25 cm；F=12ml/分鐘；溶析液：三級丁基甲基醚：二氯甲烷：乙醇=90：8：2；等強度；t=25℃)，自消旋性 8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶 (實施例 74) 得到標的化合物。第一溶析化合物之旋光性 (T_r 18.0 分鐘) 係 $[\alpha]_D^{20}=+15.6^\circ$ ($c=0.1$ ；氯仿) 且第二溶析化合物之旋光性 (T_r 23.3 分鐘) 係 $[\alpha]_D^{20}=-13.5^\circ$ ($c=0.1$ ；氯仿)。未測定該等化合物之絕對構型。

實施例 134

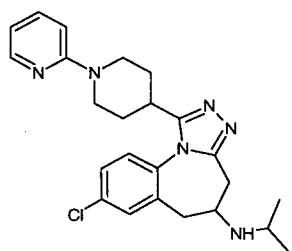
8-氟-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇(實施例 111)，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 409.3 (*M*+*H*)⁺。

實施例 135

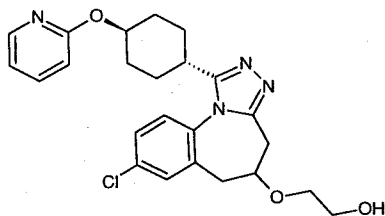
8-氯-N-(丙-2-基)-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



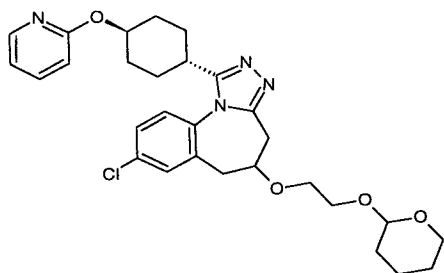
依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 2)，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 437.4 (*M*+*H*)⁺。

實施例 136

2-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}氧)乙醇



a) 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5-[2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧)乙氧基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 55)和 2-(2-溴乙氧基)四氫-2*H*-哌喃，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 539.1 ($M+H$)⁺。

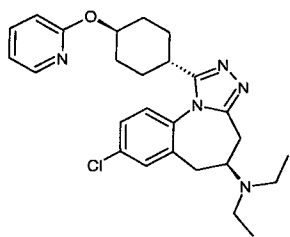
b) 2-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}氧)乙醇

令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5-[2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧)乙氧基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼(實施例 136 之步驟 a))(146 mg, 0.27 毫莫耳)、乙酸(4 ml)、THF (2 ml)及水(1 ml)之混合物於 45°C 下經攪

拌 20 小時並隨後經水稀釋。令所得之混合物經飽和 NaHCO_3 溶液鹼化，經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物 (118 mg, 96%)。MS (ESI) m/z 455.4 ($M+H$)⁺。

實施例 137

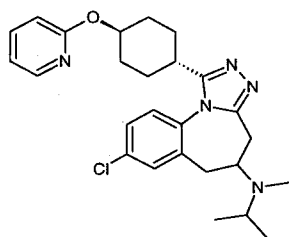
(5*S*)-8-氯-*N,N*-二乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 7) 和乙醛，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 466.4 ($M+H$)⁺。

實施例 138

8-氯-*N*-甲基-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

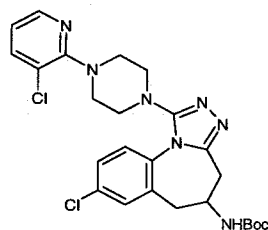


令 8-氯-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-

5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 24)(110 mg, 0.24毫莫耳)、甲醇(15 ml)、37%甲醛水溶液(182 μ l)及乙酸(28 μ l)之混合物經冷卻至5°C並對反應混合物加入三乙醯氧基氫硼化鈉(169 mg, 0.8毫莫耳)，其中加入速率係維持內部溫度低於5°C。經加入完成後，令反應混合物於室溫下經攪拌24小時並隨後經濃縮。令殘餘物溶解於水並藉由加入飽和NaHCO₃溶液調整pH至8，隨後令混合物經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物(107 g, 94%)。MS (ESI) m/z 466.2 (M+H)⁺。

實施例 139

{8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯

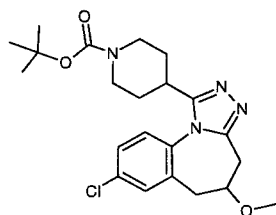


依據實施例 94所描述之方法，自(1-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 94)和1-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 530.4 (M+H)⁺。

實施例 140

4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯

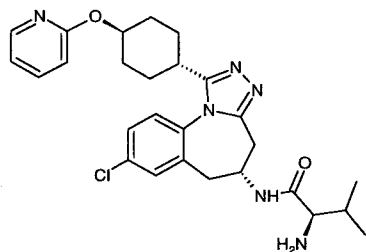
並吡呼-1-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯



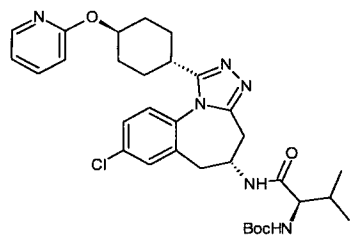
依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 103 之步驟 d))和 4-(肼基羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 433.2 ($M+H$)⁺。

實施例 141

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-*D*-纈胺醯胺



a) [(2*R*)-1-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲酸三級丁酯



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並

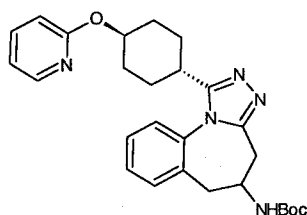
[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺(實施例8)和環丁烷羧酸，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) *N*-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-*D*-纈胺鹽胺

依據實施例6所描述之方法，自[(2*R*)-1-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲酸三級丁酯(實施例141之步驟a))，製備標的化合物。
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7^{\circ}$ (c=0.1；甲醇)；MS (ESI) m/z 509.2 (M+H)⁺。

實施例 142

{1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯

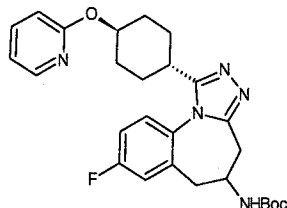


於氫氣下令[2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3*H*-1-苯並吡呼-4-基]胺甲酸三級丁酯(中間體105)(552 mg, 1.8毫莫耳)、1,4-二噁烷(27 ml)、反式-4-(吡啶-2-基氧)環己烷卡肼(WO 2010/060836 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.)(464 mg, 1.97毫莫耳)及濃氫氯酸(10 μ l)之混合物經回流6.5小時並隨後經濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)純化以生成標的化合物(567 mg,

66%)。MS (ESI) m/z 476.2 ($M+H$)⁺。

實施例 143

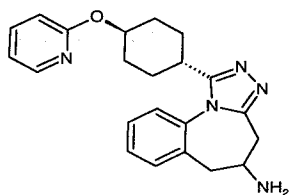
{8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯



依據實施例 142 所描述之方法，自 [7-氟-2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3*H*-1-苯並吡啶-4-基]胺甲酸三級丁酯(中間體 106 之步驟 g))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 494.2 ($M+H$)⁺。

實施例 144

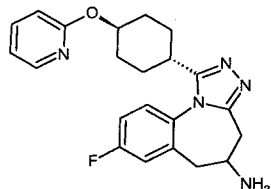
1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 6 所描述之方法，自 {1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例 142)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 376.2 ($M+H$)⁺。

實施例 145

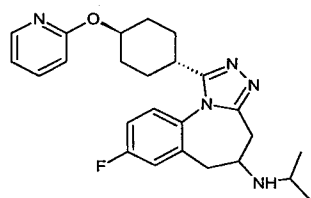
8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 6 所描述之方法，自 {8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯(實施例 143)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 394.2 ($M+H$)⁺。

實施例 146

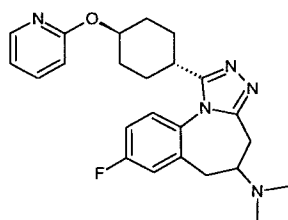
8-氟-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 145)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 436.2 ($M+H$)⁺。

實施例 147

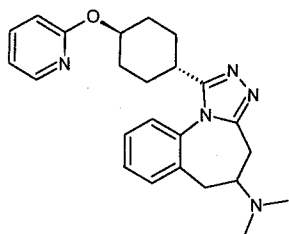
8-氟-*N,N*-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 101 所描述之方法，自 8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 145)，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 436.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 148

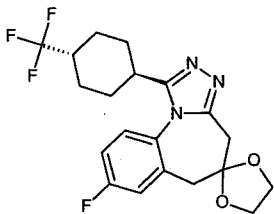
N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 101 所描述之方法，自 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 144)，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 404.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 149

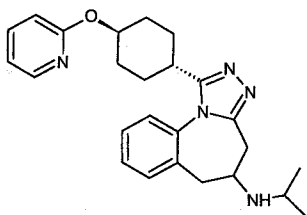
8'-氟-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氟-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 92)和反式-4-(三氟甲基)環己烷卡肼(中間體 55)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 404.2 ($M+H$)⁺。

實施例 150

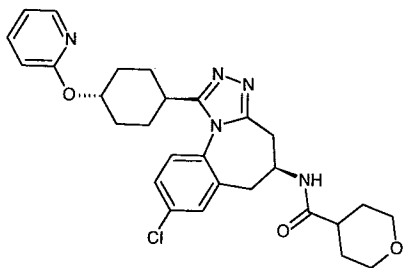
N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 144)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 418.2 ($M+H$)⁺。

實施例 151

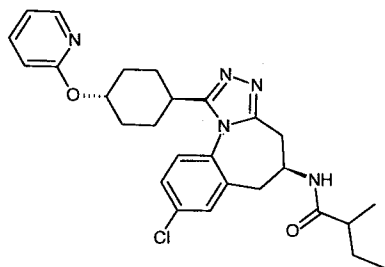
N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}四氫-2*H*-嘓喃-4-羧醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 7) 和 四氫-2*H*-哌喃-4-羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 522.2 ($M+H$)⁺。

實施例 152

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-2-甲基丁醯胺

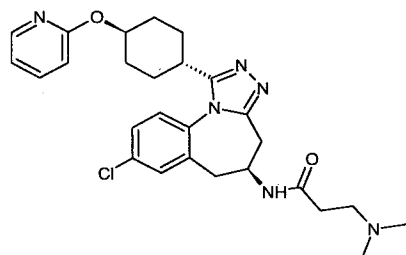


依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 7) 和 2-甲基丁酸，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 494.2 ($M+H$)⁺。

實施例 153

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

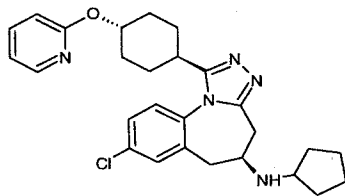
4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-*N*³,*N*³-二甲基-β-丙胺鹽胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 7) 和 3-(二甲基胺基)丙酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (*c*=0.1；甲醇)；MS (ESI) *m/z* 509.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 154

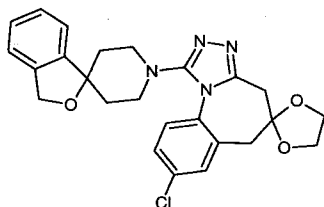
(5*S*)-8-氯-*N*-環戊基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 7) 和 環戊酮，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (*c*=0.1；甲醇)；MS (ESI) *m/z* 478.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 155

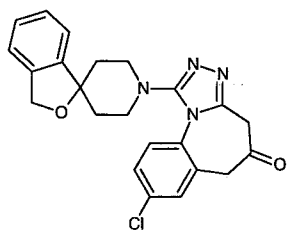
8'-氯-1'-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例 94 所描述之方法，自 1'-溴-8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼](中間體 96) 和 3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶](Combi-Blocks)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 465.2 ($M+H$)⁺。

實施例 156

8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮

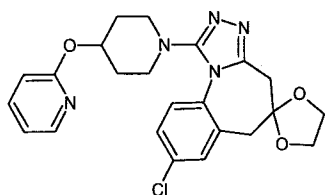


依據實施例 48 所描述之方法，自 8'-氯-1'-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼](實施例 155)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 421.2 ($M+H$)⁺。

實施例 157

8'-氯-1'-[4-(吡啶-2-基氧)吡啶-1-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁

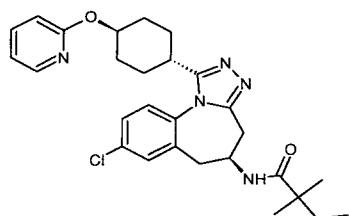
茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]



依據實施例 94 所描述之方法，自 1'-溴-8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼](中間體 96) 和 2-(吡啶-4-基氧)吡啶，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 454.1 ($M+H$)⁺。

實施例 158

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}-2,2-二甲基丁醯胺

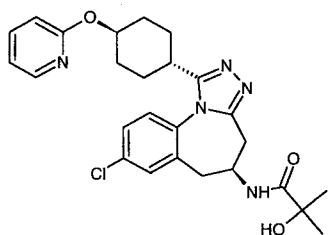


依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 7) 和 2,2-二甲基丁酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ ($c=0.1$; 甲醇); MS (ESI) m/z 508.2 ($M+H$)⁺。

實施例 159

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

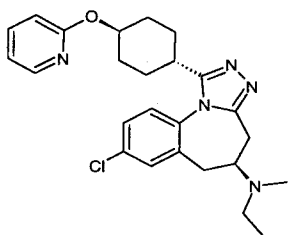
4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 7) 和 2-羥基-2-甲基丙酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 496.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實施例 160

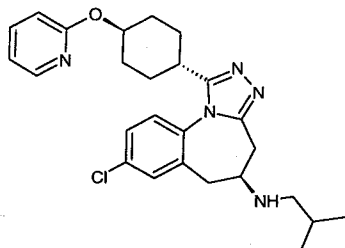
(5*S*)-8-氯-*N*-乙基-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 78) 和乙醛，製備標的化合物。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 452.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實施例 161

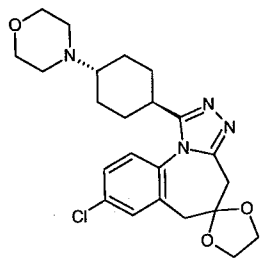
(5*S*)-8-氯-*N*-(2-甲基丙基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 7) 和 異丁醛，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ ($c=0.1$; 甲醇); MS (ESI) m/z 466.2 ($M+H$)⁺。

實施例 162

8'-氯-1'-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]氫氯化物

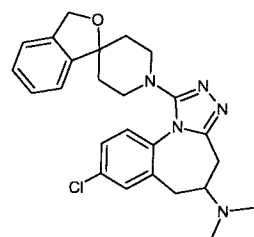


依據實施例 47 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮 (中間體 53) 和 反式-4-(嗎啉-4-基)環己烷卡肼 (中間體 81)，製備標的化合物。 MS (ESI) m/z 445.2 ($M+H$)⁺。

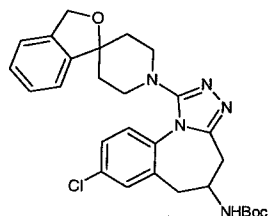
實施例 163

8-氯-*N,N*-二甲基-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-

基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

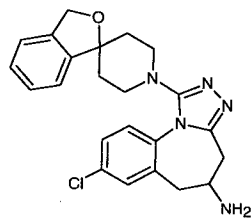


a) [8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯



依據實施例 94 所描述之方法，自 (1-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基)胺甲酸三級丁酯 (中間體 94) 和 3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶](Combi-Blocks)，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 522.4 (*M*+*H*)⁺。

b) 8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 6 所描述之方法，自 [8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯 (實施例 163 之步

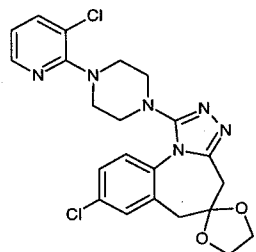
驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

c) 8-氯-N,N-二甲基-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

依據實施例 101 所描述之方法，自 8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 163 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 450.1 ($M+H$)⁺。

實施例 164

8'-氯-1'-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]

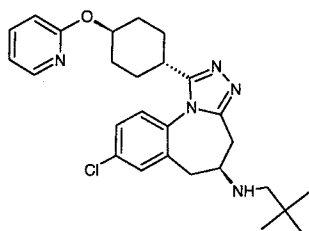


依據實施例 94 所描述之方法，自 1'-溴-8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](中間體 96)和 1-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 473.1 ($M+H$)⁺。

實施例 165

(5*S*)-8-氯-N-(2,2-二甲基丙基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環

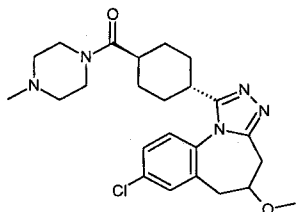
己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 7)和三甲基乙醛，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 522.2 ($M+H$)⁺。

實施例 166

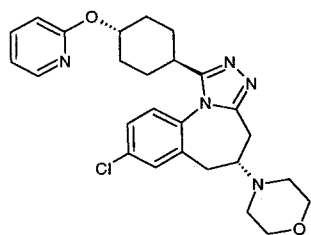
[反式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)環己基](4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡啶-2-酮(中間體 103 之步驟 d))和反式-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]環己烷卡肼(中間體 107 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 458.3 ($M+H$)⁺。

實施例 167

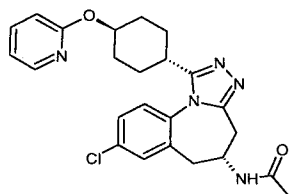
(5*R*)-8-氯-5-(嗎啉-4-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



依據實施例 117 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)和雙(2-碘乙基)醚，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 480.2 ($M+H$)⁺。

實施例 168

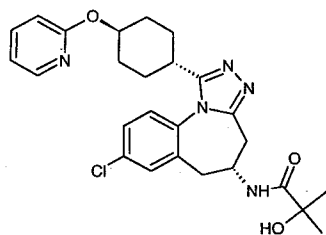
N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}乙醯胺



依據實施例 9 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20}=+29^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 452.2 ($M+H$)⁺。

實施例 169

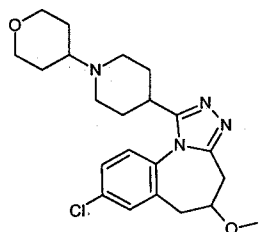
N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)和 2-羥基-2-甲基丙酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 496.2 ($M+H$)⁺。

實施例 170

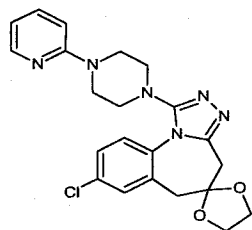
8-氯-5-甲氧基-1-[1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 103 之步驟 d))和 1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌啶-4-卡肼(中間體 108)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 417.2 ($M+H$)⁺。

實施例 171

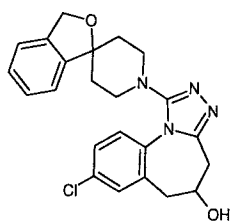
8'-氯-1'-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例 94 所描述之方法，自 1'-溴-8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](中間體 96)和 1-(吡啶-2-基)哌嗪，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 439.2 ($M+H$)⁺。

實施例 172

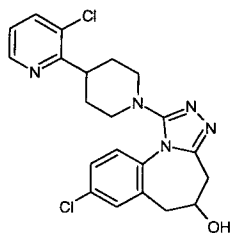
8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇



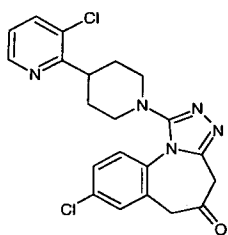
依據實施例 49 所描述之方法，自 8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮(實施例 156)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 423.2 ($M+H$)⁺。

實施例 173

8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇



a) 8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮



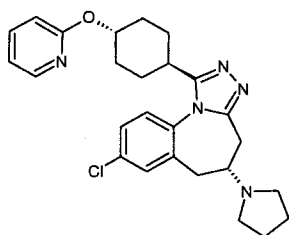
依據實施例 48 所描述之方法，自 8'-氯-1'-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼](實施例 164)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 429.0 ($M+H$)⁺。

b) 8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇

依據實施例 49 所描述之方法，自 8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮(實施例 173 之步驟 a))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 431.1 ($M+H$)⁺。

實施例 174

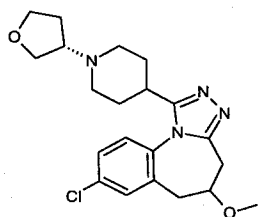
(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5-(吡咯啶-1-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 117 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)和 1,4-二溴丁烷，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 464.2 ($M+H$)⁺。

實施例 175

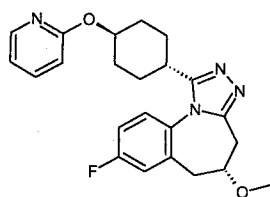
8-氯-5-甲氧基-1-{1-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-基}-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 103 之步驟 d)) 和 1-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-卡肼(中間體 109 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 403.2 ($M+H$)⁺。

實施例 176

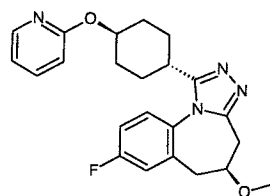
(5*R*)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



和

實施例 177

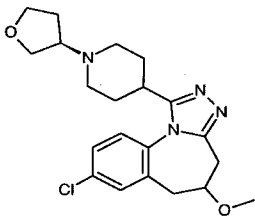
(5*S*)-8-氟-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IG；含有製備性固定相 (20 μ m), 5×30 cm；F=50ml/分鐘；溶析液：三級丁基甲基醚：二氯甲烷：乙醇=92：3：5；等強度；t=25℃)，自消旋性 8-氟-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼 (實施例 134) 得到標的化合物。第一溶析化合物之旋光性 (T_r 17.3 分鐘) 係 $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ (c=0.1；甲醇) 且第二溶析化合物之旋光性 (T_r 21.7 分鐘) 係 $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ (c=0.1；甲醇)。未測定該等化合物之絕對構型。

實施例 178

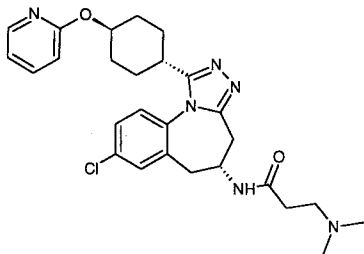
8-氯-5-甲氧基-1-{1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-基}-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並呋喃-2-酮(中間體 103 之步驟 d)) 和 1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-卡肼(中間體 110 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 403.2 ($M+H$)⁺。

實施例 179

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}-*N*³,*N*³-二甲基-β-丙胺鹽胺

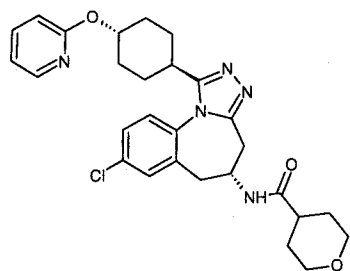


依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-胺(實施例 8) 和 3-(二甲基胺基)丙酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 509.2 ($M+H$)⁺。

實施例 180

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

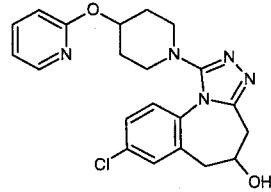
4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}四氫-2*H*-哌喃-4-羧醯胺



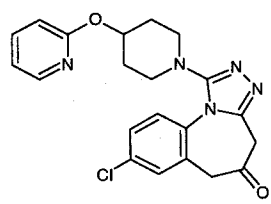
依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 8) 和四氫-2*H*-哌喃-4-羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 522.2 ($M+H$)⁺。

實施例 181

8-氯-1-[4-(吡啶-2-基氧)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇



a) 8-氯-1-[4-(吡啶-2-基氧)哌啶-1-基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮



依據實施例 48 所描述之方法，自 8'-氯-1'-[4-(吡啶-2-

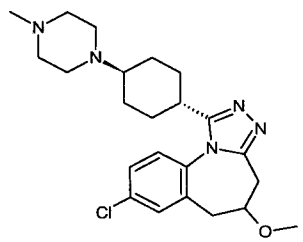
基氧)哌啶-1-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例157)，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇

依據實施例49所描述之方法，自8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮(實施例181之步驟a))，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 412.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例182

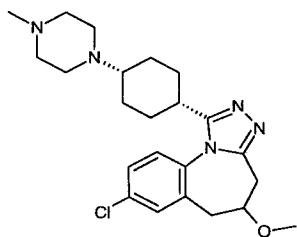
8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



和

實施例183

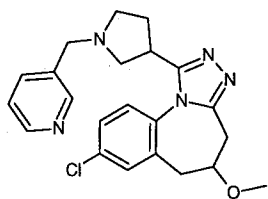
8-氯-5-甲氧基-1-[順式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡啶-2-酮(中間體 103 之步驟 d))和順式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己烷卡肼(中間體 113)與反式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己烷卡肼(中間體 114)之混合物，製備標的化合物。藉由製備性 HPLC (Lux Amylose；含有 1.5 μ m 固定相；150×21.2 mm；F=22 ml/分鐘；溶析液：A：水+0.1% TFA；B：乙腈+0.1% TFA；梯度：B% 10→90；t=40 °C)，分離順式異構物和反式異構物。依據 ^1H NMR 光譜，第一級分(滯留時間：6.6 分鐘)係 8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶(實施例 182)，且第二級分(滯留時間：8.6 分鐘)係 8-氯-5-甲氧基-1-[順式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶(實施例 183)。MS (ESI) m/z 430.2 ($M+H$) $^+$ 。

實施例 184

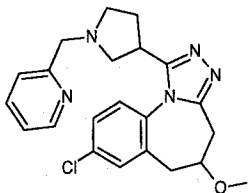
8-氯-5-甲氧基-1-[1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 103 之步驟 d))和 1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-卡肼(中間體 115 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 410.2 ($M+H$)⁺。

實施例 185

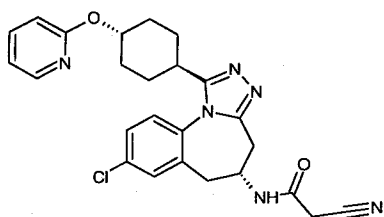
8-氯-5-甲氧基-1-[1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 103 之步驟 d))和 1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-卡肼(中間體 116 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 410.2 ($M+H$)⁺。

實施例 186

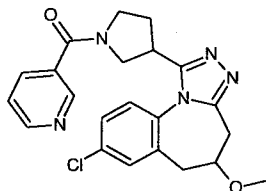
N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2-氰基乙醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)和氰基乙酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 477.3 ($M+H$)⁺。

實施例 187

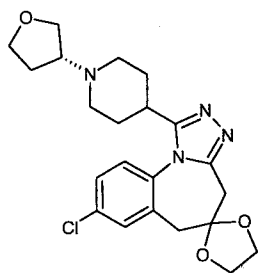
[3-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-1-基)吡咯啉-1-基](吡啶-3-基)甲酮



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 103 之步驟 d)) 和 1-(吡啶-3-基羰基)吡咯啉-3-卡肼(中間體 117 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 424.2 ($M+H$)⁺。

實施例 188

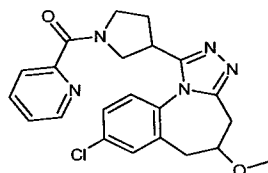
8'-氯-1'-{1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-基}-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並呋喃-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和 1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-卡肼(中間體 110 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 431.2 ($M+H$)⁺。

實施例 189

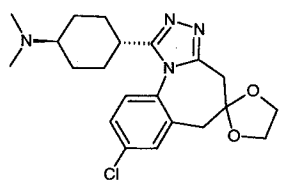
[3-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-1-基)吡咯啶-1-基](吡啶-2-基)甲酮



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並呋喃-2-酮(中間體 103 之步驟 d))和 1-(吡啶-2-基羰基)吡咯啶-3-卡肼(中間體 118 之步驟 d))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 424.2 ($M+H$)⁺。

實施例 190

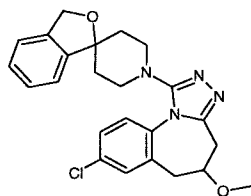
反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃]-1'-基)-*N,N*-二甲基環己胺



於氬氣下對 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並呋喃-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)(100 mg, 0.69 毫莫耳)、二氯甲烷(10 ml)及 K_2CO_3 (218 mg, 1.58 毫莫耳)之混合物加入四氟硼酸三甲基氧鎢(117 mg, 0.788 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 20 小時並隨後經過濾。令濾液經濃縮並令殘餘物溶解於乙腈(20 ml)。加入三氟乙酸(39 μ l, 0.51 毫莫耳)和反式-4-(二甲基胺基)環己烷卡肼(中間體 80)(87.6 mg, 0.47 毫莫耳)並令反應混合物於 70°C 下經攪拌 3 小時。經濃縮後，令殘餘物溶解於二氯甲烷且經 5% HCl 溶液沖洗。丟棄有機相。藉由加入飽和 Na_2CO_3 溶液調整該酸性水相之 pH 至 8 並經二氯甲烷萃取。令結合之有機層置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨溶液=180：10：1 為溶析液)純化以生成標的化合物(56 mg, 35%)。MS (ESI) m/z 403.2 ($M+H$)⁺。

實施例 191

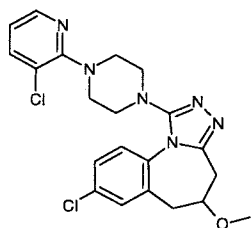
8-氯-5-甲氧基-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃



依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-醇(實施例 172)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 437.2 ($M+H$)⁺。

實施例 192

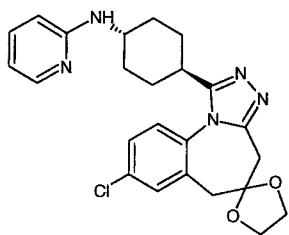
8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃



依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-醇(實施例 173)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 445.2 ($M+H$)⁺。

實施例 193

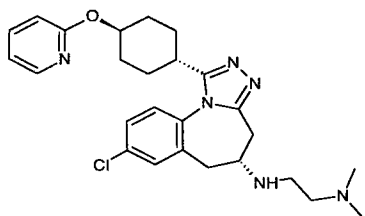
N-[反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃]-1'-基)環己基]吡啶-2-胺



依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和反式-4-(吡啶-2-基胺基)環己烷卡肼(中間體 135 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 452.2 ($M+H$)⁺。

實施例 194

N'-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-*N,N*-二甲基乙-1,2-二胺

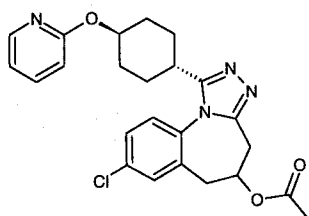


令 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 8)(100 mg, 0.24 毫莫耳)、乙醇(15 ml)、乙酸(14 μ l, 0.24 毫莫耳)、2-(二甲基胺基)乙醛氫氯化物(30 mg, 0.24 毫莫耳)及氰基硼氫化鈉(46 mg, 0.73 毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 20 小時並隨後經濃縮。令殘餘物溶解於飽和 NaHCO_3 溶液並經乙酸乙酯萃取。令結合之有機層置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯

甲烷：甲醇：氫氧化銨溶液=95：5：0.1為溶析液)純化以生成標的化合物(39 mg, 33%)。MS (ESI) m/z 481.3 ($M+H$)⁺。

實施例 195

乙酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-基酯

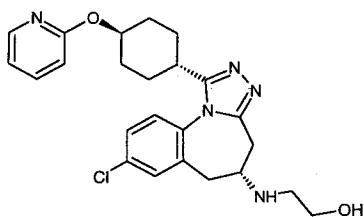


令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡喃-5-醇(實施例 55)(100 mg, 0.24毫莫耳)、二氯甲烷(10 ml)、乙酸酐(23 μ l, 0.24毫莫耳)及 TEA (34 μ l, 0.24毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 24 小時，隨後加入乙酸酐(23 μ l, 0.24毫莫耳)和 TEA (34 μ l, 0.24毫莫耳)且於室溫下再持續攪拌 24 小時。隨後加入乙酸酐(23 μ l, 0.24毫莫耳)和 TEA (34 μ l, 0.24毫莫耳)且於室溫下再持續攪拌 24 小時。令混合物經濃縮且經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨溶液=9：1：0.1為溶析液)純化以生成標的化合物(47 mg, 43%)。MS (ESI) m/z 453.2 ($M+H$)⁺。

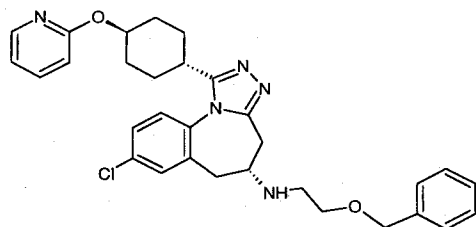
實施例 196

2-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺基)乙醇



a) (5*R*)-*N*-[2-(吡啶基)乙基]-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 194 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 8) 和 苄氧基乙醛，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 544.3 ($M+H$)⁺。

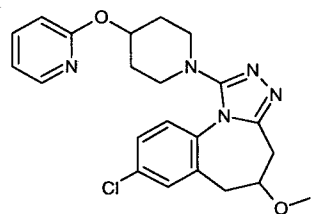
b) 2-(({(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺基)乙醇

令 (5*R*)-*N*-[2-(苄氧基)乙基]-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 196 之步驟 a))(144 mg, 0.26 毫莫耳) 和 6*N* HCl 溶液 (30 ml) 之混合物經回流 1 小時，隨後經冷卻至室溫且藉由加入飽和 Na₂CO₃ 溶液調整該混合物之 pH 至 7。令所得之混合物經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層置於硫酸鈉

上乾燥且經過濾和濃縮。藉由氯仿使殘餘物結晶以生成標的化合物(53 mg, 44%)。令母液經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)純化以生成標的化合物(59 mg, 49%)。MS (ESI) m/z 454.2 ($M+H$)⁺。

實施例 197

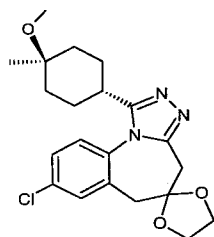
8-氯-5-甲氧基-1-[4-(吡啶-2-基氧)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 181)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 426.2 ($M+H$)⁺。

實施例 198

8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]

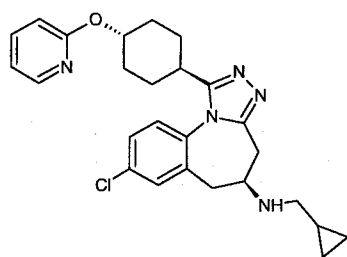


於氫氣下對 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二

啞茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)(100 mg, 0.39毫莫耳)與二氯甲烷(10 ml)之混合物加入三氟乙酸(3 μ l, 0.04毫莫耳)和四氟硼酸三甲基氧鎢(70 mg, 0.47毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 20 小時，隨後加入順式-4-甲氧基-4-甲基環己烷卡肼與反式-4-甲氧基-4-甲基環己烷卡肼(中間體 119)之 21 : 79 混合物(147 mg, 0.79毫莫耳)且令反應混合物經回流 8 小時。經濃縮後，令殘餘物溶解於 1,4-二啞茂烷(20 ml)並令混合物經回流 6 小時且隨後經濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨溶液=180：10：1為溶析液)純化以生成標的化合物(82 mg, 52%)。MS (ESI) m/z 404.1 ($M+H$)⁺。

實施例 199

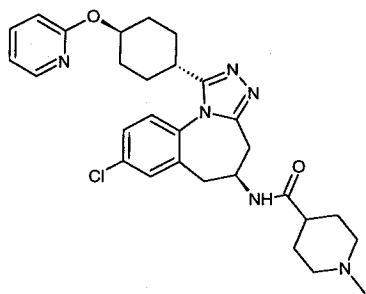
(5*S*)-8-氯-*N*-(環丙基甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



依據實施例 24 所描述之方法，自(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 7)和環丙烷甲醛，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 464.2 ($M+H$)⁺。

實施例 200

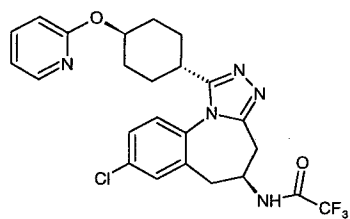
N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-1-甲基哌啶-4-羧醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 7) 和 1-甲基哌啶-4-羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ ($c = 0.1$; 甲醇); MS (ESI) m/z 535.5 ($M+H$)⁺。

實施例 201

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-2,2,2-三氟乙醯胺

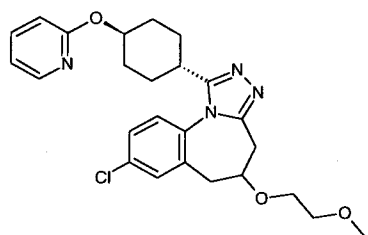


令 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 7) (82

mg, 0.2毫莫耳)、二氯甲烷(5 ml)、DIPEA (73 μ l, 0.4毫莫耳)及三氟乙酸酐(55 μ l, 0.4毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌20小時，隨後加入DIPEA (73 μ l, 0.4毫莫耳)和三氟乙酸酐(55 μ l, 0.4毫莫耳)且持續攪拌3小時。令混合物經二氯甲烷稀釋，經飽和NaHCO₃溶液沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物(100 mg, 99%)。[α]_D²⁰=-13° (c=0.1；甲醇)；MS (ESI) m/z 506.2 (M+H)⁺。

實施例202

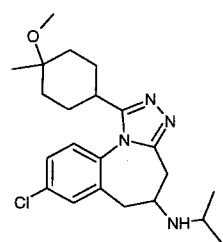
8-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



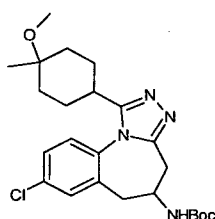
依據實施例50所描述之方法，自8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例55)和2-溴乙基甲基醚，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 469.4 (M+H)⁺。

實施例203

8-氯-1-(4-甲氧基-4-甲基環己基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

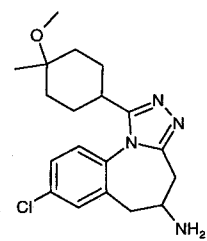


a) [8-氯-1-(4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯



依據實施例 1 所描述之方法，自 (7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體 4)和順式-4-甲氧基-4-甲基環己烷卡肼與反式-4-甲氧基-4-甲基環己烷卡肼(中間體 119)之 21：79 的混合物，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 461.4 (M+H)⁺。

b) 8-氯-1-(4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



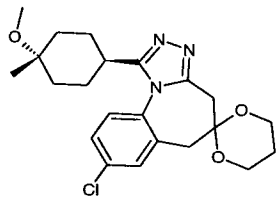
依據實施例 2 所描述之方法，自 [8-氯-1-(4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯(實施例 203 之步驟 a))，製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

c) 8-氯-1-(4-甲氧基-4-甲基環己基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

依據實施例 24 所描述之方法，自 8-氯-1-(4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 203 之步驟 b))，製備標的化合物，其係順式異構物與反式異構物之 8 : 92 的混合物。MS (ESI) m/z 403.2 ($M+H$)⁺。

實施例 204

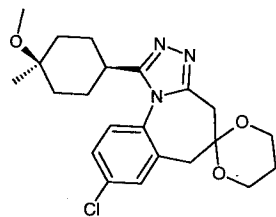
8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]



和

實施例 205

8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]

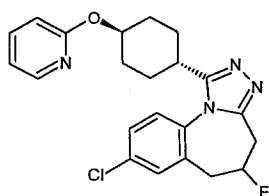


依據實施例 198 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁烷]-2(3*H*)-酮(中間體 98)和順式-4-

甲氧基-4-甲基環己烷卡肼與反式-4-甲氧基-4-甲基環己烷卡肼(中間體 119)之 21 : 79 的混合物，製備標的化合物。該順式和反式異構物藉由急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨溶液=180 : 10 : 1 為溶析液)分離。依據 ^1H NMR 光譜，第一級分係 8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例 204)且第二級分係 8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶](實施例 205)。MS (ESI) m/z 418.2 ($M+H$)⁺。

實施例 206

8-氯-5-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶

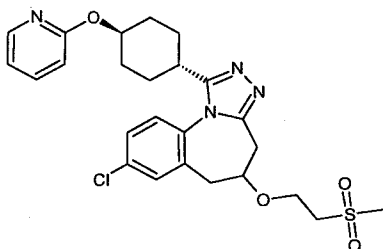


於氬氣下令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇(實施例 55)(170 mg, 0.41毫莫耳)於二氯甲烷(10 ml)之攪拌溶液經冷卻至 -78°C 並加入(二乙基胺基)三氟化硫(147 mg, 0.91毫莫耳)之二氯甲烷(5 ml)溶液。令反應混合物經 5 小時回溫至室溫，隨後經飽和 NaHCO_3 溶液稀釋，令相層經分離且令水相經二氯甲烷萃取。令結合之有機相置於硫酸鎂上乾

燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經逆相急速管柱層析(使用乙腈：含有1%三氟乙酸(TFA)之水=35：65為溶析液)純化以生成標的化合物(15 mg, 9%)。MS (ESI) m/z 413.1 ($M+H$)⁺。

實施例 207

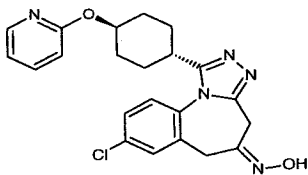
8-氯-5-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 55)和 1-溴-2-(甲基磺醯基)乙烷，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 517.1 ($M+H$)⁺。

實施例 208

8-氯-*N*-羥基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-亞胺

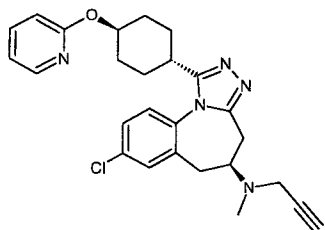


令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮(實施例 54)(100 mg, 0.245

毫莫耳)、吡啶(5 ml)、甲醇(5 ml)及羥基胺氫氯化物(17 mg, 0.245毫莫耳)之混合物經回流3小時並隨後經濃縮。令殘餘物溶解於二氯甲烷，經5%檸檬酸溶液和水沖洗，令有機相置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨溶液=180：10：1為溶析液)純化以生成標的化合物(34 mg, 33%)。MS (ESI) m/z 424.1 ($M+H$)⁺。

實施例 209

(5*S*)-8-氯-*N*-甲基-*N*-(丙-2-炔-1-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

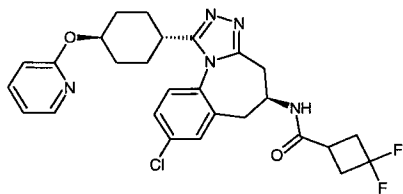


令(5*S*)-8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 78)(43 mg, 0.1毫莫耳)、丙酮(5 ml)、80%炔丙基溴(20 μ l, 0.13毫莫耳)之甲苯溶液及碳酸銨(42 mg, 0.13毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌20小時，隨後加入80%炔丙基溴(20 μ l, 0.13毫莫耳)之甲苯溶液和碳酸銨(42 mg, 0.13毫莫耳)且持續攪拌20小時。令反應混合物經過濾，令濾液經濃縮且令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化以生成標的化合物(30 mg, 64%)。[α]_D²⁰ = -22°

($c=0.1$; 甲醇) ; MS (ESI) m/z 462.1 ($M+H$)⁺。

實施例 210

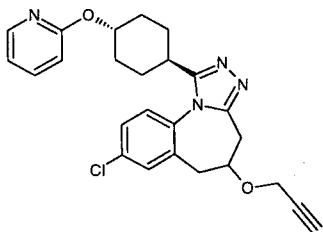
N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-3,3-二氟環丁烷羧醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 7) 和 3,3-二氟環丁烷羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ ($c=0.1$; 甲醇) ; MS (ESI) m/z 528.2 ($M+H$)⁺。

實施例 211

8-氯-5-(丙-2-炔-1-基氧)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼

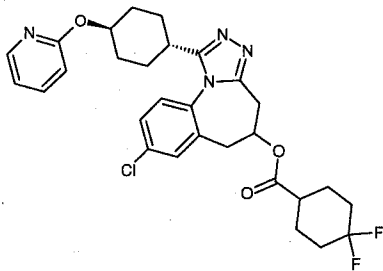


依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇 (實施例 55) 和 80% 炔丙基溴之甲苯溶液，製備標

的化合物。MS (ESI) m/z 449.2 ($M+H$)⁺。

實施例 212

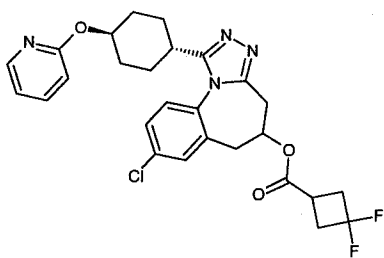
4,4-二氟環己烷羧酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基酯



令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇(實施例 55)(80 mg, 0.19毫莫耳)、二氯甲烷(15 ml)、4,4-二氟環己烷羧酸(35 mg, 0.21毫莫耳)、N,N'-二環己基碳二亞胺(44 mg, 0.21毫莫耳)及 4-(二甲基胺基)吡啶(2.4 mg, 0.02毫莫耳)之混合物於室溫和氬氣下經攪拌 20 小時。經反應完成後，令混合物經水、10% NaHCO₃ 溶液及二氯甲烷稀釋。令相層經分離，令有機相置於硫酸鎂上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5 為溶析液)純化以生成標的化合物(66 mg, 61%)。MS (ESI) m/z 557.2 ($M+H$)⁺。

實施例 213

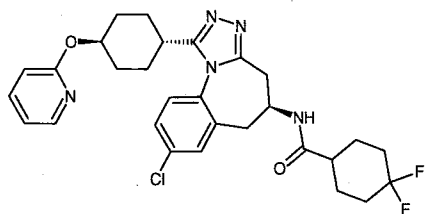
3,3-二氟環丁烷羧酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基酯



依據實施例 212 所描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例 55)和 3,3-二氟環丁烷羧酸，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 529.2 ($M+H$)⁺。

實施例 214

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-4,4-二氟環己烷羧醯胺

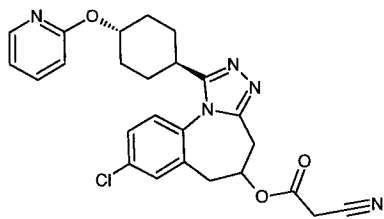


依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 7)和 4,4-二氟環己烷羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ ($c=0.1$; 甲醇); MS (ESI) m/z 556.2 ($M+H$)⁺。

實施例 215

氨基乙酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基酯

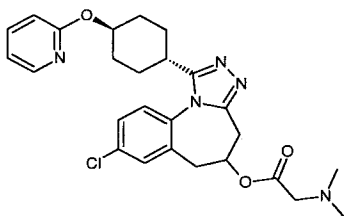


依據實施例212所描述之方法，自8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例55)和氰基乙酸，製備標的化合物。

MS (ESI) m/z 478.1 ($M+H$)⁺。

實施例216

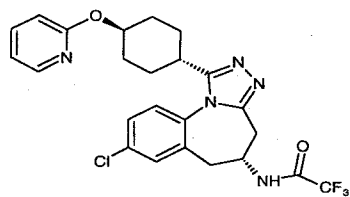
N,N-二甲基甘胺酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基酯



依據實施例212所描述之方法，自8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例55)和*N,N*-二甲基甘胺酸，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 496.2 ($M+H$)⁺。

實施例217

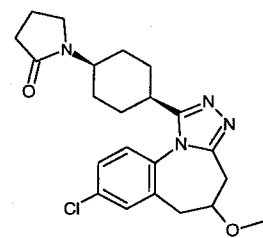
N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2,2,2-三氟乙醯胺



依據實施例 201 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺 (實施例 8)，製備標的化合物。
[α]_D²⁰ = +21° (c=0.1；甲醇)；MS (ESI) *m/z* 506.1 (M+H)⁺。

實施例 218

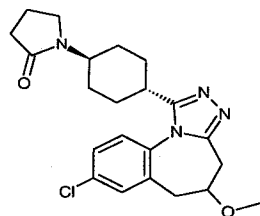
1-[順式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-1-基)環己基]吡咯啉-2-酮



和

實施例 219

1-[反式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-1-基)環己基]吡咯啉-2-酮

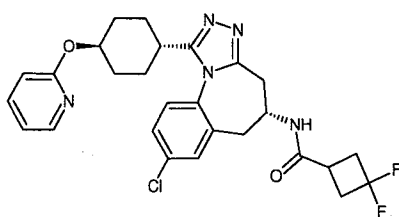


依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-酮 (中間體 103 之步驟 d)) 和 4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)環己烷卡肼 (中間體 120)，製備標

的化合物。藉由製備性 HPLC (Kinetex EVO C18；含有 5 μ m 固定相；150×21.2 mm；F=20 ml/分鐘；溶析液：A：水+0.1% TFA；B：乙腈+0.1% TFA；梯度：B% 0.6→35；t=40℃)，分離順式和反式異構物。依據 ^1H NMR 光譜，第一級分(滯留時間 18.5 分鐘)係 1-[順式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)環己基]吡咯啉-2-酮(實施例 218)，且第二級分(滯留時間 19.2 分鐘)係 1-[反式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)環己基]吡咯啉-2-酮(實施例 219)。MS (ESI) m/z 415.2 ($M+H$)⁺。

實施例 220

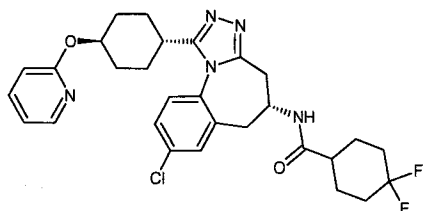
N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-3,3-二氟環丁烷羧醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例 8) 和 3,3-二氟環丁烷羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (c=0.1；甲醇)；MS (ESI) m/z 528.2 ($M+H$)⁺。

實施例 221

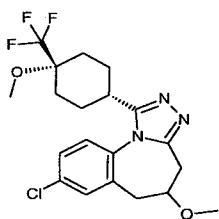
N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-4,4-二氟環己烷羧醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺 (實施例 8) 和 4,4-二氟環己烷羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 556.2 ($M+H$)⁺。

實施例 222

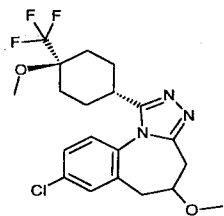
8-氯-5-甲氧基-1-[順式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡啶-2-酮 (中間體 103 之步驟 d)) 和 順式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己烷卡肼 (中間體 123)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 430.2 ($M+H$)⁺。

實施例 223

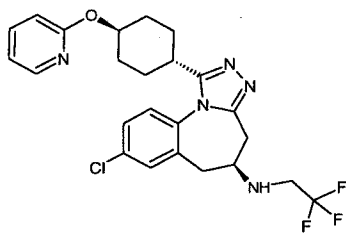
8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 103 之步驟 d)) 和 反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己烷卡肼(中間體 124)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 430.2 ($M+H$)⁺。

實施例 224

(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

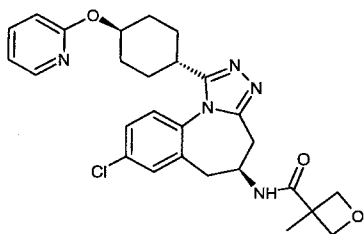


令 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 7)(82 mg, 0.2 毫莫耳)、二氯甲烷(10 ml)、三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯(190 μ l, 1.32 毫莫耳)及 DIPEA (230 μ l, 1.32 毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 20 小時，隨後加入三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯(190 μ l, 1.32 毫莫耳)和 DIPEA (230 μ l, 1.32 毫莫耳)且於 40°C 下持續攪拌 90 小時。令反應混合物經濃

縮並對殘餘物加入水。令沉澱之固體經過濾，經水沖洗且經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)純化以生成標的化合物(8 mg, 8%)。MS (ESI) m/z 492.2 ($M+H$)⁺。

實施例 225

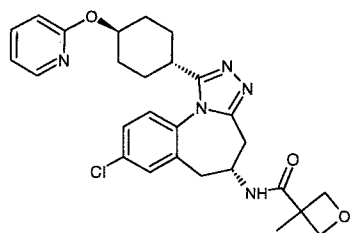
N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}-3-甲基氧雜環丁烷-3-羧醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-胺(實施例 7) 和 3-甲基氧雜環丁烷-3-羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 508.3 ($M+H$)⁺。

實施例 226

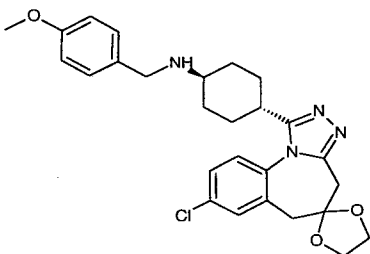
N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呋喃-5-基}-3-甲基氧雜環丁烷-3-羧醯胺



依據實施例 10 之步驟 a) 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)和 3-甲基氧雜環丁烷-3-羧酸，製備標的化合物。 $[\alpha]_D^{20}=+26^{\circ}$ ($c=0.1$ ；甲醇)；MS (ESI) m/z 508.2 ($M+H$)⁺。

實施例 227

反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]-1'-基)-*N*-(4-甲氧基苄基)環己胺

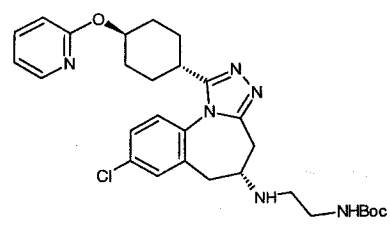


依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和反式-4-[(4-甲氧基苄基)胺基]-環己烷卡肼(中間體 125)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 495.2 ($M+H$)⁺。

實施例 228

[2-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}胺基)乙基]胺甲

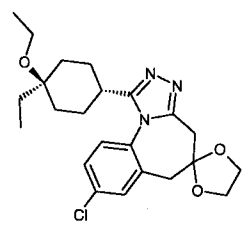
酸三級丁酯



依據實施例 190 所描述之方法，自 (5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例 8)和(2-側氧基乙基)胺甲酸三級丁酯，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 432.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 229

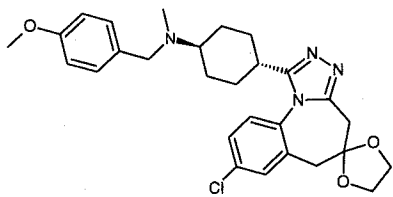
8'-氯-1'-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和反式-4-乙氧基-4-乙基環己烷-卡肼(中間體 126 之步驟 c))，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 432.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 230

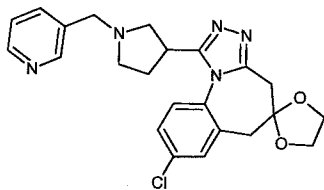
反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]-1'-基)-*N*-(4-甲氧基苄基)-*N*-甲基環己胺



依據實施例 101 所描述之方法，自反式 -4-(8'-氯 - 4'*H*,6'*H*-螺 [1,3-二噁茂烷 -2,5'-[1,2,4]三唑並 [4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)-*N*-(4-甲氧基苄基)-環己胺(實施例 227)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 509.2 ($M+H$)⁺。

實施例 231

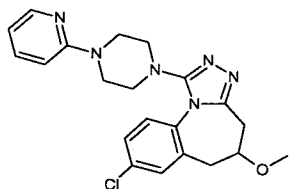
8'-氯 -1'-[1-(吡啶 -3-基甲基)吡咯啶 -3-基]-4'*H*,6'*H*-螺 [1,3-二噁茂烷 -2,5'-[1,2,4]三唑並 [4,3-*a*][1]苯並吡啶]



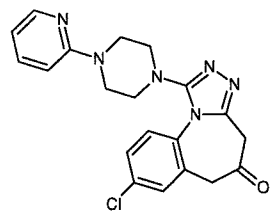
依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯 -1,5-二氫螺 [1-苯並吡啶 -4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和 1-(吡啶 -3-基甲基)吡咯啶 -3-卡肼(中間體 115 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 438.2 ($M+H$)⁺。

實施例 232

8-氯 -5-甲氧基 -1-[4-(吡啶 -2-基)哌嗪 -1-基]-5,6-二氫 -4*H*-[1,2,4]三唑並 [4,3-*a*][1]苯並吡啶

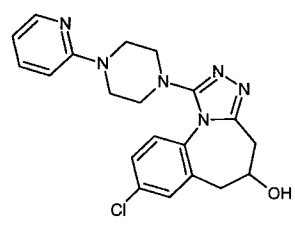


a) 8-氯-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮



依據實施例 48 所描述之方法，自 8'-氯-1'-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼](實施例 171)，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 395.1 (*M*+*H*)⁺。

b) 8-氯-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇



依據實施例 49 所描述之方法，自 8-氯-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮(實施例 232 之步驟 a))，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 397.2 (*M*+*H*)⁺。

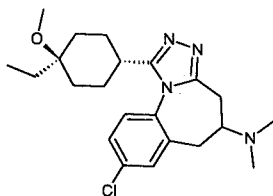
c) 8-氯-5-甲氧基-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼

依據實施例 50 所描述之方法，自 8-氯-1-[4-(吡啶-2-

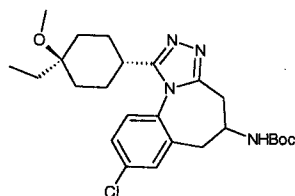
基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-醇(實施例232之步驟b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 411.3 ($M+H$)⁺。

實施例233

8-氯-1-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-*N,N*-二甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

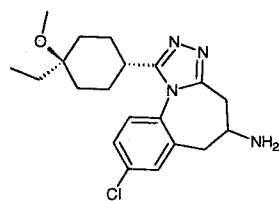


a) [8-氯-1-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基]胺甲酸三級丁酯



依據實施例5之方法B)所描述之方法，自(7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡呼-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體5)和4-乙基-4-甲氧基環己烷卡肼(中間體127之步驟b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 475.3 ($M+H$)⁺。

b) 8-氯-1-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺



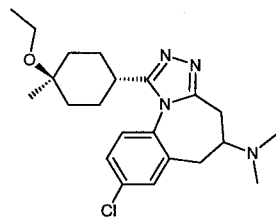
依據實施例2所描述之方法，自[8-氯-1-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯(實施例233之步驟a))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 375.1 ($M+H$)⁺。

c) 8-氯-1-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-*N,N*-二甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

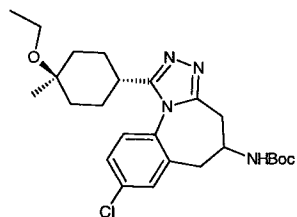
依據實施例101所描述之方法，自8-氯-1-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例233之步驟b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 403.3 ($M+H$)⁺。

實施例234

8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-*N,N*-二甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

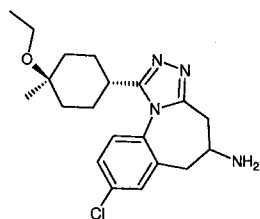


a) [8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯



依據實施例5之方法B)所描述之方法，自(7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(中間體5)和反式-4-乙氧基-4-甲基環己烷卡肼(中間體128之步驟b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 475.3 ($M+H$)⁺。

b) 8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



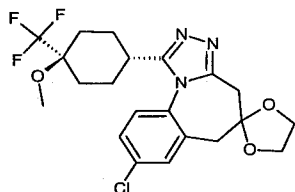
依據實施例2所描述之方法，自[8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯(實施例234之步驟a))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 375.2 ($M+H$)⁺。

c) 8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-*N,N*-二甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

依據實施例101所描述之方法，自8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺(實施例234之步驟b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 403.3 ($M+H$)⁺。

實施例 235

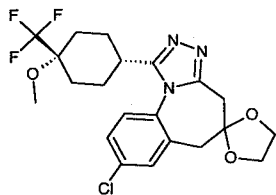
8'-氯-1'-[反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己烷卡肼(中間體 124)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 458.2 ($M+H$)⁺。

實施例 236

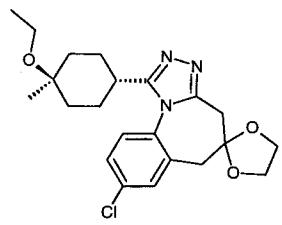
8'-氯-1'-[順式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和順式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己烷卡肼(中間體 123)，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 458.2 ($M+H$)⁺。

實施例 237

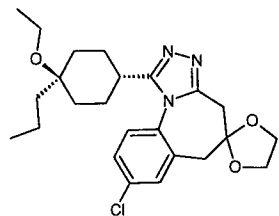
8'-氯-1'-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二
嘧茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]



依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-
苯並吡啶-4,2'-[1,3]二嘧茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和反式-
4-乙氧基-4-甲基環己烷卡肼(中間體 128 之步驟 b))，製備
標的化合物。MS (ESI) *m/z* 418.2 (*M*+*H*)⁺。

實施例 238

8'-氯-1'-(反式-4-乙氧基-4-丙基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二
嘧茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]

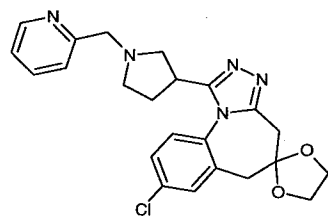


依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-
苯並吡啶-4,2'-[1,3]二嘧茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和 4-乙
氧基-4-丙基-環己烷卡肼(中間體 129 之步驟 d))，製備標的
化合物。MS (ESI) *m/z* 446.3 (*M*+*H*)⁺。

實施例 239

8'-氯-1'-[1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-

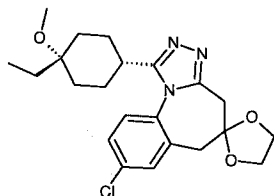
二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]



依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和 1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-卡肼(中間體 116 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) *m/z* 438.3 (*M*+*H*)⁺。

實施例 240

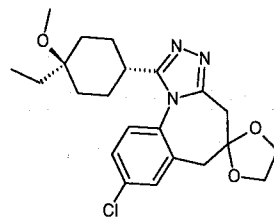
8'-氯-1'-(順式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]



和

實施例 241

8'-氯-1'-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]

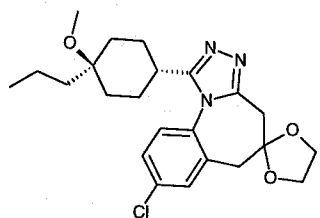


依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和 4-乙

基-4-甲氧基環己烷卡肼(中間體 127之步驟 b))，製備標的化合物。該順式和反式異構物藉由急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=9：1為溶析液)分離。MS (ESI) m/z 418.2 ($M+H$)⁺。

實施例 242

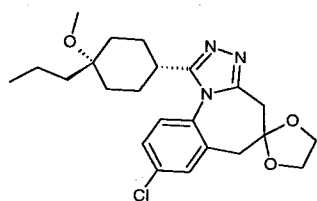
8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-丙基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



和

實施例 243

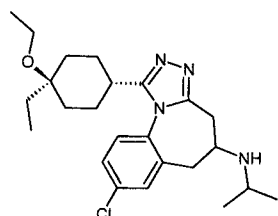
8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-丙基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



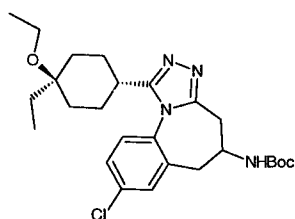
依據實施例 190所描述之方法，自7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和4-甲氧基-4-丙基-環己烷卡肼(中間體 130之步驟 b))，製備標的化合物。該順式和反式異構物藉由急速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5為溶析液)分離。MS (ESI) m/z 432.2 ($M+H$)⁺。

實施例 244

8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺

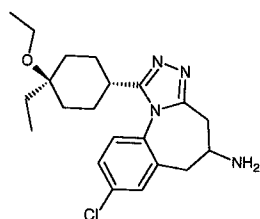


a) [8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯



依據實施例 5 之方法 B) 所描述之方法，自 (7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯並吡啶-4-基) 胺甲酸三級丁酯 (中間體 5) 和反式-4-乙氧基-4-乙基環己烷卡肼 (中間體 126 之步驟 c))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 489.3 ($M+H$)⁺。

b) 8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺



依據實施例 2 所描述之方法，自 [8-氯-1-(反式-4-乙氧基

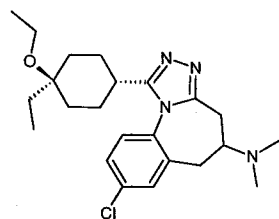
基-4-乙基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基]胺甲酸三級丁酯(實施例244之步驟a))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 389.3 ($M+H$)⁺。

c) 8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

依據實施例24所描述之方法，自8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例244之步驟b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 431.3 ($M+H$)⁺。

實施例245

8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-*N,N*-二甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺

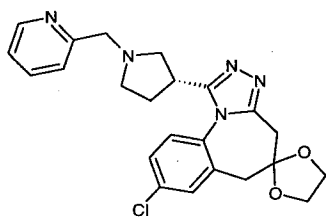


依據實施例101所描述之方法，自8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺(實施例244之步驟b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 417.3 ($M+H$)⁺。

實施例246

8'-氯-1'-[(3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺

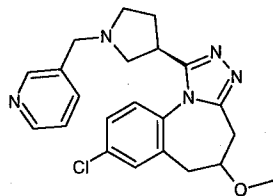
[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]



依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和 (3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-卡肼(中間體 131 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 438.1 ($M+H$)⁺。

實施例 247

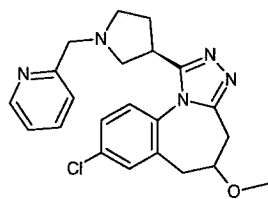
8-氯-5-甲氧基-1-[(3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 103 之步驟 d)) 和 (3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-卡肼(中間體 133 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 410.1 ($M+H$)⁺。

實施例 248

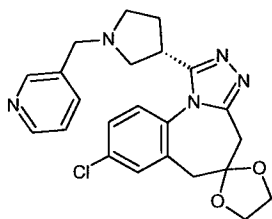
8-氯-5-甲氧基-1-[(3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡呼-2-酮(中間體 103 之步驟 d)) 和 (3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-卡肼(中間體 131 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 410.2 ($M+H$)⁺。

實施例 249

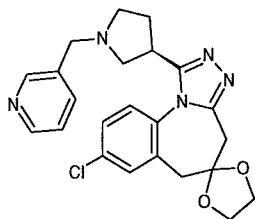
8'-氯-1'-[(3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡呼-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53) 和 (3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-卡肼(中間體 134 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 438.1 ($M+H$)⁺。

實施例 250

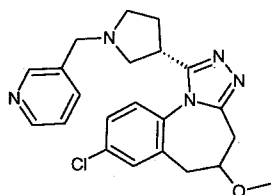
8'-氯-1'-[(3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]



依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和 (3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-卡肼(中間體 133 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 438.1 ($M+H$)⁺。

實施例 251

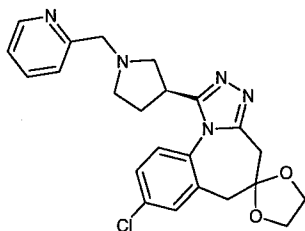
8-氯-5-甲氧基-1-[(3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡啶-2-酮(中間體 103 之步驟 d))和 (3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-卡肼(中間體 134 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 410.1 ($M+H$)⁺。

實施例 252

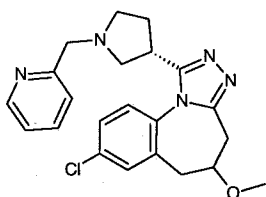
8'-氯-1'-[(3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]



依據實施例 190 所描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3*H*)-酮(中間體 53)和 (3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-卡肼(中間體 132 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 438.1 ($M+H$)⁺。

實施例 253

8-氯-5-甲氧基-1-[(3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶



依據實施例 108 所描述之方法，自 7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯並吡啶-2-酮(中間體 103 之步驟 d))和 (3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-卡肼(中間體 132 之步驟 b))，製備標的化合物。MS (ESI) m/z 410.1 ($M+H$)⁺。

下述調製劑實施例說明本發明之代表性醫藥組成物。然而，本發明不受限於下述醫藥組成物。

A) 固體口服劑型

I. 片劑

活性物質	0.01-90%
填料	1-99.9%
結合劑	0-20%
崩解劑	0-20%
潤滑劑	0-10%
其他特定賦形劑	0-50%

II. 可口腔分散性膜

活性物質	0.01-90%
膜生成劑	1-99.9%
增塑劑	0-40%
其他特定賦形劑	0-50%

B) 液體口服劑型

III. 口服懸浮液

活性物質	0.01-50%
液體載劑	10-99.9%
潤濕劑	0-50%
增稠劑	0-50%
緩衝劑	適量
滲透劑	0-50%
防腐劑	適量

IV. 糖漿

活性物質	0.01-50%
溶劑	10-99.9%
糖成分	1-20%
芳香劑	0-10%

C) 非經腸劑型

V. 靜脈注射劑

活性物質	0.01-50%
溶劑	10-99.9%
共溶劑	0-99.9%
滲透劑	0-50%
緩衝劑	適量

D) 其他劑型

VI. 栓劑

活性物質	0.01-50%
栓劑底質	1-99.9%
表面活性劑	0-20%
潤滑劑	0-20%
防腐劑	適量

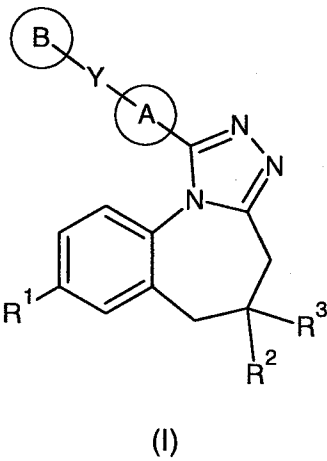
VII. 眼 滴 劑

活 性 物 質	0.01-50%
水	0-99.9%
溶 劑	0-99.9%
滲 透 劑	0-20%
黏 度 增 強 劑	0-20%
緩 衝 劑	適 量
防 腐 劑	適 量

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】

一種通式 (I) 化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物：



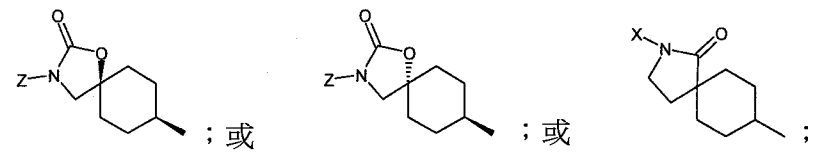
其中

環 A 係環烷基或雜環基；

若環 B 存在，Y 係 -O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH-、-C₁₋₄烷基 -N(R¹⁸)- 或鍵結；或，若環 B 不存在，Y 係 -N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素；

環 B 係可選擇地經取代之雜芳基、芳基或雜環基；

或 B-Y-A- 結合代表 3*H*-螺 [2-苯並呋喃 -1,4'-哌啶 -1'-基]；或



R¹ 係氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃ 或 CN；

R² 係氫或 C₁₋₄烷基；

R^3 係 NR^4R^5 、 OR^6 或鹵素；

或 R^2 與 R^3 結合代表 $-O-(CH_2)_m-O-$ 、側氧基或 $=N-OH$ ；

R^4 和 R^5 各別為氫；可選擇地經 OH 、鹵素、環烷基、可選擇地經取代之芳基、或 NR^8R^9 取代之 C_{1-4} 烷基； Cy^1 ； $C(O)R^7$ ； $-S(O_2)R^{10}$ 或 C_{2-4} 炔基；

或 R^4 和 R^5 與彼等連接之 N 一起形成雜環；

R^6 係氫；可選擇地經 OH 、鹵素、 Cy^2 、 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基或 $NR^{11}R^{12}$ 取代之 C_{1-4} 烷基； $C(O)R^{13}$ ； $Si(CH_3)_2$ -三級丁基或 C_{2-4} 炔基；

R^7 係可選擇地經 OH 、 CN 、鹵素、 Cy^3 或 $NR^{11}R^{12}$ 取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{2-4} 烯基； Cy^3 或 $N(C_{1-4}烷基)_2$ ；

R^8 和 R^9 各別為氫、 C_{1-4} 烷基或 $C(O)OR^{21}$ ；

R^{10} 係 C_{1-4} 烷基、 OH 或 $NR^{14}R^{15}$ ；

R^{11} 和 R^{12} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基；

或 R^{11} 和 R^{12} 與彼等連接之 N 一起形成可選擇地經取代之雜環；

R^{13} 係可選擇地經 CN 或 $NR^{19}R^{20}$ 取代之 C_{1-4} 烷基； Cy^3 或 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{14} 和 R^{15} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{16} 和 R^{17} 各別為氫、 C_{1-4} 烷基或可選擇地經取代之芳基；

或 R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之 N 一起形成雜環；

R^{18} 和 R^{21} 係氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{19} 和 R^{20} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基；

Cy¹係可選擇地經取代之環烷基、雜環基或雜芳基；

Cy²係可選擇地經取代之芳基或環烷基；

Cy³係可選擇地經取代之芳基、環烷基、雜環基或雜芳基；

X係C₁₋₄烷基、芳基或雜芳基；

Z係C₁₋₄烷基；

m係2、3、4或5。

【第2項】

如請求項1之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中R¹係氫、氟、氯、溴、甲基、甲氧基、CF₃或CN。

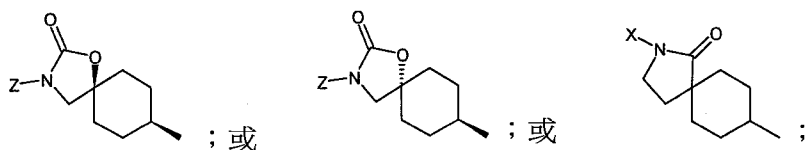
【第3項】

如請求項1之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中

環A係3至6員飽和碳環基或含有1或2個N之4至7員飽和雜環；

環B係可選擇地經取代之5或6員單雜芳基、6至10員芳香族碳環或含有1、2或3個選自O、S或N的雜原子之4至7員飽和單環、雙環、稠合及/或橋連雜環；

或B-Y-A-結合代表3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶-1'-基]；或



X係異丙基；

Z係甲基。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中環B係可選擇地經取代之6員單雜芳基、或含有1或2個選自O、S或N的雜原子之5至6員飽和單環雜環。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中若環B存在，Y係-O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH-、-C₁₋₄烷基-N(R¹⁸)-或單鍵，且R¹⁸係氫或甲基。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中環A係4至6員飽和碳環基或經由環氮與Y或與該5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶核之三唑環連接的含有1或2個N之4至7員飽和雜環。

【第7項】

如請求項1至3中任一項之化合物、彼等之鹽、幾何異

構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中環 A 係環己基，Y 係 -O-，環 B 係吡啶-2-基且 R¹ 係氯。

【第 8 項】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中環 A 係哌啶、哌嗪或吡咯啶，Y 係 -O-、-C(O)-、-CH₂- 或單鍵，環 B 係吡啶、哌啶、四氫呋喃或四氫哌喃且 R¹ 係氯。

【第 9 項】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 Y 係 -N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素且環 B 不存在。

【第 10 項】

如請求項 3 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中環 A 係 4 至 6 員飽和碳環基。

【第 11 項】

如請求項 10 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 Y 係選自 -N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及鹵素中一者。

【第 12 項】

如請求項 10 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 Y 係選自可選擇地經鹵素取代之 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及鹵素中二者。

【第 13 項】

如請求項 1 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中

R²係氫或 C₁₋₄烷基；

R³係 NR⁴R⁵；

R⁴和 R⁵各別為氫；可選擇地經 OH、鹵素、環烷基、可選擇地經取代之芳基、或 NR⁸R⁹取代之 C₁₋₄烷基；Cy¹；C(O)R⁷；-S(O₂)R¹⁰或 C₂₋₄炔基；或

R⁴和 R⁵與彼等連接之 N 一起形成雜環；

R⁷係可選擇地經 OH、CN、鹵素、Cy³或 NR¹¹R¹²取代之 C₁₋₄烷基；C₁₋₄烷氧基；C₂₋₄烯基；Cy³或 N(C₁₋₄烷基)₂；

R⁸和 R⁹各別為氫、C₁₋₄烷基或 C(O)OR²¹；

R¹⁰係 C₁₋₄烷基、OH 或 NR¹⁴R¹⁵；

R¹¹和 R¹²各別為氫或 C₁₋₄烷基；或

R¹¹和 R¹²與彼等連接之 N 一起形成可選擇地經取代之雜環；

R¹⁴和 R¹⁵各別為氫或 C₁₋₄烷基；

R²¹係氫或 C₁₋₄烷基；

Cy¹係可選擇地經取代之環烷基、雜環基或雜芳基；

Cy³係可選擇地經取代之芳基、環烷基、雜環基或雜芳基。

【第 14 項】

如請求項 13 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R²係氫。

【第 15 項】

如請求項 14 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中

R⁴和 R⁵各別為氫；C(O)R⁷；可選擇地經 OH、鹵素、環烷基、可選擇地經取代之芳基、或 NR⁸R⁹取代之 C₁₋₄烷基；

R⁸和 R⁹各別為氫或 C₁₋₄烷基。

【第 16 項】

如請求項 15 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R⁴和 R⁵係氫。

【第 17 項】

如請求項 15 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R⁴係氫且 R⁵係 C₁₋₄烷基。

【第 18 項】

如請求項 15 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R^4 和 R^5 係 C_{1-4} 烷基。

【第 19 項】

如請求項 15 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中

R^4 係氫；

R^5 係 $C(O)R^7$ ；

R^7 係可選擇地經 OH、CN、鹵素、 Cy^3 或 $NR^{11}R^{12}$ 取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{2-4} 烯基； Cy^3 或 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

R^{11} 和 R^{12} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基；或

R^{11} 和 R^{12} 與彼等連接之 N 一起形成可選擇地經取代之雜環；

Cy^3 係可選擇地經取代之芳基、環烷基、雜環基或雜芳基。

【第 20 項】

如請求項 14 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R^4 係氫， R^5 係 Cy^1 且 Cy^1 係可選擇地經取代之環烷基、雜環基或雜芳基。

【第 21 項】

如請求項 14 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合

物，其中

R^4 係氫或 C_{1-4} 烷基；

R^5 係 $S(O_2)R^{10}$ ；

R^{10} 係 C_{1-4} 烷基、OH或 $NR^{14}R^{15}$ ；

R^{14} 和 R^{15} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基。

【第 22 項】

如請求項 14 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R^4 和 R^5 與彼等連接之 N 一起形成可選擇地含有 1、2 或 3 個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4 至 7 員雜環。

【第 23 項】

如請求項 1 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中

R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基；

R^3 係 OR^6 ；

R^6 係氫；可選擇地經 OH、鹵素、 Cy^2 、 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基或 $NR^{11}R^{12}$ 取代之 C_{1-4} 烷基； $C(O)R^{13}$ ； $Si(CH_3)_2$ -三級丁基或 C_{2-4} 炔基；

R^{11} 和 R^{12} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基；或

R^{11} 和 R^{12} 與彼等連接之 N 一起形成可選擇地經取代之雜環；

R^{13} 係可選擇地經 CN 或 $NR^{19}R^{20}$ 取代之 C_{1-4} 烷基； Cy^3 或 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{16} 和 R^{17} 各別為氫、 C_{1-4} 烷基或可選擇地經取代之芳基；或

R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之N一起形成雜環；

R^{19} 和 R^{20} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基；

Cy^2 係可選擇地經取代之芳基或環烷基。

【第24項】

如請求項23之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R^2 係氫。

【第25項】

如請求項24之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R^6 係氫。

【第26項】

如請求項24之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R^6 係 C_{1-4} 烷基。

【第27項】

如請求項24之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中

R^6 係 $C(O)R^{13}$ ；

R^{13} 係可選擇地經CN或 $NR^{19}R^{20}$ 取代之 C_{1-4} 烷基； Cy^3 或 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{16} 和 R^{17} 各別為氫、 C_{1-4} 烷基或可選擇地經取代之芳基；或

R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之N一起形成雜環；

R^{19} 和 R^{20} 各別為氫或 C_{1-4} 烷基。

【第28項】

如請求項13或23之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之第5位置的碳之絕對構型係(R)。

【第29項】

如請求項13或23之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之第5位置的碳之絕對構型係(S)。

【第30項】

如請求項1之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R^2 和 R^3 結合代表

$-O-(CH_2)_m-O-$ 、側氧基或 $=N-OH$ 且m係2、3、4或5。

【第31項】

如請求項30之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中 R^2 和 R^3 結合代表

$-O-(CH_2)_m-O-$ 且m係2。

【第 32 項】

如請求項 1 之化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中該化合物選自：

[8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]胺甲酸三級丁酯；

8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

N-[8-氯-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基]乙醯胺；

N-(8-氯-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基)-2-甲基丙醯胺；

{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}乙醯胺；

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}甘胺醯胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甘胺醯胺；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甘胺醯胺；

(2*S*)-2-胺基-*N*-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2-苯基乙醯胺；

(2*R*)-2-胺基-*N*-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2-苯基乙醯胺；

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2-羥基乙醯胺；

3-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-1,1-二甲基脲；

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-*N*²,*N*²-二甲基甘胺醯胺；

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}甲烷磺醯胺；

N-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-*N*-甲基甲烷磺醯胺；

N' -{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}- N,N -二甲基磷醯胺；

8-氯- N -甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

8-氯- N,N -二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

8-氯- N -乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

8-氯- N -(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

(5*S*)-8-氯- N -(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

(5*R*)-8-氯- N -(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

8-氯- N -環丁基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

8-氯- N -(氧雜環丁烷-3-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]- N -(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

8-氯- N -(4,4-二氟環己基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環

己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺氫氯化物；

8-甲氧基-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

{1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；

1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺氫氯化物；

N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-甲基-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-溴-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-

5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-氯-1-(4,4-二氟環己基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-氯-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-溴-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8'-(三氟甲基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮；

1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇；

5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

5-(環丙基甲氧基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡

呷；

5-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷；

8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷]；

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷-5(6*H*)-酮；

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷-5-醇；

(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷-5-醇；

(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷-5-醇；

8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷；

5-(環丙基甲氧基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷；

2-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷-5-基}氧)-*N,N*-二甲基乙胺；

8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並呷呷]；

8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺

[1,3-二喹茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二喹茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮；

8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；

1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二喹茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-8'-腓；

(5*S*)-8-氯-*N,N*-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

(5*S*)-*N*-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醯胺；

8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二喹茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

[反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二喹茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基](吡咯啶-1-基)甲酮；

8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮；

8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-醇；

(順式)-8-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二喹茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]-1'-基)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺

[4.5]癸-2-酮；

8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

(反式)-8-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-*N*-甲基甲烷磺醯胺；

(5*S*)-8-氯-*N*-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

(5*S*)-8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8'-氯-1'-[1-(嘧啶-2-基)四氫吡啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-4-氟苯甲醯胺；

8'-溴-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

5-(丙-2-基胺基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-8-脞三氟乙酸鹽；

(5*S*)-8-氯-*N*-(4-氟苄基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]

基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-8'-腈；

[反式-4-(8'-溴-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基](哌啶-1-基)甲酮；

反式-4-(8-溴-5-側氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)環己烷羧酸甲酯；

8-溴-1-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮；

8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

1'-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-8'-腈；

8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮；

[反式-4-(8-溴-5-羥基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)環己基](哌啶-1-基)甲酮；

8-溴-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇；

1'-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

[1-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑

並 [4,3-a][1] 苯並吡啶-5-基] 胺甲酸三級丁酯；

8'-氟-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

(5*S*)-8-氯-*N*-(4-氟苄基)-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}丙-2-烯醯胺；

(5*R*)-8-氯-*N*-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

(5*R*)-8-氯-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

(5*R*)-8-氯-*N,N*-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮；

(5*S*)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

(5*R*)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8-氯-5-(丙-2-基氧)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺

[1,3-二氧雜環庚烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-醇；

[反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]-1'-基)環己基](嗎啉-4-基)甲酮；

5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5(6*H*)-酮；

8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-醇；

{8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}胺甲酸三級丁酯；

8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；

8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-胺；

(5*r*,8*r*)-8-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]-1'-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮；

(5*r*,8*r*)-8-(8-氯-5-羥基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-1-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮；

(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5-(吡咯啉-1-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2,2-二甲基丙醯胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}環丙烷羧醯胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2-甲基丙醯胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}環丁烷羧醯胺；

(5*S*)-8-氯-5-(嗎啉-4-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2,2-二甲基丙醯胺；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}-2-甲基丙醯胺；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}環丁烷羧醯

胺；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-基}環丙烷羧醯胺；

(5*S*)-8-氯-5-(哌啶-1-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼；

(5*S*)-*N*-(丁-2-基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

(5*s*,8*s*)-8-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼]-1'-基)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮；

8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼；

8-氯-5-乙氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼；

(5*R*)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼；

(5*S*)-8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼；

8-氟-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼；

8-氯-*N*-(丙-2-基)-1-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡呼-5-胺；

2-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-

4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}氧)乙醇；

(5*S*)-8-氯-*N,N*-二乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-氯-*N*-甲基-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

{8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；

4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-*D*-纈胺醯胺；

{1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；

{8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺甲酸三級丁酯；

1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-氟-*N*-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-氟-*N,N*-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-

5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8'-氟-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}四氫-2*H*-哌喃-4-羧醯胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-2-甲基丁醯胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-*N*³,*N*³-二甲基-β-丙胺醯胺；

(5*S*)-8-氯-*N*-環戊基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8'-氯-1'-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-酮；

8'-氯-1'-[4-(吡啶-2-基氧)哌啶-1-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-

二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-2,2-二甲基丁醯胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

(5*S*)-8-氯-*N*-乙基-*N*-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

(5*S*)-8-氯-*N*-(2-甲基丙基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

8'-氯-1'-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]氫氯化物；

8-氯-*N,N*-二甲基-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

8'-氯-1'-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

(5*S*)-8-氯-*N*-(2,2-二甲基丙基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

[反式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)環己基](4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

(5*R*)-8-氯-5-(嗎啉-4-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}乙醯胺；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

8-氯-5-甲氧基-1-[1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌啶-4-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8'-氯-1'-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8-氯-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇；

8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇；

(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5-(吡咯啶-1-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-5-甲氧基-1-{1-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-基}-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

(5*R*)-8-氟-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

(5*S*)-8-氟-5-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-

5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-5-甲氧基-1-{1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-基}-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-*N*³,*N*³-二甲基-β-丙胺鹽胺；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}四氫-2*H*-呋喃-4-羧鹽胺；

8-氯-1-[4-(吡啶-2-基氧)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-醇；

8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-5-甲氧基-1-[順式-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-5-甲氧基-1-[1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-5-甲氧基-1-[1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-2-氰基乙鹽胺；

[3-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)吡咯啶-1-基](吡啶-3-基)甲酮；

8'-氯-1'-{1-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]哌啶-4-基}-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

[3-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)吡咯啶-1-基](吡啶-2-基)甲酮；

反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)-*N,N*-二甲基環己胺；

8-氯-5-甲氧基-1-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

N-[反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]-1'-基)環己基]吡啶-2-胺；

N'-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-*N,N*-二甲基乙-1,2-二胺；

乙酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基酯；

2-({(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}胺基)乙醇；

8-氯-5-甲氧基-1-[4-(吡啶-2-基氧)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

(5*S*)-8-氯-*N*-(環丙基甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環

己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-1-甲基哌啶-4-羧醯胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-2,2,2-三氟乙醯胺；

8-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-1-(4-甲氧基-4-甲基環己基)-*N*-(丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8-氯-5-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-5-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-*N*-羥基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5(6*H*)-亞胺；

(5*S*)-8-氯-*N*-甲基-*N*-(丙-2-炔-1-基)-1-[反式-4-(吡啶-

2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-3,3-二氟環丁烷羧醯胺；

8-氯-5-(丙-2-炔-1-基氧)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

4,4-二氟環己烷羧酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基酯；

3,3-二氟環丁烷羧酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基酯；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-4,4-二氟環己烷羧醯胺；

氰基乙酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基酯；

N,N-二甲基甘胺酸 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基酯；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-2,2,2-三氟乙醯胺；

1-[順式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)環己基]吡咯啉-2-酮；

1-[反式-4-(8-氯-5-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-1-基)環己基]吡咯啉-2-酮；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-3,3-二氟環丁烷羧醯胺；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-4,4-二氟環己烷羧醯胺；

8-氯-5-甲氧基-1-[順式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-5-甲氧基-1-[反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

N-{(5*S*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-3-甲基氧雜環丁烷-3-羧醯胺；

N-{(5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-基}-3-甲基氧雜環丁烷-3-羧醯胺；

反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三

唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼]-1'-基)-N-(4-甲氧基苄基)環己胺；

[2-((5*R*)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧)環己基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼 -5-基}胺基)乙基]胺甲酸三級丁酯；

8'-氯-1'-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺 [1,3-二噻茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼]；

反式-4-(8'-氯-4'*H*,6'*H*-螺 [1,3-二噻茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼]-1'-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基環己胺；

8'-氯-1'-[1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺 [1,3-二噻茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼]；

8-氯-5-甲氧基-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼；

8-氯-1-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-*N,N*-二甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼-5-胺；

8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-*N,N*-二甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼-5-胺；

8'-氯-1'-[反式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺 [1,3-二噻茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼]；

8'-氯-1'-[順式-4-甲氧基-4-(三氟甲基)環己基]-4'*H*,6'*H*-螺 [1,3-二噻茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並 吡 呼]；

8'-氯-1'-(反式-4-乙氧基-4-甲基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺
[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-(反式-4-乙氧基-4-丙基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺
[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-[1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺
[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-(順式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺
[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-(反式-4-乙基-4-甲氧基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺
[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-丙基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺
[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-丙基環己基)-4'*H*,6'*H*-螺
[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-*N*-(丙-2-基)-
5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8-氯-1-(反式-4-乙氧基-4-乙基環己基)-*N,N*-二甲基-
5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶-5-胺；

8'-氯-1'-[(3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基]-
4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並
吡啶]；

8-氯-5-甲氧基-1-[(3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啉-3-
基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8-氯-5-甲氧基-1-[(3*R*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-

基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8'-氯-1'-[(3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-[(3*R*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；

8-氯-5-甲氧基-1-[(3*S*)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶；

8'-氯-1'-[(3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-4'*H*,6'*H*-螺[1,3-二噁茂烷-2,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶]；及

8-氯-5-甲氧基-1-[(3*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基]-5,6-二氫-4*H*-[1,2,4]三唑並[4,3-*a*][1]苯並吡啶。

【第33項】

一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如請求項1至32中任一項之通式(I)化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物作為活性物質和醫藥上可接受之賦形劑。

【第34項】

一種組合組成物，其包含治療有效量之如請求項1至32中任一項之通式(I)化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物和一或多種其他活性物質。

【第35項】

如請求項34之組合組成物，其中該一或多種其他活性物質選自精神阻斷劑、精神興奮劑、抗高血壓藥、解痙藥、抗癲癇藥或其他藥劑。

【第36項】

如請求項33至35中任一項之組成物，其係用於治療及/或預防與V1a受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症。

【第37項】

如請求項1之通式(I)化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其係用於治療及/或預防與V1a受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症。

【第38項】

如請求項37之通式(I)化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中該與V1a受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症選自雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病，其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病。

【第39項】

如請求項 38 之通式 (I) 化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物，其中該與 V1a 受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症係選自下列所組成之群組：痛經、性功能障礙、高血壓及/或慢性心臟衰竭、尿崩症、腎衰竭、腎病症候群或肝硬化、自閉症類群障礙、自閉症譜系障礙 (ASD)、X 染色體易裂症、普瑞德威利症候群、蕾特氏症、結節性硬化症、強迫症 (OCD)、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙 (PTSD)、亨丁頓舞蹈症、注意力不足過動症 (ADHD)、癡呆、輕度認知障礙、與精神分裂症有關之認知障礙或阿茲海默症、精神分裂症和相關疾病。

【第40項】

一種如請求項 1 至 32 中任一項之通式 (I) 化合物、彼等之鹽、幾何異構物、立體異構物、鏡像異構物、消旋物、非鏡像異構物、或水合物於製造藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防與 V1a 受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症。

【第41項】

如請求項 40 之用途，其中該與 V1a 受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症選自雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統

疾病，其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病。

【第42項】

如請求項41之用途，其中該與V1a受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症係選自下列所組成之群組：痛經、性功能障礙、高血壓及/或慢性心臟衰竭、尿崩症、腎衰竭、腎病症候群或肝硬化、自閉症類群障礙、自閉症譜系障礙(ASD)、X染色體易裂症、普瑞德威利症候群、蕾特氏症、結節性硬化症、強迫症(OCD)、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙(PTSD)、亨丁頓舞蹈症、注意力不足過動症(ADHD)、癡呆、輕度認知障礙、與精神分裂症有關之認知障礙或阿茲海默症、精神分裂症和相關疾病。

【第43項】

一種化合物，其係選自下列所組成之群組：

(7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯、

(7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯、

(7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯、

(7-溴-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-基)胺

甲酸三級丁酯、

[7-氯-2-(甲基氫硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡啶-4-基]

胺甲酸三級丁酯、

7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3H)-酮、

7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,2'-[1,3]二噁茂烷]-2(3H)-酮、

4-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮、

4-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-硫酮、

7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮、以及

7-氯-4-甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-硫酮。