



(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 I607003 B

(45) 公告日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：102138129

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 22 日

(51) Int. Cl. : C07D239/42 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30) 優先權：2012/10/22 美國

61/716,824

2013/03/12 美國

61/777,114

(71) 申請人：艾伯維德意志公司 (德國) ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG (DE)

德國

艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72) 發明人：霍普特 安卓斯 HAUPT, ANDREAS (DE)；汀吉斯 喬俊 (DE)；安哲 莉莉蓮 UNGER, LILIANE (DE)；威克 卡斯頓 WICKE, KARSTEN (DE)；維 沃特史邱特 羅伯特 VAN WATERSCHOOT, ROBERT (NL)；米特爾斯塔特 史考特 MITTELSTADT, SCOTT (US)；德里巧 卡拉 DRESCHER, KARLA (DE)；瑞羅 安那 RELO, ANA (NL)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

CN 101511805A

審查人員：蔡明秀

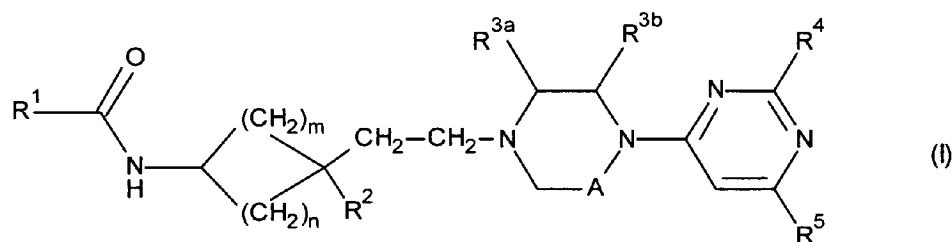
申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 93 頁

(54) 名稱

適用於治療對多巴胺 D₃ 受體調節有反應的病症之醯胺基環烷基化合物ACYLAMINOCYCLOALKYL COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF DOPAMINE D₃ RECEPTOR

(57) 摘要

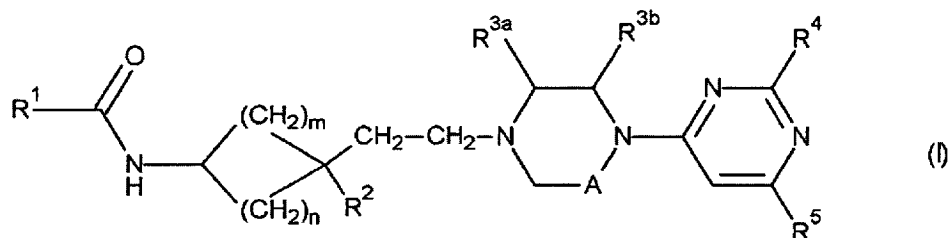
本發明係關於新穎醯胺基環烷基化合物，具體而言係關於如本文所述式 I 化合物及其鹽及 N-氧化物。該等化合物具有有價值之治療性質且具體而言適用於治療對多巴胺 D₃ 受體調節有反應之疾病。



在式 I 中，變量具有以下含義：m 係 1 或 2，n 係 1 或 2，A 係選自由 CH₂、CH₂CH₂、CHFCH₂ 及 CF₂CH₂ 組成之群，R¹ 係氫或 C₁-C₃-烷基，R² 係選自由氫及氟組成之群，R^{3a} 係選自

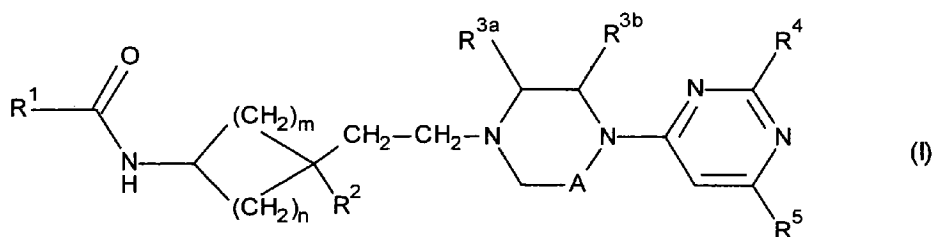
由氫及甲基組成之群， R^{3b} 係選自由氫及甲基組成之群， R^4 係具支鏈 C_4 - C_6 烷基或具支鏈氟化 C_4 - C_6 烷基，且 R^5 係含氧基團，例如 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、氟化 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、氟化羥基- C_1 - C_4 -烷基、氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基、 C_3 - C_5 環烷基、氟化 C_3 - C_5 環烷基、 C_3 - C_5 環烷氧基- C_1 - C_4 -烷基及氟化 C_3 - C_5 環烷氧基- C_1 - C_4 -烷基。

The present invention relates to novel acylaminocycloalkyl compounds, in particular to the compounds of the formula I as described herein and to their salts and N-oxides. The compounds possess valuable therapeutic properties and are suitable, in particular, for treating diseases that respond to modulation of the dopamine D3 receptor.



In formula I, the variables have the following meanings: m is 1 or 2, n is 1 or 2, A is selected from the group consisting of CH_2 , CH_2CH_2 , $CHFCH_2$ and CF_2CH_2 , R^1 is hydrogen or C_1 - C_3 -alkyl, R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, and fluorine, R^{3a} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl, R^{3b} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl, R^4 is branched C_4 - C_6 alkyl or branched fluorinated C_4 - C_6 alkyl, and R^5 is an oxygen containing radical such as C_1 - C_2 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, fluorinated C_1 - C_2 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, fluorinated hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, oxetanyl, fluorinated oxetanyl, oxolanyl, fluorinated oxolanyl, C_3 - C_5 cycloalkyl, fluorinated C_3 - C_5 cycloalkyl, C_3 - C_5 cycloalkoxy- C_1 - C_4 -alkyl and fluorinated C_3 - C_5 cycloalkoxy- C_1 - C_4 -alkyl.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

適用於治療對多巴胺D3受體調節有反應的病症之醯胺基環烷基化合物

ACYLAMINOCYCLOALKYL COMPOUNDS SUITABLE FOR
TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION
OF DOPAMINE D3 RECEPTOR

【技術領域】

本發明係關於新穎醯胺基環烷基化合物，具體而言係關於如本文所述式I化合物。該等化合物具有有價值之治療性質且具體而言適用於治療對多巴胺D3受體調節有反應之疾病。

【先前技術】

神經元尤其藉助G蛋白偶聯受體獲得其資訊。多種物質藉助該等受體發揮其效應。其中之一係多巴胺。確認發現存在關於作為神經遞質之多巴胺及其生理功能。多巴胺能遞質系統之病症引起中樞神經系統疾病，其包括(例如)精神分裂症、雙極性情感障礙、抑鬱症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、與藥物濫用相關之病症。該等疾病及其他疾病係用與多巴胺受體相互作用之藥物治療。

直至1990年，已在藥理上明確定義多巴胺受體之兩個亞型，稱作D1及D2受體。最近，發現第三亞型，即D3受體，其似乎調介抗精神病藥及抗帕金森氏病藥物之一些效應(J.C. Schwartz等人，「The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics」，*Novel Antipsychotic Drugs*, H.Y. Meltzer編輯，Raven Press, New York 1992，第135-144頁；M. Dooley等人，*Drugs and Aging* 1998, 12:495-

514 ; J.N. Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 2001, 90:231-59, 「The Dopamine D3 Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs」)。此後，將多巴胺受體分成兩個家族。一方面，存在由D2、D3及D4受體組成之D2組，且另一方面，由D1及D5受體組成之D1組。

儘管D1及D2受體廣泛分佈，但D3受體似乎以區域選擇性方式表現。因此，該等受體優先在邊緣系統及邊緣葉多巴胺系統之突出區域、尤其伏隔核、以及其他區域(例如杏仁核)中發現。由於此相對區域選擇性表現，故將D3受體視為具有較少副作用之靶標，且假定儘管選擇性D3配體可具有已知抗精神病藥之性質，但其可不具有其多巴胺D2受體介導之神經副作用(P. Sokoloff等人，*Arzneim.Forsch./Drug Res.* 42(1):224 (1992), 「Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor」；P. Sokoloff等人，*Nature*, 347:146 (1990), 「Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D3) as a Target for Neuroleptics」)。

已建議選擇性多巴胺D3受體配體用於治療帕金森氏病、精神分裂症、抑鬱症、意圖紊亂(無動機)(參見J. N. Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 90, 2001, 231-259；B. Levant, *CNS Drugs* 1999, 12, 391)；用於治療認知功能障礙，具體而言與精神分裂症或癡呆相關之認知功能障礙(參見J. Laszy等人, *Psychopharmacology*, 2005, 179, 567-575)；用於治療與物質濫用相關之紊亂，即用於治療藥物成癮或藥物依賴(參見J.N. Joyce, loc. cit.及C. A. Heidbreder, *Brain Research Reviews* 49, 2005, 77-105)；用於治療焦慮症(參見Z. Rogoz等人, *Polish Journal of Pharmacology*, 2003, 55, 449-454)；用於治療疼痛(參見Levant等人, *Neurosci. Lett.* 2001, 303, 9)；用於治療腎功能障礙(參見B. Mühlbauer、E. Küster、G. Luippold、*Acta Physiologica*

Scandinavica, 2000, 168 (1), 219-223)及用於治療進食障礙(參見S.C. Benoit、J. A. McQuade、D. J. Clegg、M. Xu、P.A. Rushing、S.C. Woods、R.J. Seeley、J. Randy, Behavioral Neuroscience, 2003, 117(1), 46-54)。

WO 2006/082456闡述環己基醯胺，其係多巴胺D₃、D₂及5HT_{1A}拮抗劑。WO 2006/082456之化合物之環烷基部分帶有伸烷基-N-六氫吡嗪基，其中另一氮帶有具有稠合飽和碳環基團之苯基。

類似化合物亦自WO 2007/148208已知，其中稠合碳二環基團由未經取代或經取代之芳基或雜芳基替代且其中醯基需要經取代。

類似化合物亦自US2009/143398已知，其中碳二環基團由5,6-二氫-2-胺基-4-嘧啶基替代。

類似化合物亦自WO 2011/161009及WO 2012/004206已知，其中碳二環基團由具有稠合雜環之5,6-二取代之2-吡啶基取代。

具有雜芳族環(其經由連接體結合至帶有1-(4-嘧啶基)-六氫吡嗪基受體之六氫吡嗪基團)之化合物先前闡述於WO 2004/080981、WO2004/108706、WO 2005/118558、WO 2005/118571、WO 2006/015842及WO 2009/056625中。該等化合物對於多巴胺D₃受體具有高親和性，且因此提出適用於治療中樞神經系統疾病。

儘管已知先前技術之一些化合物對於多巴胺D₃受體具有小於10 nM之高親和性，但仍持續需要選擇性結合至多巴胺D₃受體之化合物。具體而言，持續需要具有以下特性中之一者之化合物：

i. 選擇性結合至多巴胺D₃受體，具體而言相對於結合多巴胺D₂受體、腎上腺素能受體(例如 α -1或 α -2受體)或血清素類型受體(例如血清素能5HT₁及5HT₂受體)；

ii. 代謝穩定性，具體而言微粒體穩定性，例如在活體外、在各種物種(例如大鼠或人類)之肝微粒體中在人類細胞(例如肝細胞)中量S

測；

iii. 不抑制或僅低抑制細胞色素P450 (CYP)酶：細胞色素P450 (CYP)係具有酶活性(氧化物酶)之血紅素蛋白之超家族的名稱。其亦對於哺乳動物有機體中之外來物質(例如藥物或異源物)之降解(代謝)尤其重要。人體中之CYP類型及亞類之原則代表物係：CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2D6及CYP 3A4。若CYP 3A4抑制劑(例如葡萄柚汁、西咪替丁(cimetidine)、紅黴素(erythromycin))與由此酶系統降解之醫學物質同時使用且因此競爭酶上之相同結合位點，則其降解可減慢且因此投與醫學物質之效應及副作用可不期望地增強；

iv. 適宜水溶解性(mg/ml)；

v. 適宜藥物動力學(本發明化合物在血漿或組織(例如腦)中濃縮之時間過程)。藥物動力學可由以下參數闡述：半衰期、分佈體積(以 $l \cdot kg^{-1}$ 表示)、血漿清除率(以 $l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ 表示)、AUC (曲線下面積，濃度-時間曲線下面積，以 $ng \cdot h \cdot l^{-1}$ 表示)、口服生物利用度(口服投與後之AUC與靜脈內投與後之AUC之劑量正規化比率)、所謂腦-血漿比率(腦組織中之AUC與血漿中之AUC之比率)；

vi. 未阻斷或僅低阻斷hERG通道：阻斷hERG通道之化合物可引起QT間隔延長且因此導致心律嚴重紊亂(例如所謂「尖端扭轉型室性心動過速(torsade de pointes)」)。化合物阻斷hERG通道之潛能可藉助利用經放射標記之多菲利特(dofetilide)之置換分析來測定，其闡述於文獻(G. J. Diaz等人，Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199)中。此多菲利特分析中之較小IC₅₀意指有效hERG阻斷之較大可能性。另外，hERG通道之阻斷可在經hERG通道轉染之細胞上藉由電生理實驗、藉由所謂全細胞膜片鉗量測(G. J. Diaz等人，Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199)；

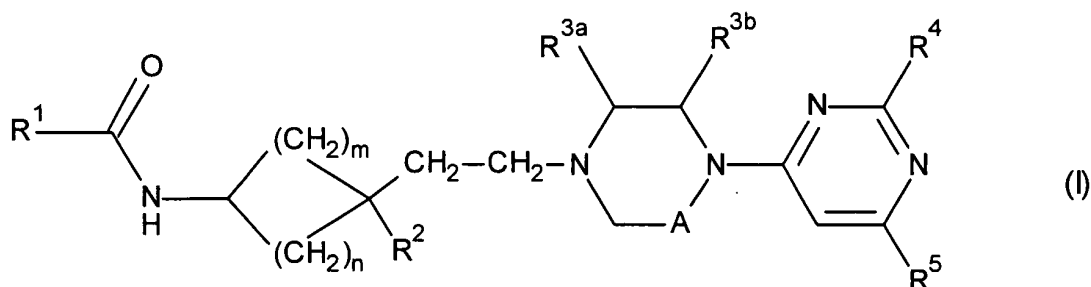
- vii. 高游離部分，即結合至蛋白質之化合物之部分應低；
- viii. 低親脂性。

【發明內容】

因此，本發明係基於提供以低濃度選擇性結合至多巴胺D3受體之化合物的目標。

化合物進一步意欲展示上文提及之性質i.至viii.中之至少一者，具體而言關於多巴胺D3受體對多巴胺D2受體具有高選擇性、增強代謝穩定性(具體而言微粒體穩定性、細胞溶質穩定性或肝細胞穩定性)、對HERG受體低親和性、低抑制細胞色素P450 (CYP)酶、適宜水溶解性及適宜藥物動力學。

此目標及其他目標係藉由下述通式I化合物、其N-氧化物及醫藥上適宜之鹽來達成：



其中

m 係1或2，

n 係1或2，

A 係選自由CH₂、CH₂CH₂、CHFCH₂及CF₂CH₂組成之群，

R¹ 係氫或C₁-C₃-烷基，

R² 係選自由氫及氟組成之群，

R^{3a} 係選自由氫及甲基組成之群，

R^{3b} 係選自由氫及甲基組成之群，

R⁴ 係具支鏈C₄-C₆烷基或具支鏈氟化C₄-C₆烷基，且

R⁵係選自由以下組成之群之含氧基團：C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₄-烷基、氟化C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、氟化羥基-C₁-C₄-烷基、氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基、C₃-C₅環烷基、氟化C₃-C₅環烷基，其中最後兩個提及基團中之環烷基部分帶有1或2個選自羥基、C₁-C₂-烷氧基及氟化C₁-C₂-烷氧基之基團且可另外帶有1或2個選自C₁-C₂-烷基及氟化C₁-C₂-烷基、C₃-C₅環烷氧基-C₁-C₄-烷基及氟化C₃-C₅環烷氧基-C₁-C₄-烷基之基團，其中最後兩個提及基團中之環烷氧基部分可帶有1或2個選自羥基、C₁-C₂-烷氧基、氟化C₁-C₂-烷氧基、C₁-C₂-烷基及氟化C₁-C₂-烷基之基團。

因此，本發明係關於通式I化合物、式I化合物之N-氧化物及醫藥上可接受之鹽、式I化合物之前藥及式I化合物之該等N-氧化物及前藥之醫藥上可接受之鹽。本發明具體而言係關於通式I化合物及其醫藥上可接受之鹽。

因此，本發明係關於通式I化合物、式I化合物之N-氧化物及醫藥上可接受之鹽、式I化合物之前藥及式I化合物之該等N-氧化物及前藥之醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

本發明亦係關於通式I化合物、式I化合物之N-氧化物、醫藥上可接受之鹽、式I化合物之前藥及式I化合物之該等N-氧化物或前藥之醫藥上可接受之鹽，其用於治療對用多巴胺D₃受體配體治療敏感之醫學病症，具體而言來自選自可藉由調節多巴胺D₃受體、具體而言藉由至少部分拮抗多巴胺D₃受體治療之神經及精神病症的病症。

式I化合物、其醫藥上可接受之鹽、其N-氧化物及其前藥及該等N-氧化物或前藥之醫藥上可接受之鹽即使在低濃度下亦選擇性結合至多巴胺D₃受體，且具體而言係D₃受體之至少部分拮抗劑。

另外，其獨特之處在於關於與多巴胺D₃受體之結合相對於與多巴胺D₂受體或腎上腺素能或羥色胺受體(例如α-1、α-2、5HT1及

5HT₂)之結合具有高選擇性。本發明化合物可另外具有上文所提及性質ii.至viii.中之一或多者。

因此，式I化合物、其醫藥上可接受之鹽、其N-氧化物、其前藥及該等N-氧化物及前藥之醫藥上可接受之鹽尤其適用於治療生物、尤其人類生物之病症及病況，其可藉由調節多巴胺D₃受體得以治療或控制。

對多巴胺D₃受體配體或激動劑之影響有反應之疾病包括中樞神經系統之病症及疾病，具體而言情感紊亂、神經質紊亂、應激紊亂及軀體型紊亂及精神病，且尤其帕金森氏病、精神分裂症、重度抑鬱症(抑鬱症)、意圖紊亂、雙極性情感障礙、與物質濫用(亦稱作藥物濫用)相關之病症、進食障礙、認知功能障礙(具體而言與精神分裂症或癡呆有關之認知功能障礙)、焦慮症、具有或無活動過度之注意力不足症及人格違常。另外，D₃介導之疾病可包括腎功能紊亂，即腎功能障礙，具體而言由糖尿病(diabetes) (例如糖尿病(diabetes mellitus))引起之腎功能紊亂，亦稱作糖尿病腎病。亦可藉由投與多巴胺D₃受體配體改善疼痛。

因此，本發明亦係關於式I化合物、其N-氧化物、前藥及其醫藥上可接受之鹽及該等N-氧化物或前藥之醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造藥劑、具體而言適用於治療可藉由調節多巴胺D₃受體治療之病症或病況的藥劑。

本發明進一步係關於藥劑，具體而言適用於治療可藉由調節多巴胺D₃受體且具體而言藉由至少部分拮抗多巴胺D₃受體治療之病症或病況的藥劑。該藥劑包含至少一種如本文所述之式I化合物、或該化合物I之N-氧化物或前藥、或式I化合物之醫藥上可接受之鹽或式I化合物之N-氧化物或前藥之醫藥上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

術語「式I化合物」及「化合物I」用作同義詞。

術語「前藥」意指在活體內代謝成本發明之化合物I之化合物。前藥之典型實例闡述於 C.G. Wermuth (編輯): *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, 1996, 第671-715頁中。該等實例包括(例如)磷酸酯、胺基甲酸酯、胺基酸、酯、醯胺、肽、脲及諸如此類。本發明情形中適宜之前藥可為(例如)彼等帶有OH基團之化合物I之衍生物, 其中OH基團形成酯連接, 即其中OH基團之氫原子由以下基團取代: C₁-C₄-烷基羰基(例如乙醯基、丙醯基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基或第三丁基羰基(新戊醯基))、苯甲醯基或衍生自胺基酸(例如甘胺酸、丙胺酸、絲胺酸、苯基丙胺酸及諸如此類)之醯基(其經由胺基酸之羰基連接至OH基團之氧或氮)。其他適宜前藥係帶有OH基團之化合物I之碳酸烷基羰基氧基烷基酯, 其中OH基團之氫原子由式-C(=O)-O-CHR^p-O-C(=O)-R^q之基團替代, 其中R^p及R^q彼此獨立地係C₁-C₄-烷基。該等碳酸酯闡述於(例如) J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, *J. Medicinal Chem.* 1988, 31(2), 318-322中。隨後可在代謝條件下消除該等基團且產生化合物I。因此, 該等前藥及其醫藥上可接受之鹽亦係本發明之部分。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指陽離子或陰離子鹽化合物, 其中抗衡離子係衍生自包括無機鹼或有機鹼及無機酸或有機酸在內的醫藥上可接受之無毒鹼或酸。

在式I化合物或其前藥或N-氧化物為鹼性時, 鹽可自醫藥上可接受之無毒酸(包括無機及有機酸)來製備。此等酸包括乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、苯

乙醇酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、巴莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及諸如此類。尤佳者係檸檬酸、氫溴酸、氫氯酸、馬來酸、磷酸、硫酸、富馬酸及酒石酸。應理解，如本文所使用，在提及式I化合物時意欲亦包括醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物可呈非對映異構體混合物、或富含兩種非對映異構體中之一者之非對映異構體混合物、或基本上非對映異構體純化合物(非對映異構體過量 $de > 90\%$)之形式。化合物較佳呈基本上非對映異構體純化合物(非對映異構體過量 $de > 90\%$)之形式。此外，本發明之化合物I可呈對映異構體混合物(例如呈外消旋物形式)、富含兩種對映異構體中之一者之對映異構體混合物、或基本上對映異構體純化合物(對映異構體過量 $ee > 90\%$)之形式。較佳採用對映異構體純或非對映異構體純之化合物。

此外，本發明係關於如本文所定義化合物，其中式I中繪示之一或多個原子由穩定同位素替代(例如，氫由氘替代， ^{12}C 由 ^{13}C 替代， ^{14}N 由 ^{15}N 替代， ^{16}O 由 ^{18}O 替代)或由不穩定同位素替代(例如 ^{12}C 由 ^{11}C 替代， ^{16}O 由 ^{15}O 替代， ^{19}F 由 ^{18}F 替代)，較佳由穩定同位素替代，或關於該同位素富集超過自然量。當然，本發明化合物較此天然含有更多各別同位素且因此無論如何存於化合物I中。

呈固體形式之式I化合物及其鹽可以一種以上結晶結構存在(多晶型)，且亦可以水合物或其他溶劑合物形式存在。本發明包括化合物I或其鹽以及任何水合物或其他溶劑合物之任何多晶型。

在本說明上下文中，除非另外指明，術語「烷基」、「氟化烷基」、「烷氧基」、「氟化烷氧基」及自其衍生之基團(例如「羥基烷基」、「烷氧基烷基」、「氟化羥基烷基」及「氟化烷氧基烷基」)代表個別基團之基團。非環狀基團「烷基」、「烷氧基」、「氟化烷氧基」、「羥基烷基」、「烷氧基烷基」、「氟化羥基烷

基」及「氟化烷氧基烷基」之基團分別總是包括無支鏈及具支鏈「烷基」、「烷氧基」、「氟化烷氧基」、「羥基烷基」、「烷氧基烷基」、「氟化羥基烷基」及「氟化烷氧基烷基」。

前綴C_n-C_m-指示烴單元中之碳之各別數目。除非另外指明，氟化取代基通常具有1、2、3、4、5、6或7個氟原子。

含義之實例係：

例如，烷氧基、烷氧基烷基及羥基烷基中之烷基及烷基部分：具有一或多個C原子(例如1、2、3、4、5或6個碳原子)之飽和、直鏈或具支鏈烴基團。C₁-C₃-烷基之實例係甲基、乙基、正丙基及1-甲基乙基。

具支鏈C₄-C₆烷基係具有4、5或6個碳原子之具支鏈烷基。具支鏈C₄-C₆-烷基之實例係1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基 (= 第三丁基)、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基及1-乙基-2-甲基丙基。

例如，氟化烷氧基、氟化烷氧基烷基及氟化羥基烷基中之氟化烷基及烷基部分：具有一或多個C原子(例如1、2、3、4、5或6個碳原子，具體而言1或2個碳原子)之飽和、直鏈或具支鏈烴基團，其中烴基團之至少一個氫原子由氟原子替代，實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,1,2,2-四氟乙基、五氟乙基等。

具支鏈氟化C₄-C₆烷基係如上文所定義具有4、5或6個碳原子之具支鏈烷基，其中具支鏈烷基之至少一個氫原子由氟原子取代，實例包

括 1-(氟甲基)乙基、1-(二氟甲基)乙基、1-(三氟甲基)乙基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙基、七氟-2-丙基、1-(氟甲基)-1-丙基、1-(二氟甲基)-1-丙基、1-(三氟甲基)-1-丙基、2-(氟甲基)-2-丙基、2-(二氟甲基)-2-丙基及2-(三氟甲基)-2-丙基。

C₁-C₂-烷氧基係甲氧基及乙氧基。

C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₂-烷基係甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、1-乙氧基乙基及2-甲氧基乙基。

C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₄-烷基：如上文提及之C₁-C₂-烷氧基C₁-C₂-烷基，亦及(例如) 2-(甲氧基)丙基、2-(乙氧基)丙基、3-(甲氧基)丙基、3-(乙氧基)丙基、2-(甲氧基)丁基、2-(乙氧基)丁基、3-(甲氧基)丁基、3-(乙氧基)丁基、4-(甲氧基)丁基及4-(乙氧基)丁基。

羥基烷基：通常具有1、2、3或4個C原子之烷基，其中一個氫原子由OH基團替代。其實例係羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1-羥基丙基、2-羥基丙基、1-甲基-1-羥基乙基、1-甲基-2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、1-甲基-2-羥基丙基、1,1-二甲基-2-羥基乙基、1-甲基-1-羥基丙基等。

氟化烷氧基係如上文所述烷氧基，其中該等基團之氫原子由氟原子部分或完全替代，即例如氟化C₁-C₂-烷氧基，例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基及五氟乙氧基。

氟化烷氧基烷基係如上文所述烷氧基烷基，其中烷氧基部分及/或烷基部分之氫原子由氟原子部分或完全替代，即例如氟化C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₂-烷基-、例如 氟甲氧基甲基、二氟甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、2-氟乙氧基甲基、2,2-二氟乙氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、1,1,2,2-四氟乙氧基甲基、五氟乙氧基甲基、1-(氟甲氧基)乙基、1-(二氟甲氧基)乙基、1-(三氟甲氧基)乙基、1-(2-氟乙氧基)乙基、1-

(2,2-二氟乙氧基)乙基、1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基、1-(1,1,2,2-四氟乙氧基)乙基、1-(五氟乙氧基)乙基、2-(氟甲氧基)乙基、2-(二氟甲氧基)乙基、2-(三氟甲氧基)乙基、2-(2-氟乙氧基)乙基、2-(2,2-二氟乙氧基)乙基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基、2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)乙基、2-(五氟乙氧基)乙基、甲氧基氟乙基、乙氧基氟甲基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、二氟甲氧基氟乙基、2,2,2-三氟乙氧基氟甲基、二氟甲氧基二氟甲基、2,2,2-三氟乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1-氟乙基、2-乙氧基-1-氟乙基、2-二氟甲氧基-1-氟乙基、2-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟乙基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)-1-氟乙基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、2-乙氧基-1,1-二氟乙基、2-二氟甲氧基-1,1-二氟乙基、2-(2,2-二氟乙氧基)-1,1-二氟乙基及2-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1-二氟乙基。氟化C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₄-烷基之實例係如上文所定義之氟化C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₂-烷基亦及(例如) 3-(氟甲氧基)丙基、3-(二氟甲氧基)丙基、3-(三氟甲氧基)丙基、3-(2-氟乙氧基)丙基、3-(2,2-二氟乙氧基)丙基、3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)丙基、3-(五氟乙氧基)丙基、2-氟-3-甲氧基丙基、2-氟-3-乙氧基丙基、2,2-二氟-3-甲氧基丙基、3-二氟甲氧基-2,2-二氟丙基、2-氟-3-(氟甲氧基)丙基、4-(氟甲氧基)丁基、4-(二氟甲氧基)丁基、4-(三氟甲氧基)丁基、4-(2-氟乙氧基)丁基、4-(2,2-二氟乙氧基)丁基、4-(2,2,2-三氟乙氧基)丁基、4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)丁基、4-(五氟乙氧基)丁基、1-氟-4-甲氧基丁基、2-氟-4-甲氧基丁基、3-氟-4-甲氧基丁基、2-氟-3-乙氧基丙基、2-氟-3-氟甲氧基-2-甲基-丁基、2,2-二氟-3-甲氧基丁基、4-二氟甲氧基-2,2-二氟丁基、2-氟-4-(氟甲氧基)丁基。

C₃-C₅環烷氧基-C₁-C₄-烷基係如上文所定義之C₁-C₄-烷基，其中一個氫原子由環烷氧基(例如環丙基氧基、環丁基氧基或環戊基氧基)替代，實例包括環丙氧基甲基、環丁氧基甲基、1-環丙氧基乙基、2-

環丙氧基乙基、1-環丁氧基乙基、2-環丁氧基乙基 環戊氧基甲基、1-環戊氧基乙基及2-環戊氧基乙基。

氟化C₃-C₅環烷氧基-C₁-C₄-烷基係如上文所定義之C₃-C₅環烷氧基-C₁-C₄-烷基，其中環烷氧基部分及/或烷基部分之氫原子由氟原子部分或完全替代。

氧雜環丁基之實例包括2-氧雜環丁基及3-氧雜環丁基。氟化氧雜環丁基包括(例如) 2-氟-2-氧雜環丁基、3-氟-2-氧雜環丁基、3,3-二氟-2-氧雜環丁基、2-氟氧雜環丁-3-基、3-氟氧雜環丁-3-基及2,2-二氟氧雜環丁-3-基。

氧雜環戊基之實例包括2-氧雜環戊基及3-氧雜環戊基。氟化氧雜環戊基包括(例如) 2-氟-2-氧雜環戊基、3-氟-2-氧雜環戊基、4-氟-2-氧雜環戊基、5-氟-2-氧雜環戊基、2-氟-3-氧雜環戊基、3-氟-3-氧雜環戊基、4-氟-3-氧雜環戊基、5-氟-3-氧雜環戊基、3,3-二氟-2-氧雜環戊基、4,4-二氟-2-氧雜環戊基、5,5-二氟-2-氧雜環戊基、2,2-二氟-3-氧雜環戊基、4,4-二氟-3-氧雜環戊基及5,5-二氟-3-氧雜環戊基。

具體而言，式I中之變量m、n、A、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴及R⁵關於其預期使用具有以下含義：其中該等變量考慮自身及與至少一種其他或所有組合代表式I化合物之特別實施例：

具體而言，R¹係氫或甲基。R¹尤其係甲基。

具體而言，R²係氫。

在實施例之特定組中，式I中之變量m係2。

在實施例之另一特定組中，式I中之變量m係1。

在實施例之特定組中，式I中之變量n係2。

在實施例之特別組中，式I中之兩個變量m及n皆係2。

在實施例之另一特別組中，式I中之兩個變量m及n皆係1。

在實施例之另一特別組中，式I中之變量m係2，而變量n係1。 5

在本發明實施例之特定組中， R^{3a} 及 R^{3b} 二者皆係氫或 R^{3a} 及 R^{3b} 中之一者係甲基，而另一者係氫。

在本發明實施例之特別組中，式I中之 R^{3a} 及 R^{3b} 二者皆係氫。

在本發明實施例之另一特別組中，式I中之 R^{3a} 及 R^{3b} 中之一者係甲基，而另一者係氫。

若 R^{3a} 係甲基，則具有基團 R^{3a} 之碳原子係不對稱中心且因此該碳原子可採取S組態或R組態。因此，本發明係關於基本上純R-對映異構體(對映異構體過量 $ee > 90\%$)，即式I化合物，其中 R^{3a} 係甲基且具有基團 R^{3a} 之碳原子具有R組態，且係關於基本上純S-對映異構體(對映異構體過量 $ee > 90\%$)，即式I化合物，其中 R^{3a} 係甲基且具有基團 R^{3a} 之碳原子具有S組態。本發明亦係關於該R-對映異構體及該S-對映異構體之外消旋混合物以及非外消旋混合物，其關於該R-對映異構體或該S-對映異構體富集。

同樣，若 R^{3b} 係甲基，則具有基團 R^{3b} 之碳原子係不對稱中心且因此該碳原子可採取S組態或R組態。因此，本發明係關於基本上純R-對映異構體(對映異構體過量 $ee > 90\%$)，即式I化合物，其中 R^{3b} 係甲基且具有基團 R^{3b} 之碳原子具有R組態，且係關於基本上純S-對映異構體(對映異構體過量 $ee > 90\%$)，即式I化合物，其中 R^{3b} 係甲基且具有基團 R^{3a} 之碳原子具有S組態。本發明亦係關於該R-對映異構體及該S-對映異構體之外消旋混合物以及非外消旋混合物，其關於該R-對映異構體或該S-對映異構體富集。

在實施例之特定組中，式I中之變量A係 CH_2 。

在實施例之其他特定組中，式I中之變量A係 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 。若A係 CHF_2CH ，則A之 CH_2 基團較佳附接至氮。若A係 CF_2CH_2 ，則A之 CH_2 基團較佳附接至氮。

在實施例之特定組中，式I中之變量 R^4 藉由(例如)第三丁基或2-甲

基-2-丁基中之第三碳原子附接至嘧啶環。具體而言，式I中之變量 R^4 係第三丁基。

實施例之特別組係關於式I化合物，其中

A 係 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 ；

R^1 係氫或甲基；

R^2 係氫；

R^{3a} 及 R^{3b} 係氫，或 R^{3a} 係甲基且 R^{3b} 係氫，或 R^{3a} 係氫且 R^{3b} 係甲基；且

R^4 係第三丁基。

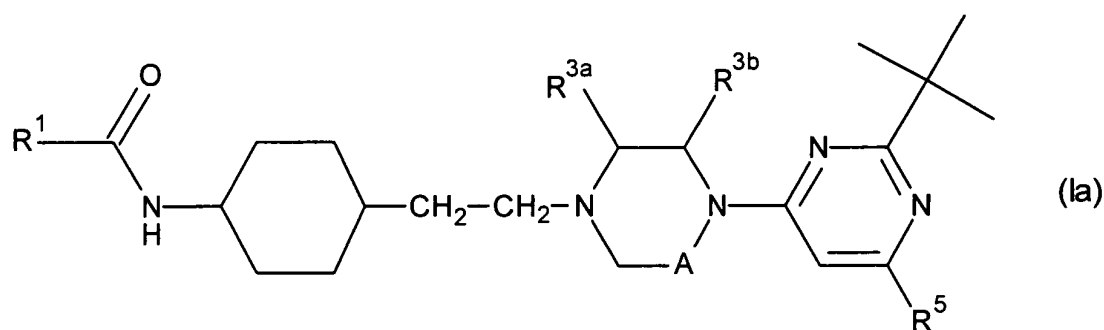
在實施例之特定組中，式I中之變量 R^5 係選自 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷基、氟化 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷基及羥基- C_1 - C_4 -烷基組成之群，尤其選自由 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷基及羥基- C_1 - C_4 -烷基組成之群。在實施例之該等組中，具體而言， R^5 係選自由以下組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、二氟甲氧基甲基、2-(二氟甲氧基)乙基、三氟甲氧基甲基、2-(三氟甲氧基)乙基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基，尤其係選自由以下組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基。

在實施例之其他特定組中，式I中之變量 R^5 係選自由以下組成之群：氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基及 C_3 - C_5 環烷基，其帶有1或2個選自羥基、 C_1 - C_2 -烷氧基及氟化 C_1 - C_2 -烷氧基之基團。在實施例之該等組中，具體而言， R^5 係選自由以下組成之群：2-氧雜環丁基、3-氧雜環丁基、2-氧雜環戊基、3-氧雜環戊基、3-甲氧基環丁基及3-羥基環丁基。

R^5 尤其係 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷基。

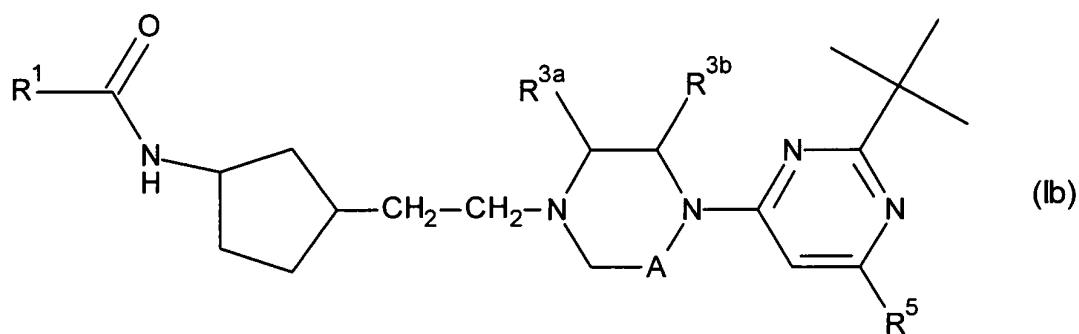
S

本發明之特定組係關於式Ia化合物



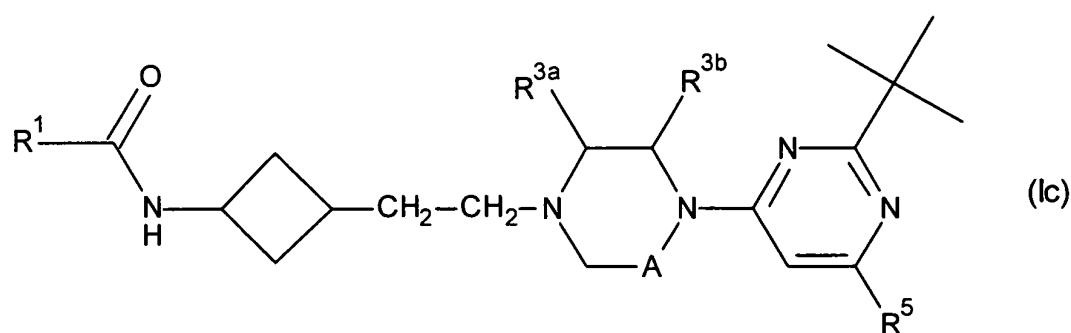
其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 及A係如上文所定義；該等化合物之生理上耐受之鹽及其N-氧化物。

本發明實施例之另一特定組係關於式Ib化合物



其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 及A係如上文所定義；該等化合物之生理上耐受之鹽及其N-氧化物。

本發明實施例之另一特定組係關於式Ic化合物



其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 及A係如上文所定義；該等化合物之生理上耐受之鹽及其N-氧化物。

實施例之特別組係關於式Ia、Ib及Ic化合物，其中

A 係 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 ；

R^1 係氫或甲基；

R^2 係氫；

R^{3a} 及 R^{3b} 係氫，或 R^{3a} 係甲基且 R^{3b} 係氫，或 R^{3a} 係氫且 R^{3b} 係甲基；且

R^5 係如上文所定義。

在實施例之特定組中，式Ia、Ib及Ic中之變量 R^5 係選自C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₂-烷基、氟化C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₂-烷基及羥基-C₁-C₄-烷基組成之群，尤其選自由C₁-C₂-烷氧基-C₁-C₂-烷基及羥基-C₁-C₄-烷基組成之群。在實施例之該等組中，具體而言， R^5 係選自由以下組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、二氟甲氧基甲基、2-(二氟甲氧基)乙基、三氟甲氧基甲基、2-(三氟甲氧基)乙基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基，尤其係選自由以下組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基。

在實施例之其他特定組中，式Ia、Ib及Ic中之變量 R^5 係選自由以下組成之群：氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基及C₃-C₅環烷基，其帶有1或2個選自羥基、C₁-C₂-烷氧基及氟化C₁-C₂-烷氧基之基團。在實施例之該等組中，具體而言， R^5 係選自由以下組成之群：2-氧雜環丁基、3-氧雜環丁基、2-氧雜環戊基、3-氧雜環戊基、3-甲氧基環丁基及3-羥基環丁基。

在式I中及同樣在式Ia、Ib及Ic中，基團 R^1 -C(=O)-NH及基團 R^2 相對於彼此順式或反式定位。因此，本發明係關於基本上純順式-異構體(順式/反式比係至少9：1)且係關於基本上純反式-異構體(順式/反式比係至多1：9)。本發明亦係關於該順式-異構體與該反式異構體之混合物，其中順式/反式比係1:9至9:1。

在實施例之特定組中，基團 $R^1-C(=O)-NH$ 及基團 R^2 主要採取順式組態。在此實施例中，順式/反式比係至少8:1，具體而言至少9:1且尤其至少95:5。

在實施例之另一特定組中，基團 $R^1-C(=O)-NH$ 及基團 R^2 主要採取反式組態。在此實施例中，順式/反式比係至多1:8，具體而言至多1:9且尤其至多5:95。

本發明化合物之實例包括(但不限於)概述於下表1至36中之式Ia、Ib及Ic化合物，其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義。在表A之行 R^{3a} 及 R^{3b} 中，前綴(S)、(R)及(外消旋)指示化合物是否係基本上純R-或S-對映異構體或化合物是否係外消旋。

表1：式Ia化合物，其中A係 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義。

表2：式Ia化合物，其中A係 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義。

表3：式Ia化合物，其中A係 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團附接至氮且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義。

表4：式Ia化合物，其中A係 $CHFCH_2$ ，其中 $CHFCH_2$ 之 CH_2 基團附接至氮且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義。

表5：式Ia化合物，其中A係 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義且其中1,4-環己二基上之取代基主要採取順式組態。

表6：式Ia化合物，其中A係 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義且其中1,4-環己二基上之取代基主要採取順式組態。

表7：式Ia化合物，其中A係 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團附接至氮且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義且其中1,4-環己二基上之取代基主要採取順式組態。

表8：式Ia化合物，其中A係CHFCH₂，其中CHFCH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,4-環己二基上之取代基主要採取順式組態。

表9：式Ia化合物，其中A係CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,4-環己二基上之取代基主要採取順式組態。

表10：式Ia化合物，其中A係CH₂CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,4-環己二基上之取代基主要採取反式組態。

表11：式Ia化合物，其中A係CF₂CH₂，其中CF₂CH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,4-環己二基上之取代基主要採取反式組態。

表12：式Ia化合物，其中A係CHFCH₂，其中CHFCH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,4-環己二基上之取代基主要採取反式組態。

表13：式Ib化合物，其中A係CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義。

表14：式Ib化合物，其中A係CH₂CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義。

表15：式Ib化合物，其中A係CF₂CH₂，其中CF₂CH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義。

表16：式Ib化合物，其中A係CHFCH₂，其中CHFCH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義。

表17：式Ib化合物，其中A係CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採取順式組態。

表18：式Ib化合物，其中A係CH₂CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係

如表A之一行中所定義且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採取順式組態。

表19：式Ib化合物，其中A係 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團附接至氮且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採取順式組態。

表20：式Ib化合物，其中A係 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團附接至氮且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採取順式組態。

表21：式Ib化合物，其中A係 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採取反式組態。

表22：式Ib化合物，其中A係 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採取反式組態。

表23：式Ib化合物，其中A係 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團附接至氮且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採取反式組態。

表24：式Ib化合物，其中A係 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團附接至氮且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採取反式組態。

表25：式Ic化合物，其中A係 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義。

表26：式Ic化合物，其中A係 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義。

表27：式Ic化合物，其中A係 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團附接至氮且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 係如表A之一行中所定義。

表28：式Ic化合物，其中A係CHFCH₂，其中CHFCH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義。

表29：式Ic化合物，其中A係CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採取順式組態。

表30：式Ic化合物，其中A係CH₂CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採取順式組態。

表31：式Ic化合物，其中A係CF₂CH₂，其中CF₂CH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採取順式組態。

表32：式Ic化合物，其中A係CHFCH₂，其中CHFCH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採取順式組態。

表33：式Ic化合物，其中A係CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採取反式組態。

表34：式Ic化合物，其中A係CH₂CH₂且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採取反式組態。

表35：式Ic化合物，其中A係CF₂CH₂，其中CF₂CH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採取反式組態。

表36：式Ic化合物，其中A係CHFCH₂，其中CHFCH₂之CH₂基團附接至氮且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵係如表A之一行中所定義且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採取反式組態。

表A：

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
1.	CH ₃	H	H	甲氧基甲基
2.	CH ₃	H	H	2-甲氧基乙基
3.	CH ₃	H	H	乙氧基甲基
4.	CH ₃	H	H	二氟甲氧基甲基
5.	CH ₃	H	H	2-(二氟甲氧基)乙基
6.	CH ₃	H	H	三氟甲氧基甲基
7.	CH ₃	H	H	2-(三氟甲氧基)乙基
8.	CH ₃	H	H	甲氧基二氟甲基
9.	CH ₃	H	H	乙氧基二氟甲基
10.	CH ₃	H	H	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
11.	CH ₃	H	H	羥基甲基
12.	CH ₃	H	H	2-羥基乙基
13.	CH ₃	H	H	2-羥基丙基
14.	CH ₃	H	H	2-羥基-2-甲基丙基
15.	CH ₃	H	H	氧雜環丁-2-基
16.	CH ₃	H	H	氧雜環丁-3-基
17.	CH ₃	H	H	氧雜環戊-2-基
18.	CH ₃	H	H	氧雜環戊-3-基
19.	CH ₃	H	H	3-甲氧基環丁基
20.	CH ₃	H	H	3-羥基環丁基
21.	H	H	H	甲氧基甲基
22.	H	H	H	2-甲氧基乙基
23.	H	H	H	乙氧基甲基
24.	H	H	H	二氟甲氧基甲基
25.	H	H	H	2-(二氟甲氧基)乙基
26.	H	H	H	三氟甲氧基甲基
27.	H	H	H	2-(三氟甲氧基)乙基
28.	H	H	H	甲氧基二氟甲基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
29.	H	H	H	乙氧基二氟甲基
30.	H	H	H	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
31.	H	H	H	羥基甲基
32.	H	H	H	2-羥基乙基
33.	H	H	H	2-羥基丙基
34.	H	H	H	2-羥基-2-甲基丙基
35.	H	H	H	氧雜環丁-2-基
36.	H	H	H	氧雜環丁-3-基
37.	H	H	H	氧雜環戊-2-基
38.	H	H	H	氧雜環戊-3-基
39.	H	H	H	3-甲氧基環丁基
40.	H	H	H	3-羥基環丁基
41.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基
42.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
43.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	乙氧基甲基
44.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲氧基甲基
45.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	2-(二氟甲氧基)乙基
46.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲氧基甲基
47.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	2-(三氟甲氧基)乙基
48.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基二氟甲基
49.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	乙氧基二氟甲基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
50.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
51.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	羥基甲基
52.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	2-羥基乙基
53.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	2-羥基丙基
54.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	2-羥基-2-甲基丙基
55.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	氧雜環丁-2-基
56.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	氧雜環丁-3-基
57.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	氧雜環戊-2-基
58.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	氧雜環戊-3-基
59.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	3-甲氧基環丁基
60.	CH ₃	H	(外消旋) CH ₃	3-羥基環丁基
61.	H	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基
62.	H	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
63.	H	H	(外消旋) CH ₃	乙氧基甲基
64.	H	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲氧基甲基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
65.	H	H	(外消旋) CH ₃	2-(二氟甲氧基)乙基
66.	H	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲氧基甲基
67.	H	H	(外消旋) CH ₃	2-(三氟甲氧基)乙基
68.	H	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基二氟甲基
69.	H	H	(外消旋) CH ₃	乙氧基二氟甲基
70.	H	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
71.	H	H	(外消旋) CH ₃	羥基甲基
72.	H	H	(外消旋) CH ₃	2-羥基乙基
73.	H	H	(外消旋) CH ₃	2-羥基丙基
74.	H	H	(外消旋) CH ₃	2-羥基-2-甲基丙基
75.	H	H	(外消旋) CH ₃	氧雜環丁-2-基
76.	H	H	(外消旋) CH ₃	氧雜環丁-3-基
77.	H	H	(外消旋) CH ₃	氧雜環戊-2-基
78.	H	H	(外消旋) CH ₃	氧雜環戊-3-基
79.	H	H	(外消旋) CH ₃	3-甲氧基環丁基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
80.	H	H	(外消旋) CH ₃	3-羥基環丁基
81.	CH ₃	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
82.	CH ₃	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
83.	CH ₃	H	(S) CH ₃	乙氧基甲基
84.	CH ₃	H	(S) CH ₃	二氟甲氧基甲基
85.	CH ₃	H	(S) CH ₃	2-(二氟甲氧基)乙基
86.	CH ₃	H	(S) CH ₃	三氟甲氧基甲基
87.	CH ₃	H	(S) CH ₃	2-(三氟甲氧基)乙基
88.	CH ₃	H	(S) CH ₃	甲氧基二氟甲基
89.	CH ₃	H	(S) CH ₃	乙氧基二氟甲基
90.	CH ₃	H	(S) CH ₃	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
91.	CH ₃	H	(S) CH ₃	羥基甲基
92.	CH ₃	H	(S) CH ₃	2-羥基乙基
93.	CH ₃	H	(S) CH ₃	2-羥基丙基
94.	CH ₃	H	(S) CH ₃	2-羥基-2-甲基丙基
95.	CH ₃	H	(S) CH ₃	氧雜環丁-2-基
96.	CH ₃	H	(S) CH ₃	氧雜環丁-3-基
97.	CH ₃	H	(S) CH ₃	氧雜環戊-2-基
98.	CH ₃	H	(S) CH ₃	氧雜環戊-3-基
99.	CH ₃	H	(S) CH ₃	3-甲氧基環丁基
100.	CH ₃	H	(S) CH ₃	3-羥基環丁基
101.	H	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
102.	H	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
103.	H	H	(S) CH ₃	乙氧基甲基
104.	H	H	(S) CH ₃	二氟甲氧基甲基
105.	H	H	(S) CH ₃	2-(二氟甲氧基)乙基
106.	H	H	(S) CH ₃	三氟甲氧基甲基
107.	H	H	(S) CH ₃	2-(三氟甲氧基)乙基
108.	H	H	(S) CH ₃	甲氧基二氟甲基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
109.	H	H	(S) CH ₃	乙氧基二氟甲基
110.	H	H	(S) CH ₃	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
111.	H	H	(S) CH ₃	羥基甲基
112.	H	H	(S) CH ₃	2-羥基乙基
113.	H	H	(S) CH ₃	2-羥基丙基
114.	H	H	(S) CH ₃	2-羥基-2-甲基丙基
115.	H	H	(S) CH ₃	氧雜環丁-2-基
116.	H	H	(S) CH ₃	氧雜環丁-3-基
117.	H	H	(S) CH ₃	氧雜環戊-2-基
118.	H	H	(S) CH ₃	氧雜環戊-3-基
119.	H	H	(S) CH ₃	3-甲氧基環丁基
120.	H	H	(S) CH ₃	3-羥基環丁基
121.	CH ₃	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
122.	CH ₃	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
123.	CH ₃	H	(R) CH ₃	乙氧基甲基
124.	CH ₃	H	(R) CH ₃	二氟甲氧基甲基
125.	CH ₃	H	(R) CH ₃	2-(二氟甲氧基)乙基
126.	CH ₃	H	(R) CH ₃	三氟甲氧基甲基
127.	CH ₃	H	(R) CH ₃	2-(三氟甲氧基)乙基
128.	CH ₃	H	(R) CH ₃	甲氧基二氟甲基
129.	CH ₃	H	(R) CH ₃	乙氧基二氟甲基
130.	CH ₃	H	(R) CH ₃	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
131.	CH ₃	H	(R) CH ₃	羥基甲基
132.	CH ₃	H	(R) CH ₃	2-羥基乙基
133.	CH ₃	H	(R) CH ₃	2-羥基丙基
134.	CH ₃	H	(R) CH ₃	2-羥基-2-甲基丙基
135.	CH ₃	H	(R) CH ₃	氧雜環丁-2-基
136.	CH ₃	H	(R) CH ₃	氧雜環丁-3-基
137.	CH ₃	H	(R) CH ₃	氧雜環戊-2-基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
138.	CH ₃	H	(R) CH ₃	氧雜環戊-3-基
139.	CH ₃	H	(R) CH ₃	3-甲氧基環丁基
140.	CH ₃	H	(R) CH ₃	3-羥基環丁基
141.	H	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
142.	H	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
143.	H	H	(R) CH ₃	乙氧基甲基
144.	H	H	(R) CH ₃	二氟甲氧基甲基
145.	H	H	(R) CH ₃	2-(二氟甲氧基)乙基
146.	H	H	(R) CH ₃	三氟甲氧基甲基
147.	H	H	(R) CH ₃	2-(三氟甲氧基)乙基
148.	H	H	(R) CH ₃	甲氧基二氟甲基
149.	H	H	(R) CH ₃	乙氧基二氟甲基
150.	H	H	(R) CH ₃	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
151.	H	H	(R) CH ₃	羥基甲基
152.	H	H	(R) CH ₃	2-羥基乙基
153.	H	H	(R) CH ₃	2-羥基丙基
154.	H	H	(R) CH ₃	2-羥基-2-甲基丙基
155.	H	H	(R) CH ₃	氧雜環丁-2-基
156.	H	H	(R) CH ₃	氧雜環丁-3-基
157.	H	H	(R) CH ₃	氧雜環戊-2-基
158.	H	H	(R) CH ₃	氧雜環戊-3-基
159.	H	H	(R) CH ₃	3-甲氧基環丁基
160.	H	H	(R) CH ₃	3-羥基環丁基
161.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
162.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
163.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	乙氧基甲基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
164.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲氧基甲基
165.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	2-(二氟甲氧基)乙基
166.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲氧基甲基
167.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	2-(三氟甲氧基)乙基
168.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基二氟甲基
169.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	乙氧基二氟甲基
170.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
171.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	羥基甲基
172.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	2-羥基乙基
173.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	2-羥基丙基
174.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	2-羥基-2-甲基丙基
175.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	氧雜環丁-2-基
176.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	氧雜環丁-3-基
177.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	氧雜環戊-2-基
178.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	氧雜環戊-3-基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
179.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	3-甲氧基環丁基
180.	CH ₃	(外消旋) CH ₃	H	3-羥基環丁基
181.	H	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
182.	H	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
183.	H	(外消旋) CH ₃	H	乙氧基甲基
184.	H	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲氧基甲基
185.	H	(外消旋) CH ₃	H	2-(二氟甲氧基)乙基
186.	H	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲氧基甲基
187.	H	(外消旋) CH ₃	H	2-(三氟甲氧基)乙基
188.	H	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基二氟甲基
189.	H	(外消旋) CH ₃	H	乙氧基二氟甲基
190.	H	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
191.	H	(外消旋) CH ₃	H	羥基甲基
192.	H	(外消旋) CH ₃	H	2-羥基乙基
193.	H	(外消旋) CH ₃	H	2-羥基丙基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
194.	H	(外消旋) CH ₃	H	2-羥基-2-甲基丙基
195.	H	(外消旋) CH ₃	H	氧雜環丁-2-基
196.	H	(外消旋) CH ₃	H	氧雜環丁-3-基
197.	H	(外消旋) CH ₃	H	氧雜環戊-2-基
198.	H	(外消旋) CH ₃	H	氧雜環戊-3-基
199.	H	(外消旋) CH ₃	H	3-甲氧基環丁基
200.	H	(外消旋) CH ₃	H	3-羥基環丁基
201.	CH ₃	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
202.	CH ₃	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
203.	CH ₃	(S) CH ₃	H	乙氧基甲基
204.	CH ₃	(S) CH ₃	H	二氟甲氧基甲基
205.	CH ₃	(S) CH ₃	H	2-(二氟甲氧基)乙基
206.	CH ₃	(S) CH ₃	H	三氟甲氧基甲基
207.	CH ₃	(S) CH ₃	H	2-(三氟甲氧基)乙基
208.	CH ₃	(S) CH ₃	H	甲氧基二氟甲基
209.	CH ₃	(S) CH ₃	H	乙氧基二氟甲基
210.	CH ₃	(S) CH ₃	H	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
211.	CH ₃	(S) CH ₃	H	羥基甲基
212.	CH ₃	(S) CH ₃	H	2-羥基乙基
213.	CH ₃	(S) CH ₃	H	2-羥基丙基
214.	CH ₃	(S) CH ₃	H	2-羥基-2-甲基丙基
215.	CH ₃	(S) CH ₃	H	氧雜環丁-2-基
216.	CH ₃	(S) CH ₃	H	氧雜環丁-3-基

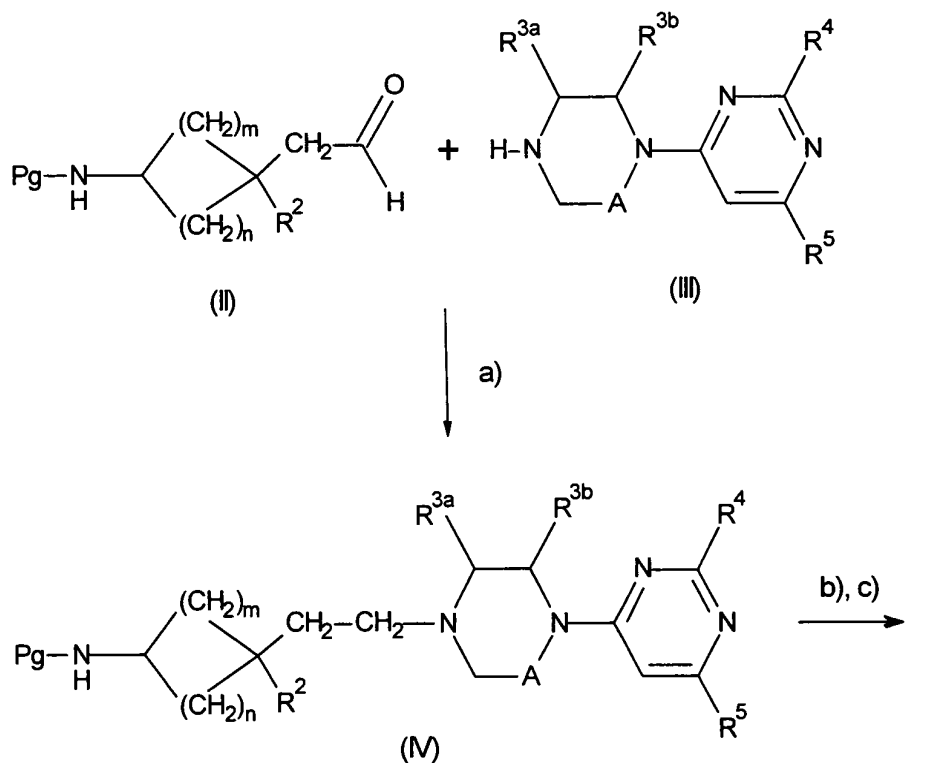
編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
217.	CH ₃	(S) CH ₃	H	氧雜環戊-2-基
218.	CH ₃	(S) CH ₃	H	氧雜環戊-3-基
219.	CH ₃	(S) CH ₃	H	3-甲氧基環丁基
220.	CH ₃	(S) CH ₃	H	3-羥基環丁基
221.	H	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
222.	H	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
223.	H	(S) CH ₃	H	乙氧基甲基
224.	H	(S) CH ₃	H	二氟甲氧基甲基
225.	H	(S) CH ₃	H	2-(二氟甲氧基)乙基
226.	H	(S) CH ₃	H	三氟甲氧基甲基
227.	H	(S) CH ₃	H	2-(三氟甲氧基)乙基
228.	H	(S) CH ₃	H	甲氧基二氟甲基
229.	H	(S) CH ₃	H	乙氧基二氟甲基
230.	H	(S) CH ₃	H	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
231.	H	(S) CH ₃	H	羥基甲基
232.	H	(S) CH ₃	H	2-羥基乙基
233.	H	(S) CH ₃	H	2-羥基丙基
234.	H	(S) CH ₃	H	2-羥基-2-甲基丙基
235.	H	(S) CH ₃	H	氧雜環丁-2-基
236.	H	(S) CH ₃	H	氧雜環丁-3-基
237.	H	(S) CH ₃	H	氧雜環戊-2-基
238.	H	(S) CH ₃	H	氧雜環戊-3-基
239.	H	(S) CH ₃	H	3-甲氧基環丁基
240.	H	(S) CH ₃	H	3-羥基環丁基
241.	CH ₃	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
242.	CH ₃	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
243.	CH ₃	(R) CH ₃	H	乙氧基甲基
244.	CH ₃	(R) CH ₃	H	二氟甲氧基甲基
245.	CH ₃	(R) CH ₃	H	2-(二氟甲氧基)乙基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
246.	CH ₃	(R) CH ₃	H	三氟甲氧基甲基
247.	CH ₃	(R) CH ₃	H	2-(三氟甲氧基)乙基
248.	CH ₃	(R) CH ₃	H	甲氧基二氟甲基
249.	CH ₃	(R) CH ₃	H	乙氧基二氟甲基
250.	CH ₃	(R) CH ₃	H	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
251.	CH ₃	(R) CH ₃	H	羥基甲基
252.	CH ₃	(R) CH ₃	H	2-羥基乙基
253.	CH ₃	(R) CH ₃	H	2-羥基丙基
254.	CH ₃	(R) CH ₃	H	2-羥基-2-甲基丙基
255.	CH ₃	(R) CH ₃	H	氧雜環丁-2-基
256.	CH ₃	(R) CH ₃	H	氧雜環丁-3-基
257.	CH ₃	(R) CH ₃	H	氧雜環戊-2-基
258.	CH ₃	(R) CH ₃	H	氧雜環戊-3-基
259.	CH ₃	(R) CH ₃	H	3-甲氧基環丁基
260.	CH ₃	(R) CH ₃	H	3-羥基環丁基
261.	H	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
262.	H	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
263.	H	(R) CH ₃	H	乙氧基甲基
264.	H	(R) CH ₃	H	二氟甲氧基甲基
265.	H	(R) CH ₃	H	2-(二氟甲氧基)乙基
266.	H	(R) CH ₃	H	三氟甲氧基甲基
267.	H	(R) CH ₃	H	2-(三氟甲氧基)乙基
268.	H	(R) CH ₃	H	甲氧基二氟甲基
269.	H	(R) CH ₃	H	乙氧基二氟甲基
270.	H	(R) CH ₃	H	2-甲氧基-1,1-二氟乙基
271.	H	(R) CH ₃	H	羥基甲基
272.	H	(R) CH ₃	H	2-羥基乙基
273.	H	(R) CH ₃	H	2-羥基丙基
274.	H	(R) CH ₃	H	2-羥基-2-甲基丙基

編號	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
275.	H	(R) CH ₃	H	氧雜環丁-2-基
276.	H	(R) CH ₃	H	氧雜環丁-3-基
277.	H	(R) CH ₃	H	氧雜環戊-2-基
278.	H	(R) CH ₃	H	氧雜環戊-3-基
279.	H	(R) CH ₃	H	3-甲氧基環丁基
280.	H	(R) CH ₃	H	3-羥基環丁基

本發明化合物I可藉由類似於自文獻已知之方法製備。本發明化合物之重要方法係藉由如反應圖1中繪示之2-(N保護之胺基環烷基)-乙醛化合物II與4-六氫吡嗪-1基-嘓啶化合物III反應提供。

反應圖1：



在反應圖1中，n、m、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵及A具有上文提及之含義。Pg係N保護基團，其在輕度條件下解離，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基(boc)、苄氧基羰基(cbz)、2-三甲基矽基乙氧基羰基(Teoc)或9-苄基甲氧基羰基(fmoc)。

在反應圖1之步驟a)中，式(II)之醛與式III化合物在還原胺化條件下反應。通常使用輕度還原劑(例如硼氫化物，例如硼氫化鈉、氰基

硼氫化鈉或三乙氧基硼氫化鈉)。熟習此項技術者自以下熟悉還原胺化需要之反應條件：Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(5)，第795-798頁及12(7)第1269-1273頁。

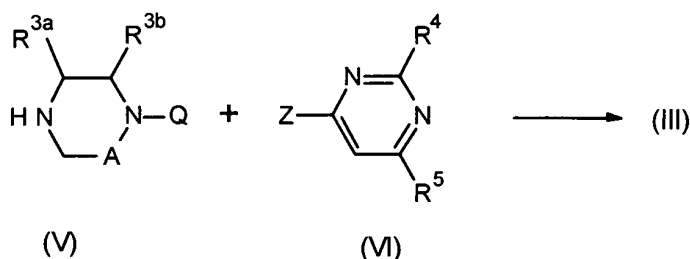
在步驟b)中使由此獲得之式IV化合物去保護且與醯化劑(例如C₂-C₄烷醯鹵(例如乙醯氯、丙醯氯或丁醯氯)、C₁-C₄-鏈烷酸之酐(例如乙酸酐))反應，從而產生式I化合物。

式II化合物已自(例如) WO 2008/125891熟知或可藉由類似於J. Med. Chem. 43, 1878 (2000)中所述之方法製備。

式III化合物已眾所周知或可藉由類似於WO 99/02503、WO 2004/080981、WO2004/108706、WO 2005/118558、WO 2005/118571及WO 2009/056625中所述之方法製備。

式III化合物之特定方法示於以下反應圖2中：

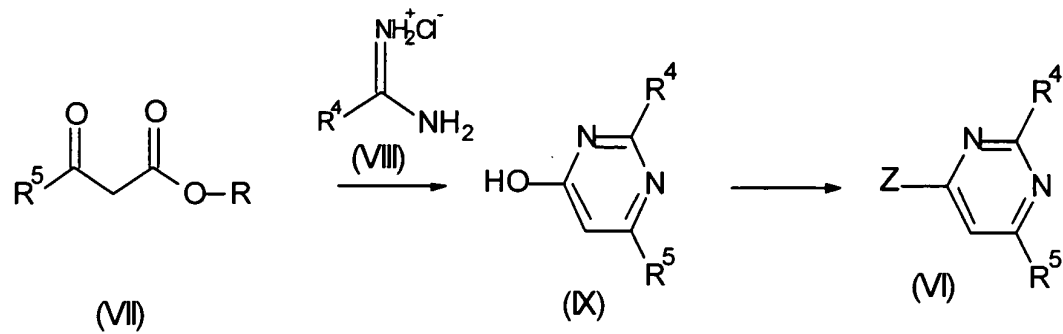
反應圖2：



在第一步驟中，六氫吡嗪化合物V (其中Q係H或N保護基團)與嘧啶化合物VI (其中Z係鹵素)反應，從而產生式III化合物。此方法自申請案之前言部分中所述之先前技術亦及自WO 99/09015及WO 03/002543已知。

嘧啶化合物VI之製備係藉由使脒鎩氯化物(VIII)與適宜β-酮酯VII反應簡單地達成，從而產生式IX之4-羥基嘧啶，藉由使其與鹵化劑(例如亞硫醯氯、磷醯氯、磷醯溴、三氯化磷、三溴化磷或五氯化磷)反應將其轉換成鹵基化合物VI(參見反應圖3)：

反應圖3：



β -酮酯 VII 可根據本申請案中所述之方法自相應醯氯 R^5-COCl 藉由與 meldrum 之酸 (2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁烷) 反應根據如本文及以下中所述方法簡單地合成：B. Trost 等人，*Journal of the American Chemical Society* (2002), 124(35):10396-10415；Paknikar, S. K. 等人，*Journal of the Indian Institute of Science* (2001), 81(2):175-179；及 Brummell, David G. 等人，*Journal of Medicinal Chemistry* (2001), 44(1):78-93。

化合物 I 之 N-氧化物可自式 I 化合物根據習用氧化方法、例如藉由用有機過酸 (例如間氯過苯甲酸 (3-氯過苯甲酸) [*Journal of Medicinal Chemistry* 38(11), 1892-1903 (1995), WO 03/64572]、或無機氧化劑 (例如過氧化氫 [參考 *Journal of Heterocyclic Chemistry* 18 (7), 1305-1308 (1981)] 或過硫酸氫鉀製劑 [參考 *Journal of the American Chemical Society* 123(25), 5962-5973 (2001)]) 處理該等化合物製備。氧化可產生純單 N-氧化物或不同 N-氧化物之混合物，其可藉由習用方法 (例如層析) 分離。

該等反應通常在有機溶劑 (包括非質子有機溶劑，例如經取代醯胺、內醯胺及脲；例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、四甲基脲、環狀酯；例如二噁烷、四氫呋喃、鹵化烴；例如二氯甲烷及其混合物以及其與 C_1-C_6 -烷醇及/或水之混合物) 中實施。

端視所用化合物之反應性而定，上述反應通常在介於 $-10^\circ C$ 至

100°C 範圍內之溫度下實施。

以習用方式(例如藉由與水混合、分離各相及(若適當)藉由層析純化粗產物)處理反應混合物。在一些情形下，中間體及最終產物產生無色或淺褐色形式之黏性油狀物，將其與揮發物分離並在減壓及中等高溫下純化。若獲得固體形式之中間體及最終產物，則亦可藉由重結晶或消解進行純化。

式I化合物、其N-氧化物及其前藥及其醫藥上可接受之鹽由於其以低濃度選擇性結合至多巴胺D3受體、具體而言至少部分拮抗多巴胺D3受體之能力而尤其適用於治療可藉由調節多巴胺D3受體、具體而言藉由至少部分拮抗多巴胺D3受體得以治療之病症或病況。就本發明而言，術語「治療」(「treating」及「treatment」)應理解為包括疾病或病症之病因之治癒性治療、與疾病或病症相關之症狀之治療(即控制疾病或病症或改善與疾病或病症相關之病況或症狀)及預防性治療(即用於降低疾病或病症之風險之治療)。

可藉由多巴胺D3受體配體治療(包括治癒性治療、控制或改善及預防)之神經及精神病症或病況包括CNS病症，具體而言精神分裂症、抑鬱症、意圖紊亂、雙極性情感障礙、認知功能障礙(具體而言與精神分裂症相關之認知功能障礙、與癡呆(阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))相關之認知功能障礙)、帕金森氏病、焦慮症、物質有關病症(尤其與物質戒斷相關之物質使用病症、物質耐受病況)、具有或無活動過度之注意力不足症、進食障礙及人格違常以及疼痛。可藉由調節多巴胺D3受體治療(包括治癒性治療、控制或改善及預防)之病症或病況亦包括腎功能紊亂(即腎功能障礙，具體而言由糖尿病(diabetes) (例如糖尿病(diabetes mellitus))引起之腎功能紊亂，亦稱作糖尿病腎病)的治療。

因此，本發明係關於式I化合物、其N-氧化物及其前藥及其醫藥

上可接受之鹽之用途，其用於治療可藉由調節多巴胺D3受體治療之病症或病況，即本發明係關該等化合物之用途，其用於治癒性治療該疾病或病症、控制該疾病或病症、改善與該疾病或病症相關之症狀及降低該疾病或病症之風險。

本發明亦係關於治療選自可藉由調節多巴胺D3受體治療之神經及精神病症的醫學病症之方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。本發明亦係關於治療腎功能障礙(具體而言由糖尿病(diabetes) (例如糖尿病(diabetes mellitus))引起之腎功能紊亂)之方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。

本發明具體而言係關於：

- 治療、控制、改善哺乳動物之精神分裂症或降低其風險之方法；
- 治療、控制、改善哺乳動物之與精神分裂症相關之認知紊亂或降低其風險之方法；
- 治療、控制、改善哺乳動物之抑鬱症或降低其風險之方法；
- 治療、控制、改善哺乳動物之雙極性情感障礙或降低其風險之方法；
- 治療或改善哺乳動物之與物質濫用病症相關之症狀的方法；
- 治療或改善哺乳動物之與進食障礙相關之症狀的方法；
- 治療、控制、改善哺乳動物之與阿茲海默氏病相關之認知紊亂或降低其風險之方法；
- 治療、控制、改善哺乳動物之焦慮症或降低其風險之方法；
- 治療、控制、改善哺乳動物之帕金森氏病或降低其風險之方

法；

- 治療、控制、改善哺乳動物之與帕金森氏病相關之紊亂或降低其風險之方法；

- 治療、控制、改善哺乳動物之腎功能障礙(具體而言糖尿病腎病)或降低其風險之方法；

- 治療、控制、改善哺乳動物之與腎功能障礙(具體而言糖尿病腎病)相關之紊亂或降低其風險之方法；

- 及治療、改善哺乳動物之疼痛或降低其風險之方法；

該等方法包含向有需要之哺乳動物投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。

本發明方法中治療之個體通常係需要調節多巴胺D3受體之雄性或雌性哺乳動物，較佳人類。術語「有效量」及「治療有效量」意指將使組織、系統、動物或人類產生研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師正尋求之生物或醫學反應之標題化合物的量。應認識到，熟習此項技術者可藉由使用有效量之本發明化合物治療目前受神經及精神病症折磨之患者或藉由預防性治療受該等病症折磨之患者來影響該等病症。如本文中所使用，術語「治療」(「treatment」及「treating」)係指可減緩、中斷、阻止、控制或停止本文所述病症進展之所有過程，但其未必表示所有病症症狀全部消除，以及具體而言易患該疾病或病症之患者之所提及病況之預防性療法。本文所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成份的產品以及任何直接或間接地由指定量之指定成份組合而成的產品。關於醫藥組合物相關之該術語意欲涵蓋包含活性成份與構成載劑之惰性成份之產品，以及任一可直接或間接地由該等成份中任兩者或更多者之組合、錯合或凝聚而產生、或由該等成份中一或多者之解離而產生、或由該等成份中一或多者之其他類型

反應或相互作用而產生的產品。因此，本發明醫藥組合物涵蓋藉由混合本發明化合物與醫藥上可接受之載劑而製成之任一組合物。「醫藥上可接受」意指載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成份相容且對其接受者無害。

術語「投與(administration of)」及或「投與(administering a)」化合物應理解為意指向有治療需要之個體提供本發明化合物或本發明化合物之前藥。

本發明之較佳實施例提供治療精神分裂症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。

在另一較佳實施例中，本發明提供治療與精神分裂症相關之認知紊亂之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。

目前，第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)提供包括精神分裂症及其他精神病之診斷工具。該等病症包括：具有精神症狀作為界定特徵之病症。術語精神病係指妄想、突出幻覺、解構的言語、解構的或緊張性行為。該病症包括：妄想型、解構的、緊張性、未分類及殘餘精神分裂症、精神分裂症病症、情感性精神分裂症、妄想病症、短時精神病、共有型精神病、由一般醫學病況引起之精神病及未另外指定之精神病。熟習此項技術者應認識到，對神經及精神病症及特定精神分裂症存在替代命名、疾病分類學及分類系統，且該等系統隨著醫學科學進展而演變。因此，術語「精神分裂症」意欲包括闡述於其他診斷來源中之類似病症。

在另一較佳實施例中，本發明提供治療物質有關病症之方法，

其包含向有需要之患者投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。

在另一較佳實施例中，本發明提供治療焦慮症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。目前，第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)提供包括焦慮症及有關病症之診斷工具。該等病症包括：具有或無市集畏懼症之恐慌症、具有恐慌症病史之市集畏懼症、特定對象恐懼症、社交恐懼症、強迫症、創傷後應激障礙、急性應激障礙、廣泛性焦慮症、由於一般醫學病況引起之焦慮症、物質誘導之焦慮症及未另外指定之焦慮症。本文所用術語「焦慮症」包括如DSM-IV中所述之彼等焦慮症及有關病症之治療。熟習此項技術者應認識到，對神經及精神病症及特定焦慮症存在替代命名、疾病分類學及分類系統，且該等系統隨著醫學科學進展而演變。因此，術語「焦慮症」意欲包括闡述於其他診斷來源中之類似病症。

在另一較佳實施例中，本發明提供治療抑鬱症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。目前，第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)提供包括抑鬱症及有關病症之診斷工具。抑鬱症包括(例如)單一陣發性或復發性重度抑鬱症、及情感惡劣病症、抑鬱性神經症及神經質抑鬱症；憂鬱性抑鬱症，包括厭食症、體重減輕、失眠症及早醒及精神性運動遲緩；非典型抑鬱症(或反應性抑鬱症)，包括開胃、睡眠過度、精神運動性激動或感應、焦慮症及恐懼症；季節性情感障礙；或雙極性情感障礙或s

躁狂性抑鬱症，例如I型雙極性情感障礙、II型雙極性情感障礙及循環性情感病症。本文所用術語「抑鬱症」包括如DSM-IV中所述之彼等抑鬱症及有關病症之治療。

在另一較佳實施例中，本發明提供治療物質有關病症(尤其物質依賴、物質濫用、物質耐受及物質戒斷)之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。目前，第四版Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)提供包括與藥物濫用(包括酒精)、醫藥之副作用及毒性暴露有關之病症的診斷工具。物質包括酒精、安非他命(amphetamine)及類似作用擬交感神經藥、咖啡因、大麻、古柯鹼、迷幻劑、吸入劑、尼古丁(nicotine)、類鴉片藥、苯環己哌啶(PCP)或類似作用芳基環己基胺、及鎮靜藥、催眠藥或抗焦慮藥。亦包括多物質依賴性及其他未知物質有關病症。熟習此項技術者應認識到，對神經及精神病症及特定物質有關病症存在替代命名、疾病分類學及分類系統，且該等系統隨著醫學科學進展而演變。因此，術語「物質有關病症」意欲包括闡述於其他診斷來源中之類似病症。

在另一較佳實施例中，本發明提供治療帕金森氏病及與帕金森氏病相關之症狀及紊亂之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。

在另一較佳實施例中，本發明提供治療腎功能障礙(具體而言糖尿病腎病)之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥及其醫藥上可接受之鹽之群之化合物。

在需要調節多巴胺D3受體之病況之治療、預防、控制、改善或

降低其風險中，適當劑量通常為約0.01至500 mg/kg患者體重/天，其可以單一或多個劑量投與。較佳地，劑量可為約0.1至約250 mg/kg /天；更佳地約0.5至約100 mg/kg /天。適宜劑量可為約0.01至250 mg/kg /天、約0.05至100 mg/kg /天或約0.1至50 mg/kg /天。在此範圍內，劑量可為0.05至0.5、0.5至5或5至50 mg/kg /天。對於口服投與而言，組合物較佳以含有1.0至1000毫克活性成份(具體而言1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及1000.0毫克活性成份)之錠劑形式提供以根據症狀調節欲治療患者之劑量。化合物可以1至4次/天、較佳一次或兩次/天之方案投與。在治療、預防、控制、改善神經及精神病症或本發明化合物適用之其他疾病或降低其風險時，在以約0.1毫克至約100毫克/公斤動物體重之日劑量、較佳以單一日劑量形式或以一天2至6次之分開劑量或以持續釋放形式投與本發明化合物時，獲得通常滿意之結果。對於大多數大型哺乳動物，總日劑量係約1.0毫克至約1000毫克、較佳約1毫克至約500毫克，在70 kg成人人類之情形下，總日劑量通常為約3毫克至約350毫克。可調節此劑量方案以提供最佳治療反應。然而，應瞭解，對於任一特定患者，特定劑量及給藥頻率可能會不同且應端視各種因素而定，包括所用特定化合物之活性、彼化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、整體健康狀況、性別、飲食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合、具體病況之嚴重程度及接受療法之主體。

本發明化合物可藉由習用投與途徑(包括非經腸(例如，肌內、腹膜內、靜脈內、ICV、經腦池內注射或輸注、皮下注射或植入體)、經口、藉由吸入噴霧、經鼻、陰道、直腸、舌下或局部投與途徑)投與。

本發明化合物另外可與其他試劑組合用於預防、治療、控制、s

改善上文所提及疾病、病症及病況或降低其風險的方法中。

本發明化合物可與一或多種其他藥物組合用於治療、預防、控制、改善或減輕可利用式I化合物或其他藥物之疾病或病況或降低其風險，其中該等藥物組合在一起較任何單獨藥物更安全或更有效。該(該等)其他藥物可以其常用途徑及量、與式I化合物同時或依序投與。在式I化合物與一或多種其他藥物同時使用時，呈含有該等其他藥物及式I化合物之單位劑量之醫藥組合物較佳。然而，組合療法亦可包括式I化合物及一或多種其他藥物根據不同重疊計劃表投與之療法。本發明亦涵蓋，在與一或多種其他活性成份組合使用時，本發明化合物及其他活性成份可以較每一者單獨使用時更少之劑量使用。因此，本發明醫藥組合物包括彼等除式I化合物、其N-氧化物、前藥或鹽外亦含有一或多種其他活性者。上述組合不僅包括本發明化合物與一種其他活性化合物之組合，且亦包括其與兩種或更多種其他活性化合物之組合。

同樣，本發明化合物可與用於治療、預防、控制、改善本發明化合物有用之疾病或病況或降低其風險之其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由其常用途徑及量與本發明化合物同時或依序投與。在本發明化合物與一或多種其他藥物同時使用時，含有該等其他藥物以及本發明化合物之醫藥組合物較佳。因此，本發明之醫藥組合物包括彼等除本發明化合物外亦含有一或多種其他活性成份之組合物。

可改變本發明化合物與另一活性成份之重量比且應端視每一成份之有效劑量而定。通常，將使用每一成份之有效劑量。因此，舉例而言，在本發明化合物與另一藥劑組合時，本發明化合物與另一藥劑之重量比通常在約1000:1至約1:1000、較佳約200:1至約1:200範圍內。本發明化合物與其他活性成份之組合通常亦在上文所提及範圍內，但在每一情形下，應使用每一活性成份之有效劑量。在該等組合

中，本發明化合物與其他活性劑可單獨投與或結合投與。此外，一個要素可在其他藥劑投與之前、同時或之後投與。

本發明亦係關於包含至少一種本發明化合物及(若適當)一或多種適宜賦形劑之醫藥組合物(即藥劑)。

該等賦形劑/藥物載劑係根據醫藥形式及期望投與模式選擇。

本發明化合物可用於製造用以非經腸(例如，肌內、腹膜內、靜脈內、ICV、經腦池內注射或輸注、皮下注射或植入體)、經口、舌下、氣管內、鼻內、局部、經皮、陰道或直腸投與之醫藥組合物且與習用醫藥載劑混合以單位劑型投與動物或人類用於預防或治療上述損害或疾病。

在醫藥組合物中，至少一種本發明化合物可單獨或與其他活性化合物一起調配於含有通常無毒及/或醫藥上可接受之習用賦形劑的適宜劑量單元調配物中。載劑或賦形劑可為固體、半固體或液體材料，其用作活性化合物之媒劑、載劑或介質。適宜賦形劑列舉於專業醫學專論中。另外，調配物可包含醫藥上可接受之載劑或慣用輔助物質，例如，助流劑；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑；螯合劑；膜衣輔助劑；乳液穩定劑；成膜劑；膠凝劑；遮味劑；味道校正劑；樹脂；水膠體；溶劑；增溶劑；中和劑；擴散加速劑；顏料；四級銨化合物；加脂劑及增脂劑(overfatting agent)；用於軟膏、乳膏或油之原材料；聚矽氧衍生物；展開助劑；穩定劑；滅菌劑；栓劑基質；錠劑助劑，例如，黏合劑、填充劑、助流劑、崩解劑或包膜劑；推進劑；乾燥劑；遮光劑；增稠劑；蠟；增塑劑及白礦物油。就此而言，調配物係基於專業知識，如(例如) Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 第4版，Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996中所述。

適宜單位劑型包括經口投與形式(例如錠劑、明膠膠囊、粉劑、顆粒及經口攝入之溶液或懸浮液);舌下、經頰、氣管內或鼻內投與形式;氣溶膠;植入體;皮下、肌內或靜脈內投與形式及直腸投與形式。

本發明化合物可用於乳膏、軟膏或洗劑中用於局部投與。

若製備成錠劑形式之固體組合物,則將主要成份與醫藥載劑(例如明膠、澱粉、乳糖、硬脂酸鎂、滑石粉、二氧化矽或諸如此類)混合。

錠劑可塗覆有蔗糖、纖維素衍生物或另一適宜物質或以其他方式經處理以展示延長或延遲活性且連續釋放預定量之活性基本成份。

藉由混合活性成份與延長劑並將所得混合物稀釋至軟或硬明膠膠囊中獲得呈明膠膠囊形式之製劑。

呈醣漿或酏劑形式或用於以滴劑形式投與之製劑可包含活性成份以及較佳無卡路里之甜味劑、作為抗菌劑之對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、矯味劑及適宜著色劑。

水可分散粉劑或顆粒可包含活性成份與分散劑、潤濕劑或懸浮劑(例如聚乙烯吡咯啉酮)及甜味劑或味道改良劑之混合物。

直腸投與係藉由使用利用在直腸溫度下熔融之黏合劑(例如可可油或聚乙二醇)製備之栓劑來達成。非經腸投與係藉由使用包含藥理上適宜之分散劑及/或潤濕劑(例如丙二醇或聚乙二醇)之水性懸浮液、等滲鹽溶液或無菌之可注射溶液來達成。

活性基本成份若適宜與一或多種載劑或添加劑一起使用,則亦可將其調配為微膠囊或脂質體/中心體。

除通式I化合物、其前藥、其N-氧化物、其互變異構體、其水合物或其醫藥上適宜之鹽外,本發明組合物可包含其他活性基本成份,其可有益於治療上文所指示損害或疾病。

因此，本發明進一步係關於醫藥組合物，其中複數種活性基本成份一起存在，其中其至少一者係本發明化合物。

在產生醫藥組合物時，本發明化合物視情況與一或多種載劑混合或經其稀釋。

以下實例意欲進一步闡釋本發明。

若無另外說明，則經由在 d_6 -二甲亞砜、氘代甲醇或氘代氯仿中在400 MHz、500 MHz或600 MHz NMR儀器(Bruker AVANCE)上之 ^1H NMR或藉由通常經由HPLC-MS在快速梯度中在C18材料(電噴射離子化(ESI)模式)上記錄之質譜或熔點表徵化合物。

核磁共振光譜性質(NMR)係指以百萬份數(ppm)表示之化學位移(δ)。 ^1H NMR譜中之位移之相對面積對應於分子中之特定功能類型之氫原子之數目。關於多重性之位移之性質指示為單峰(s)、寬單峰(s. br.)、雙峰(d)、寬雙峰(d br.)、三峰(t)、寬三峰(t br.)、四重峰(q)、五重峰(quint.)及多重峰(m)。

縮寫：

AcOH	乙酸
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
hr	小時
MeOH	甲醇
MeOD	氘代甲醇
PE	石油醚
pre-TLC	製備型薄層層析
RT	保留時間

THF 四氫呋喃

中間體

I. 嘧啶基-六氫吡嗪構造塊

I.1 2-第三丁基-4-(2-甲氧基-乙基)-6-六氫吡嗪-1-基-嘧啶

I.1.1 5-甲氧基-3-側氧基-戊酸甲基酯

於0°C至10°C下向3-甲氧基丙醯氯(51.7 g, 359 mmol)及吡啶(87 mL, 1077 mmol)存於DCM (400 mL)中之溶液中逐滴添加雙甲酮(44 g, 359 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，添加1 N HCl (400 mL)，用DCM (500 mL × 3)萃取。將有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將油性殘餘物溶解於MeOH (400 mL)中並回流2 hr。將反應混合物濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱(PE : EA = 15 : 1)純化殘餘物，從而產生白色油狀標題化合物(27 g, 47.0 %產率)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 3.72 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.78-2.75 (m, 2H)。

I.1.2 2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-醇

將5-甲氧基-3-側氧基-戊酸甲基酯(27 g, 169 mmol)及第三丁基脒鎘鹽酸鹽(18.57 g, 185 mmol)溶解於MeOH (200 mL)中；於10°C下向溶液中逐份添加甲醇鈉(27.3 g, 506 mmol)。隨後將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮至一半體積，過濾，將濾液用1 N HCl酸化至pH = 5，藉由過濾收集沈澱，將其在高真空下乾燥，從而產生白色油狀標題化合物(20 g, 56%產率)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 11.91 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.79-2.75 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

I.1.3 2-第三丁基-4-氫-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶

向2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-醇(20 g, 95 mmol)存於甲苯(200 mL)及DMF (2 mL)中之溶液中逐滴添加冰浴中之POCl₃ (36.5

g, 238 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 hr。將反應混合物傾倒至水中，用DCM (400 mL × 3)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而產生黃色油狀標題化合物(20 g, 92%產率)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.02 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.96-2.93 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

I.1.4 2-第三丁基-4-(2-甲氧基-乙基)-6-六氫吡嗪-1-基-嘧啶

將六氫吡嗪(45.2 g, 525 mmol)存於乙醇(300 mL)中之溶液加熱至回流溫度。向上述溶液中逐滴添加2-第三丁基-4-氯-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶(20 g, 87 mmol)存於乙醇(50 mL)中之溶液。將溶液回流3 hr，冷卻至室溫。隨後添加水並用EA (400 mL × 3)萃取有機層。向有機層中添加5%檸檬酸(1 L)，分離並收集水層並用2 N NaOH調節至鹼性pH > 8。將鹼性水層用EA (400 mL × 3)萃取，並將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，從而產生黃色油狀標題化合物(20 g, 82%產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.17 (s, 1H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.93-2.90 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。

LC-MS (ESI): m/z 279 (M+H)⁺。

II. 醛構造塊

II.1 [3-(2-側氧基-乙基)-環丁基]-胺基甲酸第三丁基酯

II.1.1 (3-第三丁氧基羰基胺基-亞環丁基)-乙酸甲基酯

向(3-側氧基-環丁基)-胺基甲酸第三丁基酯(5.6 g, 30.2 mmol)存於無水甲苯(100 mL)中之溶液中添加(三苯基-亞磷基)乙酸甲酯(10.7 g, 45.4 mmol)並在N₂下加熱回流過夜。在冷卻至室溫後，將混合物傾倒至水中並用EA萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮，從而產生殘餘物，藉由矽膠上管柱層析(用PE:EA = 20:1洗脫)對其進行純

化，從而產生白色固體狀標題化合物(7 g，產率96%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.71 (s, 1H), 4.86 (br, 1H), 4.25 (br, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (br, 1H), 3.23-3.18 (br, 1H), 2.97-2.92 (br, 1H), 2.79-2.73 (br, 1H), 1.46 (s, 9H)。

II.1.2 (3-第三丁氧基羰基胺基-環丁基)-乙酸甲基酯

於室溫下在 H_2 氣球下向(3-第三丁氧基羰基胺基-亞環丁基)-乙酸甲基酯(7 g, 29 mmol)存於甲醇(100 mL)中之溶液中添加Pd/C (5 g)並攪拌過夜。在TLC顯示反應完成後，經矽藻土過濾混合物。在減壓下濃縮濾液，從而產生白色固體狀標題化合物(7 g，產率99%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

II.1.3 3-(2-羥基-乙基)-環丁基]-胺基甲酸第三丁基酯

於 0°C 下向(3-第三丁氧基羰基胺基-環丁基)-乙酸甲基酯(7 g, 28.8 mmol)存於無水THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加 LiAlH_4 (2.18 g, 57.5 mmol)並將混合物於 0°C 下攪拌2 hr。將混合物用水(2 mL)、NaOH溶液(0.5 N, 2 mL)及水(2 mL)驟冷，過濾並用EA萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，從而產生白色固體狀標題化合物(5.7 g，產率92%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

II.1.4 [3-(2-側氧基-乙基)-環丁基]-胺基甲酸第三丁基酯

向3-(2-羥基-乙基)-環丁基]-胺基甲酸第三丁基酯(5.2 g, 24.1 mmol)存於無水DCM (100 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (20.5 g, 48.3 mmol)並於室溫下攪拌5 hr。將混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液驟冷，用DCM萃取。在減壓下濃縮有機相，從而產生殘餘物，藉由矽膠上管柱層析(用PE:EA = 5:1洗脫)對其進行純化，從而產生油性液體狀標題化合物(2.7 g，產率52%)。

實例1：

反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘓啶-4-基]-六氫

吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物1)

1.1 反式-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-胺基甲酸第三丁基酯

將2-第三丁基-4-(2-甲氧基-乙基)-6-六氫吡嗪-1-基-嘧啶(500 mg, 1.796 mmol)、反式-[4-(2-側氧基-乙基)-環己基]-胺基甲酸第三丁基酯(433 mg, 1.796 mmol)及AcOH (108 mg, 1.796 mmol)存於DCE (30 ml)中之混合物於室溫下攪拌10 min。添加三乙氧基硼氫化鈉(571 mg, 2.69 mmol)。4 h後，添加水。用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，從而產生黃色標題化合物(900 mg, 1.680 mmol, 94%產率)，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS: m/z = 504 (M+H)。

1.2 反式-4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基胺

將反式-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-胺基甲酸第三丁基酯(900 mg, 1.680 mmol)溶解於4 M HCl/MeOH (25 ml)中。將所得溶液於約25°C下攪拌約16 h。在減壓下移除溶劑以提供無色固體狀標題化合物(690 mg, 1.539 mmol, 92%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS: m/z = 404.0 (M+H)。

1.3 反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺

將乙醯氫(181 mg, 2.308 mmol)、反式-4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基胺(690 mg, 1.539 mmol)及三乙胺(778 mg, 7.69 mmol)存於DCM (15 ml)中之混合物於室溫下攪拌約3 h。將溶液濃縮至乾燥。將殘餘物淨轉移至50 × 5

250 mm矽膠管柱上並用5% MeOH/CH₂Cl₂洗脫。收集各部分並在減壓下移除溶劑以提供白色粉末狀標題化合物(468 mg, 1.040 mmol, 67.6%產率)。

LC-MS: $m/z = 446.3$ (M+H)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.19 (s, 1H), 5.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.77-6.63 (m, 7H), 3.34 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 6H), 1.98-1.95 (m, 5H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.32 (s, 1H), 1.24-1.06 (m, 5H)。

實例2：

反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物2)

標題化合物係遵循上文所示相同方式但使用市售甲基-4-甲氧基-乙醯乙酸酯代替5-甲氧基-3-側氧基-戊酸甲基酯製得。

LC-MS: $m/z = 432.1$ (M+H)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.44 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.68 (m, 寬, 5H), 3.48 (s, 3H), 2.48 (m, 寬, 4H), 2.37 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.24 (m, 1H), 1.03-1.14 (m, 4H)。

實例3：

順式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物3)

標題化合物係遵循上文所示相同方式但使用市售順式-[4-(2-側氧基-乙基)-環己基]-胺基甲酸第三丁基酯製得。

LC-MS: $m/z = 446.3$ (M+H)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.12 (s, 1H), 5.53 (s, 寬, 1H), 3.93 (s, 寬, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.57 (寬, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.42

(m, 4H), 2.30 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.54 (m, 6H), 1.40 (m, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.16 (m, 2H)。

實例4：

順式-N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-乙醯胺三氟乙酸酯(化合物4a)及反式-N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-乙醯胺三氟乙酸酯(化合物4b)

N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-乙醯胺三氟乙酸酯係遵循上文所示相同方式製得，其中在最終步驟中，使游離胺與乙酸酐偶合。經由對掌性HPLC分離非對映異構體混合物，從而產生順式-N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-乙醯胺三氟乙酸酯(化合物4a)及反式-N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-乙醯胺三氟乙酸酯(化合物4b)。

化合物4a：順式-N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-乙醯胺三氟乙酸酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 6.72 (s, 1H), 5.24-5.20 (br, 1H), 4.28-4.25 (br, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 5H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 4H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.29 (s, 9H)。

LC-MS (ESI): m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT: 2.840 min。

化合物4b：反式-N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-乙醯胺三氟乙酸酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 6.72 (s, 1H), 5.25-5.21 (br, 1H), 4.29-4.25 (br, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 5H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 4H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.29 (s, 9H)。

4.26 (br, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.70-3.54 (m, 5H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.07-3.03 (m, 4H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 4H), 1.89-1.84 (m, 5H), 1.29 (s, 9H)。

LC-MS (ESI): m/z 418.3 (M+H)⁺, RT: 2.842 min

實例5：

反式-N-[4-(2-{(2R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物5)

標題化合物係遵循上文所示相同方式但使用市售對掌性1-N-BOC-2-甲基六氫吡嗪作為胺構造塊製得。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 6.41 (s, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.70 (d, J = 8, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 7H), 1.43-1.41 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.22-1.07 (m, 8H)。

實例6：

反式-N-[4-(2-{(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物6)

標題化合物係遵循上文所示相同方式製得。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 6.34 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.21-4.18 (d, J = 12, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.71-3.70 (d, J = 4, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.93-2.85 (m, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.16-2.14 (d, J = 8, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.84-1.81 (d, J = 12, 7H), 1.45-1.44 (d, J = 4, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.25-1.08 (m, 8H)。

實例7：

順式-N-[4-(2-{(2S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物7)

標題化合物係遵循上文所示相同方式製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.4 (s, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 5H), 3.23-3.30 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.60 (m, 11H), 1.31 (s, 9H), 1.14-1.12 (m, 3H)。

實例8：

反式-N-[4-(2-{(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物8)

標題化合物係遵循上文所示相同方式製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.4 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.2 (s, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.32-3.31 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 6H), 3.30 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.82-2.80 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.81-1.80 (s, 7H), 1.45-1.43 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.25-1.11 (m, 7H)。

實例9：

反式-N-[4-(2-{(2S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物9)

標題化合物係遵循上文所示相同方式製得。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 6.40 (s, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 3H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 3H), 1.89-1.88 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.43-1.41 (s, 5H), 1.41-1.40 (m, 3H), 1.32-1.31 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.26-0.10 (m, 8H)。

LC-MS (ESI): m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT: 1.972 min

實例10：

順式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物10a)及反式-N-[4-(2-{4-5

[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物10b)

10.1 2-第三丁基-4-(2-羥基-乙基)-6-六氫吡嗪-1-基-嘧啶

於0°C下向2-第三丁基-4-(2-甲氧基-乙基)-6-六氫吡嗪-1-基-嘧啶(2.78 g, 9.99 mmol)存於DCM (150 mL)中之溶液中添加 BBr_3 (3.75 g, 14.98 mmol)。隨後將混合物於室溫下攪拌過夜。用飽和 NaHCO_3 水溶液驟冷混合物。分離出有機相並經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。粗製標題化合物未經任何進一步純化即用於下一步驟。

10.2 4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯

於0°C下向2-第三丁基-4-(2-羥基-乙基)-6-六氫吡嗪-1-基-嘧啶(5.1 g, 19.29 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(7.48 g, 57.9 mmol)存於THF (150 mL)中之溶液中逐滴添加氯甲酸苄基酯(CbzCl , 3.29 g, 19.29 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物用EA稀釋，用水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，從而得到油狀粗製標題化合物，藉由管柱層析對其進行純化，從而得到黃色油狀產物(2.3 g，產率29%)。

LC-MS(ESI+): m/z 399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

10.3 4-[2-第三丁基-6-(2-甲基硫烷基硫代羧基氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯

於0°C下向4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(2.3 g, 5.77 mmol)存於THF (12 mL)中之溶液中添加NaH (0.300 g, 7.50 mmol)。隨後將混合物於室溫下攪拌1 hr。於0°C下向上述溶液中逐滴添加 CS_2 (0.879 g, 11.54 mmol)。在添加後，在室溫下將所得混合物攪拌過夜。將混合物再次冷卻至0°C並向上述溶液中逐滴添加碘甲烷(0.983 g, 6.93 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌2 hr。

將混合物傾倒至NH₄Cl水溶液中並將混合物用EA萃取。將合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而獲得黃色油狀標題化合物(1 g, 35%)。

¹H NMR (400MHz CDCl₃): δ 1.31 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.65 (m, 8H), 4.97 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.37 (m, 5H)。

10.4 4-[5-溴-2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯

於-78°C下向1,3-二溴-5,5-二甲基-乙內醯脲(DBH, 1.12 g, 4.11 mmol)存於DCM (41 mL)中之溶液中逐滴添加HF/吡啶(2.8 mL, 112 mmol)。在添加完成後，將混合物劇烈攪拌5 min。隨後於-78°C下向上述溶液中逐滴添加4-[2-第三丁基-6-(2-甲基硫烷基硫代羧基氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(670 mg, 1.371 mmol)存於DCM (4.1 mL)中之溶液。在添加後，用冰冷NaCl溶液替代丙酮-乾冰浴並將混合物攪拌30 min。隨後將混合物用飽和NaHCO₃溶液驟冷直至紅褐色消失為止。將所得混合物用DCM萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，從而得到粉色油狀標題化合物(120 mg, 16%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (s, 9H), 3.28 (m, 2H), 3.65 (m, 8H), 4.50 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.37 (m, 5H)。

10.5 2-第三丁基-4-六氫吡嗪-1-基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶
向4-[5-溴-2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(26 mg, 0.048 mmol)存於EA (3 mL)中之溶液中添加Pd/C (10.15 mg)。隨後在H₂ (15 psi)氣氛下將混合物攪拌40 min。隨後濃縮混合物且殘餘物直接用於下一步驟。

LC-MS (ESI): m/z 332 (M+H)⁺

S

10.6 順式N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺及反式N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺

用三甲基胺將2-第三丁基-4-六氫吡嗪-1-基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶(200 mg, 0.602 mmol)存於MeOH (5 mL)中之溶液鹼化至pH=9且隨後將溶液用乙酸再次酸化至pH=5。向此溶液中添加N-(4-(2-側氧基乙基)環己基)乙醯胺(165 mg, 0.903 mmol)。將混合物攪拌40 min。隨後向上述溶液中添加NaCNBH₃ (56.7 mg, 0.903 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。將混合物用水驟冷並濃縮。用EA萃取殘餘物。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由Prep-HPLC純化殘餘物，從而得到純淨產物，用SFC對其進一步純化，從而得到2種非對映異構體產物：化合物10a 順式N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(3 mg)及化合物10b 反式N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(15 mg)。

化合物10a 順式N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺：

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.41 (s, 9H), 1.43 (m, 3H), 1.58 (m, 7H), 1.89 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.44 (s, 1H)。

化合物10b 反式N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺：

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.12 (m, 5H), 1.37 (s, 9H), 1.67 (m, 3H), 1.81 (m, 3H), 1.90 (m, 6H), 2.21 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.85 (m,

2H), 4.44 (m, 2H), 6.62 (s, 1H)。

實例11：

反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-甲醯胺(化合物11)

標題化合物係遵循實例1之程序製得，只是在最後步驟中，使用甲酸乙酯代替乙醯氨。

LC-MS: $m/z = 432.3$ (M+H)。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.1 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.77 (m, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.49 (s, 寬, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.27 (m, 1H), 1.0-1.2 (m, 3H)。

實例12：

N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-甲醯胺三氟乙酸酯(化合物12)

標題化合物係遵循實例1之程序製得，只是在最後步驟中，如下文所述使用乙酸甲酸酐代替乙醯氨。

將3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基]-乙基)-環丁胺存於乙酸甲酸酐(2 mL)中之溶液於80°C下加熱過夜。在冷卻至室溫後，將混合物傾倒至冰水中並藉由添加 NaOH水溶液(5 N)鹼化至pH = 12且隨後用EA萃取。在減壓下濃縮有機層，從而產生殘餘物，藉由製備型HPLC對其進行純化，從而產生油狀期望產物。

LC-MS (ESI): m/z 404 (M+H)⁺。

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.94-7.91 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.03-7.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 3H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.13-3.07 (m, 4H), 2.53-5

2.50 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 3H), 1.89-1.66 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

實例13：

反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-乙基)-嘓啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺(化合物13)

將50 mg實例1之反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘓啶-4-基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺溶解於5 mL二氯甲烷中。於-20°C下，逐滴添加1.122 mL存於二氯甲烷中之1 M BBr₃。將反應混合物升溫至室溫並攪拌過夜。添加水，移除有機相並將水相用5%碳酸氫鈉水溶液調節至pH 7。添加乙酸乙酯，並移除有機層，並將水相用乙酸乙酯萃取三次。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並移除溶劑，從而產生0.035 mg粗產物，經由矽膠層析對其進一步純化，從而產生0.017 mg標題化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 6.12 (s, 1H), 5.29 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.67 (寬, 5H), 2.78 (m, 2H), 2.50 (s, 寬, 4H), 2.40 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.22 (m, 2H), 1.09 (m, 4H)。

LC-MS (ESI): m/z 432.3 (M+H)⁺。

實例14至31之以下化合物係藉由類似於上文提及之程序製得。各別立體異構體係藉由使用具有期望立體化學之起始化合物製得。

實例14：

反式-N-[(1R,3S)-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘓啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺(化合物14)

LC-MS (ESI): m/z 432.3 (M+H)⁺。

實例15：

反式-N-[(1S,3R)-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘓啶-4-

基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺(化合物15)

LC-MS (ESI): m/z 432.3 (M+H)⁺。

實例16

順式-N-[(1S,3S)-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺(化合物16)

LC-MS (ESI): m/z 432.3 (M+H)⁺。

實例17

N-[順式-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺(化合物17)

LC-MS (ESI): m/z 404.3 (M+H)⁺。

實例18

N-[反式-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺(化合物18)

LC-MS (ESI): m/z 404.3 (M+H)⁺。

實例19

反式-N-[4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺(化合物19)

LC-MS (ESI): m/z 446.3 (M+H)⁺。

實例20

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺(化合物20)

LC-MS (ESI): m/z 446.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 8.1 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.3 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.7-2.95 (若干m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.25 (d, 3H), 1.05-1.3 (若干m, 4H)。

5

實例21

反式-N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺(化合物21)

LC-MS (ESI): m/z 418.3 (M+H)⁺。

實例22

反式-N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺(化合物22)

LC-MS (ESI): m/z 418.3 (M+H)⁺ ; ¹H-NMR (CDCl₃): 6.17 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.12 (寬, 1H), 3.7 (寬 4H), 2.52 (寬, 2H), 2.42 (寬, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.6 (寬, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.27 (m, 1H), 1.09 (m, 4H)。

實例23

反式-N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺(化合物23)

LC-MS (ESI): m/z 418.3 (M+H)⁺

實例24

反式-N-[4-[2-[(2R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺(化合物24)

LC-MS (ESI): m/z 446.2 (M+H)⁺ ; ¹H-NMR (CDCl₃): 8.1 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.7-3.05 (若干m, 5H), 2.5 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.05-1.3 (若干m, 7H)。

實例25

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺(化合物25)

LC-MS (ESI): m/z 446.3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 6.11 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.56 (m, 寬, 1H), 4.18 (m, 寬, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (m, 寬, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.62 (m, 寬, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.28 (m, 3H), 1.08 (m, 4H)。

實例26

反式-N-[4-[2-[(2R)-4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺(化合物26)

LC-MS (ESI): m/z 446.3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 6.11 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.1 (m, 寬, 1H), 4.0 (m, 寬, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.62 (m, 寬, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.2 (m, 1H), 1.05-1.15 (若干m, 5H)。

實例27

反式-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-四氫呋喃-3-基-嘧啶-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺(化合物27)

LC-MS (ESI): m/z 446.3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 8.1 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.3 (s, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.65 (m, 寬, 3H), 3.3 (m, 1H), 2.5 (m, 寬, 3H), 2.4 (m, 寬, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.6 (m, 寬, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 1.28 (m, 1H), 1.15 (m, 3H)。

實例28

N-[3-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺(化合物28)

實例29

反式-N-[4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺(化合物29)

LC-MS (ESI): m/z 446.4 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 6.08 (s, 1H), 5.52 (m, 0.4H), 5.27 (d, 0.6H), 4.53 (s, 寬, 1H), 4.15 (s, 寬, 1H), 4.02 (m, 0.4H), 3.94 (m, 2H), 3.72 (m, 0.6H), 3.14 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.78 (m, 5H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.9-2.05 (m, 5H), 1.8 (m, 1H), 1.55-1.75 (若干m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.15-1.3 (若干m, 9H), 1.1 (m, 3H)。

實例30

反式-N-[3-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺(化合物30)

LC-MS (ESI): m/z 432.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 6.15 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 2.7-2.95 (若干m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.1-2.35 (若干m, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 1.22 (d, 3H)。

實例31

順式-N-[3-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺(化合物31)

LC-MS (ESI): m/z 432.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 6.15 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.4-4.6 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.7-2.95 (若干m, 寬, 4H), 2.0-2.4 (m, 9H), 2.0 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (s, 寬, 3H)。

實例32

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-[2-(二氟甲氧基)乙基]嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺(化合物32)

向 N-((1S,4r)-4-(2-((S)-4-(2-(第三丁基)-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基)-3-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)環己基)乙醯胺(200 mg, 0.449 mmol)存於乙腈中之溶液中添加碘化銅(I) (5.71 mg, 0.03 mmol)。在加熱至 45°C 後，添加 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(320 mg, 1.795 mmol)，於此溫度下繼續攪拌 1 小時。將溶液傾倒至 10 mL 水中並用二氯甲烷萃取。將合併之有機相蒸發至乾燥，從而產生 270 mg 粗產物，經由矽膠層析使用 40 g Reveleris 柱利用二氯甲烷/MeOH 0-80% 作為洗脫劑及隨後 Chromabond 柱對其進行純化，從而產生 2.6 mg 標題化合物。

LC-MS (ESI): m/z 496.4 (M+H)⁺。

IV. 生物學研究

1. 受體結合研究：

將欲測試之物質溶解於甲醇/Chremophor® (BASF SE) 或二甲亞砜中且隨後用水稀釋至期望濃度。

a) 多巴胺 D₃ 受體：

分析混合物(0.250 ml)包括源自約 10⁶ 個具有穩定表現人類多巴胺 D₃ 受體之 HEK-293 細胞的膜、0.1 nM [¹²⁵I]-碘脫蒙治 ([¹²⁵I]-iodosulpride) 及培育緩衝液(總結合)或另外測試物質(抑制曲線)或 1 μM 螺哌隆(非特異性結合)。每一分析混合物一式三份地運行。

培育緩衝液含有 50 mM tris、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂ 及 0.1% 牛血清白蛋白、10 μM 喹諾酮及 0.1% 抗壞血酸(每日新鮮製備)。將緩衝液用 HCl 調節至 pH 7.4。

b) 多巴胺 D_{2L} 受體：

分析混合物(1 ml)包括約 10⁶ 個具有穩定表現人類多巴胺 D_{2L} 受體(長同種型)之 HEK-293 細胞的膜及 0.01 nM [¹²⁵I]-碘螺哌隆及培育緩衝液(總結合)或另外測試物質(抑制曲線)或 1 μM 氟派醇(haloperidol) (非特異性結合)。每一分析混合物一式三份地運行。

5

培育緩衝液含有50 mM tris、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂及0.1%牛血清白蛋白。將緩衝液用HCl調節至pH 7.4。

c) 量測及分析：

於25°C下培育60分鐘後，在真空下經由Whatman GF/B玻璃纖維過濾器使用細胞收集裝置過濾分析混合物。使用過濾器轉移系統將濾液轉移至閃爍瓶中。在添加4 ml Ultima Gold® (Packard)後，將試樣振盪1小時且隨後在Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000或2200 CA)中計量放射性。使用標準萃取系列及從屬於該儀器之程式將cpm值轉化成dpm。

藉助迭代非線性回歸分析使用與Munson及Rodbard所述「LIGAND」程式相似之Statistical Analysis System (SAS)來分析抑制曲線。

在該等測試中，本發明化合物對於D₃受體呈現極好親和性(< 100 nM，通常< 50 nM，具體而言< 10 nM)且選擇性結合至D₃受體。

結合測試之結果於表1中給出。

K_i (D₃) : +++ < 10 nM, ++ < 50 nM, + < 100 nM

K_i (D_{2L})/ K_i (D₃) : +++ > 50, ++ > 20, + > 10

表1

化合物	D3 Ki	D2/D3
1	+++	+++
2	+++	+++
4b	++	+++
5	++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++

化合物	D3 Ki	D2/D3
9	+++	+++
10a	+++	++
10b	+++	+
11	+++	+++
12	+++	++
13	+++	+++
14	++	+++

化合物	D3 Ki	D2/D3
15	+++	+++
16	++	+++
17	++	++
18	++	++
19	++	+++
20	+++	+++
22	++	+++
23	++	+++

化合物	D3 Ki	D2/D3
24	++	+++
25	+++	+++
27	+++	+++
28	++	+
29	++	+++
30	++	++
31	+++	+
32	+++	+++

2. 微粒體半衰期之測定：

在以下分析中測定本發明化合物之代謝穩定性。

如下以0.5 μM 之濃度培育測試物質：

於37°C下將0.5 μM 測試物質與不同物種(大鼠、人類或其他物種)之肝微粒體(0.25 mg微粒體蛋白/ml)在pH 7.4之0.05 M磷酸鉀緩衝液中在微量滴定板中一起預培育5 min。藉由添加NADPH (1 mg/mL)開始反應。0 min、5 min、10 min、15 min、20 min及30 min後，移除50 μl 等份試樣，並立刻停止反應並用相同體積之乙腈冷卻。冷凍試樣直至分析為止。藉由MSMS測定未降解測試物質之剩餘濃度。自測試物質之信號之梯度/單位時間曲線測定半衰期($T_{1/2}$)，假定一階動力學，可自化合物濃度隨時間之減小計算測試物質之半衰期。自 $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{微粒體蛋白之含量, mg/ml}) \times 1000$ [ml/min/mg] (自參考文獻修改：Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462；Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350-1359)計算微粒體清除率(mCl)。結果示於表2中。

表2

化合物	大鼠mCl ²⁾ [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]	人類mCl ²⁾ [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]
1	+	+
2	+	+
3	+	+
4a	+	+
4b	+	+
5	+	+
6	o	+
7	+	+
8	+	+
9	+	+
10b	o	+
11	+	+
12	+	+
13	+	+
14	+	+
15	+	+
16	+	+

化合物	大鼠mCl ²⁾ [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]	人類mCl ²⁾ [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]
17	+	+
18	o	+
19	n.d.	+
20	+	+
21	n.d.	+
22	+	+
23	+	+
24	+	+
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	+	+
29	+	+
30	+	+
31	+	+
32	o	+

mCl 微粒體清除率

2) ++: $< 20 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$

+: $20 - 120 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$

o: $> 120 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$

n.d. 未測定

3. 阻斷hERG通道

測試藥物對hERG心臟K⁺通道之結合親和性係藉由其置換非均相表現hERG通道之HEK-293細胞之膜勻漿物中之氫化多菲利特(III類抗心律不整藥物及有效hERG阻斷劑)的能力來測定。該分析係如前文所述 G.J. Diaz 等人, Journal of Pharmacological and Toxicological

Methods, 50 (2004), 187-199)實施。爲此，藥物稀釋物係自10 mM DMSO儲存液製得且向96孔聚苯乙烯板(Perkin-Elmer Optiplate)中添加以下物質：20 μ l分析結合緩衝液(對於總結合)、或1 μ M阿司咪唑(astemizole) (對於非特異性結合)、或測試藥物50 μ l [3 H]多菲利特(20 nM，約80 Ci/mmol特異性活性)、及130 μ l經hERG K⁺通道穩定轉染之HEK 293細胞之膜勻漿物(最終蛋白濃度爲30 μ g/孔)。將板於環境溫度下培育45 min，抽吸至GF/B濾板(Perkin-Elmer)上並用2 ml冷洗滌緩衝液洗滌。在使板乾燥後，向每一孔中添加50 μ l閃爍體(Perkin-Elmer MicroScint 20)且在Perkin-Elmer Topcount NXT閃爍計數器中計量放射性。IC₅₀測定係自競爭曲線使用6個藥物濃度(間隔半個對數，以100 μ M之高濃度開始(最終分析DMSO濃度= 1%))使用四參數對數方程計算。結果以IC₅₀值給出。結果概述於表3中。

表3

化合物	IC ₅₀ ³⁾
1	++
2	++
6	++

7	++
9	++
11	++
13	++

3) ++: >10 μ M

+: 4-10 μ M

o: < 4 μ M

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：102138129

※ 申請日：102/10/22

※IPC 分類：

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

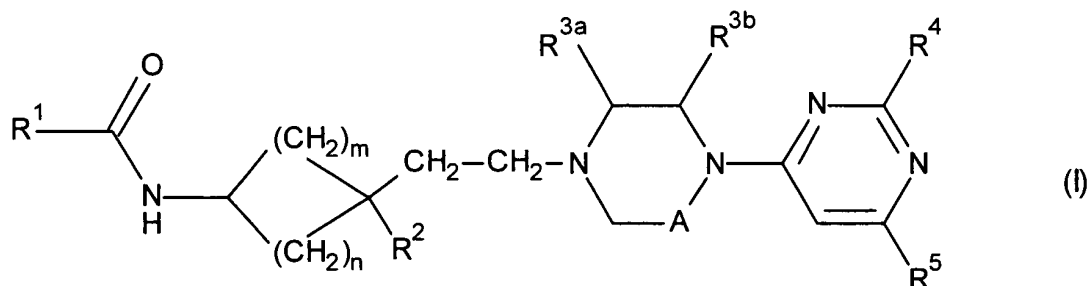
【發明名稱】

適用於治療對多巴胺D3受體調節有反應的病症之醯胺基環烷基化合物

ACYLAMINOCYCLOALKYL COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF DOPAMINE D3 RECEPTOR

【中文】

本發明係關於新穎醯胺基環烷基化合物，具體而言係關於如本文所述式I化合物及其鹽及N-氧化物。該等化合物具有有價值之治療性質且具體而言適用於治療對多巴胺D3受體調節有反應之疾病。



在式I中，變量具有以下含義：

m 係1或2，

n 係1或2，

A 係選自由CH₂、CH₂CH₂、CHFCH₂及CF₂CH₂組成之群，

R¹ 係氫或C₁-C₃-烷基，

R² 係選自由氫及氟組成之群，

R^{3a} 係選自由氫及甲基組成之群，

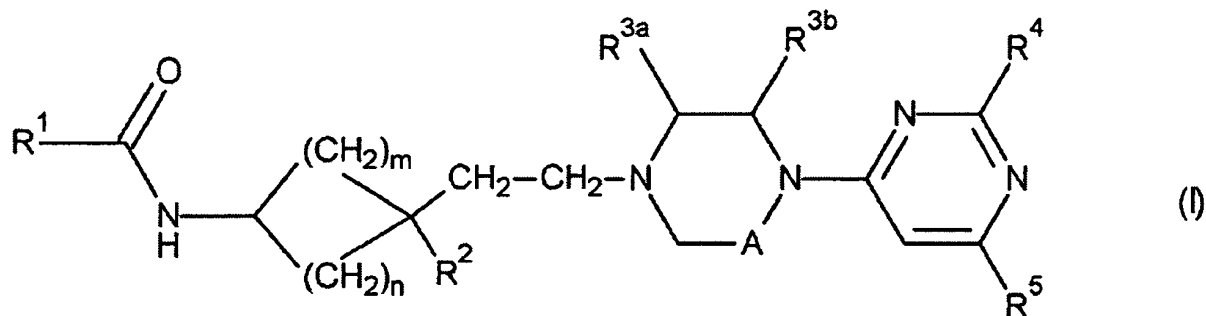
R^{3b} 係選自由氫及甲基組成之群，

R^4 係具支鏈 C_4-C_6 烷基或具支鏈氟化 C_4-C_6 烷基，且

R^5 係含氧基團，例如 C_1-C_2 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、氟化 C_1-C_2 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、氟化羥基- C_1-C_4 -烷基、氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基、 C_3-C_5 環烷基、氟化 C_3-C_5 環烷基、 C_3-C_5 環烷氧基- C_1-C_4 -烷基及氟化 C_3-C_5 環烷氧基- C_1-C_4 -烷基。

【英文】

The present invention relates to novel acylaminocycloalkyl compounds, in particular to the compounds of the formula I as described herein and to their salts and N-oxides. The compounds possess valuable therapeutic properties and are suitable, in particular, for treating diseases that respond to modulation of the dopamine D3 receptor.



In formula I, the variables have the following meanings:

m is 1 or 2,

n is 1 or 2,

A is selected from the group consisting of CH₂, CH₂CH₂, CHFCH₂ and CF₂CH₂,

R¹ is hydrogen or C₁-C₃-alkyl,

R² is selected from the group consisting of hydrogen, and fluorine,

R^{3a} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl,

R^{3b} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl,

R⁴ is branched C₄-C₆ alkyl or branched fluorinated C₄-C₆ alkyl, and

R⁵ is an oxygen containing radical such as C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, fluorinated C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, hydroxy-C₁-C₄-alkyl, fluorinated hydroxy-C₁-C₄-alkyl, oxetanyl, fluorinated oxetanyl, oxolanyl, fluorinated oxolanyl, C₃-C₅ cycloalkyl, fluorinated C₃-C₅ cycloalkyl, C₃-C₅ cycloalkoxy-C₁-C₄-alkyl and fluorinated C₃-C₅ cycloalkoxy-C₁-C₄-alkyl.

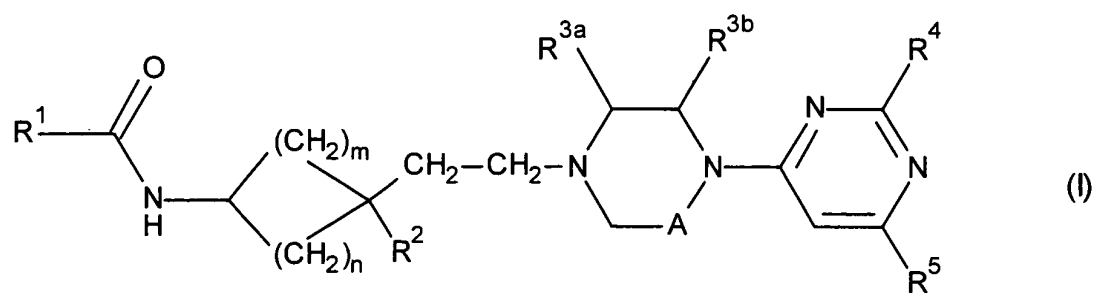
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

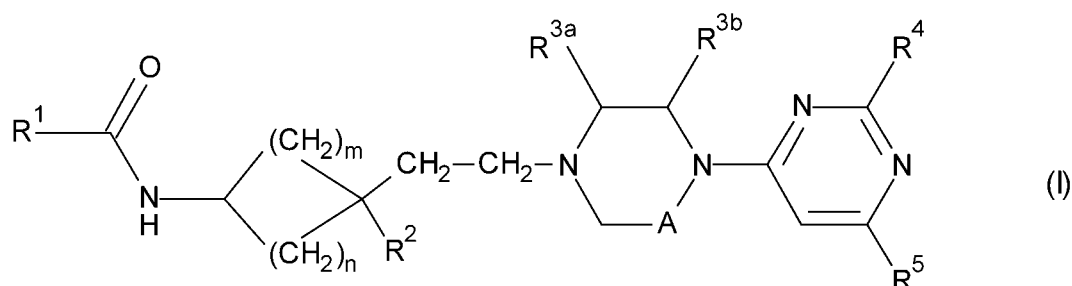
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



其中

m 係 1 或 2，

n 係 1 或 2，

A 係選自由 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 及 CF_2CH_2 組成之群，

R^1 係氫或 C_1 - C_3 -烷基，

R^2 係選自由氫及氟組成之群，

R^{3a} 係選自由氫及甲基組成之群，

R^{3b} 係選自由氫及甲基組成之群，

R^4 係具支鏈 C_4 - C_6 烷基或具支鏈氟化 C_4 - C_6 烷基，且

R^5 係選自由以下組成之群之含氧基團： C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、氟化 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、氟化羥基- C_1 - C_4 -烷基、氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基、 C_3 - C_5 環烷基、氟化 C_3 - C_5 環烷基，其中最後兩個提及基團中之該環烷基部分帶有 1 或 2 個選自羥基、 C_1 - C_2 -烷氧基及氟化 C_1 - C_2 -烷氧基之基團且可另外帶有 1 或 2 個選自 C_1 - C_2 -烷基及氟化 C_1 - C_2 -烷基、 C_3 - C_5 環烷氧基- C_1 - C_4 -烷基及氟化 C_3 - C_5 環烷氧基- C_1 - C_4 -烷基之基團，其中最後兩個提及基團中之該環烷氧基部分可帶有 1 或 2 個選自羥基、 C_1 - C_2 -烷氧基、氟化 C_1 - C_2 -烷氧基、 C_1 - C_2 -烷基及氟化 C_1 - C_2 -烷基之基團，

及該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係氫或甲基。
3. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係甲基。
4. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係氫。
5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^2 係氫。
6. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 m 係2。
7. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 n 係2。
8. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 m 及 n 二者均為1。
9. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 係氫。
10. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^{3a} 係甲基且 R^{3b} 係氫，或 R^{3a} 係氫且 R^{3b} 係甲基。
11. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 A 係 CH_2 。
12. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 A 係 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 。
13. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^4 係具支鏈 C_4 - C_6 烷基。
14. 如請求項13之化合物，其中 R^4 係第三丁基。
15. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^5 係選自由 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷基、氟化 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷基及羥基- C_1 - C_4 -烷基組成之群。
16. 如請求項15之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、二氟甲氧基甲基、2-(二氟甲氧基)乙基、三氟甲氧基甲基、2-(三氟甲氧基)乙基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基。
17. 如請求項15之化合物，其中 R^5 係 C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷基。
18. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之

群：氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基及C₃-C₅環烷基，其帶有1或2個選自羥基及C₁-C₂-烷氧基之基團。

19. 如請求項18之化合物，其中R⁵係選自由以下組成之群：2-氧雜環丁基、3-氧雜環丁基、2-氧雜環戊基、3-氧雜環戊基、3-甲氧基環丁基及3-羥基環丁基。

20. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中

A 係CH₂、CH₂CH₂、CHFCH₂或CF₂CH₂；

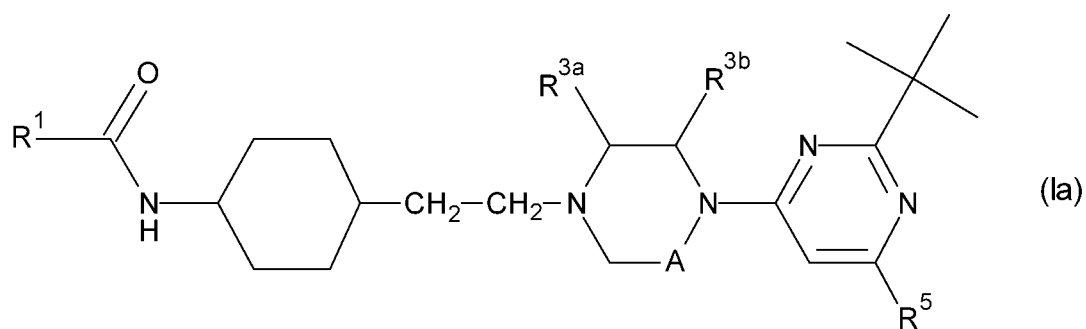
R¹係氫或甲基；

R²係氫；

R^{3a}及R^{3b}係氫，或R^{3a}係甲基且R^{3b}係氫，或R^{3a}係氫且R^{3b}係甲基；且

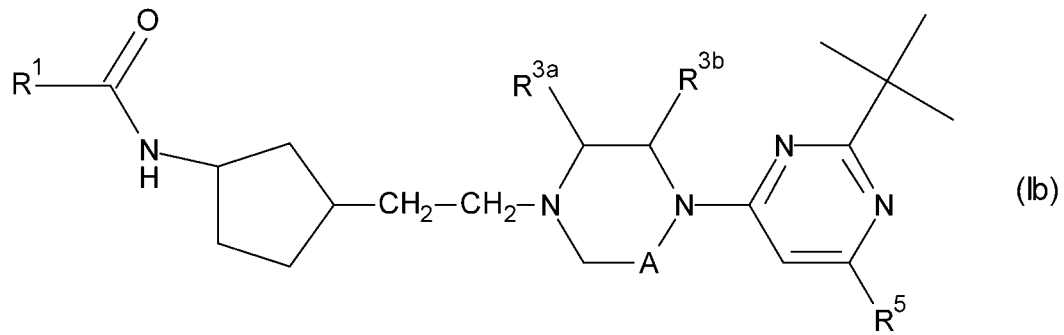
R⁴係第三丁基。

21. 如請求項1至4中任一項之化合物，其係式Ia化合物，



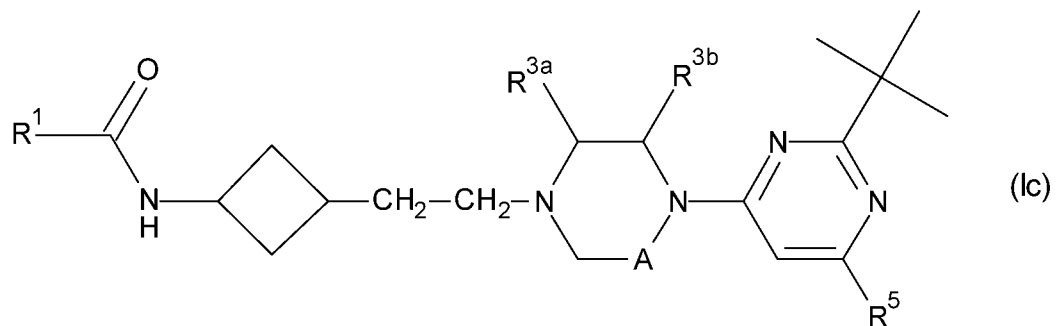
其中R¹、R^{3a}、R^{3b}、R⁵及A係如請求項1至4中任一項中所定義；及該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

22. 如請求項1至4中任一項之化合物，其係式Ib化合物，



其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 及 A 係如請求項 1 至 4 中任一項中所定義；及該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

23. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其係式 Ic 化合物，



其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 及 A 係如請求項 1 至 4 中任一項中所定義；及該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

24. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中在式 I 或 Ia 或 Ic 中，該基團 $R^1-C(=O)-NH$ 及該基團 R^2 主要採取順式組態。

25. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中在式 I 或 Ia 或 Ic 中，該基團 $R^1-C(=O)-NH$ 及該基團 R^2 主要採取反式組態。

26. 如請求項 1 之化合物，其係選自由以下組成之群：

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基二氟甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基二氟甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-二氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-二氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-2-基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-2-基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環戊-3-基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環戊-3-基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-甲氧基環丁基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-甲氧基環丁基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基丙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基丙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-2-甲基丙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-2-甲基丙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-羥基環丁基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-羥基環丁基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基二氟甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基二氟甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-二氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-二氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-2-基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-2-基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環戊-3-基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環戊-3-基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-甲氧基環丁基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-甲氧基環丁基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基丙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基丙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-2-甲基丙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-2-甲基丙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-羥基環丁基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-羥基環丁基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基二氟甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基二氟甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-二氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-二氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-2-基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-2-基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環戊-3-基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環戊-3-基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-甲氧基環丁基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-甲氧基環丁基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基丙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基丙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-2-甲基丙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-2-甲基丙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-羥基環丁基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-羥基環丁基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基二氟甲基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基二氟甲基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-二氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-二氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-3-基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-2-基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環丁-2-基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環戊-3-基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(氧雜環戊-3-基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-甲氧基環丁基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-甲氧基環丁基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基丙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基丙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-2-甲基丙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-2-甲基丙基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-羥基環丁基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(3-羥基環丁基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]甲醯胺

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

其順式-異構體、其反式-異構體，

及該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

27. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]乙醯胺，

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]乙基]環己基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六

氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-2-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺，

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺，

其順式-異構體、其反式-異構體，

及該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

28. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六
氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺

反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)-嘧啶-4-基]-六
氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺

順式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六
氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺

順式-N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六
氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-乙醯胺

反式-N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六
氫吡嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-乙醯胺

反式-N-[4-(2-((2R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-
基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基)-乙基)-環己基]-乙醯胺

反式-N-[4-(2-((3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-
基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基)-乙基)-環己基]-乙醯胺

順式-N-[4-(2-((2S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-
基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基)-乙基)-環己基]-乙醯胺

反式-N-[4-(2-((3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-
基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基)-乙基)-環己基]-乙醯胺

反式-N-[4-(2-((2S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-
基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基)-乙基)-環己基]-乙醯胺

順式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-
基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺

反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-三氟甲氧基-乙基)-嘧啶-4-
基]-六氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺

反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六
氫吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-甲醯胺

N-[3-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫吡
嗪-1-基}-乙基)-環丁基]-甲醯胺

反式-N-[4-(2-{4-[2-第三丁基-6-(2-羥基-乙基)-嘧啶-4-基]-六氫
吡嗪-1-基}-乙基)-環己基]-乙醯胺

反式-N-[(1R,3S)-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-
基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺

反式-N-[(1S,3R)-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-
基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺

順式-N-[(1S,3S)-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-
基]六氫吡嗪-1-基]乙基]環戊基]乙醯胺

N-[順式-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫
吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺

N-[反式-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]六氫
吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺

反式-N-[4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-
基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-
基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺

反式-N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡
嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺

反式-N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基]六氫吡嗪
-1-基]乙基]環己基]乙醯胺

反式-N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]六氫吡
嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺

反式-N-[4-[2-[(2R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-
基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺

反式-N-[4-[2-[(2R)-4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-2-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺

反式-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-四氫呋喃-3-基-嘧啶-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]甲醯胺

N-[3-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]甲醯胺

反式-N-[4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-羥基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺

反式-N-[3-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺

順式-N-[3-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環丁基]乙醯胺

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-[2-(二氟甲氧基)乙基]嘧啶-4-基]-3-甲基-六氫吡嗪-1-基]乙基]環己基]乙醯胺

及該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

29. 如請求項1至4中任一項之化合物，其用作藥劑。
30. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至28中任一項之化合物、視情況以及至少一種生理上可接受之載劑或輔助物質。
31. 一種至少一種如請求項1至28中任一項之化合物之用途，其係用於製備治療對用多巴胺D₃受體配體治療敏感之醫學病症或病況之藥物。
32. 如請求項31之用途，其中該醫學病症係中樞神經系統之病症或病況。
33. 如請求項31之用途，其中該醫學病症係選自由以下組成之群之

病症或病況：帕金森氏病(Parkinson's disease)、精神分裂症、雙極性情感障礙、抑鬱症、意圖紊亂、焦慮症、認知功能障礙、疼痛、與藥物濫用相關之病症及進食障礙。

34. 如請求項31之用途，其中該醫學病症係腎功能障礙。
35. 如請求項34之用途，其中該醫學病症係糖尿病腎病。