



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201446748 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：103103619

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 08 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D295/192(2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61P25/02 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2007/08/22

美國

60/957,181

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：阿諾 詹姆士 ARNOLD, JAMES (US)；布魯格爾 陶德 安德魯 BRUGEL, TODD, ANDREW (US)；特納 史考特 THRONER, SCOTT (US)；韋索洛斯基 史帝芬 WESOLOWSKI, STEVEN (US)；艾德華斯 菲爾 EDWARDS, PHIL (US)；格利芬 安德魯 GRIFFIN, ANDREW (GB)；格柏勒斯基 泰爾瑞 GROBLEWSKI, THIERRY (FR)；萊柏克 丹尼斯 LABRECQUE, DENIS (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 146 頁

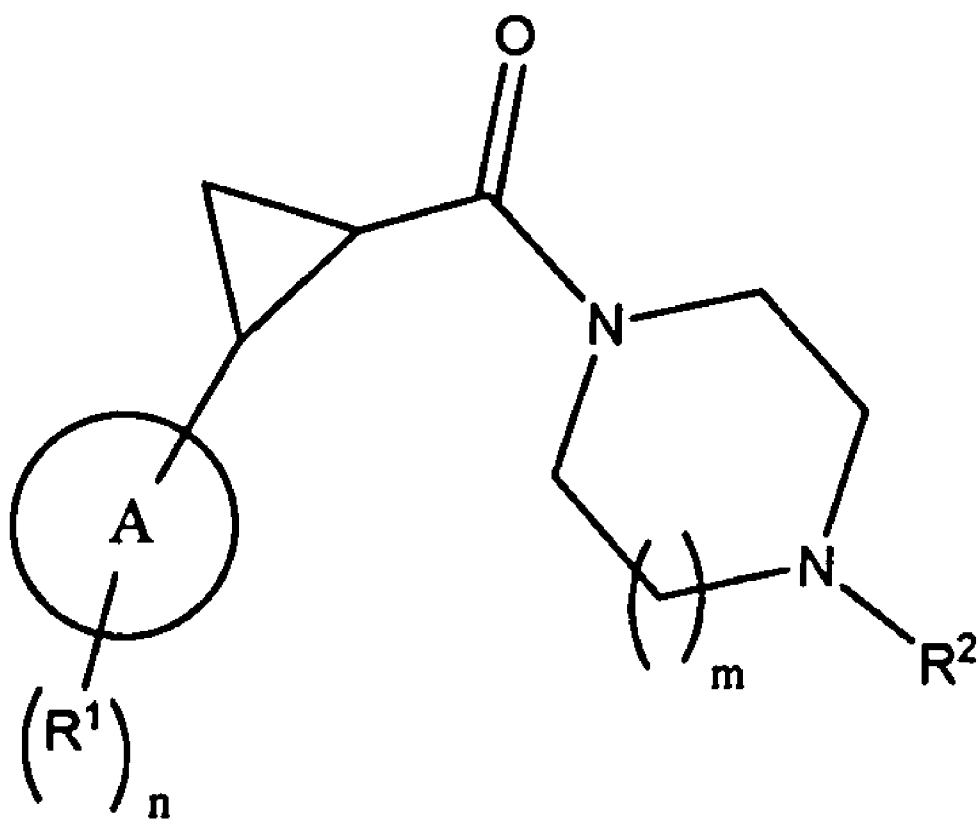
(54)名稱

環丙基醯胺衍生物

CYCLOPROPYL AMIDE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明揭示至少一種環丙基醯胺衍生物、包含本文所揭示之至少一種環丙基醯胺衍生物之至少一種醫藥組合物及使用本文所揭示之至少一種環丙基醯胺衍生物治療至少一種組胺 H3 受體相關病狀的至少一種方法。

**I**



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201446748 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：103103619

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 08 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D295/192(2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61P25/02 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2007/08/22

美國

60/957,181

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：阿諾 詹姆士 ARNOLD, JAMES (US)；布魯格爾 陶德 安德魯 BRUGEL, TODD, ANDREW (US)；特納 史考特 THRONER, SCOTT (US)；韋索洛斯基 史帝芬 WESOLOWSKI, STEVEN (US)；艾德華斯 菲爾 EDWARDS, PHIL (US)；格利芬 安德魯 GRIFFIN, ANDREW (GB)；格柏勒斯基 泰爾瑞 GROBLEWSKI, THIERRY (FR)；萊柏克 丹尼斯 LABRECQUE, DENIS (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 146 頁

(54)名稱

環丙基醯胺衍生物

CYCLOPROPYL AMIDE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明揭示至少一種環丙基醯胺衍生物、包含本文所揭示之至少一種環丙基醯胺衍生物之至少一種醫藥組合物及使用本文所揭示之至少一種環丙基醯胺衍生物治療至少一種組胺 H3 受體相關病狀的至少一種方法。

發明摘要

※ 申請案號：103103619 (由97131744分拆)

※ 申請日：97.8.20

※IPC 分類：C07D 295/192 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

【發明名稱】

環丙基醯胺衍生物

CYCLOPROPYL AMIDE DERIVATIVES

【中文】

○ 本發明揭示至少一種環丙基醯胺衍生物、包含本文所揭示之至少一種環丙基醯胺衍生物之至少一種醫藥組合物及使用本文所揭示之至少一種環丙基醯胺衍生物治療至少一種組胺H3受體相關病狀的至少一種方法。

【英文】

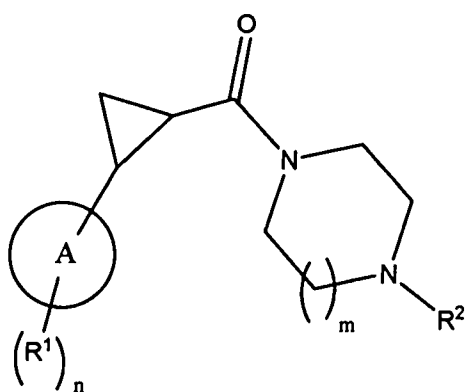
Disclosed herein is at least one cyclopropyl amide derivative, at least one pharmaceutical composition comprising at least one cyclopropyl amide derivative disclosed herein, and at least one method of using at least one cyclopropyl amide derivative disclosed herein for treating at least one histamine H3 receptor associated condition therewith.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

**I**

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

環丙基醯胺衍生物

CYCLOPROPYL AMIDE DERIVATIVES

【技術領域】

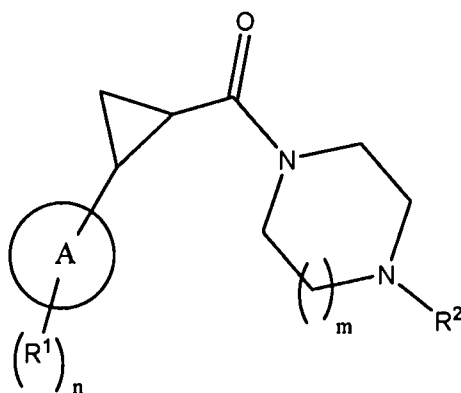
本文揭示至少一種環丙基醯胺衍生物、包含本文所揭示之至少一種環丙基醯胺衍生物之至少一種醫藥組合物及使用本文所揭示之至少一種環丙基醯胺衍生物治療至少一種組胺H3受體相關病狀的至少一種方法。

【先前技術】

目前組胺H3受體在新穎藥劑研製方面受到關注。H3受體為一種位於中樞及外周神經系統兩者、皮膚及器官(諸如肺、腸、可能脾及胃腸道)中之前突觸自身受體。最新證據表明H3受體在活體外以及活體內具有固有之組成活性(亦即，其在缺乏促效劑之情況下具有活性)。充當反向促效劑之化合物可抑制此活性。已顯示組胺H3受體調節組胺以及其他神經傳遞素(諸如，血清素及乙醯膽鹼)之釋放。一些組胺H3配位體(諸如，組胺H3受體拮抗劑或反向促效劑)可增加腦中神經傳遞素之釋放，而其他組胺H3配位體(諸如，組胺H3受體促效劑)可抑制組胺之生物合成以及抑制神經傳遞素之釋放。此表明組胺H3受體促效劑、反向促效劑及拮抗劑可介導神經元活性。因此，已著手努力研製靶向組胺H3受體之新穎治療劑。

【發明內容】

本文描述式I化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式I或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



I

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

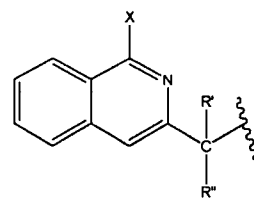
R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、芳基烯基、雜芳基烷基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環；且

R^6 為 H 或不存在；假定當



，其中 X

i) R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為 O 或 N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為 H 或 C_{1-20} 烷基；

ii) N 與 R^3 一起時， R^6 不存在；且

iii) A 為苯基時， R^2 不為未經取代之苯基。

本文進一步描述式 I 化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式 I 或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物，其係用作藥劑。

本文甚至進一步描述式 I 化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式 I 或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物的用途，其係用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)。

本文更進一步描述式 Ic 化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式 Ic 或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物的用途，其係用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病。

本文又甚至進一步描述一種醫藥組合物，其包含至少一種式 I 或 Ic 化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式 I 或 Ic 或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物及醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑。

本文又甚至進一步描述一種治療溫血動物中至少一種選自以下各病之病症的方法：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注

意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式I或Ic化合物或非對映異構體、對映異構體或其混合物，或式I或Ic或非對映異構體、對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物。

本文又甚至進一步描述一種治療其中調節組胺H3受體為有益之病症的方法，該方法包含向需要該治療之溫血動物投與治療有效量之至少一種式I或Ic化合物或非對映異構體、對映異構體或其混合物，或式I或Ic或非對映異構體、對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

一般熟習此項技術者在閱讀以下詳細描述後可更易於瞭解本發明之特徵及優點。應瞭解，為清晰原因，在上文及下文之獨立實施例內容中描述之本發明的某些特徵亦可組合以形成單一實施例。相反地，為簡明原因，在單一實施例之內容中描述之本發明的各種特徵亦可組合以形成其子組合。

除非本文另外特別說明，否則提及單數形式亦可包括複數形式。舉例而言，"一"可係指一個或一或多個。

本文識別為例示性之實施例意欲為說明性而非限制性的。

除非另外指示，否則假定任何具有未滿足價數之雜原子具有足以滿足該等價數之氫原子。

本文闡述之定義優先於在以引用的方式併入本文中之任何專利、專利申請案及/或專利申請公開案中闡述之定義。

用於描述本發明之術語的定義闡述於下文中。除非另外指示，否則針對基團或術語所提供之初始定義在該基團或術語每次單獨使用

或作為另一基團之部分使用時均適用。

在整個說明書中，基團及其取代基可由熟習此項技術者來選擇以提供穩定部分及化合物。

單獨使用或用作字首之術語" C_m-C_n "或" C_m-C_n 基團"係指具有 m 至 n 個碳原子之任何基團。舉例而言，術語" C_1-C_4 烷基"係指含有1、2、3或4個碳原子之烷基。

術語"烷基"係指含有1至12個碳原子之直鏈或支鏈烷(烴)基。例示性"烷基"包括(但不限於)(例如)甲基、乙基、丙基、異丙基、1-甲基丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、二乙基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基及十二烷基。

術語"烴"係指僅包含碳原子及氫原子之化學結構。

術語"烴基"係指至少一個氫自其移除之烴。

術語"低碳烷基"係指含有1至4個碳原子之烷基。重要的是應注意，術語"低碳烷基"包含在"烷基"之定義內。然而，使用術語"低碳烷基"並不意欲將術語"烷基"之定義明確或含蓄地限於含有5至12個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基。例示性低碳烷基包括(但不限於)(例如)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基及異丁基。

術語"芳基"係指環部分中具有6至12個碳原子之單環或雙環芳烴環。例示性芳基包括(但不限於)(例如)苯基、苯-1-基-2-基、苯-1-基-3-基、苯-1-基-4-基、苯-1-基-5-基、苯-1-基-6-基、萘基、萘-1-基-2-基、萘-1-基-3-基、萘-1-基-4-基、萘-1-基-5-基、萘-1-基-6-基、萘-1-基-7-基、萘-1-基-8-基、萘-2-基-3-基、萘-2-基-4-基、萘-2-基-5-基、萘-2-基-6-基、萘-2-基-7-基、萘-2-基-8-基、萘-3-基-4-基、萘-3-基-5-基、萘-3-基-6-基、萘-3-基-7-基、萘-3-基-8-基、萘-4-基-5-基、萘-4-基-6-基、萘-4-基-7-基、萘-4-基-8-基、萘-5-基-6-基、萘-5-基-7-基、

萘-5-基-8-基、萘-6-基-7-基、萘-6-基-8-基、萘-7-基-8-基、聯苯基、聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基、聯苯-5-基、聯苯-6-基及二苯基。當存在兩個芳環時，芳基之芳環可在單一點接合(例如，聯苯基)或稠合(例如，萘基)。除非提及特定連接點，(例如)如在苯-1-基-2-基、萘-1-基-6-基及聯苯-3-基中，否則意欲該等芳基可在任何可用連接點與至少一個其他部分鍵結。

術語"雜芳基"係指在至少一個含碳原子之環中具有至少一個雜原子之芳族環基，諸如5至6員單環、7至11員雙環或10至16員三環環系統。含碳原子之環可含有1、2、3或4個選自氮、氧及硫之雜原子。雜芳基可在任何可用連接點與另一部分連接。

例示性單環雜芳基包括(但不限於)(例如)吡唑基、吡唑-1-基、吡唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、吡唑二基(pyrazolylyl)、吡唑-1-基-2-基、吡唑-1-基-3-基、吡唑-1-基-4-基、吡唑-1-基-5-基、吡唑-2-基-3-基、吡唑-2-基-4-基、吡唑-2-基-5-基、吡唑-3-基-4-基、吡唑-3-基-5-基、吡唑-4-基-5-基、咪唑基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-3-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、咪唑二基(imidazolylyl)、咪唑-1-基-2-基、咪唑-1-基-3-基、咪唑-1-基-4-基、咪唑-1-基-5-基、咪唑-2-基-3-基、咪唑-2-基-4-基、咪唑-2-基-5-基、咪唑-3-基-4-基、咪唑-3-基-5-基、咪唑-4-基-5-基、三唑基、三唑-1-基、三唑-2-基、三唑-3-基、三唑-4-基、三唑-5-基、三唑二基(triazolylyl)、三唑-1-基-2-基、三唑-1-基-3-基、三唑-1-基-4-基、三唑-1-基-5-基、三唑-2-基-3-基、三唑-2-基-4-基、三唑-2-基-5-基、三唑-3-基-4-基、三唑-3-基-5-基、三唑-4-基-5-基、噁唑基、噁唑-2-基、噁唑-3-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、噁唑二基(oxazolylyl)、噁唑-2-基-3-基、噁唑-2-基-4-基、噁唑-2-基-5-基、噁唑-3-基-4-基、噁唑-3-基-5-基、噁唑-4-基-5-基、呋喃基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、呋喃-4-

基、呋喃-5-基、呋喃二基(furylyl)、呋喃-2-基-3-基、呋喃-2-基-4-基、呋喃-2-基-5-基、呋喃-3-基-4-基、呋喃-3-基-5-基、呋喃-4-基-5-基、噻唑基、噻唑-1-基、噻唑-2-基、噻唑-3-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、噻唑二基(thiazolylyl)、噻唑-1-基-2-基、噻唑-1-基-3-基、噻唑-1-基-4-基、噻唑-1-基-5-基、噻唑-2-基-3-基、噻唑-2-基-4-基、噻唑-2-基-5-基、噻唑-3-基-4-基、噻唑-3-基-5-基、噻唑-4-基-5-基、異噁唑基、異噁唑-2-基、異噁唑-3-基、異噁唑-4-基、異噁唑-5-基、異噁唑-2-基-3-基、異噁唑-2-基-4-基、異噁唑-2-基-5-基、異噁唑-3-基-4-基、異噁唑-3-基-5-基、異噁唑-4-基-5-基、吡啶基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶二基(pyridylyl)、吡啶-1-基-2-基、吡啶-1-基-3-基、吡啶-1-基-4-基、吡啶-1-基-5-基、吡啶-1-基-6-基、吡啶-2-基-3-基、吡啶-2-基-4-基、吡啶-2-基-5-基、吡啶-2-基-6-基、吡啶-3-基-4-基、吡啶-3-基-5-基、吡啶-3-基-6-基、吡啶-4-基-5-基、吡啶-4-基-6-基、吡啶-5-基-6-基、噻嗪基、噻嗪-1-基、噻嗪-2-基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、噻嗪-5-基、噻嗪-6-基、噻嗪二基(pyridazinylyl)、噻嗪-1-基-2-基、噻嗪-1-基-3-基、噻嗪-1-基-4-基、噻嗪-1-基-5-基、噻嗪-1-基-6-基、噻嗪-2-基-3-基、噻嗪-2-基-4-基、噻嗪-2-基-5-基、噻嗪-2-基-6-基、噻嗪-3-基-4-基、噻嗪-3-基-5-基、噻嗪-3-基-6-基、噻嗪-4-基-5-基、噻嗪-4-基-6-基、噻嗪-5-基-6-基、嘧啶基、嘧啶-1-基、嘧啶-2-基、嘧啶-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-6-基、嘧啶二基(pyrimidinylyl)、嘧啶-1-基-2-基、嘧啶-1-基-3-基、嘧啶-1-基-4-基、嘧啶-1-基-5-基、嘧啶-1-基-6-基、嘧啶-2-基-3-基、嘧啶-2-基-4-基、嘧啶-2-基-5-基、嘧啶-2-基-6-基、嘧啶-3-基-4-基、嘧啶-3-基-5-基、嘧啶-3-基-6-基、嘧啶-4-基-5-基、嘧啶-4-基-6-基、嘧啶-5-基-6-基、吡嗪基、吡嗪-1-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、吡嗪-4-基、吡嗪-5-基、吡嗪-6-基、吡嗪二基

(pyrazinylyl)、吡嗪-1-基-2-基、吡嗪-1-基-3-基、吡嗪-1-基-4-基、吡嗪-1-基-5-基、吡嗪-1-基-6-基、吡嗪-2-基-3-基、吡嗪-2-基-4-基、吡嗪-2-基-5-基、吡嗪-2-基-6-基、吡嗪-3-基-4-基、吡嗪-3-基-5-基、吡嗪-3-基-6-基、吡嗪-4-基-5-基、吡嗪-4-基-6-基、吡嗪-5-基-6-基、三嗪基、三嗪-1-基、三嗪-2-基、三嗪-3-基、三嗪-4-基、三嗪-5-基、三嗪-6-基、三嗪二基(triazinylyl)、三嗪-1-基-2-基、三嗪-1-基-3-基、三嗪-1-基-4-基、三嗪-1-基-5-基、三嗪-1-基-6-基、三嗪-2-基-3-基、三嗪-2-基-4-基、三嗪-2-基-5-基、三嗪-2-基-6-基、三嗪-3-基-4-基、三嗪-3-基-5-基、三嗪-3-基-6-基、三嗪-4-基-5-基、三嗪-4-基-6-基及三嗪-5-基-6-基。除非提及特定連接點，(例如)如在吡啶-2-基、噻嗪-3-基中，否則意欲該等雜芳基可在任何可用連接點與至少一個其他部分鍵結。

例示性雙環雜芳基包括(但不限於)(例如)苯并噻唑基、苯并噻唑-1-基、苯并噻唑-2-基、苯并噻唑-3-基、苯并噻唑-4-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基、苯并噻唑-7-基、苯并噻唑二基(benzothiazolylyl)、苯并噻唑-1-基-2-基、苯并噻唑-1-基-3-基、苯并噻唑-1-基-4-基、苯并噻唑-1-基-5-基、苯并噻唑-1-基-6-基、苯并噻唑-1-基-7-基、苯并噻唑-2-基-3-基、苯并噻唑-2-基-4-基、苯并噻唑-2-基-5-基、苯并噻唑-2-基-6-基、苯并噻唑-2-基-7-基、苯并噻唑-3-基-4-基、苯并噻唑-3-基-5-基、苯并噻唑-3-基-6-基、苯并噻唑-3-基-7-基、苯并噻唑-4-基-5-基、苯并噻唑-4-基-6-基、苯并噻唑-4-基-7-基、苯并噻唑-5-基-6-基、苯并噻唑-5-基-7-基、苯并噻唑-6-基-7-基、苯并噁唑基、苯并噁唑-2-基、苯并噁唑-3-基、苯并噁唑-4-基、苯并噁唑-5-基、苯并噁唑-6-基、苯并噁唑-7-基、苯并噁唑二基(benzoxazolylyl)、苯并噁唑-2-基-3-基、苯并噁唑-2-基-4-基、苯并噁唑-2-基-5-基、苯并噁唑-2-基-6-基、苯并噁唑-2-基-7-基、苯并噁唑-

3-基-4-基、苯并噁唑-3-基-5-基、苯并噁唑-3-基-6-基、苯并噁唑-3-基-7-基、苯并噁唑-4-基-5-基、苯并噁唑-4-基-6-基、苯并噁唑-4-基-7-基、苯并噁唑-5-基-6-基、苯并噁唑-5-基-7-基、苯并噁唑-6-基-7-基、苯并噁二唑基、苯并噁二唑-2-基、苯并噁二唑-3-基、苯并噁二唑-4-基、苯并噁二唑-5-基、苯并噁二唑-6-基、苯并噁二唑-7-基、苯并噁二唑二基(benzoxadiazolylyl)、苯并噁二唑-2-基-3-基、苯并噁二唑-2-基-4-基、苯并噁二唑-2-基-5-基、苯并噁二唑-2-基-6-基、苯并噁二唑-2-基-7-基、苯并噁二唑-3-基-4-基、苯并噁二唑-3-基-5-基、苯并噁二唑-3-基-6-基、苯并噁二唑-3-基-7-基、苯并噁二唑-4-基-5-基、苯并噁二唑-4-基-6-基、苯并噁二唑-4-基-7-基、苯并噁二唑-5-基-6-基、苯并噁二唑-5-基-7-基、苯并噁二唑-6-基-7-基、苯并噻吩基、苯并噻吩-1-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-基、苯并噻吩-4-基、苯并噻吩-5-基、苯并噻吩-7-基、苯并噻吩-7-基、苯并噻吩二基(benzothiénylyl)、苯并噻吩-1-基-2-基、苯并噻吩-1-基-3-基、苯并噻吩-1-基-4-基、苯并噻吩-1-基-5-基、苯并噻吩-1-基-6-基、苯并噻吩-1-基-7-基、苯并噻吩-2-基-3-基、苯并噻吩-2-基-4-基、苯并噻吩-2-基-5-基、苯并噻吩-2-基-6-基、苯并噻吩-2-基-7-基、苯并噻吩-3-基-4-基、苯并噻吩-3-基-5-基、苯并噻吩-3-基-6-基、苯并噻吩-3-基-7-基、苯并噻吩-4-基-5-基、苯并噻吩-4-基-6-基、苯并噻吩-4-基-7-基、苯并噻吩-5-基-6-基、苯并噻吩-5-基-7-基、苯并噻吩-6-基-7-基、喹啉基、喹啉-1-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-8-基、喹啉二基(quinolinyl)、喹啉-1-基-2-基、喹啉-1-基-3-基、喹啉-1-基-4-基、喹啉-1-基-5-基、喹啉-1-基-6-基、喹啉-1-基-7-基、喹啉-1-基-8-基、喹啉-2-基-3-基、喹啉-2-基-4-基、喹啉-2-基-5-基、喹啉-2-基-6-基、喹啉-2-基-7-基、喹啉-2-基-8-基、喹啉-3-基-4-基、喹啉-3-基-5-基、喹啉-3-基-6-基、喹

啉-3-基-7-基、喹啉-3-基-8-基、喹啉-4-基-5-基、喹啉-4-基-6-基、喹
 啉-4-基-7-基、喹啉-4-基-8-基、喹啉-5-基-6-基、喹啉-5-基-7-基、喹
 啉-5-基-8-基、喹啉-6-基-7-基、喹啉-6-基-8-基、喹啉-7-基-8-基、吡
 啶基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡
 啶-7-基、吡啶-8-基、吡啶二基(chromenylyl)、吡啶-2-基-3-基、吡啶-
 2-基-4-基、吡啶-2-基-5-基、吡啶-2-基-6-基、吡啶-2-基-7-基、吡啶-
 2-基-8-基、吡啶-3-基-4-基、吡啶-3-基-5-基、吡啶-3-基-6-基、吡啶-
 3-基-7-基、吡啶-3-基-8-基、吡啶-4-基-5-基、吡啶-4-基-6-基、吡啶-
 4-基-7-基、吡啶-4-基-8-基、吡啶-5-基-6-基、吡啶-5-基-7-基、吡啶-
 5-基-8-基、吡啶-6-基-7-基、吡啶-6-基-8-基、吡啶-7-基-8-基、吡啶
 基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡
 啶-6-基、吡啶-7-基、吡啶二基(indolylyl)、吡啶-1-基-2-基、吡啶-1-
 基-3-基、吡啶-1-基-4-基、吡啶-1-基-5-基、吡啶-1-基-6-基、吡啶-1-
 基-7-基、吡啶-2-基-3-基、吡啶-2-基-4-基、吡啶-2-基-5-基、吡啶-2-
 基-6-基、吡啶-2-基-7-基、吡啶-3-基-4-基、吡啶-3-基-5-基、吡啶-3-
 基-6-基、吡啶-3-基-7-基、吡啶-4-基-5-基、吡啶-4-基-6-基、吡啶-4-
 基-7-基、吡啶-5-基-6-基、吡啶-5-基-7-基、吡啶-6-基-7-基、吡啶
 基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡
 啶-6-基、吡啶-7-基、吡啶二基(indazolylyl)、吡啶-1-基-2-基、吡啶-
 1-基-3-基、吡啶-1-基-4-基、吡啶-1-基-5-基、吡啶-1-基-6-基、吡啶-
 1-基-7-基、吡啶-2-基-3-基、吡啶-2-基-4-基、吡啶-2-基-5-基、吡啶-
 2-基-6-基、吡啶-2-基-7-基、吡啶-3-基-4-基、吡啶-3-基-5-基、吡啶-
 3-基-6-基、吡啶-3-基-7-基、吡啶-4-基-5-基、吡啶-4-基-6-基、吡啶-
 4-基-7-基、吡啶-5-基-6-基、吡啶-5-基-7-基、吡啶-6-基-7-基、異喹
 啉基、異喹啉-1-基、異喹啉-2-基、異喹啉-3-基、異喹啉-4-基、異喹
 啉-5-基、異喹啉-6-基、異喹啉-7-基、異喹啉-8-基、異喹啉二基

(isoquinolinylyl)、異喹啉-1-基-2-基、異喹啉-1-基-3-基、異喹啉-1-基-4-基、苯并咪唑基、異喹啉-1-基-5-基、異喹啉-1-基-6-基、異喹啉-1-基-7-基、異喹啉-1-基-8-基、異喹啉-2-基-3-基、異喹啉-2-基-4-基、異喹啉-2-基-5-基、異喹啉-2-基-6-基、異喹啉-2-基-7-基、異喹啉-2-基-8-基、異喹啉-3-基-4-基、異喹啉-3-基-5-基、異喹啉-3-基-6-基、異喹啉-3-基-7-基、異喹啉-3-基-8-基、異喹啉-4-基-5-基、異喹啉-4-基-6-基、異喹啉-4-基-7-基、異喹啉-4-基-8-基、異喹啉-5-基-6-基、異喹啉-5-基-7-基、異喹啉-5-基-8-基、異喹啉-6-基-7-基、異喹啉-6-基-8-基、異喹啉-7-基-8-基、苯并咪唑基、苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基、苯并咪唑-3-基、苯并咪唑-4-基、苯并咪唑-5-基、苯并咪唑-6-基、苯并咪唑-7-基、苯并咪唑二基(benzimidazolylyl)、苯并咪唑-1-基-2-基、苯并咪唑-1-基-3-基、苯并咪唑-1-基-4-基、苯并咪唑-1-基-5-基、苯并咪唑-1-基-6-基、苯并咪唑-1-基-7-基、苯并咪唑-2-基-3-基、苯并咪唑-2-基-4-基、苯并咪唑-2-基-5-基、苯并咪唑-2-基-6-基、苯并咪唑-2-基-7-基、苯并咪唑-3-基-4-基、苯并咪唑-3-基-5-基、苯并咪唑-3-基-6-基、苯并咪唑-3-基-7-基、苯并咪唑-4-基-5-基、苯并咪唑-4-基-6-基、苯并咪唑-4-基-7-基、苯并咪唑-5-基-6-基、苯并咪唑-5-基-7-基、苯并咪唑-6-基-7-基、苯并哌喃基、苯并哌喃-2-基、苯并哌喃-3-基、苯并哌喃-4-基、苯并哌喃-5-基、苯并哌喃-6-基、苯并哌喃-7-基、苯并哌喃-8-基、苯并哌喃二基(benzopyranylyl)、苯并哌喃-2-基-3-基、苯并哌喃-2-基-4-基、苯并哌喃-2-基-5-基、苯并哌喃-2-基-6-基、苯并哌喃-2-基-7-基、苯并哌喃-2-基-8-基、苯并哌喃-3-基-4-基、苯并哌喃-3-基-5-基、苯并哌喃-3-基-6-基、苯并哌喃-3-基-7-基、苯并哌喃-3-基-8-基、苯并哌喃-4-基-5-基、苯并哌喃-4-基-6-基、苯并哌喃-4-基-7-基、苯并哌喃-4-基-8-基、苯并哌喃-5-基-6-基、苯并哌喃-5-基-7-基、苯并哌喃-5-基-8-

基、苯并呋喃-6-基-7-基、苯并呋喃-6-基-8-基、苯并呋喃-7-基-8-基、苯并呋喃基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、苯并呋喃-4-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、苯并呋喃-7-基、苯并呋喃二基(benzofurylyl)、苯并呋喃-2-基-3-基、苯并呋喃-2-基-4-基、苯并呋喃-2-基-5-基、苯并呋喃-2-基-6-基、苯并呋喃-2-基-7-基、苯并呋喃-3-基-4-基、苯并呋喃-3-基-5-基、苯并呋喃-3-基-6-基、苯并呋喃-3-基-7-基、苯并呋喃-4-基-5-基、苯并呋喃-4-基-6-基、苯并呋喃-4-基-7-基、苯并呋喃-5-基-6-基、苯并呋喃-5-基-7-基、苯并呋喃-6-基-7-基、苯并呋喃基、苯并呋喃-1-基、苯并呋喃-3-基、苯并呋喃-4-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、苯并呋喃-7-基、苯并呋喃二基(benzofuranzanylyl)、苯并呋喃-1-基-3-基、苯并呋喃-1-基-4-基、苯并呋喃-1-基-5-基、苯并呋喃-1-基-6-基、苯并呋喃-1-基-7-基、苯并呋喃-3-基-4-基、苯并呋喃-3-基-5-基、苯并呋喃-3-基-6-基、苯并呋喃-3-基-7-基、苯并呋喃-4-基-5-基、苯并呋喃-4-基-6-基、苯并呋喃-4-基-7-基、苯并呋喃-5-基-6-基、苯并呋喃-5-基-7-基、苯并呋喃-6-基-7-基、苯并呋喃基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、苯并呋喃-4-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、苯并呋喃-7-基、苯并呋喃-8-基、苯并呋喃二基(benzopyranylyl)、苯并呋喃-2-基-3-基、苯并呋喃-2-基-4-基、苯并呋喃-2-基-5-基、苯并呋喃-2-基-6-基、苯并呋喃-2-基-7-基、苯并呋喃-2-基-8-基、苯并呋喃-3-基-4-基、苯并呋喃-3-基-5-基、苯并呋喃-3-基-6-基、苯并呋喃-3-基-7-基、苯并呋喃-3-基-8-基、苯并呋喃-4-基-5-基、苯并呋喃-4-基-6-基、苯并呋喃-4-基-7-基、苯并呋喃-4-基-8-基、苯并呋喃-5-基-6-基、苯并呋喃-5-基-7-基、苯并呋喃-5-基-8-基、苯并呋喃-6-基-7-基、苯并呋喃-6-基-8-基、苯并呋喃-7-基-8-基、吡啶基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基、吡啶-8-基、吡啶

二基(cinnolinylyl)、吡啶-1-基-2-基、吡啶-1-基-3-基、吡啶-1-基-4-基、吡啶-1-基-5-基、吡啶-1-基-6-基、吡啶-1-基-7-基、吡啶-1-基-8-基、吡啶-2-基-3-基、吡啶-2-基-4-基、吡啶-2-基-5-基、吡啶-2-基-6-基、吡啶-2-基-7-基、吡啶-2-基-8-基、吡啶-3-基-4-基、吡啶-3-基-5-基、吡啶-3-基-6-基、吡啶-3-基-7-基、吡啶-3-基-8-基、吡啶-4-基-5-基、吡啶-4-基-6-基、吡啶-4-基-7-基、吡啶-4-基-8-基、吡啶-5-基-6-基、吡啶-5-基-7-基、吡啶-5-基-8-基、吡啶-6-基-7-基、吡啶-6-基-8-基、吡啶-7-基-8-基、喹啉基、喹啉-1-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-8-基、喹啉二基(quinoxalinylyl)、喹啉-1-基-2-基、喹啉-1-基-3-基、喹啉-1-基-4-基、喹啉-1-基-5-基、喹啉-1-基-6-基、喹啉-1-基-7-基、喹啉-1-基-8-基、喹啉-2-基-3-基、喹啉-2-基-4-基、喹啉-2-基-5-基、喹啉-2-基-6-基、喹啉-2-基-7-基、喹啉-2-基-8-基、喹啉-3-基-4-基、喹啉-3-基-5-基、喹啉-3-基-6-基、喹啉-3-基-7-基、喹啉-3-基-8-基、喹啉-4-基-5-基、喹啉-4-基-6-基、喹啉-4-基-7-基、喹啉-4-基-8-基、喹啉-5-基-6-基、喹啉-5-基-7-基、喹啉-5-基-8-基、喹啉-6-基-7-基、喹啉-6-基-8-基及喹啉-7-基-8-基。除非提及特定連接點，(例如)如在吡啶-4-基、吡啶-5-基-6-基中，否則意欲該等雜芳基可在任何可用連接點與至少一個其他部分鍵結。

術語"雜芳基烷基"係指經由烷基鍵結之雜芳基。

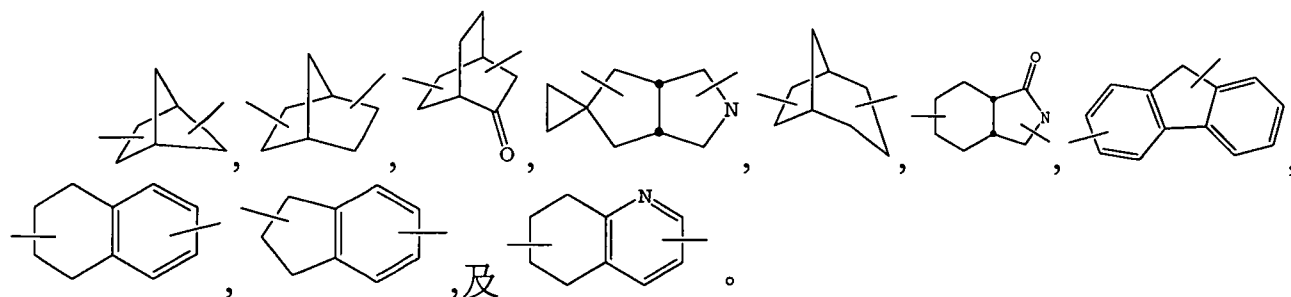
術語"芳基烷基"係指經由烷基鍵結之芳基。

術語"環烷基"係指含有1至3個環且每環含有3至8個碳之完全飽和及部分不飽和環狀烴基。例示性環烷基包括(但不限於)(例如)環丙基、環丙二基(cyclopropyl)、環丙-1-基-2-基、環丁基、環丁二基(cyclobutyl)、環丁-1-基-2-基、環丁-1-基-3-基、環戊基、環戊二基

(cyclopentylyl)、環戊-1-基-2-基、環戊-1-基-3-基、環己基、環己二基(cyclohexylyl)、環己-1-基-2-基、環己-1-基-3-基、環己-1-基-4-基、環庚基、環庚二基(cycloheptylyl)、環庚-1-基-2-基、環庚-1-基-3-基、環庚-1-基-4-基、環辛基、環辛-1-基-2-基、環辛-1-基-3-基、環辛-1-基-4-基、環辛-1-基-5-基、環丁烯基、環丁烯-1-基、環丁烯-2-基、環丁烯-3-基、環丁烯-4-基、環丁烯二基(cyclobutenylyl)、環丁烯-1-基-2-基、環丁烯-1-基-3-基、環丁烯-1-基-4-基、環丁烯-2-基-3-基、環丁烯-2-基-4-基、環丁烯-3-基-4-基、環戊烯基、環戊烯-1-基、環戊烯-2-基、環戊烯-3-基、環戊烯-4-基、環戊烯-5-基、環戊烯二基(cyclopentenyllyl)、環戊烯-1-基-2-基、環戊烯-1-基-3-基、環戊烯-1-基-4-基、環戊烯-1-基-5-基、環戊烯-2-基-3-基、環戊烯-2-基-4-基、環戊烯-2-基-5-基、環戊烯-3-基-4-基、環戊烯-3-基-5-基、環戊烯-4-基-5-基、環己烯基、環己烯-1-基、環己烯-2-基、環己烯-3-基、環己烯-4-基、環己烯-5-基、環己烯-6-基、環己烯二基(cyclohexenylyl)、環己烯-1-基-2-基、環己烯-1-基-3-基、環己烯-1-基-4-基、環己烯-1-基-5-基、環己烯-1-基-6-基、環己烯-2-基-3-基、環己烯-2-基-4-基、環己烯-2-基-5-基、環己烯-2-基-6-基、環己烯-3-基-4-基、環己烯-3-基-5-基、環己烯-3-基-6-基、環己烯-4-基-5-基、環己烯-4-基-6-基及環己烯-5-基-6-基。環烷基環可具有經羰基(C=O)置換之碳環原子。環烷基包括具有與其稠合之第二或第三環(亦即雜環基、雜芳基或芳基)之環，其限制條件為在該等狀況下，連接點為環系統之環烷基部分。術語"環烷基"亦包括具有以螺方式與環或環系統連接之第二或第三環的環。除非提及特定連接點，(例如)如在環己烯-3-基-6-基、環丙-1-基-2-基及環丁烯-4-基中，否則意欲該等環烷基可在任何可用連接點與至少一個其他部分鍵結。

具有以螺方式與環或環系統連接之第二或第三環的例示性環烷

基包括(但不限於)(例如)：



術語"環烷基烷基"係指經由烷基鍵結之環烷基。

術語"雜環"或"雜環基"係指在至少一個含碳原子之環中具有至少一個雜原子的視情況經取代之完全飽和或不飽和芳族或非芳族環基，其為(例如)4至7員單環、7至11員雙環或10至15員三環環系統。含有雜原子之雜環之各環可具有1、2或3個選自N、O及S之雜原子，其中N及S雜原子可視情況經氧化且N雜原子可視情況經四級鉍化。雜環可經由環之任何雜原子或碳原子連接。

例示性單環雜環/雜環基包括(但不限於)(例如)吡咯啉基、吡咯啉二基(pyrrolidinyl)、吡咯基、吡咯二基(pyrrolyl)、吡啶基、吡啶二基、吡嗪基、吡嗪二基、氧雜環丁烷基、氧雜環丁烷二基(oxetanylyl)、吡唑基、吡唑二基(pyrazolyl)、咪唑基、咪唑二基、咪唑啉基、咪唑啉二基(imidazolyl)、咪唑啉基、咪唑啉二基(imidazolidinyl)、噁唑基、噁唑二基、噁唑啉基、噁唑啉二基(oxazolidinyl)、異噁唑基、異噁唑二基(isoxazolyl)、異噁唑基、異噁唑二基(isoxazolylyl)、噻唑基、噻唑二基、噻二唑基、噻二唑二基(thiadiazolylyl)、噻唑啉基、噻唑啉二基(thiazolidinyl)、異噻唑基、異噻唑二基(isothiazolylyl)、異噻唑啉基、異噻唑啉二基(isothiazolidinyl)、呋喃基、呋喃二基、四氫呋喃基、四氫呋喃二基(tetrahydrofurylyl)、噻吩基、噻吩二基(thienyl)、噁二唑基、噁二唑二基(oxadiazolylyl)、哌啶基、哌啶二基(piperidinyl)、哌嗪基、

哌嗪二基(piperazinylyl)、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌嗪二基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啶二基、高哌嗪基、高哌嗪二基(homopiperazinylyl)、2-側氧基高哌嗪基、2-側氧基高哌嗪二基、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧基吡咯啶二基、2-噁氮呋基、2-噁氮呋二基(2-oxazepinylyl)、氮呋基、氮呋二基(azepinylyl)、4-哌啶基、4-哌啶二基、吡啶基、吡啶二基、N-側氧基-吡啶基、N-側氧基-吡啶二基、吡嗪基、吡嗪二基、嘧啶基、嘧啶二基、噻嗪基、噻嗪二基、四氫哌喃基、四氫哌喃二基(tetrahydropyranylyl)、嗎啉基、嗎啉二基(morpholinilyl)、硫雜嗎啉基、硫雜嗎啉二基(thiamorpholinilyl)、1,3-二氧戊環基、1,3-二氧戊環二基(1,3-dioxolanylyl)、四氫-1,1-二側氧基噻吩基、四氫-1,1-二側氧基噻吩二基、二氧雜環己烷基、二氧雜環己烷二基(dioxanylyl)、異噻唑啶基、異噻唑啶二基、環硫烷基、環硫烷二基(thietanylyl)、硫雜環丙烷基、硫雜環丙烷二基(thiiranylyl)、三嗪基、三嗪二基、三唑基及三唑二基。

例示性雙環雜環/雜環基包括(但不限於)(例如)苯并噻唑基、苯并噻唑二基、苯并噁唑基、苯并噁唑二基、苯并噻吩基、苯并噻吩二基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環戊烯二基(benzodioxolylyl)、喹啶基、喹啶二基(quinuclidinylyl)、喹啉基、喹啉二基(quinolinilylyl)、喹啉基-N-氧化物、喹啉二基-N-氧化物、四氫異喹啉基、四氫異喹啉二基(tetrahydroisoquinolinilylyl)、異喹啉基、異喹啉二基、苯并咪唑基、苯并咪唑二基、苯并哌喃基、苯并哌喃二基、吲哚基、吲哚二基(indolizinylyl)、苯并呋喃基、苯并呋喃二基、色酮基、色酮二基(chromonylyl)、香豆素基、香豆素二基(coumarinylyl)、吡啶基、吡啶二基、喹啉基、喹啉二基、吲唑基、吲唑二基、吡咯基吡啶基、吡咯基吡啶二基、呋喃基吡啶基、呋喃基吡啶二基、二氫異吲哚基、二氫異吲哚二基

(dihydroisoindolylyl)、二氫喹啉基、二氫喹啉二基(dihydroquinazolinyl)、苯并異噻唑基、苯并異噻唑二基(benzisothiazolylyl)、苯并異噁唑基、苯并異噁唑二基(benzisoxazolylyl)、苯并二噁基、苯并二噁二基(benzodiazinylyl)、苯并呋呔基、苯并呋呔二基、苯并硫呋喃基、苯并硫呋喃二基(benzothiopyranylyl)、苯并三唑基、苯并三唑二基(benzotriazolylyl)、苯并吡唑基、苯并吡唑二基(benzopyrazolylyl)、二氫苯并呋喃基、二氫苯并呋喃二基(dihydrobenzofurylyl)、二氫苯并噻吩基、二氫苯并噻吩二基(dihydrobenzothienyllyl)、二氫苯并硫呋喃基、二氫苯并硫呋喃二基(dihydrobenzothiopyranylyl)、二氫苯并呋喃基、二氫苯并呋喃二基(dihydrobenzopyranylyl)、吲哚基、吲哚二基(indolinylyl)、吲唑基、吲唑二基、異吡啶基、異吡啶二基(isochromanylyl)、異吲哚基、異吲哚二基(isoindolinylyl)、喹啉基、喹啉二基(naphthyridinylyl)、酞嗪基、酞嗪二基(phthalazinylyl)、向日葵基、向日葵二基(piperonylyl)、嘌呤基、嘌呤二基(purinylyl)、喹啉基、喹啉二基、四氫喹啉基、四氫喹啉二基(tetrahydroquinolinylyl)、噻吩并呋喃基、噻吩并呋喃二基(thienofurylyl)、噻吩并吡啶基、噻吩并吡啶二基(thienopyridylyl)、噻吩并噻吩基及噻吩并噻吩二基(thienothienyllyl)。

術語"雜環烷基"係指其中至少一個環碳(及任何相關氫原子)獨立地經至少一個選自O及N之雜原子置換的飽和或不飽和環烷基。

術語"雜環烷基烷基"係指經由烷基鍵結之雜環烷基。

術語"烯基"係指含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈烴基。例示性烯基包括(但不限於)(例如)乙烯基及烯丙基。

術語"環烯基"係指環化烯基。

術語"環烯基烷基"係指經由烷基鍵結之環烯基。

術語"芳基烯基"係指經由烯基鍵結之芳基。

術語"炔基"係指含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈烴基。例示性炔基包括(但不限於)(例如)乙炔基及丁炔基。

術語"鹵素"及"鹵基"係指氯、溴、氟及碘。

術語"鹵烷基"係指與單個鹵素或多個鹵素鍵結之烷基。含有多個鹵素之例示性鹵烷基包括(但不限於)(例如)-CHCl₂及-CF₃。

單獨使用或用作字尾或字首之術語"胺基"係指通式-NR^aR^b之基團，其中R^a及R^b係獨立地選自氫或烴基。

術語"胺基烷基"係指經由烷基鍵結之胺基。

單獨使用或用作字尾或字首之術語"烷氧基"係指通式 -OR^c之基團，其中R^c係選自烴基。例示性烷氧基包括(但不限於)(例如)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、異丁氧基、環丙基甲氧基、烯丙氧基及炔丙氧基。

術語"烷氧基烷基"係指經由烷基鍵結之烷氧基。

術語"羧基烷基"係指經由烷基鍵結之羧基。

術語"羰基"係指C(=O)。

術語"烷基羰基"係指經由羰基鍵結之烷基。

術語"羰基烷基"係指經由烷基鍵結之羰基。

術語"胺基羰基烷基"係指經由羰基烷基鍵結之胺基。

術語"亞磺醯基"係指S(=O)。

術語"烷基亞磺醯基"係指經由亞磺醯基鍵結之烷基。

術語"氰基"係指CN。

短語"視情況經取代"係指在任何可用及可取代位置上經至少一個取代基取代之基團、結構或分子及未經取代之基團、結構或分子。

短語"式I化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式I或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物"係指式I

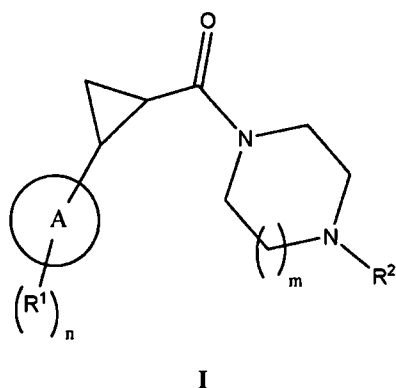
之游離鹼、式I之游離鹼之非對映異構體、式I之游離鹼之對映異構體、式I之醫藥學上可接受之鹽、式I之對映異構體之醫藥學上可接受之鹽、式I之非對映異構體之醫藥學上可接受之鹽及/或任何上述物質之混合物。

短語"式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其混合物"係指式Ia之游離鹼、式Ia之醫藥學上可接受之鹽及/或任何上述物質之混合物。

短語"式Ib化合物或其醫藥學上可接受之鹽"係指式Ib之游離鹼、式Ib之醫藥學上可接受之鹽及/或任何上述物質之混合物。

短語"式Ic化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式Ic或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物"係指式Ic之游離鹼、式Ic之游離鹼之非對映異構體、式Ic之游離鹼之對映異構體、式Ic之醫藥學上可接受之鹽、式Ic之對映異構體之醫藥學上可接受之鹽、式Ic之非對映異構體之醫藥學上可接受之鹽及/或任何上述物質之混合物。

在一態樣中，本發明提供式I化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式I或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

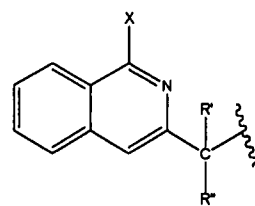
R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環；且

R^6 為H或不存在；假定當



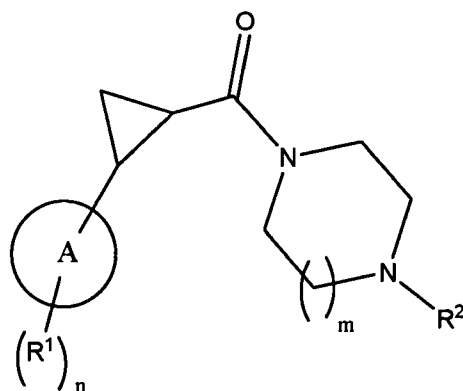
i) R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為
為O或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_{1-20} 烷基；

ii) N與 R^3 在一起時， R^6 不存在；及

iii) A為苯基時， R^2 不為未經取代之苯基。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式I或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之

鹽或其混合物：



I

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NHC(=O)R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

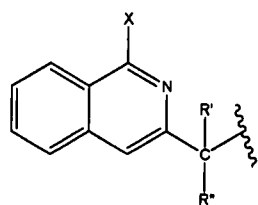
R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與 $-NHC(=O)R^3$ 基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；且

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N

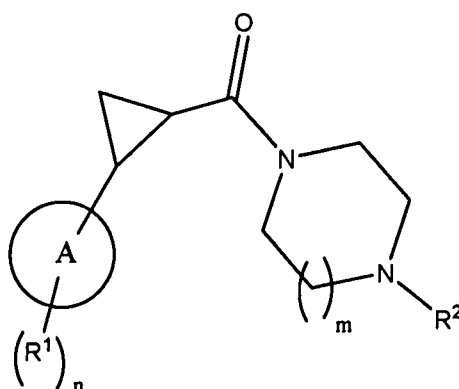
在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

其限制條件為當 R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為



，其中X為O或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_{1-20} 烷基。

在另一態樣中，本發明提供式I化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式I或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



I

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵

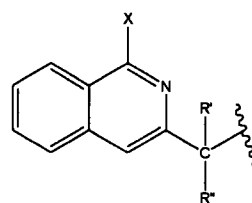
素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R^2 為環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NHC $_1$ - C_6 烷基或-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與-NR 6 C(=O) R^3 基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環；且

R^6 為H或不存在；假定當

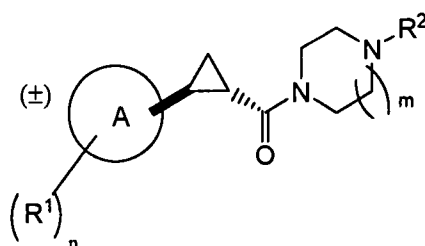


i) R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為O或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_{1-20} 烷基；

ii) m 為2時， R^2 不為甲基；且

iii) N與 R^3 在一起時， R^6 不存在。

在另一態樣中，本發明提供式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ia

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m 為1或2；

n 為 1、2、3、4 或 5；

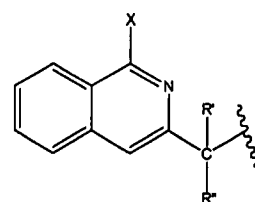
R^1 各自獨立地為 H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自 H 及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之 N 在一起形成具有至少一個選自 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環；且

R^6 為 H 或不存在；假定當

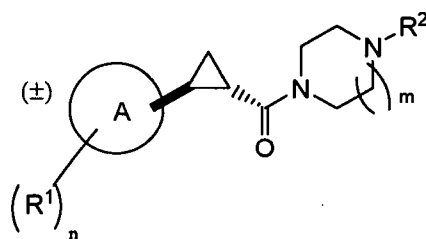


i) R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為 O 或 N ，且 R' 及 R'' 各自獨立地為 H 或 C_{1-20} 烷基；

ii) N 與 R^3 在一起時， R^6 不存在；且

iii) A 為苯基時， R^2 不為未經取代之苯基。

在另一態樣中，本發明提供式 Ia 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ia

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

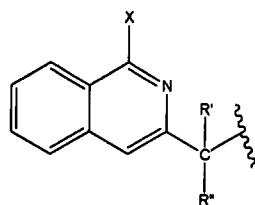
R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NHC(=O)R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與 $-NHC(=O)R^3$ 基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；且

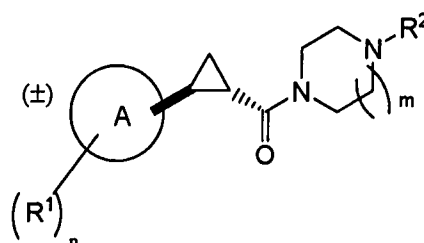
R^4 與 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

其限制條件為當 R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為



，其中X為O或N，且R'及R''各自獨立地為H或C₁₋₂₀烷基。

在另一態樣中，本發明提供式Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ia

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

R¹各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆環烯基、C₂-C₆炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、NR⁴R⁵、-NR⁶C(=O)R³、-NHS(O)₂R³、-C(=O)NR⁴R⁵、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

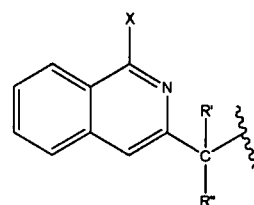
R²為環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中R²視情況經至少一個環烷基取代；

R³為H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-NHC₁-C₆烷基或-N(C₁-C₆烷基)₂或R³與-NR⁶C(=O)R³基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N

之雜原子之4、5或6員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環；且

R^6 為H或不存在；假定當



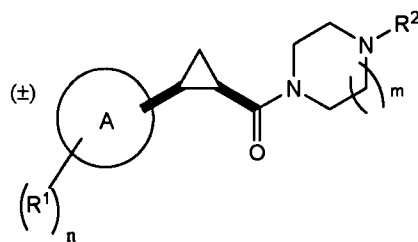
，其中X

i) R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為O或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_{1-20} 烷基；

ii) m 為2時， R^2 不為甲基；且

iii) N與 R^3 在一起時， R^6 不存在。

在另一態樣中，本發明提供式Ib化合物或醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ib

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m 為1或2；

n 為1、2、3、4或5；

R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、

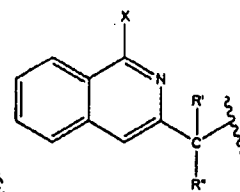
NR^4R^5 、 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基($-\text{OH}$)；

R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ ，或 R^3 與 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環；且

R^6 為H或不存在；假定當

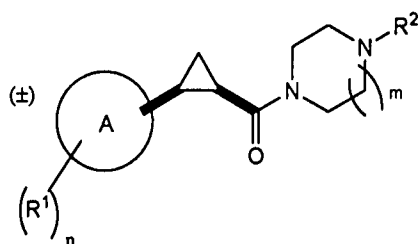


i) R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為O或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_{1-20} 烷基；

ii) N與 R^3 在一起時， R^6 不存在；且

iii) A為苯基時， R^2 不為未經取代之苯基。

在另一態樣中，本發明提供式Ib化合物或醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ib

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

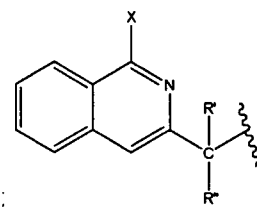
R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

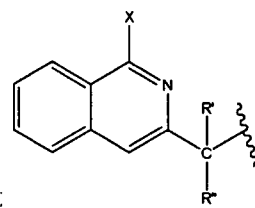
R^2 為環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環；且

R^6 為H或不存在；假定當

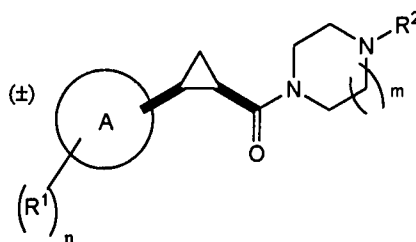


i) R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為 ，其中X為O或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_1 - 20 烷基；

ii) m為2時， R^2 不為甲基；且

iii) N與 R^3 在一起時， R^6 不存在。

在另一態樣中，本發明提供式Ib化合物或醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ib

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

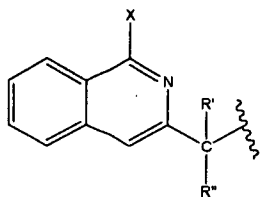
R¹各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆環烯基、C₂-C₆炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、NR⁴R⁵、-NHC(=O)R³、-C(=O)NR⁴R⁵、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R²為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中R²視情況經至少一個環烷基取代；

R³為H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-NHC₁-C₆烷基或-N(C₁-C₆烷基)₂，或R³與-NHC(=O)R³基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；且

R⁴及R⁵各自獨立地選自H及C₁-C₆烷基，或R⁴、R⁵與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

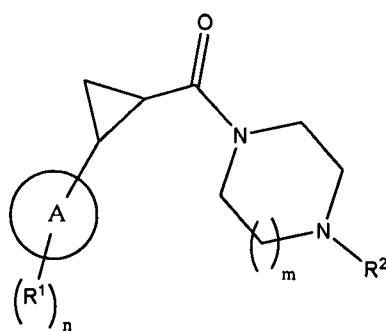
其限制條件為當R²為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為



，其中X為O或N，且R'及R''各自獨立地為H或C₁₋₂₀

烷基。

在另一態樣中，本發明提供式Ic化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式Ic或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ic

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

R¹各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆環烯基、C₂-C₆炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烷基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、NR⁴R⁵、-NR⁶C(=O)R³、-NHS(O)₂R³、-C(=O)NR⁴R⁵、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R²為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中R²視情況經至少一個環烷基取

代；

R^3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環；

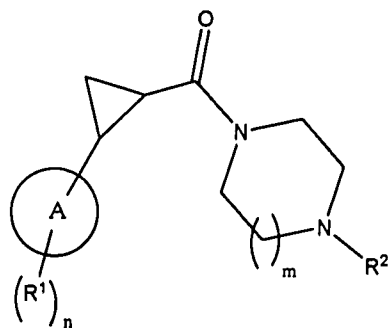
R^4 及 R^5 各自獨立地選自 H 及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之 N 在一起形成具有至少一個選自 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環；且

R^6 為 H 或不存在；假定當

i) N 與 R^3 在一起時， R^6 不存在；且

ii) A 為苯基時， R^2 不為未經取代之苯基。

在另一態樣中，本發明提供式 Ic 化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式 Ic 或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ic

其中：

A 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m 為 1 或 2；

n 為 1、2、3、4 或 5；

R^1 各自獨立地為 H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、

芳基烷基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基($-\text{OH}$)；

R^2 為環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ ，或 R^3 與 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 基團之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之4、5或6員雜環；且

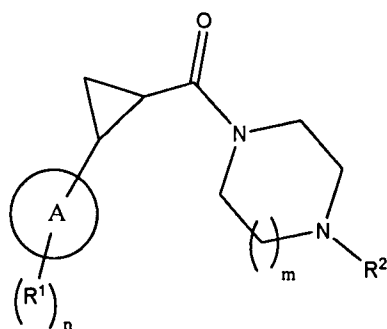
R^4 及 R^5 各自獨立地選自 H 及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之 N 在一起形成具有至少一個選自 N 之雜原子之4、5或6員雜環；且

R^6 為 H 或不存在；假定當

i)m為2時， R^2 不為甲基；且

ii) N 與 R^3 在一起時， R^6 不存在。

在另一態樣中，本發明提供式Ic化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式Ic或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ic

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n 為 1、2、3、4 或 5；

R^1 各自獨立地為 H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烷基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NHC(=O)R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與 $-NHC(=O)R^3$ 基團之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環；且

R^4 及 R^5 各自獨立地選自 H 及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環。

在一實施例中，A 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基。

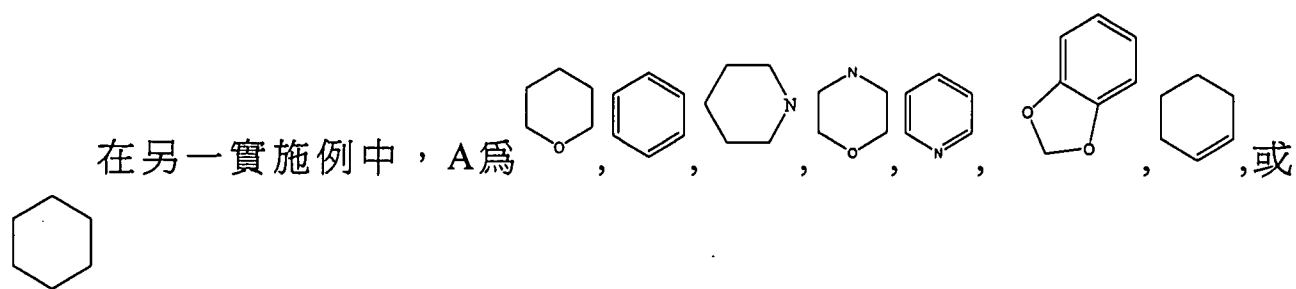
在另一實施例中，A 為芳基或雜芳基。

在另一實施例中，A 為芳基。

在另一實施例中，A 為雜芳基。

在另一實施例中，A 為環烷基。

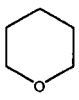
在另一實施例中，A 為雜環烷基。



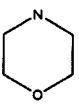
在另一實施例中，A為苯基、吡啶基或吡啶基。

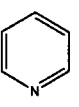
在另一實施例中，A為苯基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

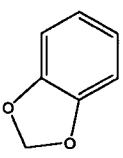
在另一實施例中，A為苯基。

在另一實施例中，A為 。

在另一實施例中，A為 。

在另一實施例中，A為 。

在另一實施例中，A為 。

在另一實施例中，A為 。

在另一實施例中，A為 。

在另一實施例中，A為 。

在另一實施例中，A為吡啶基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基

亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基($-\text{OH}$)。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為H、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為H、 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、氰基、鹵基 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為H、甲基、F、Br、3-甲基咪唑啉-2-酮、吡咯啉基-2-酮、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、吡咯啉基、嘧啶基、吡啶基、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、三氟甲基或哌啶基-2-酮。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為H、甲基、F、Br、3-甲基咪唑啉-1-基-2-酮、吡咯啉基-2-酮、甲烷-磺醯胺基、吡咯啉-1-基、嘧啶-5-基、吡啶-4-基、氰基、胺羰基、三氟甲基或哌啶基-2-酮。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為H或甲基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為H。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為低碳烷基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為甲基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為氰基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基亞磺醯基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為鹵基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為鹵素。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為羥基。

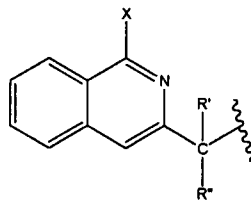
在另一實施例中， R^1 各自獨立地為 NR^4R^5 。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為 $-NR^6C(=O)R^3$ 。

在另一實施例中， R^1 各自獨立地為 $-C(=O)NR^4R^5$ 。

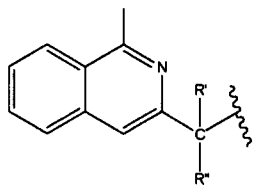
在另一實施例中， R^1 各自獨立地為 $-NHS(O)_2R^3$ 。

在另一實施例中， R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其限制條件為



當 R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為
或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_{1-20} 烷基。

在另一實施例中， R^2 為環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其限制條件為當 R^2 為雜芳基烷基



時，該雜芳基烷基不為
，其中X為O或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_{1-20} 烷基。

在另一實施例中， R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基。

在另一實施例中， R^2 為環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基。

在另一實施例中， R^2 為芳基。

在另一實施例中， R^2 為雜芳基。

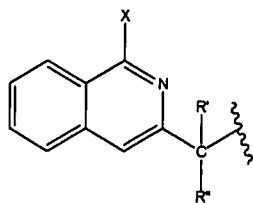
在另一實施例中， R^2 為環烷基。

在另一實施例中， R^2 為烷基。

在另一實施例中， R^2 為雜環烷基。

在另一實施例中， R^2 為芳基烷基。

在另一實施例中， R^2 為雜芳基烷基，其限制條件為當 R^2 為雜芳基



烷基時，該雜芳基烷基不為 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基。其中X為O或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_{1-20} 烷基。

在另一實施例中， R^2 為芳基烯基。

在另一實施例中， R^2 為環烷基烷基。

在另一實施例中， R^2 為環烷基或烷基。

在另一實施例中， R^2 為 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在另一實施例中， R^2 為 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基。

在另一實施例中， R^2 為 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 雜環烷基。

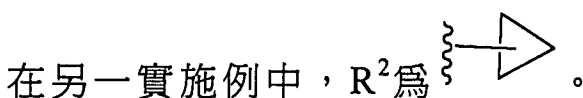
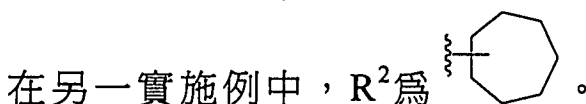
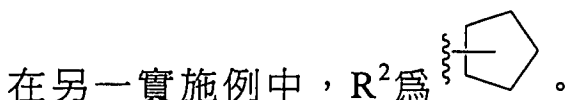
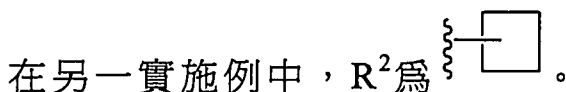
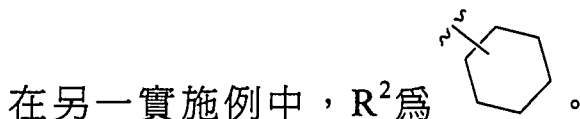
在另一實施例中， R^2 為(($\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基)-($\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基))。

在另一實施例中， R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在另一實施例中， R^2 為(芳基-($\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基))。

在另一實施例中， R^2 係經至少一個環烷基取代。

在另一實施例中， R^2 係經 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基取代。



在另一實施例中， R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在另一實施例中， R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

在另一實施例中， R^2 為 C_1 - C_3 烷基。

在另一實施例中， R^2 為丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

在另一實施例中， R^2 為丙基。

在另一實施例中， R^2 為異丙基。

在另一實施例中， R^2 為第三丁基。

在另一實施例中， R^2 為環丙基。

在另一實施例中， R^2 為環丁基。

在另一實施例中， R^2 為環戊基。

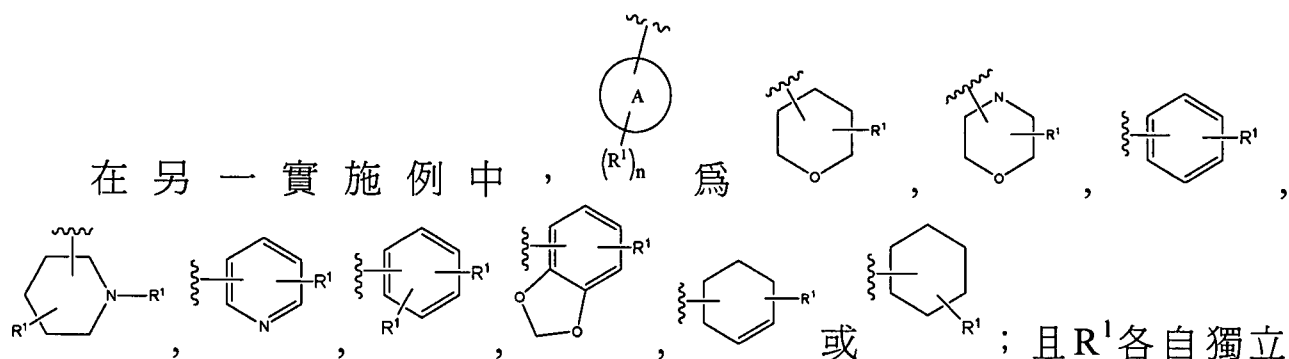
在另一實施例中， R^2 為環己基。

在另一實施例中， R^2 為環庚基。

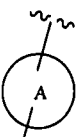
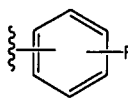
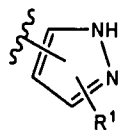
在另一實施例中，A為芳基； R^1 為H；n為1；且 R^2 為環烷基或烷基。

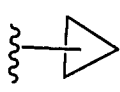
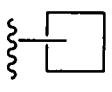
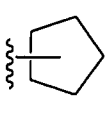
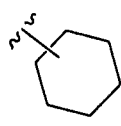
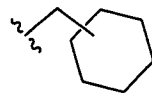
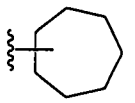
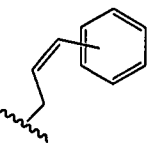
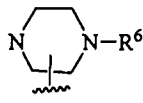
在另一實施例中，A為苯基； R^1 為H；n為1；且 R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基。

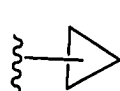
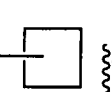
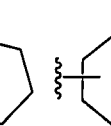
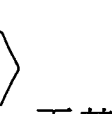
在另一實施例中，A為苯基； R^1 為H；n為1；且 R^2 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、丙基或異丙基。

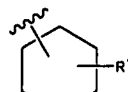
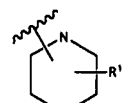
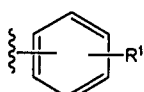
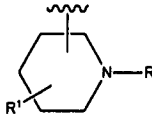
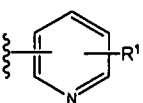
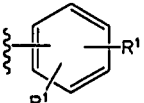
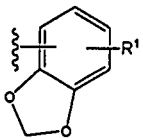
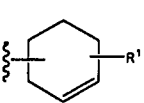
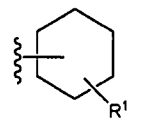
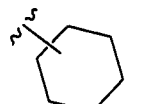
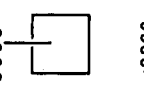
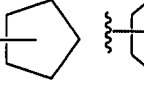
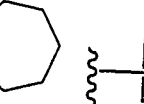
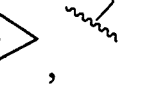
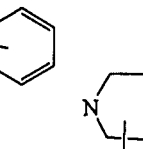
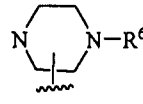


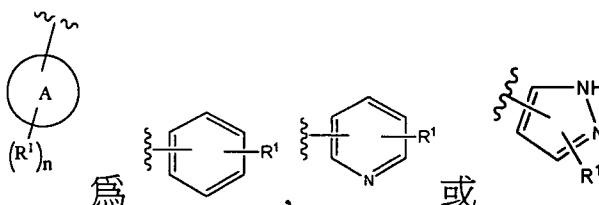
地為H、低碳烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、烷氧基、鹵素、 C_1 - C_6 烷基羰基、羥基、 NR^4R^5 、 $-NHC(=O)R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ 。

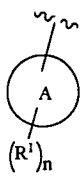
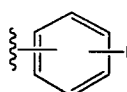
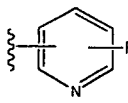
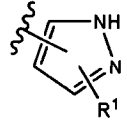
在另一實施例中， $(R^1)_n$ 為 ，，或 ； R^1 各自獨立地為 H、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ 。

在另一實施例中， R^2 為 ，，，，，，，，或 C_1 - C_3 烷基；且 R^6 為 C_3 - C_6 環烷基。

在另一實施例中， R^2 為 ，，，，，，丙基或異丙基。

在另一實施例中， $(R^1)_n$ 為 ，，，，，，，，，或 ； R^1 各自獨立地為 H、低碳烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、烷氧基、鹵素、 C_1 - C_6 烷基羰基、羥基、 NR^4R^5 、 $-NHC(=O)R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ ； R^2 為 ，，，，，，，，或 C_1 - C_3 烷基；且 R^6 為 C_3 - C_6 環烷基。



在另一實施例中， 為 ,  或 ; R^1 各自獨立地為 H、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$; 且 R^2 為丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

在另一實施例中， R^3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ，或 R^3 與 $-NHC(=O)R^3$ 基團之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環。

在另一實施例中， R^3 為 H。

在另一實施例中， R^3 為 C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中， R^3 為 C_1 - C_6 烷氧基。

在另一實施例中， R^3 為 $-NHC_1-C_6$ 烷基。

在另一實施例中， R^3 為 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 。

在另一實施例中， R^6 不存在且 R^3 與 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環。

在另一實施例中， R^1 為 $-NR^6C(=O)R^3$ ， R^3 為 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 或 C_1-C_6 烷基， R^6 不存在，且 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之 N 與 R^3 在一起形成具有至少一個選自 N 之雜原子之 5 或 6 員雜環。

在另一實施例中， R^1 為 $-NR^6C(=O)R^3$ ， R^3 為 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 或 C_3-C_4 烷基， R^6 不存在，且 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之 N 與 R^3 在一起形成具有至少一個選自 N 之雜原子之 5 或 6 員雜環。

在另一實施例中， R^1 為 $-NR^6C(=O)R^3$ ， R^3 為 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 或 C_3-C_4 烷基， R^6 不存在，且 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之 N 與 R^3 在一起形成 3-甲基咪唑啉-1-基-2-酮、吡咯啉基-2-酮或哌啉基-2-酮。

在另一實施例中， R^1 為 $-NHS(O)_2R^3$ 且 R^3 為 C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中， R^1 為 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 且 R^3 為 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。

在另一實施例中， R^4 及 R^5 各自獨立地選自 H 及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之4、5或6員雜環。

在另一實施例中， R^4 為 H 。

在另一實施例中， R^4 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在另一實施例中， R^5 為 H 。

在另一實施例中， R^5 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在另一實施例中， R^6 為 H 。

在另一實施例中， R^6 不存在。

在另一實施例中， R^4 、 R^5 與其所連接之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之4、5或6員雜環。

在另一實施例中， R^1 為 NR^4R^5 ， R^4 及 R^5 各自獨立地選自 C_{1-4} 烷基，且 R^4 、 R^5 與其所連接之 N 在一起形成具有至少一個選自 N 之雜原子之4、5或6員雜環。

在另一實施例中， R^1 為 NR^4R^5 ， R^4 及 R^5 各自獨立地選自 C_{1-4} 烷基，且 R^4 、 R^5 與其所連接之 N 在一起形成具有至少一個選自 N 之雜原子之5或6員雜環。

在另一實施例中， R^1 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ， R^4 及 R^5 各自獨立地選自 H 。

在另一實施例中， n 為1、2、3、4或5。

在另一實施例中， n 為1。

在另一實施例中， n 為2。

在另一實施例中， n 為3。

在另一實施例中， n 為4。

在另一實施例中， n 為5。

在另一實施例中， m 為1或2。

在另一實施例中， m 為1或2，其限制條件為當 m 為2時， R^2 不為甲基。

在另一實施例中， m 為1。

在另一實施例中， m 為2。

在另一實施例中， m 為2，其限制條件為 R^2 不為甲基。

在另一實施例中， n 為1且 m 為1。

在另一實施例中， n 為1且 m 為2。

在另一實施例中， n 為1且 m 為2，其限制條件為 R^2 不為甲基。

在另一實施例中， n 為2且 m 為1。

在另一實施例中， n 為2且 m 為2。

在另一實施例中， A 為芳基或雜芳基， R^1 獨立地為H、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ ， n 為1， m 為1， R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基， R^3 為 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 或 C_1 - C_6 烷基，或 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之N與 R^3 在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之5或6員雜環； R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_4 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環；且 R^6 為H或不存在，其限制條件為當 R^3 與N在一起時， R^6 不存在。

在另一實施例中， A 為芳基， R^1 為H或 C_1 - C_6 烷基， n 為1， m 為2，且 R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基。

在另一實施例中， A 為芳基， R^1 為H或 C_1 - C_6 烷基， n 為1， m 為2，且 R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基，其限制條件為 R^2 不為甲基。

另一實施例係針對至少一種選自以下各物之化合物：反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；反-(4-環己基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；反-(4-環庚基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；反-(4-環

丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；反-(4-環丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；反-(4-環戊基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；反-(2-苯基環丙基)-(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮；反-(4-環丁基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；反-(4-第三丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮；反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮，對映異構體1；反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮，對映異構體2；反-[2-(4-溴苯基)環丙基]-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；(1S, 2S)-(2-(4-溴苯基)環丙基)(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；(1R, 2R)-(2-(4-溴苯基)環丙基)(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；反-1-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}-3-甲基咪唑啉-2-酮；反-1-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}吡咯啉-2-酮；反-N-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲烷-磺醯胺；反-(4-環丁基哌嗪-1-基){-2-[4-(吡咯啉-1-基)苯基]環丙基}甲酮；反-{2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]環丙基}-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈；反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈，對映異構體1；反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈，對映異構體2；(4-環丁基哌嗪-1-基)((1S, 2S)-2-苯基環丙基)甲酮；(4-環丁基哌嗪-1-基)((1R, 2R)-2-苯基環丙基)甲酮；反-(4-環丁基哌嗪-1-基)(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)甲酮；反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-[2-(4-氟苯基)環丙基]甲酮；反-[2-(3-溴苯基)環丙基]-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；反-3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈；反-N-{3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲烷磺醯胺；反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮，對映異構體1；反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮，對映異構體2；3-(反-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺；反-1-(3-(2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮；反-1-(3-(2-(4-

環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮；3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1；3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體2；1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啶-2-酮，對映異構體1；1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啶-2-酮，對映異構體2；1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮，對映異構體1；1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮，對映異構體2；4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺；4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1；4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體2；及(4-異丙基哌嗪-1-基)(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基)甲酮；(4-環丁基哌嗪-1-基)((1S, 2S)-2-(4-(噻啶-5-基)苯基)環丙基)甲酮；及其醫藥學上可接受之鹽或其混合物。

另一實施例係針對至少一種選自以下各物之化合物：反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；(4-環丁基哌嗪-1-基)((1S, 2S)-2-苯基環丙基)甲酮；反-N-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲烷磺醯胺；反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-[2-(4-氟苯基)環丙基]甲酮；4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺；反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮；反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮，對映異構體1；反-3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈；反-1-(3-(2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啶-2-酮；反-N-{3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲烷磺醯胺；4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1；3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1；1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啶-2-酮，對映異構體1；及1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮，對

映異構體1，及其醫藥學上可接受之鹽或其混合物。

應瞭解，當本發明之化合物含有一或多個對掌性中心時，本發明之化合物可以對映異構體或非對映異構體形式或以外消旋混合物形式存在，且可分離為對映異構體或非對映異構體形式或分離為外消旋混合物形式。本發明包括式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物的任何可能之對映異構體、非對映異構體、外消旋體或其混合物。舉例而言，可藉由對掌性層析分離外消旋體，藉由自光學活性起始物質合成，或藉由根據下文所述之程序進行不對稱合成來製備本發明化合物之光學活性形式。

亦應瞭解，本發明之某些化合物可以幾何異構體形式存在，例如烯烴之E及Z異構體。本發明包括式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物之任何幾何異構體。另外應瞭解，本發明包含式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物之互變異構體。

亦應瞭解，本發明之某些化合物可以溶劑化(例如，水合)以及非溶劑化形式存在。另外應瞭解，本發明包含式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物之所有該等溶劑化形式。

式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物亦可形成鹽。因此，除非另外指示，否則當在本文中提及式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物時，該提及包括其鹽。在一實施例中，式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物形成醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物形成可(例如)用以分離及/或純化式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物之鹽。

一般而言，式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物之醫藥學上可接受之鹽可藉由使用此項技術中熟知之標準程序來獲得。此等標準程序包括(但不限於)(例如)使足夠鹼性化合物(諸如，烷基胺)與合適之酸(諸如，HCl或乙酸)反應以提供生理學上可接受之陰離子。亦可能藉由以一當量鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或烷醇鹽(諸如，乙醇鹽或甲醇鹽)

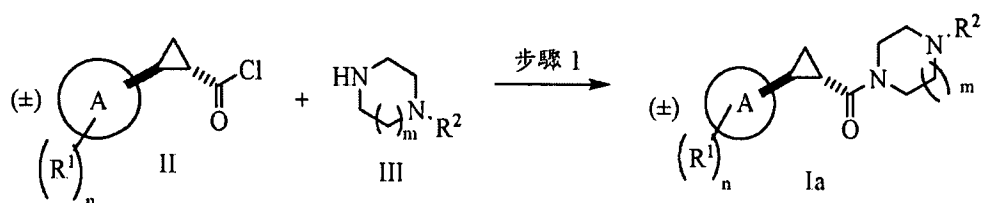
或於水性介質中之合適鹼性有機胺(諸如，膽鹼或葡甲胺)處理具有諸如羧酸或苯酚之合適酸性質子的式I、Ia及/或Ib之化合物，繼而藉由習知純化技術來製備相應鹼金屬鹽(諸如，鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬鹽(諸如，鈣)。

在一實施例中，式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可轉化為其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，尤其酸加成鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。

一般而言，式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可根據以下流程及熟習此項技術者之一般知識及/或根據以下實例中所闡述之方法來製備。溶劑、溫度、壓力及其他反應條件可由一般熟習此項技術者輕易地選擇。起始物質可購得或由熟習此項技術者輕易地製備。組合技術可用於製備(例如)其中中間物具有適於此等技術之基團的化合物。

術語"胺基保護基"係指技術識別之能夠連接至胺基以防止胺基出現在胺基所連接之分子上之其他地方所發生之反應中的部分。可接受之胺基保護基包括(但不限於)(例如)"Protective Groups in Organic Synthesis"，第2版，John Wiley & Sons, 1981中所述之胺基保護基。胺基保護基可為(例如)胺基甲酸酯型保護基(其亦稱為胺基甲酸酯保護基)，其包括(但不限於)(例如)芳基烷氧基羰基，諸如苯甲氧基羰基；及烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基及第三丁氧基羰基。通常，胺基保護基為第三丁氧基羰基。

流程1

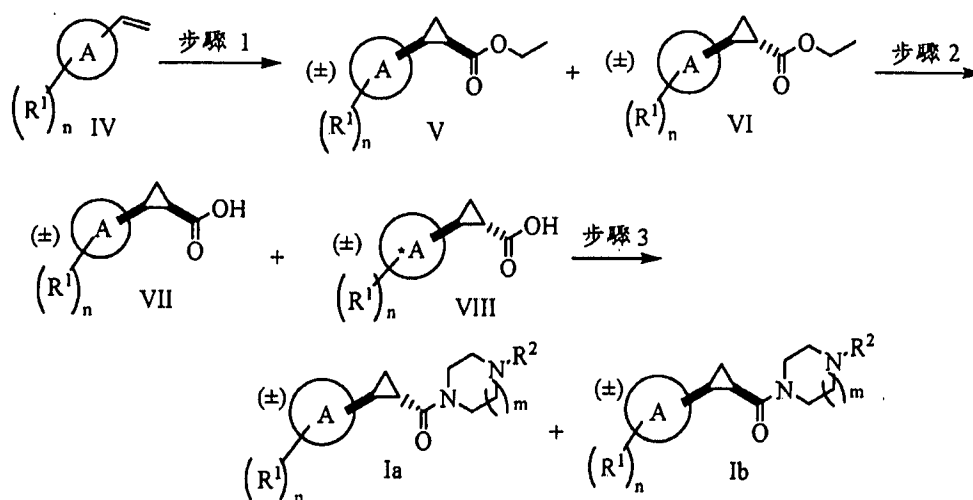


其中A為苯基；且 R^1 、 R^2 、m及n係如上文所定義。

步驟1

可藉由在適當溶劑(諸如，二氯甲烷)中處理式II之適當酸氯化物(諸如，市售之反-2-苯基-1-環丙烷羰基氯)及適當官能化之環狀二級胺(諸如，式III化合物)及適當鹼(諸如，三乙胺)來獲得式Ia化合物。

流程2



其中A為苯基；且 R^1 、 R^2 、m及n係如上文所定義。

步驟1

可藉由在適當過渡金屬催化劑(諸如，肆(乙醯基)二銻(II))存在下，在適當溶劑(諸如，甲苯)中用經適當取代之環丙烷化試劑(諸如，重氮乙酸乙酯)處理式IV化合物(一般可購自(例如)Aldrich)來獲得式V及VI之化合物。

步驟2

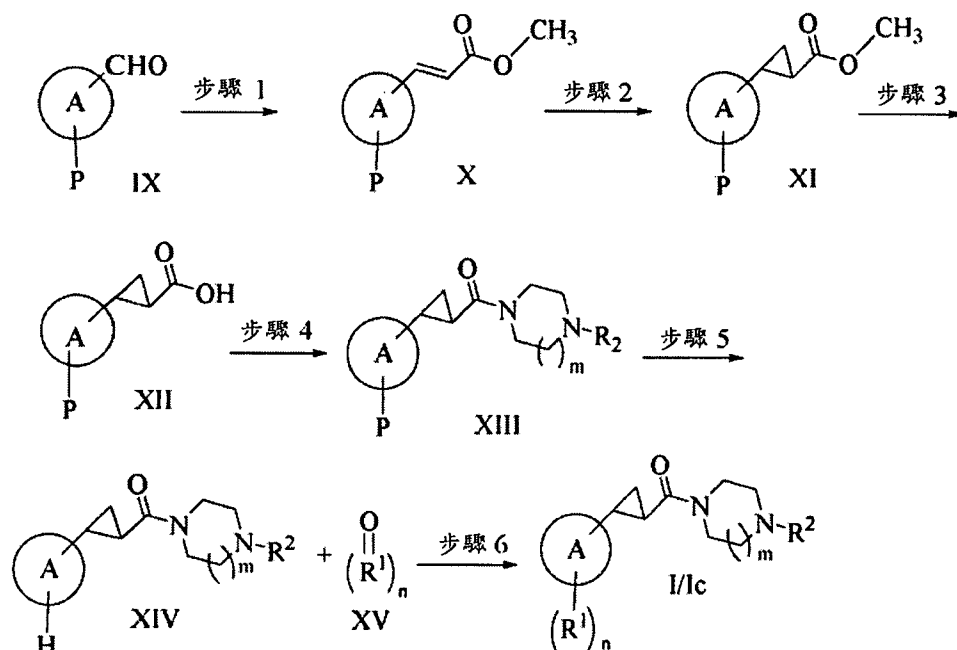
可藉由在標準條件(例如，於四氫呋喃/甲醇/水中之氫氧化鋰)下使式V及VI之化合物水解成相應羧酸；繼而以適當酸(諸如，1N鹽酸)酸化來獲得式VII及VIII之化合物。

步驟3

可藉由用適當偶合劑(諸如，四氟硼酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-

N,N,N'N'-四甲錄)與適當鹼(諸如，N-乙基二異丙基胺)處理式VII及VIII之化合物，繼而在適當溶劑(諸如，N,N-二甲基甲醯胺)中用適當官能化之環狀二級胺(諸如，式III化合物)處理式VII及VIII之化合物來獲得式Ia及Ib之化合物。

流程3



其中P為胺基保護基；A為具有至少一個氮之雜環烷基；n為1；且 R^1 、 R^2 及m係如上文所定義。

步驟1

可藉由在適當溶劑(諸如，四氫呋喃)中處理經適當取代之磷酸烷基酯(諸如，磷醯乙酸三甲酯)及適當鹼(諸如，氫化鈉)，繼而添加式IX之經適當保護之醛(一般可購自(例如)Aldrich)來獲得式X化合物。

步驟2

可藉由在適當溶劑(諸如，二甲亞砷)中處理適當環丙烷化試劑(諸如，三甲基碘化亞砷)及適當鹼(諸如，氫化鈉)，繼而添加式X化合物來獲得式XI化合物。

步驟3

可藉由在標準條件(例如，於四氫呋喃/水中之氫氧化鋰)下使式XI化合物水解成相應羧酸；繼而以適當酸(諸如，1N鹽酸)酸化來獲得式XII化合物。

步驟4

可藉由用適當偶合劑(諸如，四氟硼酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N'-四甲銲)與適當鹼(諸如，N-乙基二異丙基胺)處理式XII化合物，繼而在適當溶劑(諸如，N,N-二甲基甲醯胺)中用適當官能化之環狀二級胺(諸如，式III化合物)處理來獲得式XIII化合物。

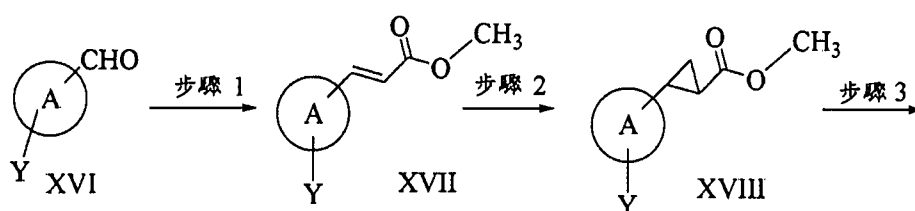
步驟5

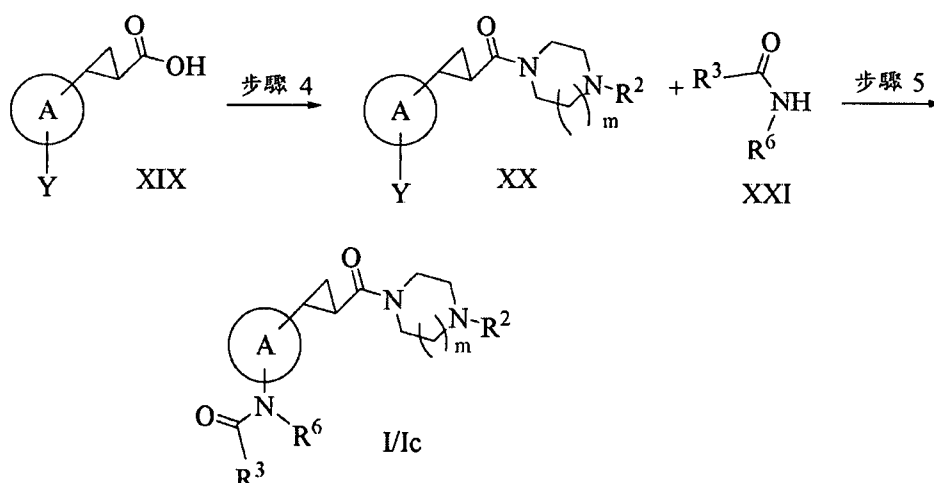
可藉由在適當溶劑(諸如，二氯甲烷)中用適當酸(諸如，三氟乙酸)處理式XIII化合物來獲得式XIV化合物。

步驟6

可藉由在適當硼氫化物試劑(諸如，三乙醯氧基硼氫化鈉)存在下，在催化量之乙酸存在下，在適當溶劑(諸如，乙醇)中於高溫下用適當官能化之醛或酮(諸如，式XV化合物)處理式XIV化合物來獲得式I/Ic化合物。

流程4





其中A為芳基；Y為鹵素或三氟甲烷磺酸酯基；且 R^2 、 R^3 、 R^6 及m係如上文所定義。

步驟1

可藉由在適當溶劑(諸如，四氫呋喃)中處理經適當取代之磷酸烷基酯(諸如，膦醯乙酸三甲酯)及適當鹼(諸如，氫化鈉)，繼而添加式XVI化合物(一般可購自(例如)Aldrich)來獲得式XVII化合物。

步驟2

可藉由在適當溶劑(諸如，二甲亞砷)中處理適當環丙烷化試劑(諸如，三甲基碘化亞砷)及適當鹼(諸如，氫化鈉)，繼而添加式XVII化合物來獲得式XVIII化合物。

步驟3

可藉由在標準條件(例如，於四氫呋喃/水中之氫氧化鋰)下使式XVIII化合物水解成相應羧酸；繼而以適當酸(諸如，1N鹽酸)酸化來獲得式XIX化合物。

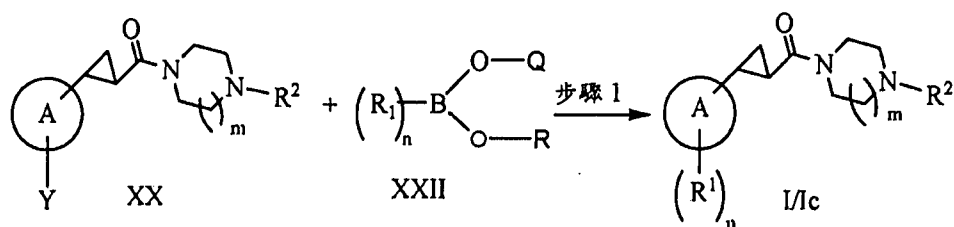
步驟4

可藉由用適當偶合劑(諸如，四氟硼酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄)與適當鹼(諸如，N-乙基二異丙基胺)處理式XIX化合物，繼而在適當溶劑(諸如，N,N-二甲基甲醯胺)中用適當官能化之環狀二級胺(諸如，式III化合物)處理式XIX化合物來獲得式XX化合物。

步驟5

可藉由在適當溶劑(諸如，1,4-二噁烷)中於高溫下，在適當過渡金屬催化劑(諸如，碘化銅(I))存在下，用經適當取代之化合物(諸如，式XXI化合物)，合適配位體(諸如，N,N-二甲基乙二胺)及適當鹼(諸如，碳酸鉀)處理式XX化合物來獲得式I/Ic化合物。

流程5

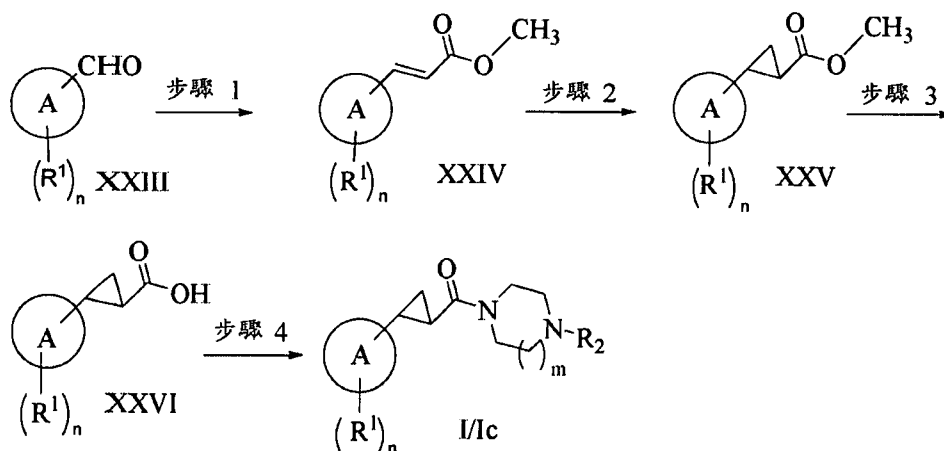


其中A為芳基或雜芳基；Y為鹵素或三氟甲烷磺酸酯基；Q及R各自獨立地為H、C₁-C₆烷基、-C(=O)R'，其中R'為烷基；或Q及R二者均為異丙基且Q及R與其所連接之氧一起形成5員雜環；R'¹各自獨立地為芳基、雜芳基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆環烯基或芳基烯基；n為1；且R²及m係如上文所定義。

步驟1

可藉由在適當溶劑系統(諸如，1,2-二甲氧基乙烷/水)中於高溫下，在適當過渡金屬催化劑(諸如，肆(三苯基膦)鈀(0))存在下，用式XXII之經適當取代之硼酸(諸如，4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H吡啶)與適當鹼(諸如，碳酸鉀)處理式XX化合物來獲得式I/Ic化合物。

流程6



其中A為芳基、雜芳基或環烷基；n為1；且R¹、R²及m係如上文所定義。

步驟1

可藉由在適當溶劑(諸如，四氫呋喃)中處理經適當取代之磷酸烷基酯(諸如，磷醯乙酸三甲酯)及適當鹼(諸如，氫化鈉)，繼而添加式XXIII之經適當經取代之醛(一般可購自(例如)Aldrich)來獲得式XXIV化合物。

步驟2

可藉由在適當溶劑(諸如，二甲亞砷)中處理適當環丙烷化試劑(諸如，三甲基碘化亞砷)及適當鹼(諸如，氫化鈉)，繼而添加式XXIV化合物來獲得式XXV化合物。

步驟3

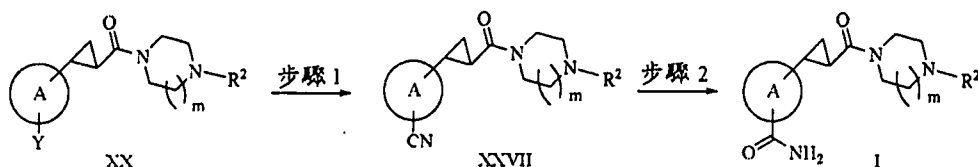
可藉由在標準條件(例如，於四氫呋喃/水中之氫氧化鋰)下使式XXV化合物水解成相應羧酸；繼而以適當酸(諸如，1N鹽酸)酸化來獲得式XXVI化合物。

步驟4

可藉由用適當偶合劑(諸如，四氟硼酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銲)與適當鹼(諸如，N-乙基二異丙基胺)處理式XXVI化合物，繼而在適當溶劑(諸如，N,N-二甲基甲醯胺)中用適當官能化之

環狀二級胺(諸如，式III化合物)處理式XXVI化合物來獲得式I/Ic化合物。

流程7



其中A為芳基；Y為鹵素或三氟甲烷磺酸酯基；且 R^2 及m係如上文所定義。

步驟1

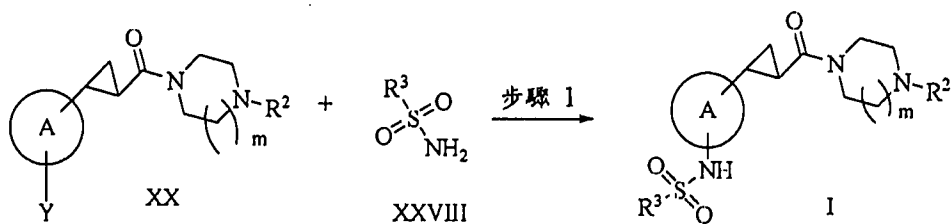
可藉由在適當過渡金屬催化劑(諸如，肆(三苯基膦)鈀(0))存在下，在適當溶劑系統(諸如，N,N-二甲基甲醯胺)中於高溫下用有機金屬試劑(諸如，氰化鋅(II))處理式XX化合物來獲得式XXVII化合物。

步驟2

可藉由在適當溶劑系統(諸如，乙醇/水)中用金屬催化劑(諸如，氫(二甲基卑磷酸-kP)[氫雙(二甲基卑磷醯基-kP)])使式XXVII化合物水解成相應醯胺來獲得式I化合物。

或者，可藉由在強鹼(諸如，氫氧化鉀)存在下，在醇(諸如，第三丁醇)中加熱式XXVII化合物來獲得式I化合物。

流程8



其中A為芳基；Y為鹵素或三氟甲烷磺酸酯基；且 R^2 、 R^3 及m係如上文所定義。

步驟1

可藉由在適當溶劑(諸如, 1,4-二噁烷)中於高溫下, 在適當過渡金屬催化劑(諸如, 碘化銅(I))存在下, 用經適當取代之化合物(諸如, 式XXVIII化合物)、合適配位體(諸如, N,N-二甲基環己烷-1,2-二胺)及適當鹼(諸如, 碳酸鉀)處理式XX化合物來獲得式I化合物。

本發明之另一態樣係針對一種治療其中調節組胺H3受體為有益之病症的方法, 該方法包含向需要該治療之溫血動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物或其非對映異構體或對映異構體, 或式Ic或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic之化合物可用以治療其中與組胺H3受體之相互作用為有益之各種病狀或病症。至少一種式I、Ia、Ib或Ic化合物可(例如)用以治療中樞神經系統、外周神經系統、心血管系統、肺系統、胃腸系統或內分泌系統之疾病。

在一實施例中, 至少一種式I化合物調節至少一種組胺H3受體。

在另一實施例中, 至少一種式Ia化合物調節至少一種組胺H3受體。

在另一實施例中, 至少一種式Ib化合物調節至少一種組胺H3受體。

在另一實施例中, 至少一種式Ic化合物調節至少一種組胺H3受體。

如本文所用之術語"調節"係指(例如)至少一種組胺H3受體之活化(例如, 促效活性)或抑制(例如, 拮抗及反向促效活性)。

在一實施例中, 至少一種式I化合物為至少一種組胺H3受體之反向促效劑。

在另一實施例中, 至少一種式Ia化合物為至少一種組胺H3受體之反向促效劑。

在另一實施例中，至少一種式Ib化合物為至少一種組胺H3受體之反向促效劑。

在另一實施例中，至少一種式Ic化合物為至少一種組胺H3受體之反向促效劑。

在另一實施例中，至少一種式I化合物為至少一種組胺H3受體之拮抗劑。

在另一實施例中，至少一種式Ia化合物為至少一種組胺H3受體之拮抗劑。

在另一實施例中，至少一種式Ib化合物為至少一種組胺H3受體之拮抗劑。

在另一實施例中，至少一種式Ic化合物為至少一種組胺H3受體之反向促效劑。

另一實施例提供一種治療其中調節至少一種組胺H3受體之功能為有益之病症的方法，該方法包含向需要該治療之溫血動物投與治療有效量之至少一種式I、Ia、Ib或Ic化合物。

在另一實施例中，至少一種式I、Ia、Ib或Ic化合物可用作藥劑。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic化合物可用以治療至少一種自體免疫病症。例示性自體免疫病症包括(但不限於)(例如)關節炎、皮膚移植、器官移植及類似外科手術需要、膠原蛋白疾病、各種過敏症、腫瘤及病毒。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic化合物可用以治療至少一種精神病症。例示性精神病症包括(但不限於)(例如)精神病及精神分裂症，諸如情感性精神分裂症、妄想症、短期性精神病、共享型精神病及由於一般醫學病況引起之精神病；癡呆及其他認知障礙；焦慮症，諸如無畏曠症之恐慌症、伴隨畏曠症之恐慌症、無恐慌症病史之畏曠症、特定恐懼症、社交恐懼症、強迫症、應激相關病症、創傷後應激障礙、急性

應激障礙、廣泛性焦慮症及一般醫學病況引起之廣泛性焦慮症；情緒障礙，諸如a)抑鬱症(包括(但不限於)(例如)重鬱症及輕鬱症)、b)雙極性抑鬱症及/或雙極性躁狂症(諸如雙極性I(其包括(但不限於)具有躁狂、抑鬱或混合發作之彼等病症)及雙極性II)、c)循環性精神病及d)一般醫學病況引起之情緒障礙；睡眠障礙，諸如猝睡症；通常在嬰兒期、兒童期或青春期中首次診斷之病症，包括(但不限於)智力遲鈍、唐氏症候群(Downs Syndrome)、學習障礙、運動技能障礙、交流障礙、廣泛性發展障礙、注意力缺乏及破壞性行為障礙、嬰兒期或兒童早期餵養及飲食障礙、抽搐病症及排泄病症；物質相關病症，包括(但不限於)物質依賴、物質濫用、物質中毒、物質戒除、酒精相關病症、安非他命(Amphetamine)(或安非他命樣)相關病症、咖啡鹼相關病症、大麻相關病症、可卡因(Cocaine)相關病症、迷幻劑相關病症、吸入劑相關病症、菸鹼相關病症、鴉片相關病症、苯環利定(Phencyclidine)(或苯環利定樣)相關病症及鎮靜劑、安眠劑或抗焦慮劑相關病症；注意力缺乏及破壞性行為障礙；飲食障礙，諸如肥胖症；人格障礙，包括(但不限於)(例如)強迫性人格障礙；衝動控制障礙；抽搐病症，包括(但不限於)(例如)妥瑞氏病症(Tourette's Disorder)、慢性運動或發音抽搐病症；及短暫性抽搐病症。

以上精神病症中之至少一者係定義於(例如)美國精神病學會：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第四版，正文修訂，Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000中。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic之化合物可用以i)治療肥胖症或過重(例如，促進體重減輕及維持體重減輕)、飲食障礙(例如，暴食、厭食、貪食及強迫進食)及/或上癮症(藥物、煙草、酒精、任何促進食慾之大量營養劑或非必需食品)；ii)預防體重增加(例如，藥物治療誘發或停止吸煙之後)；及/或iii)調節食慾及/或飽脹感。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic之化合物可適於藉由降低食慾及體重及/或維持體重降低及預防回彈來治療肥胖症。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic之化合物可用以預防或逆轉藥物治療誘發之體重增加，例如由精神抑制藥(安定藥)治療所引起之體重增加；及/或與吸煙停止相關之體重增加。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic之化合物可用以治療至少一種神經退化性病徵。例示性神經退化性病徵包括(但不限於)(例如)阿茲海默氏病(AD)；癡呆，其包括(但不限於)(例如)阿茲海默氏病(AD)、唐氏症候群、血管性癡呆、帕金森氏病(Parkinson's Disease, PD)、腦炎後帕金森氏病、路易體癡呆(dementia with Lewy bodies)、HIV癡呆、亨廷頓氏病(Huntington's Disease)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、運動神經元疾病(MND)、帕金森型額顳葉癡呆(FTDP)、進行性核上麻痹(PSP)、皮克氏病(Pick's Disease)、尼曼-皮克氏病(Niemann-Pick's Disease)、皮質基底核退化症、創傷性腦損傷(TBI)、拳擊手癡呆、庫賈氏病(Creutzfeld-Jacob Disease)及朊病毒疾病；精神分裂症中之認知不足(CDS)；輕度認知障礙(MCI)；年齡相關記憶障礙(AAMI)；年齡相關認知衰退(ARCD)；無癡呆型認知障礙(CIND)；多發性硬化症；帕金森氏病(PD)；腦炎後帕金森氏病；亨廷頓氏病；肌萎縮性側索硬化(ALS)；運動神經元疾病(MND)；多系統萎縮症(MSA)；皮質基底核退化症；進行性核上麻痹；古立安-白瑞症候群(Guillain-Barré Syndrome, GBS)；及慢性發炎脫髓鞘性多發性神經病(CIDP)。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic之化合物可用以治療至少一種包括(但不限於)以下病徵之神經發炎性病徵：例如多發性硬化症(MS)，其包括(但不限於)(例如)復發緩解型多發性硬化症(RRMS)、繼發性進行性多發性硬化症(SPMS)及原發性進行性多發性硬化症(PPMS)；帕金森氏病；多系統萎縮症(MSA)；皮質基底核退化症；進行性核上麻痹；

古立安-白瑞症候群(GBS)；及慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病(CIDP)。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic之化合物可用以治療至少一種注意力缺乏及破壞性行為障礙。例示性注意力缺乏及破壞性行為障礙包括(但不限於)(例如)注意力缺乏症(ADD)、注意力不足過動症(ADHD)及情感障礙。

至少一種式I、Ia、Ib或Ic之化合物可用以治療包括(但不限於)以下病症之疼痛、急性及慢性疼痛病症：例如廣泛疼痛、局部疼痛、傷害感受性疼痛、發炎性疼痛、中樞性疼痛、中樞及外周神經疼痛、中樞及外周神經性疼痛、中樞及外周神經痛、下背痛、手術後疼痛、內臟疼痛及骨盆痛；異常疼痛；痛性感覺喪失；灼痛；感覺遲鈍；肌肉纖維疼痛；痛覺過敏；感覺過敏；疼痛性觸覺過敏；缺血性疼痛；坐骨痛；與膀胱炎相關之疼痛，包括(但不限於)間質性膀胱炎；與多發性硬化症相關之疼痛；與關節炎相關之疼痛；與骨關節炎相關之疼痛；與類風濕性關節炎相關之疼痛；及與癌症相關之疼痛。

在一實施例中，至少一種式I化合物可用於製造用以治療上文所述以下病症中至少一者之藥劑：自體免疫病症、精神病症、肥胖症、飲食障礙、上癮症、神經退化性病症、神經發炎性病症、注意力缺乏及破壞性行為障礙及/或疼痛病症。

在另一實施例中，至少一種式Ia化合物可用於製造用以治療上文所述以下病症中至少一者之藥劑：自體免疫病症、精神病症、肥胖症、飲食障礙、上癮症、神經退化性病症、神經發炎性病症、注意力缺乏及破壞性行為障礙及/或疼痛病症。

在另一實施例中，至少一種式Ib化合物可用於製造用以治療上文所述以下病症中至少一者之藥劑：自體免疫病症、精神病症、肥胖症、飲食障礙、上癮症、神經退化性病症、神經發炎性病症、注意力

缺乏及破壞性行為障礙及/或疼痛病症。

在另一實施例中，至少一種式Ic化合物可用於製造用以治療上文所述以下病症中至少一者之藥劑：自體免疫病症、精神病症、肥胖症、飲食障礙、上癮症、神經退化性病症、神經發炎性病症、注意力缺乏及破壞性行為障礙及/或疼痛病症。

在另一實施例中，至少一種式I化合物可用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、注意力不足過動症、肥胖症、疼痛及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，至少一種式I化合物可用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、注意力不足過動症、肥胖症及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，至少一種式Ia化合物可用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、注意力不足過動症、肥胖症、疼痛及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，至少一種式Ia化合物可用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、注意力不足過動症、肥胖症及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，至少一種式Ib化合物可用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、注意力不足過動症、肥胖症、疼痛及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，至少一種式Ib化合物可用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、注意力不足過動症、肥胖症及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，至少一種式Ic化合物可用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、注意力不足過動症、肥胖症、疼痛及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，至少一種式Ic化合物可用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、注意力不足過動症、肥胖症及阿茲海默氏病。

另一實施例提供用於治療至少一種選自以下各病之病症的式I化合物：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病。

另一實施例提供用於治療至少一種選自以下各病之病症的式Ia化合物：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病。

另一實施例提供用於治療至少一種選自以下各病之病症的式Ib化合物：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病。

另一實施例提供用於治療至少一種選自以下各病之病症的式Ic化合物：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病。

另一實施例提供用於治療至少一種選自精神分裂症中之認知缺乏及阿茲海默氏病之病症的式I化合物。

另一實施例提供用於治療至少一種選自精神分裂症中之認知缺乏及阿茲海默氏病之病症的式Ia化合物。

另一實施例提供用於治療至少一種選自精神分裂症中之認知缺乏及阿茲海默氏病之病症的式Ib化合物。

另一實施例提供用於治療至少一種選自精神分裂症中之認知缺乏及阿茲海默氏病之病症的式Ic化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之至少一種以下病症之方法：自體免疫病症、精神病症、肥胖症、飲食障礙、上癮症、神經退化性病症、神經發炎性病症、注意力缺乏及破壞性行為障礙及/或疼

痛病症，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式I化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之至少一種以下病症之方法：自體免疫病症、精神病症、肥胖症、飲食障礙、上癮症、神經退化性病症、神經發炎性病症、注意力缺乏及破壞性行為障礙及/或疼痛病症，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ia化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之至少一種以下病症之方法：自體免疫病症、精神病症、肥胖症、飲食障礙、上癮症、神經退化性病症、神經發炎性病症、注意力缺乏及破壞性行為障礙及/或疼痛病症，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ib化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之至少一種以下病症之方法：自體免疫病症、精神病症、肥胖症、飲食障礙、上癮症、神經退化性病症、神經發炎性病症、注意力缺乏及破壞性行為障礙及/或疼痛病症，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之至少一種選自以下各病之病症的方法：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式I化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物中至少一種選自以下各病之病症的方法：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ia化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物中至少一種選自以下各病之

病症的方法：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ib化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物中至少一種選自以下各病之病症的方法：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之精神分裂症中之認知缺乏的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式I化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之精神分裂症中之認知缺乏的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ia化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之精神分裂症中之認知缺乏的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ib化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之精神分裂症中之認知缺乏的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之肥胖症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式I化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之肥胖症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ia化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之肥胖症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ib化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之肥胖症的方法，該方法包

含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之猝睡症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式I化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之猝睡症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ia化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之猝睡症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ib化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之猝睡症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之阿茲海默氏病的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式I化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之阿茲海默氏病的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ia化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之阿茲海默氏病的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ib化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之阿茲海默氏病的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之注意力不足過動症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式I化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之注意力不足過動症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式

Ia化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之注意力不足過動症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ib化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之注意力不足過動症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之疼痛病症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式I化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之疼痛病症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ia化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之疼痛病症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ib化合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之疼痛病症的方法，該方法包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物。

在一實施例中，溫血動物為哺乳動物物種，其包括(但不限於)(例如)人類及家畜，諸如狗、貓及馬。

在另一實施例中，溫血動物為人類。

另一實施例提供式I化合物在治療中之用途。

另一實施例提供式Ia化合物在治療中之用途。

另一實施例提供式Ib化合物在治療中之用途。

另一實施例提供式Ic化合物在治療中之用途。

另一實施例提供式I、Ia、Ib或Ic之化合物在製造用於治療中之藥劑中的用途。

除非特別相反指示，否則如本文所用之術語"治療"亦包括"預防"。

在另一實施例中，式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物或包含至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物之醫藥組合物或調配物可與至少一種選自以下各物之其他醫藥學活性化合物並行、同時、相繼或單獨投與：

(i) 抗抑鬱劑，諸如阿戈美拉汀(agomelatine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、安非他酮(bupropion)、西酞普蘭(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多塞平(doxepin)、度洛西汀(duloxetine)、依他普蘭(escitalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(fluxetine)、吉哌隆(gepirone)、丙咪嗪(imipramine)、伊沙匹隆(ipsapirone)、異卡波肼(isocarboxazid)、麥普替林(maprotiline)、米氮平(mirtazepine)、去甲替林(nortriptyline)、奈法唑酮(nefazodone)、帕羅西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、普羅替林(protriptyline)、雷美替胺(ramelteon)、瑞波西汀(reboxetine)、羅巴唑坦(robalzotan)、司來吉蘭(selegiline)、舍曲林(sertraline)、西布曲明(sibutramine)、硫尼西汀(thionisoxetine)、反苯環丙胺(tranlycypromaine)、曲唑酮(trazodone)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法辛(venlafaxine)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(ii) 精神抑制藥，諸如胺磺必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、苯異噁地(benzisoxidil)、布芬普諾(bifeprunox)、卡馬西平(carbamazepine)、氯氮平(clozapine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、德苯紮平(debenzapine)、地苯紮平(dibenzapine)、雙丙戊酸(divalproex)、氟哌利多(droperidol)、氟奮乃靜(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、伊潘立酮(iloperidone)、洛沙平(loxapine)、美索達嗪(mesoridazine)、嗎茛酮(molindone)、奧氮平(olanzapine)、帕潘立酮(paliperidone)、奮乃靜(perphenazine)、啡噻嗪(phenothiazine)、苯基丁基哌啶(phenylbutylpiperidine)、匹莫齊特(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、喹硫平(quetiapine)、利培酮

(risperidone)、舍咧啉(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒普羅酮(suproclone)、硫利達嗪(thioridazine)、替沃噻噸(thiothixene)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、丙戊酸鹽(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、佐替平(zotepine)、齊拉西酮(ziprasidone)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(iii) 抗焦慮劑，諸如阿奈螺酮(alnespirone)、氮雜螺酮(azapirone)、苯并二氮呋(benzodiazepine)及巴比妥酸鹽(barbiturate)，諸如阿地唑侖(adinazolam)、阿普唑侖(alprazolam)、巴洛西泮(balezepam)、苯他西泮(bentazepam)、溴西泮(bromazepam)、溴替唑侖(brotizolam)、丁螺環酮(buspirone)、氯硝西泮(clonazepam)、氯氮平酸鹽(clorazepate)、氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、環丙西泮(cyprazepam)、地西泮(diazepam)、艾司唑侖(estazolam)、非諾班(fenobam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、氟西泮(flurazepam)、磷西泮(fosazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、甲丙胺酯(meprobamate)、咪達唑侖(midazolam)、硝西泮(nitrazepam)、奧沙西泮(oxazepam)、普拉西泮(prazepam)、誇西泮(quazepam)、瑞氯西泮(reclazepam)、舒立克隆(suriclone)、曲卡唑酯(tracazolate)、曲匹泮(trepipam)、替馬西泮(temazepam)、三唑侖(triazolam)、烏達西泮(uldazepam)、唑拉西泮(zolazepam)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(iv) 抗驚厥劑，諸如卡馬西平、奧卡西平(oxcarbazepine)、丙戊酸鹽、拉莫曲靜(lamotrogine)、加巴噴丁(gabapentin)、托吡酯(topiramate)、苯妥英(phenytoin)、乙琥胺(ethosuximide)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(v) 阿茲海默氏病之治療，諸如多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)、美金剛(memantine)、雷斯替明(rivastigmine)、他克林

(tacrine)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(vi)帕金森氏病之治療及用於治療錐體束外症候群之藥劑，諸如左旋多巴(levodopa)、卡比多巴(carbidopa)、金剛烷胺(amantadine)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼洛(ropinirole)、培高利特(pergolide)、卡麥角林(cabergoline)、阿撲嗎啡(apomorphine)、溴麥角環肽(bromocriptine)、MAOB抑制劑(亦即，司力勁(selegine)及雷沙吉蘭(rasagiline))、COMT抑制劑(亦即，恩他卡朋(entacapone)及托卡朋(tolcapone))、 α -2抑制劑、抗膽鹼能藥(亦即，苯紮托品(benztropine)、比哌立登(biperiden)、奧芬那君(orphenadrine)、丙環定(procyclidine)及苯海索(trihexyphenidyl))、多巴胺再吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼促效劑、多巴胺促效劑及神經元氧化氮合成酶之抑制劑，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(vii)偏頭痛之治療，諸如阿莫曲普坦(almotriptan)、金剛烷胺、溴麥角環肽、布他比妥(butalbital)、卡麥角林(cabergoline)、氯醛比林(dichloralphenazone)、依來曲普坦(eletriptan)、夫羅曲普坦(frovatriptan)、麥角乙脲(lisuride)、那拉曲坦(naratriptan)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、利紮曲普坦(rizatriptan)、羅匹尼洛(ropinirole)、舒馬普坦(sumatriptan)、佐米曲坦(zolmitriptan)、佐米曲普坦(zomitriptan)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(viii)中風之治療，諸如阿昔單抗(abciximab)、阿替普酶(activase)、NXY-059、胞磷膽鹼(citicoline)、克羅奈汀(crobenetine)、去胺普酶(desmoteplase)、瑞匹諾坦(repinotan)、曲索羅地(traxoprodil)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(ix)尿失禁之治療，諸如達非那新(darafenacin)、雙環維林(dicyclomine)、黃酮哌酯(falvoxate)、丙咪嗪(imipramine)、地昔帕明(desipramine)、氧基羥丁寧(oxybutynin)、丙哌維林(propiverine)、丙

胺太林 (propanthidine)、羅巴佐坦 (robalzotan)、素立芬新 (solifenacin)、阿夫唑嗪 (alfazosin)、多沙唑嗪 (doxazosin)、特拉唑嗪 (terazosin)、托特羅定 (tolterodine)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(x)神經痛之治療，諸如加巴噴丁、利多卡因(lidoderm)、普瑞巴林(pregablin)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(xi)傷害感受性疼痛之治療，諸如塞內昔布(celecoxib)、可待因(codeine)、雙氯芬酸(diclofenac)、依託昔布(etoricoxib)、芬太尼(fentanyl)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左旋 α -醋美沙朵(levo-alpha-acetylmethadol)、洛索洛芬(loxoprofen)、羅美昔布(lumiracoxib)、哌替啶(meperidine)、美沙酮(methadone)、嗎啡鹼(morphine)、萘普生(naproxen)、羥考酮(oxycodone)、撲熱息痛(paracetamol)、右丙氧芬(propoxyphene)、羅非昔布(rofecoxib)、舒芬太尼(sufentanyl)、伐地昔布(valdecoxib)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(xii)失眠治療及鎮靜催眠藥，諸如阿戈美拉汀、阿洛巴比妥(allobarbitol)、阿洛米酮(alonimid)、異戊巴比妥(amobarbital)、苯佐他明(benzoctamine)、布塔巴比妥(butabarbitol)、卡普脈(capuride)、水合氯醛(chloral hydrate)、氯硝西泮(clonazepam)、二鉀氯氮卓(chlorazepate)、氯哌酮(cloperidone)、氯乙雙酯(clorethate)、環庚吡啶醇(dexclamol)、艾司唑侖(estazolam)、右佐匹克隆(eszopiclone)、乙氯維諾(ethchlorvynol)、依託咪酯(etomidate)、氟西泮(flurazepam)、格魯米特(glutethimide)、哈拉西泮(halazepam)、羥嗪(hydroxyzine)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑素(melatonin)、甲苯比妥(mephobarbital)、甲喹酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、咪達唑侖(midazolam)、尼索胺酯(nisobamate)、帕戈隆(pagoclone)、戊巴

比妥(pentobarbital)、哌拉平(perlapine)、苯巴比妥(phenobarbital)、丙泊酚(propofol)、誇西泮、雷美替胺、咯來米特(roletamide)、舒普羅酮(suproclone)、替馬西泮、三唑侖、三氯福司(triclofos)、司可巴比妥(secobarbital)、紮來普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)、佐匹克隆(zopiclone)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(xiii)情緒穩定劑，諸如卡馬西平、雙丙戊酸、加巴噴丁、拉莫三嗪(lamotrigine)、鋰、奧氮平(olanzapine)、氧卡巴氮平(oxycarbazepine)、喹硫平(quetiapine)、丙戊酸鹽、丙戊酸、維拉帕米(verapamil)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；

(xiv)肥胖症之治療，諸如影響能量消耗、糖酵解、葡糖新生、糖原分解、脂肪分解、脂肪生成、脂肪吸收、脂肪儲存、脂肪排泄、饑餓及/或飽脹感及/或上癮機制、食慾/動機、食物攝取及G-I運動性之抗肥胖藥物；超低熱量飲食(VLCD)；及低熱量飲食(LCD)；

(xv)適用於治療肥胖相關病症之治療劑，諸如雙胍藥物、胰島素(合成胰島素類似物)及口服降血糖藥(此等藥物分為餐時葡萄糖調節劑及 α -葡萄糖苷酶抑制劑)；PPAR調節劑(諸如，PPAR α 及/或 γ 促效劑)；磺醯脲；降低膽固醇藥物，諸如HMG-CoA還原酶(3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶A還原酶)之抑制劑；回腸膽汁酸運輸系統之抑制劑(IBAT抑制劑)；膽汁酸結合樹脂；膽汁酸錯隔劑，諸如考來替潑(colestipol)、消膽胺(cholestyramine)或膽膠(cholestagel)；CETP(膽固醇酯轉移蛋白)抑制劑；膽固醇吸收拮抗劑；MTP(微粒體轉移蛋白)抑制劑；菸酸衍生物，包括緩釋及組合產物；植物甾醇化合物；普羅布可(probucol)；抗凝劑； ω -3脂肪酸；抗肥胖症治療，諸如西布曲明、苯丁胺(phentermine)、奧利司他(orlistat)、安非他酮、麻黃鹼(ephedrine)及甲狀腺素(thyroxine)；抗高血壓劑，諸如血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、血管緊張素II受體拮抗劑、腎上腺素能阻斷劑、 α

腎上腺素能阻斷劑、 β 腎上腺素能阻斷劑、混合 α/β 腎上腺素能阻斷劑、腎上腺素能興奮劑、鈣通道阻斷劑、AT-1阻斷劑、鹽尿劑、利尿劑及血管舒張劑；黑色素聚集激素(MCH)調節劑；NPY受體調節劑；阿立新(orexin)受體調節劑；磷酸肌醇依賴性蛋白激酶(PDK)調節劑；核受體(諸如LXR、FXR、RXR、GR、ERR α 、ERR β 、PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 及ROR α)之調節劑；單胺傳輸調節劑，諸如選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、去甲腎上腺素再吸收抑制劑(NARI)、去甲腎上腺素-血清素再吸收抑制劑(SNRI)、單胺氧化酶抑制劑(MAOI)、三環抗抑鬱劑(TCA)、去甲腎上腺素能及特異性血清素能抗抑鬱劑(NaSSA)；血清素受體調節劑；瘦體素/瘦體素受體調節劑；胃內激素/胃內激素受體調節劑；DPP-IV抑制劑；及其等效物及醫藥學活性異構體、代謝物及醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥；

(xvi)用於治療ADHD之藥劑，諸如安非他命(amphetamine)、甲基安非他命(methamphetamine)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、托莫西汀(atomoxetine)、哌甲酯(methylphenidate)、右哌甲酯(dexmethylphenidate)、莫達非尼(modafinil)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物；及

(xvii)用以治療物質濫用病症、依賴症及戒除之藥劑，諸如菸鹼替換治療(亦即，膠、貼片及鼻噴霧)；菸鹼能受體促效劑、部分促效劑及拮抗劑(例如，瓦倫尼克林(varenicline))；阿坎酸(acamprosate)、安非他酮、可樂寧(clonidine)、雙硫侖(disulfiram)、美沙酮、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)，及其等效物及醫藥學活性異構體及代謝物。

當以上其他醫藥學活性化合物與式I、Ia及/或Ib之化合物組合使用時，該等其他醫藥學活性化合物可(例如)以醫師桌上參考手冊(Physicians' Desk Reference, PDR)中指示或如一般熟習此項技術者另

外確定之量使用。

式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可藉由適於待治療病狀的可視待傳遞之式I、Ia、Ib及/或Ic之量而定的任何方式來投與。

式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可以習知醫藥組合物形式藉由包括(但不限於)以下之任何途徑來投與：例如經口、肌肉內、皮下、局部、鼻內、硬腦膜外、腹膜內、胸內、靜脈內、鞘內、腦室內及注射至關節中。

在一實施例中，投藥途徑係經口、靜脈內或肌肉內。

式I、Ia、Ib及/或Ic之"有效量"可由一般熟習此項技術者確定且對於哺乳動物而言包括約0.05至約300毫克/公斤/天、較佳小於約200毫克/公斤/天之例示性劑量，以單次給藥或以個別分次給藥形式。成年人之例示性劑量為每天每公斤體重約1至100(例如15)毫克活性化合物，其可呈單次給藥或呈個別分次給藥形式投與，諸如每天1至4次。

然而，任何特定受檢者之特定劑量水平及給藥頻率可變化且一般視多種因素而定，該等因素包括(但不限於)(例如)：呈投藥形式之特定式I、Ia、Ib及/或Ic化合物之生物可用性；特定式I、Ia、Ib及/或Ic化合物之代謝穩定性及作用時長；受檢者之物種、年齡、體重、一般健康、性別及飲食；投藥模式及時間；排泄速率；藥物組合及特定病狀之嚴重程度。

一個實施例提供一種包含至少一種式I化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑的醫藥組合物。

另一實施例提供一種包含至少一種式Ia化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑的醫藥組合物。

另一實施例提供一種包含至少一種式Ib化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑的醫藥組合物。

另一實施例提供一種包含至少一種式Ic化合物及至少一種醫藥學

上可接受之載劑及/或稀釋劑的醫藥組合物。

另一實施例提供一種治療溫血動物之至少一種選自以下各病之病症的方法：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症及阿茲海默氏病，該方法包含向需要該治療之該動物投與包含治療有效量之式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑的醫藥組合物。

可接受之固體醫藥組合物包括(但不限於)(例如)散劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、藥包及栓劑。

在固體醫藥組合物中，醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)(例如)至少一種固體、至少一種液體及其混合物。固體載劑亦可為稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、囊封材料及/或錠劑崩解劑。合適之載劑包括(但不限於)(例如)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、糖、果膠、糊精、澱粉、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其混合物。

散劑可藉由(例如)將細粉狀固體與至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之細粉狀化合物混合來製備。

錠劑可藉由(例如)將至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic化合物與醫藥學上可接受之具有所需黏合特性之載劑以合適比例混合來製備且壓縮為所要形狀及尺寸。

栓劑可藉由(例如)將至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物與至少一種合適之無刺激性賦形劑(其在直腸溫度下為液體，但在低於直腸溫度之溫度下為固體)混合來製備，其中首先熔融該無刺激性賦形劑且將式I化合物分散於其中。接著將熔融之均勻混合物傾入適宜尺寸之模具中且使其冷卻且凝固。例示性無刺激性賦形劑包括(但不限於)(例如)可可脂、甘油明膠、氫化植物油、各種分子量之聚乙二醇之混合物及聚乙二醇之脂肪酸酯。

可接受之液體醫藥組合物包括(但不限於)(例如)溶液、懸浮液及乳液。舉例而言，至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物之無菌水溶液或丙二醇水溶液為適於非經腸投與之液體醫藥組合物。液體組合物亦可在聚乙二醇水溶液中以溶液形式調配。

經口投與之水溶液可藉由將至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物溶解於水中且視需要添加合適著色劑、調味劑、穩定劑及/或增稠劑來製備。

經口投與之水性懸浮液可藉由將至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之細粉狀化合物與黏性物質(諸如，天然合成膠、樹脂、甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉)一起分散於水中來製備。

在一實施例中，醫藥組合物含有約0.05%至約99%w(重量百分比)之至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物。所有重量百分比均基於總組合物。

在另一實施例中，醫藥組合物含有約0.10%w至50%w(重量百分比)之至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物。所有重量百分比均基於總組合物。

另一實施例提供一種包含式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物及醫藥學上可接受之載劑/稀釋劑的醫藥組合物，其係用於治療中。

此外，提供一種包含式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其係用於上文所討論之任何病狀中。

在另一態樣中，本發明提供一種製備式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物之方法。

生物學評估

當包括本文實例中所述化合物之至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物在下述至少一種活體外檢定中測試時，其對H3受體具有活性。特定言之，本發明之至少一種化合物為有效之H3受體配位體。

活體外活性可與活體內活性相關，但可能不與結合親和力線性相關。在活體外檢定中，可測試化合物對H3受體之活性且獲得IC₅₀以確定特定化合物對H3受體之活性。

使用促效劑放射性配位體 [³H]-N- α -甲基組胺之組胺H₃ SPA

H3結合檢定用於/可用於評估至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物抑制 [³H]-N- α -甲基組胺與表現人類組胺H3受體(全長H3，最普遍之腦同功異型物445)之CHO-K1膜結合之 [³H]-N- α -甲基組胺的能力。在200 μ l 96孔SPA格式中，將/可將人類H3膜(每孔12.5 μ g蛋白)及1.4 nM [³H]-N- α -甲基組胺與至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物一起培育1.5 h以測定相對於總(1% DMSO)及非特異性結合(10 μ M imetit)之作用百分比。檢定具有可重複性以使得IC₅₀曲線可單重產生。單袋(Single poke, SP)測試可一式三份進行。

由穩定表現人類組胺H3受體之CHO-K1細胞製備的膜可自ACS獲得。

所測試之式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物係以/可以純DMSO中之溶解樣品形式提供。在/可在DMSO中執行連續稀釋。

培養盤為/可為96孔Unifilter GF/B(Perkin Elmer, 6005177)。在/可在Perkin Elmer TopCount上讀取培養盤。除非需要由中止曲線所產生之DPM資料，否則CPM資料用於/可用於分析。

預備工作

1. 在檢定之日，將/可將1 mg/ml BSA添加至檢定緩衝液(AB)中。
2. 計算/可計算AB中所需珠粒/膜池之量："P"-需要17.1毫升/檢定盤+ 10 ml PlateMate過量。緩衝液體積係在/可在珠粒與膜之間分開以允許在添加至珠粒之前將膜勻漿。

a. PVT-WGA SPA珠粒：將/可將珠粒(P $\times$ 9.83 mg/ml)再懸浮，達成最終每孔1750 μ g。在添加膜之前等候/可等候最少15分鐘(參見下文

b)。

b.膜(來自含有重組人類H3受體之CHO細胞的hH3膜, 11.7 mg/ml): 將/可將膜自-80°C移除且於室溫水浴中解凍。將/可將(0.0702 mg/ml×P)mg膜再懸浮於上文具有珠粒之未使用之剩餘量中以達成最終每孔12.5 µg, 且用勻漿器以速度5.0簡短均質化。經均質化之膜混合物與/可與珠粒組合且在分配至培養盤之前等候/可等候最少30分鐘。

3.式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物: 對於單袋而言, 將/可將2 µl之1 mM式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物分配至Optiplate(一式三份之培養盤), 達成10 µM之最終濃度。(分配2.2 µl 0.909 mM之CMA)。對於IC₅₀, 將/可將6 µl式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物置放於96孔500 µl聚丙烯U形底培養盤之1行中的DMSO中, 以達成10 µM之最大最終濃度。Imetit(見下文)用作/可用作對照物。

4.Imetit(用於NSB及對照物): 製備/可製備於DMSO中之100 µM溶液以達成1 µM(NSB)或100 nM(IC₅₀)之最終檢定濃度。

5.[³H]-N-α-甲基組胺([³H]-NAMH): 製備/可製備14 nM(最終濃度1.4 nM之10倍)於AB中之溶液。在/可在β計數器上計算5 µl樣品, 一式四份。若濃度為12-14.5 nM, 則可不需要調整。(對於IC₅₀, 在ABase模板之計算標記上使用最終濃度)

檢定

1.對於IC₅₀: 將/可將式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物以1:10稀釋於DMSO(藉由PlateMate添加/可添加6 µl+54 µl DMSO)中, 且於DMSO中製備/可製備1:3連續稀釋液(30 µl+60 µl), 以達成與儲備濃度1:1000之最大最終稀釋液。

2.將/可將2 µl式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物稀釋液混合且接著轉移至檢定盤中。將/可將DMSO移除且將/可將2 µl之100 µM Imetit添加至

各孔中。

3. 將/可將178 μ l珠粒/膜混合物分配至檢定盤中。

4. 用/可用快速培養盤(Rapid Plate)添加20 μ l [3 H]-NAMH。將/可將檢定盤密封且在室溫振盪器上以約6.5之速度培育1.5 h。

5. 接著將/可將檢定盤以1000 rpm離心10分鐘。

6. 在/可在TopCount上使用3H SPA H3中止程式之一者執行計數。

當中止曲線上tSIS小於與70%滿刻度有關之tSIS(tSIS<25%)時，分析/可分析DPM資料。否則，使用CPM資料。典型窗口為800-1200 CPM(總)、45-70 CPM NSB(Z'0.70-0.90)。

可藉由使用以下Cheng-Prusoff方程式及ActivityBase或XLfit模板計算作用%{[1-(單重減去培養盤NSB)/(培養盤總量減去培養盤NSB)] $\times$ 100%之平均值}、IC₅₀及Ki來分析資料。

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([\text{配位體}]/K_d)} \text{ 其中 } K_d \text{ 爲 } [^3\text{H}] \text{ 配位體之值 (0.67 nM) }。$$

在此檢定中，配位體可調整至1.4 nM，其約為2倍平均Kd(0.67 nM)。

IC₅₀及nH可藉由在XLfit中將資料擬合至模型205來測定：
 $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ 。

鳥苷5'-O-(3-[35 S]硫基)三磷酸鹽[GTP γ S]結合檢定

GTP γ S結合檢定可用於研究化合物在經人類組胺H3受體(hH3R)轉染之CHO細胞(中國倉鼠卵巢)中之拮抗性。將來自表現hH3R之CHO細胞之膜(每孔10 μ g)稀釋於GTP γ S檢定緩衝液(20 mM Hepes、10 mM MgCl₂、100 mM NaCl, pH 7.4)中且與皂莖苷(saponine)(3 μ g/ml)、GDP(10 μ M)及PVT-WGA SPA珠粒(每孔125 μ g)(Amersham)一起預培育30分鐘。為測定拮抗活性，將(R)- α -甲基組胺(30 nM)與

[^{35}S]GTP γ S(0.2 nM)及各種濃度之H3R拮抗劑添加至96孔SPA培養盤中。GTP γ S結合檢定以添加膜/皂萆苷/GDP混合物開始且在室溫下培育90分鐘。藉由使用MicroBeta Trilux計數器(PerkinElmer)來測定結合之[^{35}S]GTP γ S之量。各樣品中結合之[^{35}S]GTP γ S之百分比計算為在缺乏H3拮抗劑下培育之結合對照樣品之百分比。獲得各濃度之雙份測定，且使用ExcelFit4分析資料以獲得IC₅₀。

IC₅₀值

至少一種本發明之式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可具有小於約100 μM 之IC₅₀值。在另一實施例中，經由約1 nM至約100 μM 之間的IC₅₀值，至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可在至少一種以上提及之檢定中具有活性。在另一實施例中，經由約2 nM至約100 nM之間的IC₅₀值，至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可在至少一種以上提及之檢定中具有活性。在另一實施例中，經由約2 nM與約50 nM之間的IC₅₀值，至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可在至少一種以上提及之檢定中具有活性。在一實施例中，經由小於約100 nM之IC₅₀值，至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可在至少一種以上提及之檢定中具有活性。在另一實施例中，經由小於約50 nM之IC₅₀值，至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可在至少一種以上提及之檢定中具有活性。在另一實施例中，經由小於約10 nM之IC₅₀值，至少一種式I、Ia、Ib及/或Ic之化合物可在至少一種以上提及之檢定中具有活性。

下表1中關於實例1-46化合物闡述根據基本上如上所述之組胺H3 SPA檢定及/或基本上如上所述之GTP γ S結合檢定產生之IC₅₀值。

表 1

實例號	hH3結合IC ₅₀ (nM)	GTP γ S結合IC ₅₀ (nM)
1	21.3	-
2	105	-
3	4160	-

4	6.4	-
5	44.7	-
6	14	-
7	146	39.68
8	7.56	-
9	45.3	-
10	10.2	-
11	1.63	-
12	1630	-
13	13.3	-
14	16.8	6.813
15	3400	262
16	441	-
17	433	196.5
18	62.5	-
19	351	-
20	29.1	33.92
21	20.2	17.5
22	30.4	-
23	2600	-
24	3.49	3.41
25	6420	870.4
26	88.3	-
27	7.3	-
28	1.37	-
29	0.834	-
30	-	8.594
31	3.69	-
32	7010	3534
33	-	-
34	5.09	23.86
35	-	-
36	-	6.193
37	-	> 1050
38	-	11.64
39	-	> 1800
40	-	18.2
41	-	733.4
42	14.4	5.827
43	-	3.806
44	-	834
45	-	127.3
46	-	20.24

實例

在以下實例中進一步界定本發明。應瞭解，僅為說明而給出該等實例。熟習此項技術者由上述討論及實例可確定本發明之基本特

徵，且在不偏離本發明之精神及範疇下，可進行各種變化及修改以使本發明適用於各種用途及條件。因此，本發明並不受下文所闡述之說明性實例限制，而由其隨附申請專利範圍界定。

所有溫度均以攝氏度(°C)為單位。除非另外說明，否則在室溫或周圍溫度(18-25°C)下進行操作。

除非另有說明，否則用於製備實例化合物之市售試劑原樣使用而不進行額外純化。

除非另有說明，否則用於製備實例化合物之溶劑為市售無水等級且不經進一步乾燥或純化即使用。

本文採用以下縮寫：ACN：乙腈；aq.：水溶液；atm：大氣壓；BOC：1,1-二甲基乙氧基羰基；n-BuLi：正丁基鋰；ca：約；CDCl₃：氯仿；(CH₃)₃S(I)O或(Me)₃SOI：三甲基碘化亞砷；Cs₂CO₃：碳酸銨；DCE：二氯乙烷；DCM或CH₂Cl₂：二氯甲烷；DEA：二乙胺；DIPEA：*N,N*-二異丙基乙胺；DME：二甲醚；DMEA：二甲基乙胺；DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺；DMSO：二甲亞砷；DCVC：乾管柱真空層析；ee：對映異構體過量；EtOH：乙醇；Et₂O：乙醚；EtOAc：乙酸乙酯；Eq：當量；h：小時；HPLC：高效液相層析；EDC·HCl：1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；HATU：六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錄；HBTU：六氟磷酸O-苯并三唑-*N,N,N',N'*-四甲錄；HCl：鹽酸；HOBT：1-羥基苯并三唑；K₂CO₃：碳酸鉀；KOH：氫氧化鉀；LiOH：氫氧化鋰；MeOH：甲醇；MgSO₄：硫酸鎂；min：分鐘；MS：質譜；MTBE：甲基第三丁基醚；N₂：氮氣；NaH：氫化鈉；NaHCO₃：碳酸氫鈉；NaOH：氫氧化鈉；Na₂SO₄：硫酸鈉；NH₃：氨氣；NH₄Cl：氯化銨；NH₄OH：氫氧化銨；NMR：核磁共振；(Pd)₂(dba)₃：參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)；RT：室溫；sat.：飽和；SFC：超臨界流體層析；SiO₂：矽膠；

TBTU：四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲錄；TEA：三乙胺；TFA：三氟乙酸；及THF：四氫呋喃。

層析意謂在如說明之矽膠或鹼性氧化鋁上之急驟管柱層析。溶劑混合物組成係以體積百分比或體積比給出。

微波加熱儀器：

Personal Chemistry Smith合成儀或Optimizer微波裝置(單模，2.45 GHz，最大300W)用於微波加熱反應。

正相ISCO層析條件：

急驟層析係用作純化所選化合物及中間物之方法。該純化係經由ISCO CombiFlash Sq 16x或ISCO Companion儀器使用預先封裝之拋棄式RediSep SiO₂固定相(4、12、40、120及330公克尺寸)或Al₂O₃固定相(8及24公克尺寸)來實現，其中梯度溶離為每分鐘5-100 mL所選雙溶劑混合物，進行UV偵測(190-760 nm範圍)或定時收集，流動池路徑長度為0.1 mm。

製備型逆相HPLC/MS純化：

Waters Gemini C18管柱5 μm，19 mm×100 mm，流動速率為20 mL/min，在pH 10(2.5 mM NH₄HCO₃)下，以ACN/H₂O作為移動相；梯度溶離自30%至95% ACN，運行歷經12-19 min。在Waters ZQ質譜儀上使用電噴霧電離法執行MS偵測。滯留時間(*t_R*)=min；在組合之220及254 nm下進行UV。

LC-MS HPLC條件：

方法A 根據方法A測定實例13C、17、18、24、27A、27B、27D、28及30-32化合物之LC-MS HPLC。Agilent Zorbax SB-C8管柱1.8 μm，2.1 mm ID×30 mm，流動速率為1.2 mL/min，且梯度為95% A至90% B歷經1.5 min，保持0.4 min，經0.1 min斜降至95% A且保持。A=於H₂O中之2% ACN與0.1%甲酸，且B=於ACN中之2% H₂O與0.05%

甲酸。UV-DAD在210-400 nm下進行。滯留時間(t_R)=min。在Agilent Technologies 6210飛行時間式LC/MS光譜儀上記錄高解析度質譜。

方法B 根據方法B測定實例1-10、16及27C化合物之LC-MS HPLC。Agilent Zorbax SB-C8管柱5 μm ，2.1 mm ID $\times$ 50 mm，流動速率為1.4 mL/min，且梯度為95% A至90% B歷經3 min，保持0.5 min，經0.5 min斜降至95% A且保持。A=於H₂O中之2% ACN與0.1%甲酸，且B=於ACN中之2%水與0.05%甲酸。UV-DAD在210-400 nm下進行。使用所指示之電離法用Micromass Platform ZMD或LCZ光譜儀執行MS偵測。滯留時間(t_R)=min。

方法C 根據方法C測定實例19及20化合物之LC-MS HPLC。Agilent Zorbax SB-C8管柱1.8 μm ，2.1 mm ID $\times$ 30 mm，流動速率為1.2 mL/min，且梯度為95% A至50% B歷經10 min，接著50% B至90% B歷經5 min，保持0.9 min，經0.1 min斜降至95% A且保持。A=於H₂O中之2% ACN與0.1%甲酸，且B=於ACN中之2% H₂O與0.05%甲酸。UV-DAD在210-400 nm下進行。使用所指示之電離法用Waters/Micromass Platform LCT TOF Platform光譜儀執行MS偵測。滯留時間(t_R)=min。

方法D 根據方法D測定實例21化合物之LC-MS HPLC。在Waters Acquity UPLC-MS系統中收集資料，該系統具有Acquity UPLC BEH C18管柱1.7 μm ，2.1 mm ID $\times$ 50 mm，流動速率為1.0 mL/min，且梯度為95% A至95% B歷經0.9 min，在95% B下保持0.3 min，歷經0.1 min斜降至95% A，其中A=於H₂O中之2% ACN與0.1%甲酸，且B=於ACN中之2% H₂O與0.05%甲酸。UV-DAD在210-320 nm下進行。使用ES+模式之Acquity MS Platform執行MS偵測。滯留時間(t_R)=min。

方法E 根據方法E測定實例29化合物之LC-MS HPLC。在Waters SFC-MS系統上收集資料，該系統具有4.6 $\times$ 250 mm ChiralPak AD-H 5微米管柱，2.37 mL/min，使用20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):

超臨界CO₂，UV-DAD且使用AP+電離模式之Waters ZQ質譜儀進行MS偵測。滯留時間(t_R)=min。

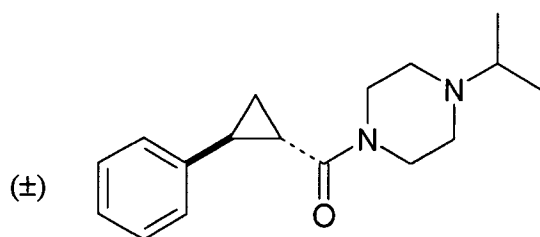
除非另外指示，否則對於質譜資料而言，結果以對母離子(M+1)之m/z為單位報導。若同位素分裂(例如，含有氯之化合物)產生多個峰，則僅指示簇中之主峰。

NMR條件：

質子核磁共振(¹H NMR)光譜係記錄在Bruker Avance DPX 300 MHz或500 MHz光譜儀、Bruker UltraShield Avance 400 MHz光譜儀、Varian 400 MHz或Varian Mercury 300 MHz上，且化學位移(δ)係以內標四甲基矽烷(TMS)之百萬分率(ppm)報導。所用習知縮寫為：s=單重峰；d=雙重峰；t=三重峰；q=四重峰；br=寬峰等。

實例1

反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮

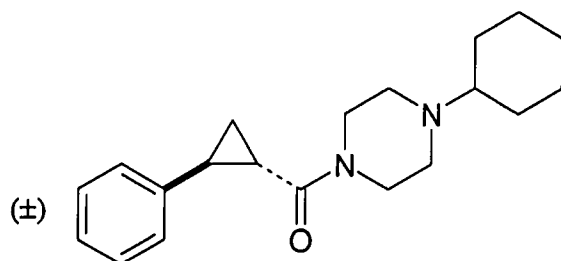


在氬(氣體)氣氛下，於周圍溫度下向反-2-苯基-1-環丙烷羰基氯(0.096 ml, 0.56 mmol)(其可購自(例如)Sigma-Aldrich Corporation(P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178))於無水DCM(3.5 mL)中之攪拌溶液中整份添加1-異丙基哌嗪(0.167 ml, 1.17 mmol)(其可購自(例如)Sigma-Aldrich)，其中將反應攪拌約15 h，接著用稀K₂CO₃水溶液(1×2 mL)、H₂O(2×2 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。使所得膠狀物經受急驟層析(鹼性氧化鋁-24 g；梯度溶離：以30 mL/min，30-10% EtOAc/己烷，歷經14 min)以產生125 mg呈無色黏性固體狀之標

題化合物(82%產率)。 m/z (ES+) $M+1=273.2$; HPLC $t_R=1.44$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.10 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.70 (ddd, $J=12.9, 6.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.54-2.43 (m, 5H), 1.96 (ddd, $J=8.4, 5.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J=9.2, 5.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.25 (ddd, $J=8.4, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.03 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

實例2

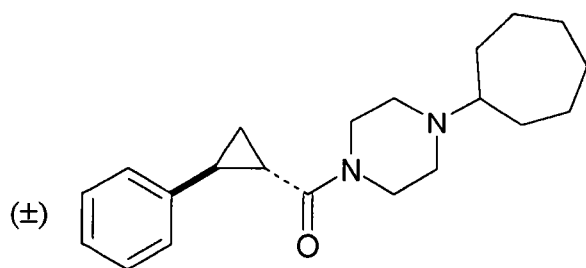
反-(4-環己基哌嗪-1-基)-(2-苯基-環丙基)甲酮



根據實例1，藉由採用反-2-苯基-1-環丙烷羰基氯及1-環己基哌嗪(其可購自(例如)Sigma-Aldrich Corporation)來製備此實例，以提供呈白色固體狀之標題化合物。 m/z (ES+) $M+1=313.2$; HPLC $t_R=1.76$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.24 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.10 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.67-3.53 (m, 4H), 2.58-2.49 (m, 4H), 2.47 (dt, $J=8.9, 1.3$ Hz, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.79 (dd, $J=17.7, 3.4$ Hz, 4H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 5H), 1.15-1.0 (m, 1H)。

實例3

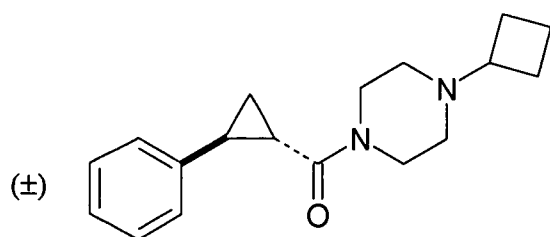
反-(4-環庚基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮



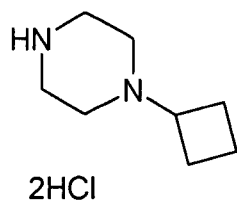
根據實例1，藉由採用反-2-苯基-1-環丙烷羧基氯及1-環庚基哌嗪（其可購自（例如）Sigma-Aldrich）來製備此實例。 m/z (ES+) $M+1=327.2$ ；HPLC $t_R=1.90$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.86-3.50 (m, 4H), 2.60-2.42 (m, 6H), 1.95 (dt, $J=5.1, 3.8$ Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.58-1.31 (m, 8H), 1.24 (ddd, $J=8.2, 6.1, 4.3$ Hz, 1H)。

實例4

反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮



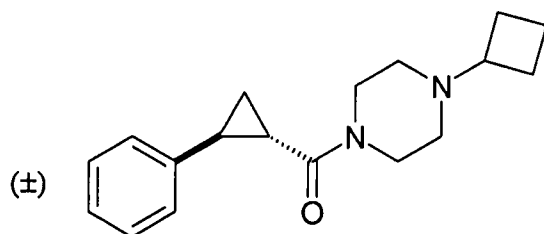
4A. 1-環丁基哌嗪二鹽酸鹽



向根據Zaragoza等人，*J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2833-2838製備之4-環丁基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6.19 g, 25.8 mmol)中添加EtOAc(50 mL)且將溶液在冰浴中冷卻。接著使HCl氣體鼓泡以引起鹽酸鹽立即沈澱。添加MeOH且使反應均勻。使HCl(氣體)鼓泡10 min且使反應溫

至周圍溫度。在攪拌1.5 h後，將反應用500 mL Et₂O稀釋，攪拌30 min，過濾，且將胺鹽置放在高真空下以產生3.61 g **4A**(97%產率)。
 m/z (ES+) $M+1=141$ ；HPLC $t_R=0.24$ min。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/TFA-*d*) δ 3.81 (五重峰, $J=8.3$ Hz, 1 H), 3.57-3.11 (m, 8H), 2.40-2.18 (m, 4H), 1.87-1.68 (m, 2H)。

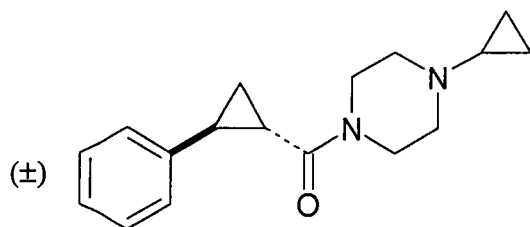
4B. 反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮



在氬(氣體)氣氛下向**4A**(130 mg, 0.610 mmol)於無水DCM(3.5 mL)中之攪拌漿狀物中添加TEA(0.162 mL, 1.16 mmol)。1 min後，將反-2-苯基-1-環丙烷羰基氯(0.096 mL, 0.55 mmol)整份添加至目前透明之溶液中。將反應在周圍溫度下攪拌約1.5 h，接著用H₂O(2×2 mL)、稀K₂CO₃水溶液(1×2 mL)、H₂O(1×2 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。使所得膠狀物經受急驟層析(鹼性氧化鋁-8 g；梯度分離：以18 mL/min，5% EtOAc/己烷，歷時1 min，接著5-55% EtOAc/己烷，歷經7 min)以提供90 mg呈白色固體狀之**4B**(57%產率)。 m/z (ES+) $M+1=285.2$ ；HPLC $t_R=1.54$ min。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.10 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.80-3.46 (m, 4H), 2.72 (五重峰, $J=7.9$ Hz, 1 H), 2.47 (ddd, $J=9.0, 6.3, 4.0$ Hz, 1 H), 2.39-2.25 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.95 (td, $J=4.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 3H), 1.27-1.24 (m, 1H)。

實例5

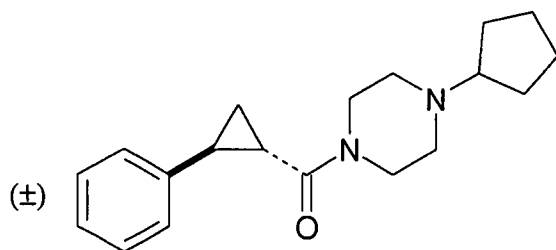
反-(4-環丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮



根據實例4，採用反-2-苯基-1-環丙烷羰基氯及1-環丙基哌嗪二鹽酸鹽(其係根據Gillaspy等人，*Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (41), 7399-7402製備)來製備此實例。 m/z (ES+) $M+1=271.2$ ；HPLC $t_R=1.43$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.69-3.50 (m, 4H), 2.59 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 2.48 (ddd, $J=8.9, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J=8.2, 5.5, 4.3$ Hz, 1H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.26 (ddd, $J=8.4, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 0.49-0.44 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H)。

實例6

反-(4-環戊基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮

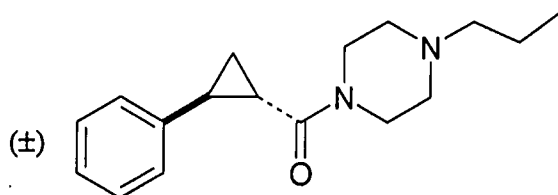


根據實例4，利用反-2-苯基-1-環丙烷羰基氯及1-環戊基哌嗪二鹽酸鹽(其係根據Zaragoza等人，*J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2833-2838製備)來製備此實例。 m/z (ES+) $M+1=299.2$ ；HPLC $t_R=1.61$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.10 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.72-3.57 (m, 4H), 2.53-2.42 (m, 6H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.44-1.35

(m, 2H), 1.25 (ddd, $J=8.3, 6.3, 4.4$ Hz, 1H)。

實例7

反-(2-苯基環丙基)-(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮

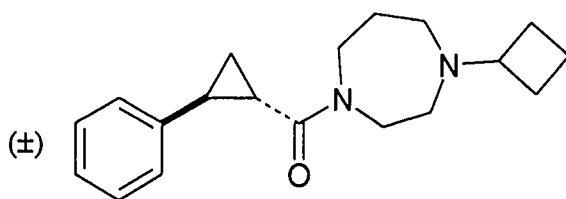


根據實例4，利用反-2-苯基-1-環丙烷羰基氯及1-N-丙基哌嗪二氫溴酸鹽(其可購自(例如)Sigma-Aldrich Corporation)來製備此實例。 m/z (ES+) $M+1=273.2$ ；HPLC $t_R=1.49$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.10 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.70-3.55 (m, 4H), 2.49-2.35 (m, 5H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.99-1.91(m, 1H), 1.65 (dt, $J=9.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.50 (六重峰, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.25 (ddd, $J=8.4, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

實例8

反-(4-環丁基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-(2-苯基環丙基)

甲酮

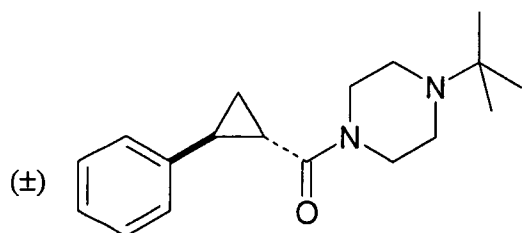


根據實例4，利用反-2-苯基-1-環丙烷羰基氯及1-N-環丁基-1,4-二氮雜環庚烷二鹽酸鹽(其係根據Zaragoza等人，*J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2833-2838製備)來製備此實例。 m/z (ES+) $M+1=299.2$ ；HPLC $t_R=1.62$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (t, $J=7.6$ Hz, 2H),

7.20-7.15 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 3.73-3.59 (m, 4H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.54-2.36 (m, 5H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.66 (ddd, $J=9.2, 5.3, 4.1$ Hz, 2H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.25 (m, 1H)。

實例9

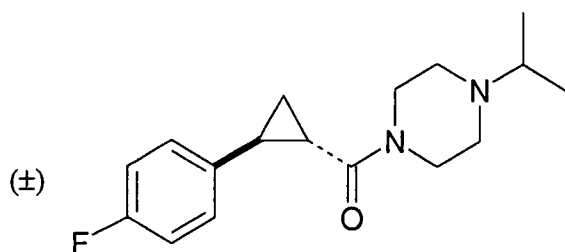
反-(4-第三丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮



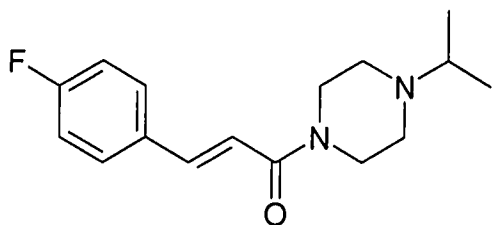
根據實例1，採用反-2-苯基-1-環丙烷羰基氯及1-第三丁基哌嗪(其可購自(例如)Beta Pharma)來製備此實例。 m/z (ES+) $M+1=287.2$ ；HPLC $t_R=1.60$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.23 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.73-3.53 (m, 4H), 2.64-2.50 (m, 4H), 2.47 (ddd, $J=8.9, 6.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.96 (td, $J=4.5, 3.5$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J=9.2, 5.2, 4.3$ Hz, 1H), 1.25 (ddd, $J=8.2, 6.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.06 (s, 9H)。

實例10

反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮



10A. (E)-3-(4-氟苯基)-1-(4-異丙基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



在周圍溫度下向 *E*-4-氟肉桂酸(1.18 g, 7.10 mmol)(其可購自 Sigma-Aldrich)及 TBTU(3.42 g, 10.6 mmol)於 DMF(50 mL)中之溶液中添加 1-異丙基哌嗪(1.12 mL, 7.81 mmol)。將反應攪拌約 15.5 h，接著在減壓下濃縮，其中將粗殘餘物溶解於 EtOAc(70 mL)中且以飽和 NaHCO₃水溶液(25 mL)分溶。將水層分離且進一步用 EtOAc(2×30 mL)萃取。接著將經合併之有機層用飽和 NaHCO₃水溶液(2×20 mL)及鹽水(35 mL)洗滌，接著在真空中濃縮。使所得殘餘物經受急驟層析(SiO₂-40 g；梯度溶離：以 40 mL/min，100% DCM 歷時 5 min，接著 0% 至 2% MeOH/DCM 歷經 5 min；保持 5 min，2% 至 4% 歷經 5 min，保持 5 min，4% 至 10% 歷經 5 min，保持 10% MeOH/DCM 歷時 5 min)以產生 1.58 g 呈淺橙色固體狀之 **10A**(80% 產率)。 *m/z* (ES+) *M*+1=277.4；HPLC *t_R*=1.50 min。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J*=15.6 Hz, 1 H), 7.50 (dd, *J*=8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.85-3.54 (m, 4 H), 2.73 (五重峰, *J*=6.7 Hz, 1H), 2.55 (d, *J*=5.2 Hz, 4H), 1.05 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。

10B. 反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮

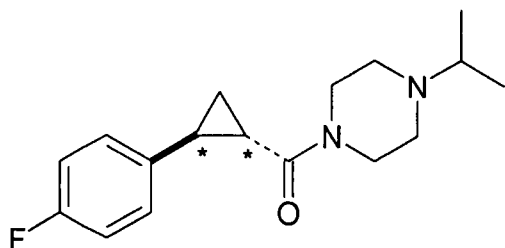
在周圍溫度下在氬(氣體)氣氛下經 1 min 向 NaH(300 mg, 12.5 mmol)於 DMSO(30 mL)中之劇烈攪拌混合物中以小份形式添加 (CH₃)₃SiO(2.50 g, 11.4 mmol)。在完成添加之後，將反應攪拌 50 min，接著快速逐滴添加 **10A**(1.57 g, 5.68 mmol)於 DMSO(10 mL)中之溶液。約 50 h 後，將反應用 H₂O(80 mL)中止且萃取至 EtOAc(75 mL)中。將各相分離且用 EtOAc(2×70 mL)進一步萃取水相。將經合併之

有機物用H₂O(15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使所得膠狀物經受急驟層析(SiO₂-40 g；梯度溶離：以40 mL/min，1% MeOH/DCM歷時3 min，接著1%-5% MeOH/DCM歷經20 min)以提供947 mg **10B**(57%產率)。 *m/z* (ES+) *M*+1=291.3；HPLC *t_R*=1.52 min。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (dd, *J*=8.7, 5.3 Hz, 2H), 6.96 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.63 (dd, *J*=14.5, 5.0 Hz, 4H), 2.71 (ddd, *J*=13.0, 6.7, 6.6 Hz, 1H), 2.57-2.44 (m, 4H), 1.90 (ddd, *J*=8.3, 5.4, 4.3 Hz, 1H), 1.68-1.56 (m, 2 H), 1.21 (ddd, *J*=8.4, 6.3, 4.3 Hz, 1H), 1.04 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。

實例11

反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮，對映異構體

1



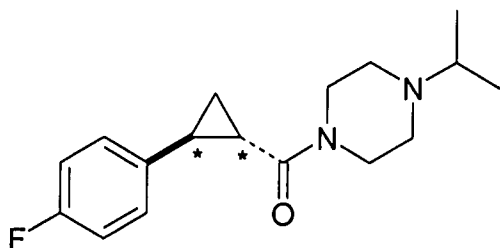
注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

使用以下條件在Berger Instruments MultiGram III超臨界流體層析儀上將**10B**(309 mg, 1.06 mmol)分離成個別對映異構體：21×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱，70.0 mL/min，25:75(含有0.5%二甲基乙胺之異丙醇):超臨界CO₂，UV-220 nm。在減壓下將經分離對映異構體之溶劑移除且置放於高真空下以產生137 mg呈淺黃色固體狀之標題化合物(44%產率)。分析性對掌性SFC分析：最終目標> 99% ee，*t_R*=2.97 min，在4.6×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，2.37 mL/min，25:75(含有0.5%二甲基乙胺之異丙醇):超臨界CO₂，UV-DAD及MS偵測。*m/z* (AP+) *M*+1 =291.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

7.2 (dd, $J=8.9, 5.5$ Hz, 2H), 7.1 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2 H), 2.7 (五重峰, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.3 (ddd, $J=8.9, 6.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.2 (dt, $J=8.2, 4.9$ Hz, 1H), 1.4 (ddd, $J=8.9, 5.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.2 (ddd, $J=8.3, 6.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.0 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

實例12

反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮，對映異構體2

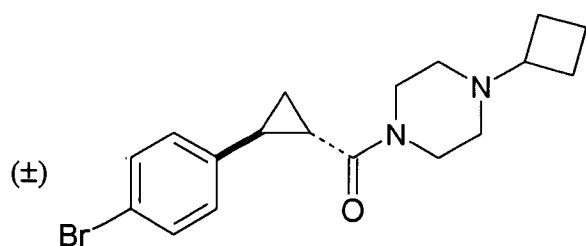


注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

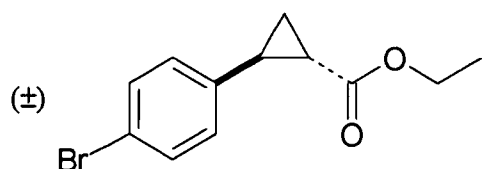
根據實例11中所述之對掌性分離將此對映異構體分離且如其中所述來處理。分離出137 mg呈淺黃色固體狀之標題化合物(44%產率)。分析性對掌性SFC分析：最終目標>99% ee, $t_R=4.03$ min, 在 4.6×250 mm ChiralPak AD-H, 5微米管柱上, 2.37 mL/min, 25:75(含有0.5%二甲基乙胺之異丙醇):超臨界CO₂, UV-DAD及MS偵測。 m/z (AP+) $M+1=291.3$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.2 (dd, $J=8.9, 5.5$ Hz, 2H), 7.1 (t, $J=8.9$ Hz, 2 H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 2.7 (五重峰, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.3 (ddd, $J=8.9, 6.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.2 (dt, $J=8.2, 4.9$ Hz, 1H), 1.4 (ddd, $J=8.9, 5.3, 3.8$ Hz, 1 H), 1.2 (ddd, $J=8.3, 6.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.0 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

實例13

反-[2-(4-溴苯基)環丙基]-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮

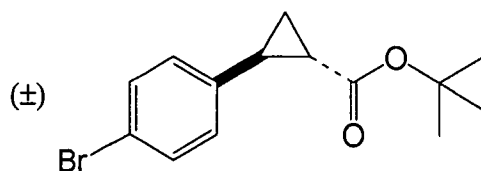


13Ai. 反-2-(4-溴苯基)環丙烷甲酸乙酯



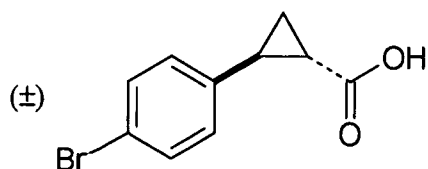
經 5 min，向 $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{I})\text{O}$ (7.76 g, 35.3 mmol) 於 DMSO (75 mL) 中之劇烈攪拌混合物中以小份形式添加 NaH (0.972 g, 36.5 mmol)。在完成添加後，將反應攪拌 10 min，接著快速逐滴添加反-4-溴肉桂酸乙酯 (2.21 mL, 11.8 mmol) (其可購自 (例如) Sigma-Aldrich)。3 h 後，將反應在 EtOAc (100 mL) 與 H_2O (200 mL) 之間分溶。用 EtOAc (2×75 mL) 洗滌水相，其中將經合併之有機物用 H_2O (2×50 mL)、鹽水 (50 mL) 洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使所得固體吸附至 Celite® 上且經受急驟層析 (SiO_2 -40 g；梯度溶離：以 40 mL/min，5% EtOAc/己烷等度溶離 3 min，接著 5-30% EtOAc/己烷，歷經 20 min) 以提供 1.48 g 呈白色固體狀之 **13Ai** (46.7% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.33 (m, 2 H), 6.97 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.47 (ddd, $J=9.2, 6.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J=8.5, 5.4, 4.2$ Hz, 1H), 1.59 (dt, $J=9.5, 4.8$ Hz, 1H), 1.35-1.18 (m, 4H)。

13Aii. 反-2-(4-溴苯基)環丙烷甲酸第三丁酯



將 $(\text{Me})_3\text{SOI}$ (36.8 g, 167.6 mmol, 2當量)及DMSO(500 mL)饋入圓底燒瓶中。在 N_2 下溫和攪動下，形成透明黃色溶液。向該溶液中添加第三丁醇鈉(16.1 g, 167.6 mmol, 2當量)且將所得混合物在室溫下攪拌2 h以產生透明無色溶液。向此無色溶液中添加反-3-(4-溴苯基)丙烯酸第三丁酯。將丙烯酸酯之容器用DMSO(100 mL)正向沖洗。將反應混合物在室溫下持續攪拌隔夜。藉由 ^1H NMR光譜法監控反應進展。在證實反應完成後，將反應混合物用MTBE(500 mL)稀釋，接著添加鹽水(300 mL)。將有機層分離，經 MgSO_4 乾燥，且蒸乾以產生19.6 g呈白色固體狀之**13Aii**(79%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1.15-1.25 (m, 1H) 1.48 (s, 9H) 1.51-1.60 (m, 1H) 1.76-1.86 (m, 1H) 2.36-2.46 (m, 1H) 6.98 (d, 2H) 7.41 (d, 2H)。

反-3-(4-溴苯基)丙烯酸第三丁酯製備如下：將NaH(3.96 g, 99.1 mmol, 1.1當量)及無水THF(120 mL)饋入裝備有溫度計、加料漏斗及 N_2 入口之經火焰乾燥的三頸燒瓶中。在 N_2 下溫和攪拌，經30 min之時間經由加料漏斗逐滴饋入二乙基膦醯乙酸第三丁酯(23.2 mL, 99.1 mmol, 1.1當量)溶解於無水THF(20 mL)中之溶液。所得混合物自漿狀物變成透明淡黃色溶液。添加期間觀測到自25°C放熱至35°C。完成添加後，將溶液在室溫下攪拌30 min。經30 min之時間，經由加料漏斗將4-溴苯甲醛(15.9 g, 86.1 mmol, 1.0當量)溶解於無水THF(20 mL)中之溶液逐滴饋入以上溶液中。觀測到自25°C放熱至35°C。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。使用 ^1H NMR分析反應混合物之完成。藉由連續添加MTBE(200 mL)及飽和 NH_4Cl (150 mL)來稀釋反應混合物。將有機層分離且用 H_2O (25 mL)及飽和 NH_4Cl (25 mL)洗滌。經 MgSO_4 乾燥後，將有機層蒸乾以產生23.7 g呈白色固體狀之所要產物(97.5%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1.55 (s, 9H) 6.38 (d, 1H) 7.39 (d, 2H) 7.45-7.59 (m, 3H)。

13B. 反-2-(4-溴苯基)環丙烷甲酸

方法1在周圍溫度下向**13Ai**(1.48 g, 5.48 mmol)於THF(22 mL)中之攪拌溶液中添加於H₂O(11.0 mL)中呈漿狀物形式之LiOH單水合物(0.690 g, 16.4 mmol)。將反應攪拌17 h，接著用1N HCl(水溶液)酸化至約pH 1，接著用EtOAc(3×50 mL)萃取。將經合併之有機相用H₂O(15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以產生1.32 g呈白色固體狀之**13B**(100%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.29 (br s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.39 (ddd, *J*=9.1, 6.5, 4.0 Hz, 1H), 1.81 (ddd, *J*=8.7, 5.0, 4.0 Hz, 1H), 1.43 (ddd, *J*=9.5, 5.4, 4.0 Hz, 1H), 1.32 (ddd, *J*=8.7, 6.5, 4.3 Hz, 1H)。

方法2將**13Aii**(18.5 g, 62.3 mmol, 1當量)及MeOH(185 mL)饋入圓底燒瓶中。在溫和攪動下，形成溶液。向該溶液中添加NaOH(7.5 g, 186.9 mmol, 3當量)於H₂O(92.5 mL)中之溶液。將所得混合物在油浴中於70°C之溫度下加熱16 h。使用¹H NMR光譜法分析反應混合物之完成。在證實反應完成後，將反應混合物體積在旋轉蒸發器上縮減至三分之一。將所得混合物用50 mL 0.5 M NaOH溶液稀釋，接著用2×25 mL MTBE洗滌。將水層分離且藉由逐滴添加濃鹽酸而酸化，直至混合物之pH值為約1。將所得混合物用EtOAc(2×50 mL)萃取。將有機萃取物合併且經MgSO₄乾燥。在減壓下移除溶劑產生13.9 g呈淡黃色固體狀之**13B**，將其在高真空下於60°C下進一步乾燥6 h(92%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 1.28-1.37 (m, 1H) 1.39-1.47 (m, 1H)

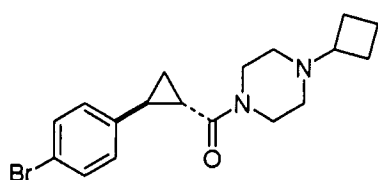
1.76-1.85 (m, 1H) 2.34-2.43 (m, 1H) 7.14 (d, 2H) 7.45 (d, 2H) 12.35 (s, 1H)。

13C. 反-[2-(4-溴苯基)環丙基]-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮

在周圍溫度下向**13B**(700 mg, 2.90 mmol)於DMF(20 mL)中之攪拌溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(2.50 mL, 14.5 mmol)，接著添加TBTU(1.03 g, 3.19 mmol)。在攪拌5 min後，添加**4A**(743 mg, 3.48 mmol)。將反應攪拌18 h，接著在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且用5%檸檬酸水溶液(25 mL)、稀K₂CO₃水溶液(40 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮成固體(741 mg)。將水相靜置隔夜，導致形成晶體。將此物質藉由過濾來收集，用H₂O洗滌，溶解於DCM中且經MgSO₄乾燥以產生額外固體(290 mg)。使經合併之固體經受急驟層析(SiO₂-40 g；梯度溶離：以40 mL/min，0.5%-4% MeOH/DCM 歷經18 min)以提供930 mg **13C**(88%產率)。 *m/z* (ES+) *M*+1=363.1；HPLC *t_R*=0.86。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.72-3.56 (m, 4H), 2.73 (五重峰, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J*=9.0, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.03 (m, 2H) 1.95-1.82 (m, 3H), 1.78-1.62 (m, 3H), 1.22 (ddd, *J*=8.3, 6.3, 4.4 Hz, 1H)。

實例14

(1*S*, 2*S*)-(2-(4-溴苯基)環丙基)(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮

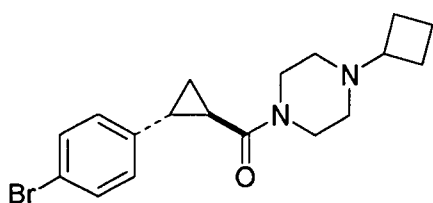


使用以下條件在Berger Instruments MultiGram III超臨界流體層析儀上將**13C**(300 mg, 0.83 mmol)分離成個別對映異構體：21×250 mm

ChiralPak AD-H, 5微米管柱, 70.0 mL/min, 35:65(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂, UV-220 nm。在減壓下將經分離對映異構體之溶劑移除且置放於高真空下以產生137 mg呈白色薄膜狀之標題化合物(46%產率)。分析性對掌性SFC分析: 最終目標> 99% ee, $t_R=4.37$ min, 在4.6×250 mm ChiralPak AD-H, 5微米管柱上, 2.37 mL/min, 35:65(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂, UV-DAD及MS偵測。 m/z (AP+) $M+1=363.5$ 。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.82-3.53 (m, 4H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.44 (ddd, $J=9.0, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.91 (m, 3H) 1.78-1.58 (m, 3H), 1.22 (ddd, $J=8.4, 6.3, 4.3$ Hz, 1H)。藉由X光繞射解決絕對構型及分配。

實例15

(1R, 2R)-(2-(4-溴苯基)環丙基)(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮

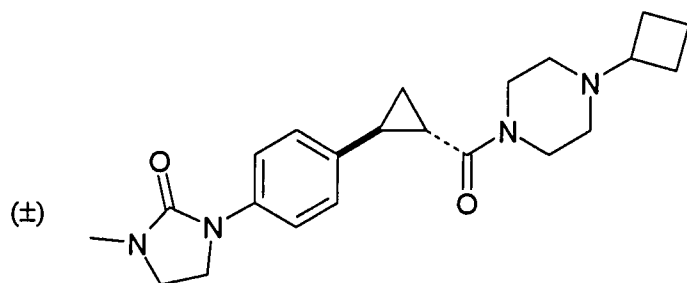


根據實例14中所述之對掌性分離將此對映異構體分離。分離出139 mg呈白色薄膜狀之標題化合物(46%產率)。分析性對掌性SFC分析: 最終目標> 99% ee, $t_R=5.25$ min, 在4.6×250 mm ChiralPak AD-H, 5微米管柱上, 2.37 mL/min, 35:65(含有0.5%二甲基乙胺之異丙醇):超臨界CO₂, UV-DAD及MS偵測。 m/z (AP+) $M+1=363.5$ 。此對映異構體未經由X光分析來測定此對映異構體之絕對構型或分配, 但因為實例14經由X光分析且發現其具有1S, 2S構型, 所以若進行該X光分析, 則發現此對映異構體為1R, 2R。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.79-3.53 (m, 4H), 2.80-

2.62 (m, 1H), 2.44 (ddd, $J=8.9, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.30 (t, $J=5.3$ Hz, 4H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.65 (ddd, $J=9.1, 5.0, 4.7$ Hz, 1H), 1.22 (ddd, $J=8.3, 6.3, 4.3$ Hz, 1H)。

實例16

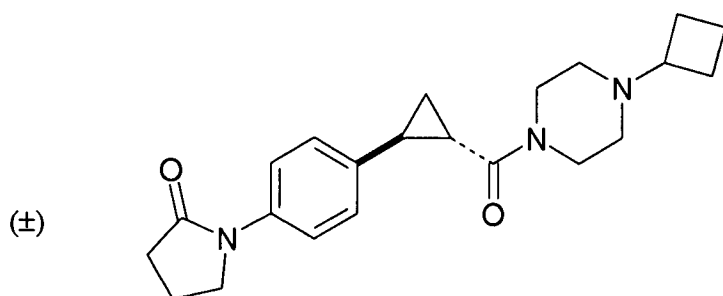
反-1-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}-3-甲基咪唑啉-2-酮



在氬(氣體)氣氛下將**13C**(100 mg, 0.280 mmol)、碘化銅(I)(5 mg, 0.03 mmol)、 K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol)、1-甲基-2-咪唑啉酮(33 mg, 0.33 mmol)、(1R,2R)-(-)-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺(8 mg, 0.06 mmol)及無水1,4-二噁烷(1 mL)饋入烘乾小瓶中。將小瓶密封且加熱至100℃，歷時15 h。使反應冷卻至周圍溫度，經由Celite®過濾且在真空中濃縮。使所得殘餘物經受急驟層析(鹼性氧化鋁-8 g；梯度溶離：以18 mL/min，5% EtOAc/己烷等度溶離，歷時1 min，5-80% EtOAc/己烷，歷經13 min)以提供71 mg標題化合物(67.0%產率)。 m/z (ES+) $M+1=383.2$ ；HPLC $t_R=1.57$ min。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.76 (td, $J=7.8, 1.4$ Hz, 2H), 3.71-3.53 (m, 4H), 3.45 (td, $J=7.8, 1.4$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 2.72 (dq, $J=8.1, 7.9$ Hz, 1H), 2.41 (td, $J=7.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.35-2.21 (m, 4H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.62 (ddd, $J=8.6, 5.2, 4.9$ Hz, 1H), 1.27-1.17 (m, 1H)。

實例17

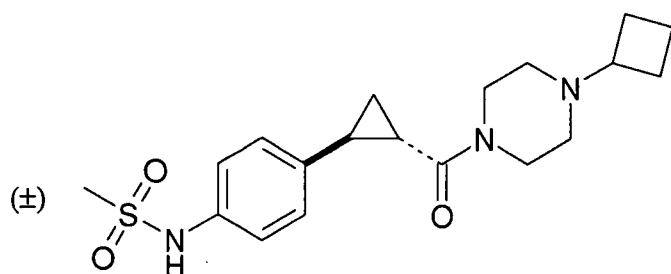
反-1-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}吡咯啉-2-酮



根據實例16，採用13C及2-吡咯啉酮(其可購自(例如)Sigma-Aldrich)來製備此實例。 m/z (ES+) $M+1=368.2$ ；HPLC $t_R=0.72$ min。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.49 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 3.84 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.64-3.60 (m, 4H), 2.74 (五重峰, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.44 (ddd, $J=10.8, 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 4H), 2.15 (五重峰, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.06-2.00 (ddd, $J=6.9, 3.9, 2.9$ Hz, 2H), 1.94-1.83 (m, 3H), 1.76-1.63 (m, 3 H), 1.23 (ddd, $J=8.3, 6.2, 4.4$ Hz, 1H)。

實例18

反-N-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲烷-磺醯胺

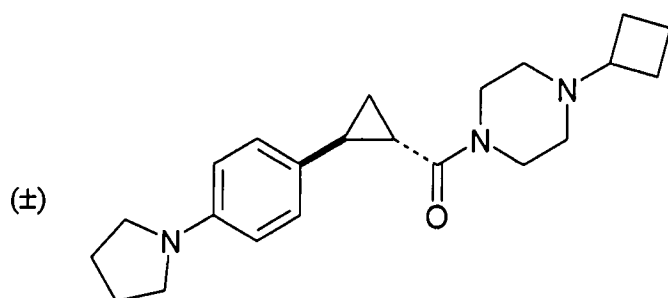


在氬(氣體)氣氛下將13C(100 mg, 0.28 mmol)、碘化銅(I)(5 mg, 0.03 mmol)、 K_2CO_3 (57 mg, 0.41 mmol)、甲烷磺醯胺(24 mg, 0.25 mmol)、(1R,2R)-(-)-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺(8 mg, 0.06 mmol)及

無水1,4-二噁烷(1 mL)饋入烘乾小瓶中。將小瓶密封且加熱至100℃，歷時15 h，使之冷卻至周圍溫度且攪拌6.5 h，接著溫至75℃，歷時67 h。接著將亮藍色混合物冷卻至周圍溫度，經Celite®過濾且在真空中濃縮。使所得殘餘物經受急驟層析(鹼性氧化鋁-8 g；梯度溶離：以18 mL/min，0.5% MeOH/DCM，歷時1 min，接著0.5-3% MeOH/DCM，歷經9 min)以產生7.5 mg呈乾燥薄膜狀之標題化合物(10%產率)。 m/z (ES+) $M+1=378.2$ ；HPLC $t_R=0.59$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.14 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (五重峰, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J=8.9, 6.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.92 (td, $J=4.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 5H), 1.24-1.18 (m, 1H)。

實例19

反-(4-環丁基哌嗪-1-基){-2-[4-(吡咯啉-1-基)苯基]環丙基}甲酮

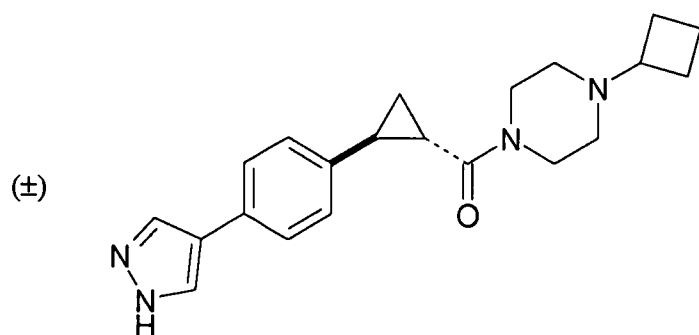


在密封小瓶中在氬(氣體)氣氛下將13C(100 mg, 0.28 mmol)、乙酸鉀(II)(3 mg, 0.01 mmol)、聯苯-2-基-二-第三丁基膦(8 mg, 0.03 mmol)、第三丁醇鈉(37.0 mg, 0.39 mmol)、無水THF(2 mL)及吡咯啉(0.027 mL, 0.33 mmol)之攪拌懸浮液加熱至70℃，歷時14.5 h。冷卻至周圍溫度後，將反應用幾滴 H_2O 中止，用DCM(15 mL)稀釋，經Celite®過濾且在減壓下濃縮。使所得物質經受製備型逆相HPLC/MS純化以產生46.5 mg標題化合物(47.8%產率)。 m/z (ES+) $M+1=354.2$ ；

HPLC t_R =4.77 min。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.95 (d, J =8.5 Hz, 2H), 6.44 (d, J =8.5 Hz, 2H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.35-3.24 (m, 4H), 3.19-3.16 (m, 4H), 2.68 (五重峰, J =7.7 Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 4H), 2.13 (ddd, J =8.9, 6.3, 4.1 Hz, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 6H), 1.77 (dd, J =10.7, 9.2 Hz, 2H), 1.63 (td, J =5.4, 2.9 Hz, 1H), 1.31 (ddd, J =8.8, 5.2, 3.7 Hz, 1H), 1.08 (ddd, J =8.1, 6.3, 3.7 Hz, 1H)。

實例20

反-{2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]環丙基}-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮

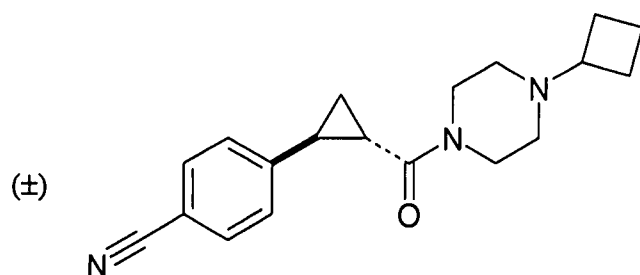


在以氫(氣體)淨化之密封小瓶中，使**13C**(50 mg, 0.15 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H吡唑(27 mg, 0.14 mmol)、雙(三苯基磷)氯化鈹(II)(10 mg, 0.014 mmol)、 Cs_2CO_3 (112 mg, 0.340 mmol)於DME/ H_2O /EtOH溶劑混合物(約7:3:2, 0.690 mL)中之攪拌懸浮液經受 150°C 下之微波加熱，歷時160 min。接著將反應在周圍溫度下攪拌7天。將反應用10%異丙醇/DCM(5 mL)稀釋且用 K_2CO_3 (水溶液，2 mL)洗滌。用10%異丙醇/DCM(2×5 mL)萃取水相，其中將經合併之有機物經 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮。使所得物質經受製備型逆相HPLC/MS純化以提供15.0 mg標題化合物(31%產率)。 m/z (ES+) $M+1=351.2$ ；HPLC t_R =4.99 min。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.86 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (d, J =8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J =8.2 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.69 (dq, J =7.9, 7.7 Hz, 1H),

2.30-2.10 (m, 6H), 1.95 (dt, $J=7.3, 3.7$ Hz, 2H), 1.78 (dd, $J=10.8, 9.3$ Hz, 2 H), 1.63 (dd, $J=7.9, 5.5$ Hz, 2H), 1.38 (ddd, $J=8.9, 5.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.19 (ddd, $J=8.3, 6.3, 3.9$ Hz, 1H)。

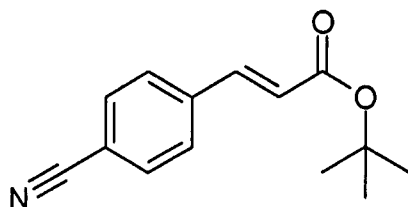
實例21

反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈



方法1

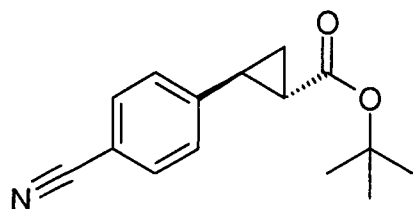
21A. 反-3-(4-氰基苯基)丙烯酸第三丁酯



將NaH(3.96 g, 1.1當量)及無水THF(120 mL)饋入裝備有溫度計、加料漏斗及N₂入口之經火焰乾燥之三頸燒瓶中。在室溫下溫和攪拌，形成懸浮液。經30 min之時間，經由加料漏斗向此懸浮液中逐滴添加二乙基磷醯乙酸第三丁酯(23.2 mL, 1.1當量)溶解於無水THF(20 mL)中之溶液。該懸浮液變成透明淡黃色溶液。添加期間觀測到自25℃放熱至35℃。添加完成後，將所得混合物在室溫下再攪拌30 min。經30 min之時間，經由加料漏斗將4-氰基苯甲醛(11.3 g, 86.1 mmol, 1.0當量)溶解於無水THF(20 mL)中之溶液逐滴添加至反應混合物中。觀測到自25℃放熱至35℃。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。藉由¹H NMR監控反應進展。完成後，用MTBE(200 mL)及飽和NH₄Cl溶液(150 mL)

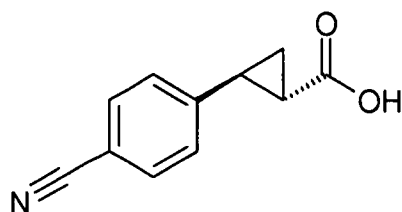
稀釋反應混合物。將有機層分離且用25 mL H₂O及25 mL飽和NH₄Cl溶液連續洗滌。經MgSO₄乾燥後，將有機相蒸乾以產生20.0 g呈白色固體狀之**21A**(100%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.56 (s, 9H) 6.47 (d, 1H) 7.53-7.64 (m, 3H) 7.68 (d, 2H)。

21B. 反-2-(4-氰基苯基)環丙烷甲酸第三丁酯



將(CH₃)₃SOI(37.9 g, 172.4 mmol, 2當量)及DMSO(450 mL)饋入圓底燒瓶中。在N₂下溫和攪拌，形成透明黃色溶液。向此溶液中添加第三丁醇鈉(16.5 g, 172.4 mmol, 2當量)且將所得混合物在室溫下攪拌2 h。饋入**21A**(20 g, 86.2 mmol, 1當量)且以DMSO(50 mL)正向沖洗丙烯酸酯之容器。將反應混合物在室溫下持續攪拌16 h。使用¹H NMR光譜法分析反應混合物之完成。在證實反應完成後，藉由連續添加MTBE(500 mL)及鹽水(300 mL)來稀釋反應混合物。將有機層分離，經MgSO₄乾燥，且蒸乾以產生粗產物。將粗產物藉由以庚烷中5-10% EtOAc溶離之急驟層析純化，以產生11.6 g **21B**(54%產率)(藉由¹H NMR發現其含有少量雜質)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.23-1.29 (m, 1H) 1.49 (s, 9H) 1.57-1.69 (m, 1H) 1.83-1.96 (m, 1H) 2.40-2.53 (m, 1H), 7.18 (d, 2H) 7.56 (d, 2H)。

21C. 反-2-(4-氰基苯基)環丙烷甲酸



將**21B**(11.6 g, 47.7 mmol, 1當量)及MeOH(55 mL)饋入圓底燒瓶中。在溫和攪拌下，形成溶液。向該溶液中添加NaOH(5.7 g, 143.1 mmol, 3當量)於H₂O(30 mL)中之溶液。將所得混合物在油浴中於70°C之溫度下加熱4 h。使用¹H NMR分析反應混合物之完成。在證實反應完成後，將反應混合物體積濃縮至三分之一且藉由添加50 mL NaOH(0.5 M)溶液稀釋剩餘之反應混合物。將所得混合物用2×25 mL MTBE洗滌。將水層分離且藉由逐滴添加濃鹽酸而酸化，直至混合物之pH值為約1。將經酸化之混合物用2×50 mL之EtOAc萃取。將經合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，且在旋轉蒸發器上蒸乾以產生粗產物。將粗產物藉由以DCM中1-10% MeOH溶離之急驟層析純化。在TLC上分離出呈單點狀之產物。然而，此產物之¹H NMR分析表明存在少量雜質。接著將此物質溶解於1 M NaOH溶液(30 mL)中且用2×25 mL之EtOAc洗滌。將水層分離且藉由逐滴添加濃鹽酸將其再次酸化至約1之pH值。將所形成之混合物用EtOAc(50 mL)萃取。將有機萃取物蒸乾以產生3.1 g呈白色固體狀之**21C**(36.4%產率)。注意：如¹H NMR所展示，極少量之雜質仍存在於該物質中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.37-1.46 (m, 1H) 1.47-1.55 (m, 1H) 1.87-1.96 (m, 1H) 2.43-2.49 (m, 1H) 7.38 (d, 2H) 7.74 (d, 2H) 12.43 (s, 1H)。

21D. 反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈

在室溫下向**21C**(0.75 g, 4.01 mmol)、1-環丁基哌嗪、2HCl(0.854 g, 4.01 mmol)及N-乙基二異丙基胺(2.79 mL, 16.03 mmol)於20 ml DMF中之溶液中逐份添加HATU(1.523 g, 4.01 mmol)。將其攪拌60 min，接著濃縮。將反應在EtOAc與1 N HCl之間分溶。將水層用EtOAc萃取3次，接著用2 N NaOH使之為鹼性。將水層用EtOAc萃取3次且將經合併之有機層用鹽水洗滌，接著經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。使用DCM中0%至10% MeOH之梯度執行純化。第二純化為必需的，首先使用

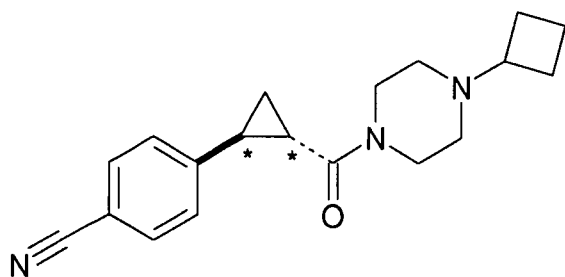
100% EtOAc，接著使用 DCM 中之 2-5% MeOH，提供 0.853 g **21D**(68.8%產率)。

方法2

將**13C**(250 mg, 0.69 mmol)及無水DMF(5 mL)饋入玻璃小瓶中，以氫(氣體)淨化。在攪拌時，添加氰化鋅(105 mg, 0.890 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(80 mg, 0.070 mmol)。將小瓶密封且將攪拌漿狀物加熱至80℃。約17 h後，將反應冷卻，經Celite®墊過濾，用EtOAc充分洗滌，且在減壓下濃縮。將殘餘物用EtOAc(50 mL)稀釋且用飽和K₂CO₃水溶液(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使所得膠狀物經受急驟層析(SiO₂-12 g；梯度溶離：0.5% MeOH/DCM，歷時3 min，接著0.5%-2%歷經3 min，在2%下保持2 min，2%-3%歷經3 min，在3% MeOH/DCM下保持3 min；以30 mL/min)以提供210 mg呈固體狀之**21D**(99%產率)。 *m/z* (ES+) *M*+1=310.3；HPLC *t_R*=0.41 min。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80-7.67 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 3.70-3.53 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.69 (五重峰, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 2 H), 1.77 (ddd, *J*=11.4, 10.1, 1.7 Hz, 2H), 1.62 (dddd, *J*=14.8, 6.5, 3.4, 3.2 Hz, 2H), 1.46 (ddd, *J*=9.0, 5.3, 4.0 Hz, 1H), 1.27 (ddd, *J*=8.5, 6.3, 4.0 Hz, 1H)。

實例22

反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈，對映異構體1

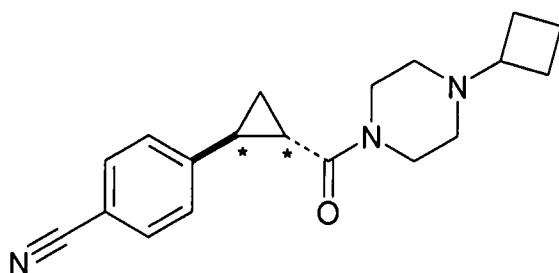


注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

使用以下條件在Berger Instruments MultiGram III超臨界流體層析儀上將實例21(210 mg, 0.68 mmol)分離成個別對映異構體：21×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱，70.0 mL/min，20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂，UV-220 nm。在減壓下將經分離對映異構體之溶劑移除且置放於高真空下以產生90 mg呈白色固體狀之標題化合物(43%產率)。分析性對掌性SFC分析：最終目標> 99% ee，*t_R*=6.06 min，在4.6×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，2.37 mL/min，20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂，UV-DAD及MS偵測。*m/z* (AP+) *M*+1=310.4。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 2.73 (五重峰, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J*=8.9, 6.3, 4.3 Hz, 1H), 2.40-2.26 (m, 4H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 3H), 1.30 (ddd, *J*=8.6, 6.1, 4.5 Hz, 1H)。

實例23

反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈，對映異構體2



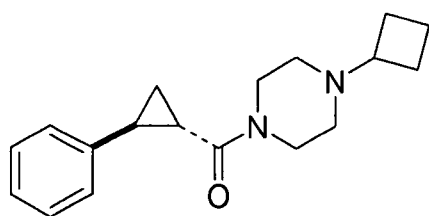
注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

根據實例22中所述之對掌性分離將此對映異構體分離且如其中所述來處理。分析性對掌性SFC分析：最終目標> 99% ee，*t_R*=7.47 min，在4.6×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，2.37 mL/min，20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂，UV-DAD及MS偵

測。 m/z (ES+) $M+1=310.4$ 。使所得對映異構體進一步經受製備型逆相HPLC/MS純化。將水性溶離份濃縮且將剩餘物用飽和 NaHCO_3 (5 mL)稀釋且接著用 EtOAc (3×15 mL)萃取。將經合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾，在真空中濃縮以提供71 mg呈白色固體狀之標題化合物(34%產率)。分析性對掌性SFC分析：最終目標>99% ee， $t_R=7.8$ min，在4.6×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，2.37 mL/min，20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界 CO_2 ，UV-DAD及MS偵測。 m/z (AP+) $M+1=310.4$ ；HPLC $t_R=1.56$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.76-3.54 (m, 4H), 2.73 (五重峰, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J=8.9, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.32-2.26 (m, 4H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.88 (五重峰, $J=9.6$ Hz, 2H), 1.78-1.62 (m, 3H), 1.30 (ddd, $J=8.5, 6.2, 4.6$ Hz, 1H)。

實例24

(4-環丁基哌嗪-1-基)((1S, 2S)-2-苯基環丙基)甲酮



使用以下條件在Berger Instruments MultiGram III超臨界流體層析儀上將實例4(475 mg, 1.67 mmol)分離成個別對映異構體：21×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱，70.0 mL/min，20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界 CO_2 ，UV-220 nm。在減壓下將經分離對映異構體之溶劑移除且置放於高真空下以產生206 mg呈白色固體狀之標題化合物(43%產率)。分析性對掌性SFC分析：最終目標> 99% ee， $t_R=4.13$ min，在4.6×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，2.37

mL/min, 20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂, UV-DAD及MS偵測。 m/z (AP+) $M+1=285.4$ 。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 2 H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7$ Hz, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 2.73 (五重峰, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J=9.0, 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.37-2.23 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.26 (ddd, $J=8.2, 6.2, 4.3$ Hz, 1H)。

振動圓二色性(VCD)紅外分析

VCD用以確定**實例24**及**實例25**之絕對構型。此技術包含計算需要確定絕對構型之純對映異構體的VCD光譜。接著將所計算之光譜與自對掌性物質獲得之實驗VCD光譜相比較。匹配特定光譜特徵證實對映異構體之絕對構型。來自振動圓二色性(VCD)紅外分析之結果與預測VCD光譜之分子力學及密度泛函理論計算組合以鑑別**實例24**及**實例25**對映異構體之絕對構型。

計算之VCD光譜：使用*Maestro*圖形介面(Schrödinger Inc.)內之*MacroModel*進行**實例25**之低能量構像的Monte Carlo分子力學搜尋。經鑑別之23個最低能量構像用作起點且在Gaussian 03內使用密度泛函理論(DFT)最小化。測定各構像之最優化結構、諧波振動頻率/強度、VCD旋轉強度及STP下之自由能(包括零點能量)。在此等計算中，使用B3LYP廣義梯度近似(GGA)交換-關聯密度泛函數。特定言之，GGA為Becke之交換泛函數(3參數HF/DFT雜化交換泛函數[B3]) {Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 93, 98, 5648}與Lee、Yang及Parr(LYP)之動力關聯泛函數[Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785]的組合。6-31G*基集[Hariharan, P.C.; Pople, J.A. *Theor. Chim. Acta*, 1973, 28, 213]用於計算中。使用內部書寫程式來產生對各構像之紅外及VCD光譜的模擬，以使Lorentzian線性形狀(10 cm⁻¹線寬)與所計算之光譜擬合。以此方式，在模擬光譜與實驗光譜

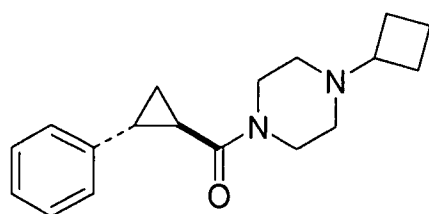
之間進行直接比較。

實驗VCD光譜：分別將約25 mg實例24及實例25溶解於0.3 ml d₆-dmso中，且接著各自獨立負載至0.1 mm BaF₂紅外晶胞中，使用4-h雙來源VCD掃描方案進行4 cm⁻¹解析度之分析。使用BioTools ChiralIR儀器進行分析。該儀器併有經設定以在37.024 kHz下具有λ/4延緩之偏振調製的單一光彈性調製器(為獲得以1400 cm⁻¹為中心之光譜區域而最優化)。使用具有30 μs時間常數之鎖定放大及20 kHz高通及4 kHz低通濾波器。

結果：將實驗振動圓二色性(VCD)紅外光譜與經計算之VCD光譜相比較且發現實例24結構與*S, S*構型一致且發現實例25結構與*R, R*構型一致。

實例25

(4-環丁基哌嗪-1-基)((1*R*, 2*R*)-2-苯基環丙基)甲酮



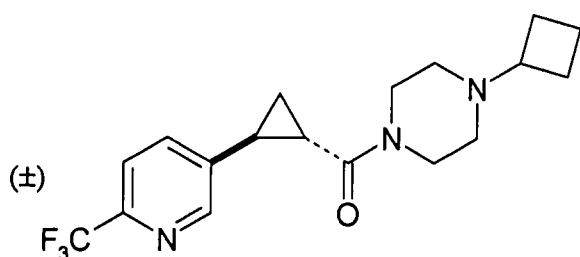
根據實例24中所述之對掌性分離將此對映異構體分離且如其中所述來處理。分離出188 mg呈白色固體狀之標題化合物(40%產率)。分析性對掌性SFC分析：最終目標>99% ee，*t_R*=4.5 min，在4.6×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，2.37 mL/min，20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂，UV-DAD及MS偵測。*m/z* (AP+) *M*+1=285.4。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.23 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2 H), 3.75-3.54 (m, 4H), 2.73 (五重峰, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J*=9.0, 6.3, 4.3 Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 4H), 2.08-1.98

(m, 2H), 1.95 (td, $J=4.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.58 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 1.26 (ddd, $J=8.2, 6.4, 4.3$ Hz, 1H)。

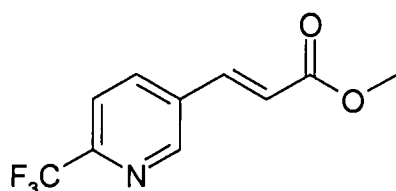
經由實例24中所闡述之VCD紅外分析，發現實例25之絕對構型與*R, R*構型一致。

實例26

反-(4-環丁基哌嗪-1-基)(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)甲酮



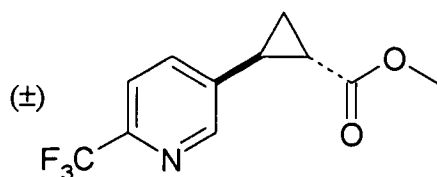
26A. (*E*)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸甲酯



在0℃下向磷鹽乙酸三甲酯(0.510 mL, 3.14 mmol)於THF(15 mL)中之攪拌溶液中添加NaH(88.0 mg, 3.3 mmol)。攪拌約20 min後，歷時10 min將漿狀物溫至周圍溫度，接著再次冷卻至0℃。經2 min，向其中逐滴添加於THF(5 mL)中之6-(三氟-甲基)菸鹼醛(500 mg, 2.86 mmol)(其可購自Oakwood Products, Inc.(1741 Old Dunbar Rd., West Columbia, SC 29172))。使浴吐氣且將反應在周圍溫度下攪拌約24 h。將反應用H₂O(50 mL)中止，接著用EtOAc(100 mL)稀釋。將各相分離且將有機物用H₂O(2×20 mL)、鹽水(5 mL)進一步洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮以提供670 mg呈白色固體狀之26A(86%產

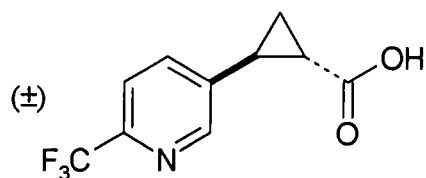
率)，純度為約85%。此物質不經進一步純化即直接使用。 m/z (ES+) $M+1=232.1$ ；HPLC $t_R=1.07$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (dd, $J=2.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 6.59 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

26B. 反-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]環丙烷甲酸甲酯



在周圍溫度下在氬(氣體)氣氛下向NaH(31.0 mg, 1.16 mmol)於DMSO(5 mL)中之劇烈攪拌混合物中以小份形式添加 $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{I})\text{O}$ (248 mg, 1.12 mmol)，歷經約1 min。完成添加後，將反應攪拌20 min。經約1 min逐滴添加**26A**(200 mg, 0.870 mmol)於DMSO(1 mL)中之溶液。將反應攪拌5 h，接著用 H_2O (25 mL)中止且萃取至EtOAc(3×30 mL)中。將經合併之有機物用 H_2O (1×15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使所得殘餘物經受急驟層析(SiO_2 -12 g；梯度溶離：以25 mL/min，0.25% MeOH/DCM，歷時3 min，接著0.25%-4% MeOH/DCM，歷經14 min)以提供22.0 mg **26B**(10%產率)。 m/z (ES+) $M+1=246.1$ ；HPLC $t_R=1.09$ min。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1 H), 3.75 (s, 3H), 2.60 (ddd, $J=9.6, 6.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J=8.6, 5.6, 4.1$ Hz, 1H), 1.73 (dt, $J=9.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.38 (ddd, $J=8.6, 6.4, 5.1$ Hz, 1H)。

26C. 反-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]環丙烷甲酸



在周圍溫度下向**26B**(22 mg, 0.09 mmol)於THF(1 mL)中之攪拌溶液中添加於H₂O(0.500 mL)中呈漿狀物之LiOH單水合物(11 mg, 0.26 mmol)。將反應攪拌14 h，經由1N HCl(水溶液)酸化至pH 4，且接著用EtOAc(3×10 mL)萃取。將有機層合併，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以產生16 mg **26C**(79%產率)。 *m/z* (ES+) *M*+1 =232.0；HPLC *t_R*=1.86 min。 ¹H NMR (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.56 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 2.62-2.47 (m, 1H), 1.97 (ddd, *J*=9.0, 4.7, 4.6 Hz, 1H), 1.63 (ddd, *J*=9.4, 5.0, 4.8 Hz, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H)。

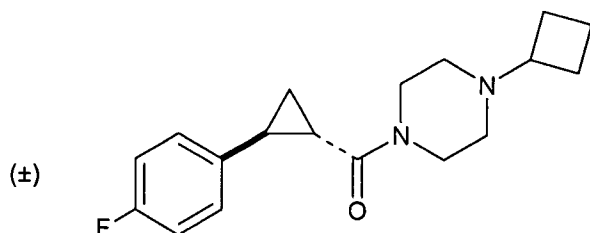
26D. 反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-[2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基]甲酮

在周圍溫度下向**26C**(16 mg, 0.070 mmol)於DMF(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA(0.050 mL, 0.28 mmol)及TBTU(23 mg, 0.070 mmol)。攪拌2 min後，整份添加**4A**(16 mg, 0.08 mmol)。攪拌19 h後，將反應在減壓下濃縮。將殘餘物用EtOAc(15 mL)稀釋，接著用稀K₂CO₃水溶液(5 mL)、H₂O(2 mL)及鹽水(3 mL)連續洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。使所得殘餘物經受急驟層析(鹼性氧化鋁-8 g；梯度溶離：以18 mL/min，5% EtOAc/己烷，歷時1 min，接著5%-100% EtOAc/己烷，歷經13 min)以提供8.7 mg **26D**(36%產率)。 *m/z* (ES+) *M*+1=285.2；HPLC *t_R*=0.75 min。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (dd, *J*=2.1, 0.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 3.69-3.59 (m, 4H), 2.74 (五重峰, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J*=9.0, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.05 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 3H), 1.35 (ddd, *J*=8.7, 6.3, 4.6 Hz,

1H)。

實例27

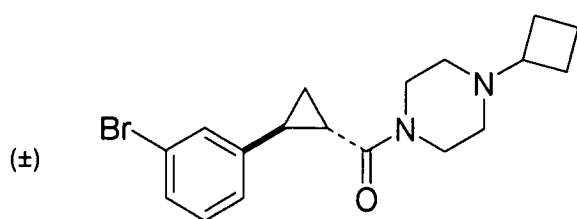
反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-[2-(4-氟苯基)環丙基]甲酮



根據實例10，採用4-氟肉桂酸(其可購自(例如)Sigma-Aldrich)及4A來製備此實例以提供42 mg呈白色粉末狀之標題化合物(24%產率)。 m/z (ES+) $M+1=303.2$ ；HPLC $t_R=0.72$ min。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.86 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.32 (br s, 4H), 2.47 (m, 1H), 2.72 (五重峰, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.64 (br s, 4H), 6.96 (m, 2 H), 7.09 (m, 2H)。

實例28

反-[2-(3-溴苯基)環丙基]-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮



方法1

根據實例10，採用3-溴肉桂酸(其可購自(例如)Sigma-Aldrich)及4A來製備此實例以提供24 mg呈白色粉末狀之標題化合物(17%產率)。 m/z (AP+) $M=363.4$ ；HPLC $t_R=7.60$ min。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.20 (m, 1H), 1.37 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (br s, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.42

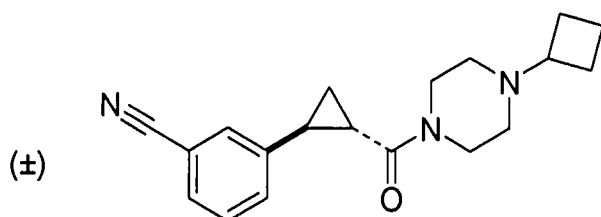
(m, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 7.22 (m, 2H), 7.38 (m, 2H)。

方法2

將NaH(7.22 g, 0.18 mol)於DMSO(200 mL)中之漿狀物在75℃下加熱30 min且冷卻至室溫。添加Me₃SOI(38.8 g, 0.18 mol)且將反應混合物在室溫下攪拌30 min。經30 min，經由加料漏斗逐滴添加溶解於DMSO(200 mL)中之**33A**(19.0 g，基於先前步驟之定量產率，其含有44.0 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加H₂O(400 mL)且用EtOAc(1×600 mL，2×400 mL)萃取水相。將有機相用H₂O(2×300 mL)、鹽水(1×300 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由以CH₂Cl₂: MeOH:NH₄OH(100:0:0至95:5:1)溶離之急驟層析(DCVC)純化殘餘物。將所得橙色固體在MeOH(40 mL)中再結晶，用冷MeOH沖洗且在真空中乾燥以提供5.7 g呈白色晶體狀之標題化合物(36%)。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.19-1.29 (m, 1H) 1.59-1.77 (m, 3H) 1.76-1.90 (m, 2H) 1.90-1.99 (m, 1H) 1.99-2.10 (m, 2H) 2.24-2.36 (m, 4H) 2.39-2.50 (m, 1H) 2.65-2.78 (m, 1H) 3.56-3.74 (m, 4H) 7.05 (d, *J*=7.7 Hz, 1H) 7.14 (t, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.20 (t, *J*=1.7 Hz, 1H) 7.29-7.35 (m, 1H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 16.2, 23.2, 24.8, 27.0, 42.0, 45.4, 49.0, 49.7, 60.0, 122.6, 125.1, 128.8, 129.3, 130.0, 143.5, 169.8。(M+H)⁺=363.80。

實例29

反-3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈

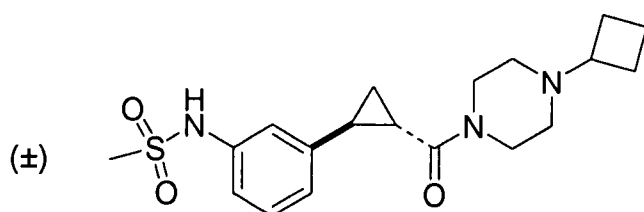


根據實例21，採用實例28來製備此實例，以提供31 mg呈白色粉

末狀之標題化合物(36%產率)。 m/z (ES+) $M+1=310.2$; HPLC $t_R=0.71$ min。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.22 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (br s, 4H), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.68 (五重峰, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.64 (s, 1H)。

實例30

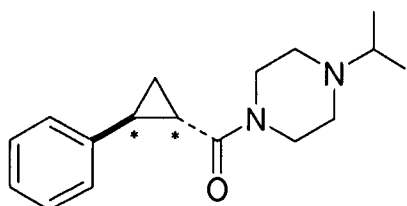
反-*N*-{3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲磺醯胺



根據實例18，採用實例28來製備此實例，以提供7 mg呈白色粉末狀之標題化合物(7%產率)。 m/z (ES+) $M+1=378.2$; HPLC $t_R=4.26$ min。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.16 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 6H), 2.69 (五重峰, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3 H), 3.47 (br s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 6.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.23 (dd, $J=7.8$ Hz, 1H), 9.61 (s, 1 H)。

實例31

反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮，對映異構體1



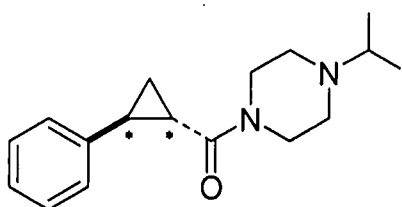
注意：*表示具有相對絕對立體化學之單一對映異構體。

使用以下條件在Berger Instruments MultiGram II超臨界流體層析

儀上將實例1(76 mg, 0.28 mmol)分離成個別對映異構體：21×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱，50.0 mL/min，20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂，UV-220 nm。在減壓下將經分離對映異構體之溶劑移除且置放於高真空下以產生32.4 mg呈白色固體狀之標題化合物(43%產率)。分析性對掌性SFC分析：最終目標> 99% ee，*t_R*=3.92 min，在4.6×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，2.37 mL/min，20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂，UV-DAD及MS偵測。*m/z* (AP+) *M*+1=273.4。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.23-7.30 (m, 2H) 7.14-7.20 (m, 3H) 3.39-3.70 (m, 4H) 2.60-2.71 (m, 1H) 2.33-2.46 (m, 4H) 2.22-2.31 (m, 2H) 1.38 (ddd, *J*=9.0, 5.3, 3.9 Hz, 1H) 1.18 (ddd, *J*=8.2, 6.3, 3.9 Hz, 1H) 0.96 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。

實例32

反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮，對映異構體2



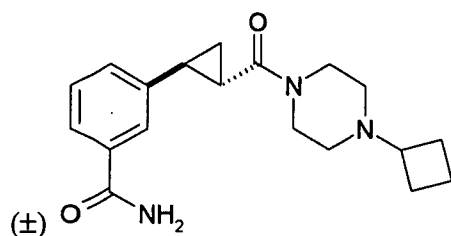
注意：*表示具有相對絕對立體化學之單一對映異構體。

根據實例31中所述之對掌性分離將此對映異構體分離且如其中所述來處理以產生31.3 mg呈白色固體狀之標題化合物(41%產率)。分析性對掌性SFC分析：最終目標>99% ee，*t_R*=5.16 min，在4.6×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，2.37 mL/min，20:80(含有0.5%二甲基乙胺之MeOH):超臨界CO₂，UV-DAD及MS偵測。*m/z* (AP+) *M*+1=73.4。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.23-7.30 (m, 2H) 7.14-7.21 (m, 3H) 3.40-3.67 (m, 4 H) 2.60-2.71 (m, 1H) 2.33-2.47 (m, 4H) 2.22-2.33 (m, 2H) 1.38 (ddd, *J*=9.0, 5.3, 3.9 Hz, 1H) 1.18 (ddd, *J*=8.2,

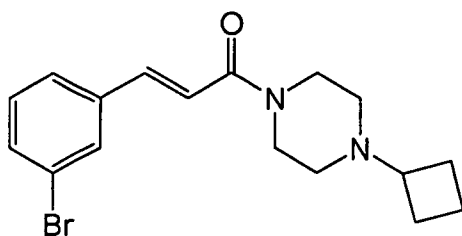
6.3, 3.9 Hz, 1H) 0.96 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

實例33

3-(反-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺



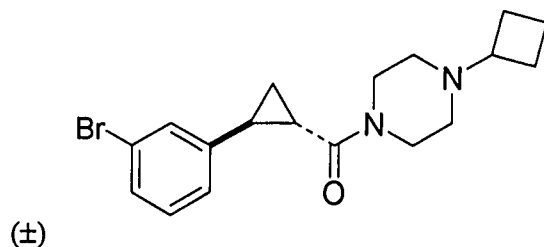
33A. 反-3-(3-溴苯基)-1-(4-環丁基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



向500 mL圓底燒瓶中添加反-3-(3-溴苯基)丙烯酸(10.0 g, 44.0 mmol)、HATU(20.1 g, 52.9 mmol)、無水DMF(130 mL)及DIPEA(18.4 mL, 0.11 mol)。將此混合物攪拌30 min。將1-環丁基哌嗪鹽酸鹽(10.3 g, 48.5 mmol)、DMF(20 mL)及DIPEA(20 mL, 0.11 mol)添加至另一燒瓶中且將所得混合物攪拌，直至溶液均勻。將含有胺之溶液逐滴添加至第一溶液中且在室溫下攪拌隔夜。將DMF在60°C下在真空中濃縮且將所得半固體用EtOAc(800 mL)及飽和NaHCO₃(300 mL)溶解。將水相分離且用EtOAc(3×150 mL)萃取。將有機相經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由以100:0:0至0:99:1之己烷/EtOAc/NH₄OH溶離之急驟層析(DCVC)純化所得棕色油狀物以提供19 g呈米色固體狀之33A(>100%產率)。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.62-2.14 (m, 6H) 2.32-2.47 (m, 4H) 2.73-2.86 (m, 1H) 3.58-3.83 (m, 4H) 6.86 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=15.0, 7.9$ Hz, 2H), 7.56

(d, $J=15.4$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=1.7$ Hz, 1H)。

33B. (反-2-(3-溴苯基)環丙基)(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮



方法1

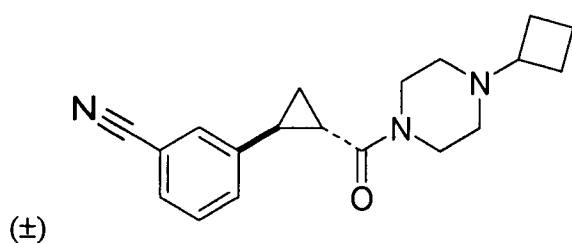
將NaH(7.22 g, 0.18 mol)於DMSO(200 mL)中之漿狀物在75°C下加熱30 min且冷卻至室溫。添加Me₃SOI(38.8 g, 0.18 mol)且將反應混合物在室溫下攪拌30 min。經30 min，經由加料漏斗逐滴添加溶解於DMSO(200 mL)中之**33A**(19.0 g，基於先前步驟之定量產率，其含有44.0 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加H₂O(400 mL)且用EtOAc(1×600 mL，2×400 mL)萃取水相。將有機相用H₂O(2×300 mL)、鹽水(1×300 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由以CH₂Cl₂: MeOH:NH₄OH(100:0:0至95:5:1)溶離之急驟層析(DCVC)純化殘餘物。將所得橙色固體在MeOH(40 mL)中再結晶，用冷MeOH沖洗且在真空中乾燥以提供5.7 g呈白色晶體狀之**33B**(36%)。

¹H NMR (300 MHz, 氫仿-d) δ ppm 1.19-1.29 (m, 1H) 1.59-1.77 (m, 3H) 1.76-1.90 (m, 2H) 1.90-1.99 (m, 1H) 1.99-2.10 (m, 2H) 2.24-2.36 (m, 4H) 2.39-2.50 (m, 1H) 2.65-2.78 (m, 1H) 3.56-3.74 (m, 4H) 7.05 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.14 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.20 (t, $J=1.7$ Hz, 1H) 7.29-7.35 (m, 1H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 16.2, 23.2, 24.8, 27.0, 42.0, 45.4, 49.0, 49.7, 60.0, 122.6, 125.1, 128.8, 129.3, 130.0, 143.5, 169.8。(M+H)⁺=363.80。

方法2

亦根據實例10，採用3-溴肉桂酸(其可購自(例如)Sigma-Aldrich)及4A來製備33B以提供24 mg呈白色粉末狀之標題化合物(17%產率)。
 m/z (AP+) $M=363.4$; HPLC $t_R=7.60$ min。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.20 (m, 1H), 1.37 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (br s, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.42 (m, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 7.22 (m, 2H), 7.38 (m, 2H)。

33C. 3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲腈



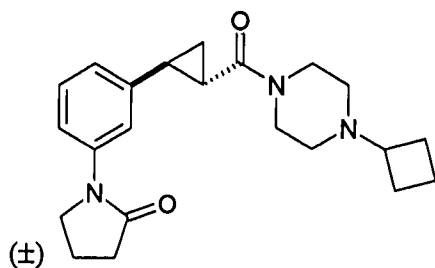
向DMF(2.5 mL)中之33B(400 mg, 1.10 mmol)中添加氰化鋅(194 mg, 1.65 mmol)及肆(三苯基膦)鈹(0)(127 mg, 0.11 mmol)。將所得反應混合物封蓋且在微波中加熱至100℃，歷時1 h。將粗反應混合物在2M NaOH溶液與EtOAc之間分溶。將各相分離且用EtOAc(2×100 mL)萃取水相。將有機溶離份合併，濃縮，且在製備型HPLC MS上純化粗物質，該製備型HPLC MS係在XBridge Prep C18 OBD 30×150 mm 5 mm Waters逆相管柱上使用長時間高pH值之35%至55%梯度法(於水性碳酸銨緩衝液中之ACN，25 min)進行。分離出210 mg呈透明油狀物之33C(61.6%產率)。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.37 (ddd, $J=8.50, 6.15, 4.49$ Hz, 1H) 1.54-1.60 (m, 1H) 1.68-1.80 (m, 2H) 1.84-1.97 (m, 2H) 2.02-2.12 (m, 2H) 2.29-2.41 (m, 5H) 2.46 (ddd, $J=9.28, 6.15, 4.49$ Hz, 1H) 2.73-2.85 (m, 1H) 3.56-3.81 (m, 4H) 7.43-7.58 (m, 3H) $ES(M+H)^+=310.2$ 。

33D. 3-(反-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺

將**33C**(180 mg, 0.58 mmol)溶解於THF(3 mL)中且添加至H₂O(1 mL)中之乙醯胺(687 mg, 11.64 mmol)及氯化鈹(II)(61.9 mg, 0.35 mmol)中。將此懸浮液在室溫下攪拌1 h，接著將溫度增至50℃且將反應攪拌2 h。將反應混合物在Varian C18逆相濾筒上過濾且用MeOH洗滌濾筒。在製備型HPLC MS上純化粗物質，該製備型HPLC MS係在XBridge Prep C18 OBD 30×150 mm 5 mm Waters逆相管柱上使用長時間高pH值之25%至45%梯度法(於水性碳酸銨緩衝液中之ACN，25 min)進行。蒸發所要純溶離份提供105 mg **33D**(55.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.28-1.39 (m, 1H) 1.63-1.79 (m, 3H) 1.80-1.96 (m, 2H) 1.97-2.13 (m, 3H) 2.32 (q, J=4.82 Hz, 4H) 2.56 (ddd, J=9.28, 5.76, 4.10 Hz, 1H) 2.65-2.83 (m, 1H) 3.54-3.77 (m, 4H) 5.58 (br. s., 1H) 6.07 (br. s., 1H) 7.30-7.43 (m, 2H) 7.52-7.61 (m, 2H), ES (M+H)⁺ = 328.3。

實例34

反-1-(3-(2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮



方法1

將 Pd₂(dba)₃(30 mg, 0.034 mmol)、Xantphos(58 mg, 0.098 mmol)、Cs₂CO₃(0.75 g, 2.31 mmol)及吡咯啉-2-酮(168 mg, 1.98 mmol)饋入經火焰乾燥之微波管中。以N₂沖洗該管。向另一5 mL燒瓶中添加**33B**(600 mg, 1.65 mmol)及1,4-二噁烷(6.6 mL)。使N₂鼓泡穿過溶液，歷時30 min。接著經由注射器將此溶液添加至微波管中且用蓋密

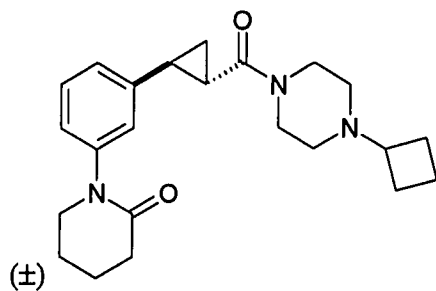
封。將反應混合物在油浴中於100℃下攪拌42 h，冷卻至室溫且溶解於具有矽膠之CH₂Cl₂/甲醇中。將溶劑真空脫除且經由Gilson正相(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH，流速：16 mL/min，40 g管柱，0→2 min(100:0:1)；2→7 min(99:1:1)；7→55 min(99:1:1)；55→60 min(95:5:1)；60→85 min(95:5:1))純化殘餘物以產生600 mg標題化合物(99%產率)。藉由逆相(H₂O:ACN，流速：3 mL/min，12 g管柱，0→2 min(100:0)；2→22 min(5:95)；22→30 min(5:95))將其再次純化。將經純化之產物在H₂O:ACN(7:3)(5 mL)中凍乾以提供383 mg呈白色固體狀之標題化合物(63%)。¹H NMR (300 MHz, 氫仿-d) δ ppm 1.21-1.32 (m, 1 H) 1.58-1.76 (m, 3H) 1.77-1.92 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 3H) 2.07-2.21 (m, 2H) 2.23-2.36 (m, 4H) 2.41-2.52 (m, 1H) 2.61 (t, *J*=8.1 Hz, 2 H) 2.63-2.78 (m, 1H) 3.57-3.70 (m, 4H) 3.83 (t, *J*=7.0 Hz, 2H) 6.87-6.89 (m, 1H) 7.25 (t, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.31-7.38 (m, 1H) 7.44-7.45 (m, 1H)。 (M+H)⁺=368.32。

方法2

或者，根據實例16，採用實例28來製備該標題化合物以提供5 mg呈白色粉末狀之標題化合物(5%產率)。 *m/z* (ES⁺) M+1=368.2；HPLC *t_R*=1.23 min。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.18 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.20 (br s, 6H), 2.52 (br m, 2H), 2.68 (五重峰, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.85 (m, 2H), 6.92 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=7.8 Hz, 1H)。

實例35

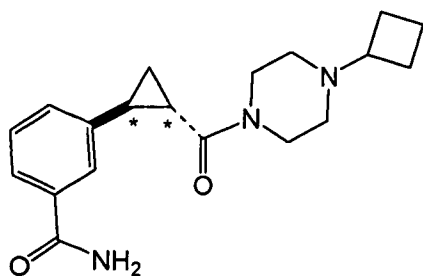
反-1-(3-(2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮



將 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0.017 mmol)、Xantphos (29 mg, 0.049 mmol)、 Cs_2CO_3 (377 mg, 1.16 mmol) 及 δ -戊內醯胺 (98 mg, 0.99 mmol) 饋入經火焰乾燥之微波管中。以 N_2 沖洗該管。向另一 5 mL 燒瓶中添加 **33B** (300 mg, 0.826 mmol) 及 1,4-二噁烷 (3.3 mL)。使 N_2 鼓泡穿過溶液，歷時 30 min。接著經由注射器將此溶液添加至微波管中且用蓋密封。將反應混合物在油浴中於 100°C 下攪拌 42 h，冷卻至室溫且溶解於具有矽膠之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 中。將溶劑真空脫除且藉由 Gilson HPLC 正相管柱：Silicycle® UltraPure Isco™ 相容性 40 g SiliaFlash® F60，40-63 μm 60Å ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ，流速：16 mL/min，40 g 管柱，0→2 min (100:0:1)；2→7 min (99:1:1)；7→55 min (99:1:1)；55→60 min (97:3:1)；60→85 min (97:3:1)) 純化殘餘物以產生 160 mg 標題化合物 (51% 產率)。藉由逆相管柱：Silicycle® UltraPure Isco™ 相容性 40 g SiliaBond® C18 17% ($\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ ，流速：30 mL/min，12 g 管柱，0→2 min (100:0)；2→22 min (5:95)；22→30 min (5:95)) 將其再次純化。將經純化之產物在 $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ (7:3) (5 mL) 中凍乾以提供 127 mg 呈白色固體狀之標題化合物 (40% 產率)。 ^1H NMR (300 MHz, 氘仿-d) δ ppm 1.15-1.26 (m, 1H) 1.51-2.05 (m, 12H) 2.19-2.30 (m, 4H) 2.38-2.55 (m, 3H) 2.59-2.74 (m, 1H) 3.51-3.65 (m, 6H) 6.91-6.97 (m, 2H) 6.98-7.04 (m, 1H) 7.19-7.28 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 16.1, 21.4, 23.0, 23.5, 25.2, 27.0, 32.8, 41.9, 45.3, 49.0, 49.7, 51.7, 60.0, 124.1, 124.6, 129.2, 142.2, 143.6, 170.0, 170.2。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 382.15$ 。

實例 36

3-(((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)苯甲醯胺，對映異構體1

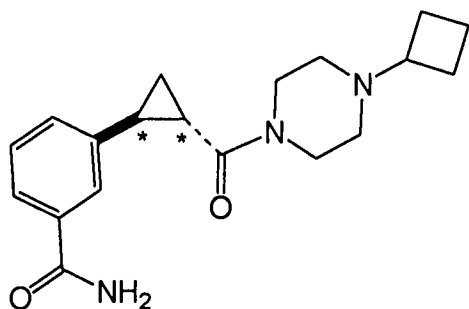


注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

使用以下條件在MettlerToledo Instruments MiniGram超臨界流體層析儀上將實例33(90 mg, 0.27 mmol)分離成個別對映異構體：10×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱，10.0 mL/min，40:60(含有0.1% DMEA之異丙醇):超臨界CO₂，UV-215 nm。在減壓下將經分離對映異構體之溶劑移除且置放於高真空下以產生37 mg呈白色固體狀之標題化合物(41%產率)。*m/z* (TOF ES+) *M*+1=410；HPLC *t_R*=0.55 min，C₁₉H₂₆N₃O₂之HRMS (TOF ES+) *m/z* [*M*+H]⁺：計算值，328.20195，實驗值328.20160；¹H NMR (400 MHz, 氘仿-*d*): δ ppm 1.27-1.45 (m, 1H) 1.54-1.78 (m, 3 H) 1.79-1.94 (m, 2H) 1.96-2.13 (m, 3H) 2.31 (t, *J*=5.08 Hz, 4H) 2.45-2.62 (m, 1H) 2.72 (五重峰, *J*=7.81 Hz, 1H) 3.52-3.79 (m, 4H) 5.86 (br. s., 1H) 6.22 (br. s., 1H) 7.30-7.42 (m, 2H) 7.48-7.71 (m, 2H), [*α*]_D=+171.6° (*c*=0.257, MeOH)；分析性對掌性SFC分析：最終目標>99%ee，*t_R*=3.36 min，在10×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，10 mL/min，40:60(含有0.1%二甲基乙胺之異丙醇):超臨界CO₂，UV-DAD。

實例37

3-(((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)苯甲醯胺，對映異構體2

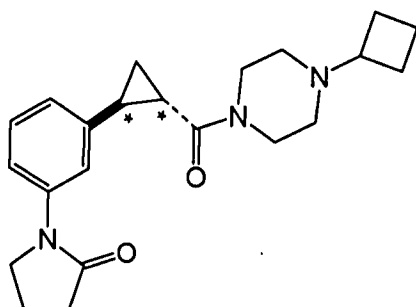


注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

根據實例36中所述之對掌性分離將此對映異構體分離且如其中所述來處理。分離出42 mg呈白色固體狀之標題化合物(47%產率)。
 m/z (TOF ES+) $M+1=410$; HPLC $t_R=0.56$ min, $C_{19}H_{26}N_3O_2$ 之HRMS (TOF ES+) m/z $[M+H]^+$: 計算值: 328.20195, 實驗值: 328.20169;
 1H NMR (400 MHz, 氫仿- d) δ ppm 1.33 (ddd, $J=8.30, 6.15, 4.30$ Hz, 1H) 1.63-1.79 (m, 3H) 1.8-1.95 (m, 2H) 1.99-2.10 (m, 3H) 2.32 (q, $J=4.69$ Hz, 4H) 2.55 (ddd, $J=8.98, 6.25, 4.30$ Hz, 1H) 2.73 (dq, $J=8.01, 7.75$ Hz, 1H) 3.57-3.75 (m, 4H) 5.70 (br. s., 1H) 6.12 (br. s., 1H) 7.30-7.41 (m, 2H) 7.55-7.62 (m, 2H), $[\alpha]_D=-170.4^\circ$ ($c=0.260$, MeOH); 分析性對掌性SFC分析: 最終目標 $>99\%$ ee, $t_R=4.30$ min, 在 10×250 mm ChiralPak AD-H, 5微米管柱上, 10 mL/min, 40:60(含有0.1% DMEA之異丙醇):超臨界 CO_2 , UV-DAD。

實例38

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮, 對映異構體1

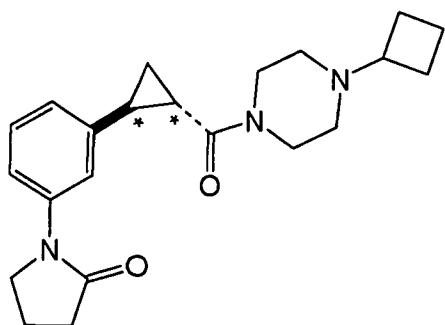


注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

使用以下條件在MettlerToledo Instruments MiniGram超臨界流體層析儀上將實例34(580 mg, 1.58 mmol)分離成個別對映異構體：10×250 mm ChiralPak AD-H, 5微米管柱, 10.0 mL/min, 55:45(含有0.1% DMEA之異丙醇):超臨界CO₂, UV-215 nm。在減壓下將經分離對映異構體之溶劑移除且置放於高真空下以產生232.8 mg呈白色固體狀之標題化合物(40.1%產率)。 *m/z* (ES+) *M*+1=368.3; HPLC *t_R*=0.99 min, C₂₂H₃₀N₃O₂之 *m/z* [*M*+H]⁺: 計算值: 368.23325, 實驗值: 368.23233; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.34 (ddd, *J*=8.50, 6.35, 4.30 Hz, 1H) 1.54 (ddd, *J*=9.18, 5.27, 4.30 Hz, 1H) 1.68-1.79 (m, 2H) 1.83-1.98 (m, 2H) 2.01-2.12 (m, 2H) 2.18 (五重峰, 2H) 2.21-2.28 (m, 1H) 2.29-2.48 (m, 5H) 2.59 (t, *J*=8.01 Hz, 2H) 2.79 (t, *J*=7.81 Hz, 1H) 3.51-3.86 (m, 4H) 3.92 (t, *J*=7.03 Hz, 2H) 7.00 (dt, *J*=7.71, 1.22 Hz, 1H) 7.29 (t, *J*=7.81 Hz, 1H) 7.36 (ddd, *J*=8.20, 2.15, 0.98 Hz, 1H) 7.44 (t, *J*=1.95 Hz, 1H), [α]_D=+151.9° (c=1.04, MeOH); 分析性對掌性SFC分析: 最終目標> 99%ee, *t_R*=3.27 min, 在10×250 mm ChiralPak AD-H, 5微米管柱上, 10 mL/min, 55:45(含有0.1% DMEA之異丙醇):超臨界CO₂, UV-DAD。

實例39

1-(3-((*反*)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮, 對映異構體2

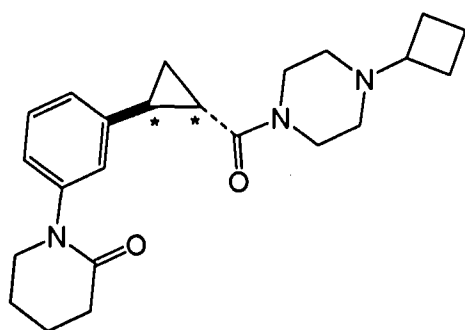


注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

根據實例38中所述之對掌性分離將此對映異構體分離且如其中所述來處理。分離出217.9 mg呈白色固體狀之標題化合物(37.6%產率)。 m/z (TOF ES+) $M+1=368.3$; HPLC $t_R=0.99$ min, $C_{22}H_{30}N_3O_2$ 之HRMS (TOF ES+) $m/z[M+H]^+$: 計算值 : 368.23325 , 實驗值 : 368.23219 ; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.33 (ddd, $J=8.40$, 6.45, 4.30 Hz, 1H) 1.54 (dd, $J=9.18$, 4.10 Hz, 1 H) 1.67-1.80 (m, 2H) 1.83-1.96 (m, 1H) 1.90 (五重峰, $J=9.86$ Hz, 1H) 2.06 (td, $J=7.03$, 4.30 Hz, 2H) 2.12-2.26 (m, 1H) 2.12-2.26 (m, $J=15.33$, 8.20, 7.76, 7.76 Hz, 2H) 2.30-2.43 (m, 2 H) 2.35 (td, $J=10.55$, 4.69 Hz, 3H) 2.59 (t, $J=8.01$ Hz, 2H) 2.78 (五重峰, $J=7.91$ Hz, 1H) 3.56-3.67 (m, 2H) 3.67-3.80 (m, 2H) 3.91 (t, $J=7.03$ Hz, 2H) 6.99 (d, $J=7.81$ Hz, 1H) 7.29 (t, $J=8.01$ Hz, 1H) 7.34-7.38 (m, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H), $[\alpha]_D = -151.3^\circ$ ($c=1.00$, MeOH) ; 分析性對掌性SFC分析 : 最終目標 > 99%ee, $t_R=4.85$ min , 在10×250 mm ChiralPak AD-H, 5微米管柱上, 10 mL/min, 55:45(含有0.1% DMEA之異丙醇):超臨界CO₂, UV-DAD。

實例40

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮，對映異構體1

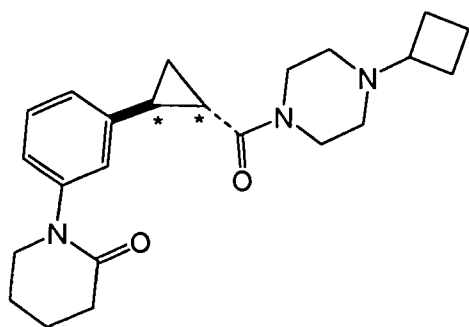


注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

使用以下條件在MettlerToledo Instruments MiniGram超臨界流體層析儀上將實例35(90 mg, 0.27 mmol)分離成個別對映異構體：10×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱，10.0 mL/min，40:60(含有0.1% DMEA之異丙醇):超臨界CO₂，UV-215 nm。在減壓下將經分離對映異構體之溶劑移除且置放於高真空下以產生37 mg呈白色固體狀之標題化合物(41%產率)。 *m/z* (ES+) *M*+1=382.3；HPLC *t_R*=1.03 min，C₂₃H₃₁N₃O₂之HRMS (TOF ES+) *m/z* [*M*+H]⁺：計算值：382.24890，實驗值：382.24803；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.34 (ddd, *J*=8.59, 6.25, 4.30 Hz, 1H) 1.54 (ddd, *J*=9.57, 4.69, 4.49 Hz, 1H) 1.67-1.81 (m, 2H) 1.83-2.01 (m, 6H) 2.06 (td, *J*=7.13, 4.49 Hz, 2H) 2.26 (dd, *J*=8.01, 4.88 Hz, 1H) 2.30-2.45 (m, 1H) 2.36 (td, *J*=10.06, 5.66 Hz, 4H) 2.51 (t, *J*=6.05 Hz, 2H) 2.78 (五重峰, *J*=7.91 Hz, 1H) 3.57-3.79 (m, 6H) 7.05 (t, *J*=1.76 Hz, 1H) 7.08 (d, *J*=7.81 Hz, 1H) 7.12 (d, *J*=8.20 Hz, 1H) 7.33 (t, *J*=7.81 Hz, 1H), [α]_D=+145.8° (c=1.59, MeOH)；分析性對掌性SFC分析：最終目標> 99%ee，*t_R*=2.98 min，在10×250 mm ChiralPak AD-H，5微米管柱上，10 mL/min，40:60(含有0.1% DMEA之異丙醇):超臨界CO₂，UV-DAD。

實例41

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮，對映異構體2

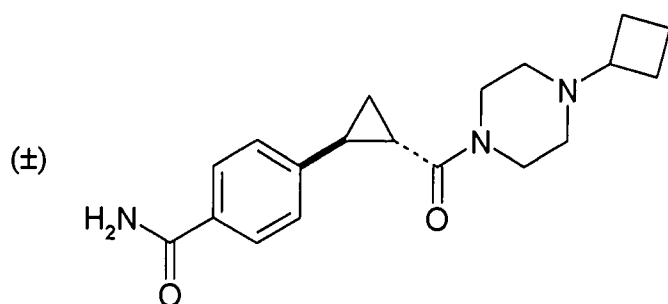


注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

根據實例40中所述之對掌性分離將此對映異構體分離且如其中所述來處理。分離出42 mg呈白色固體狀之標題化合物(47%產率)。 m/z (ES+) $M+1=382.3$; HPLC $t_R=1.04$ min ; HPLC $t_R=0.56$ min , $C_{23}H_{31}N_3O_2$ 之HRMS (TOF ES+) m/z $[M+H]^+$: 計算值 : 382.24890 , 實驗值 : 382.24755 ; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.31 (ddd, $J=8.40, 6.25, 4.49$ Hz, 1H) 1.51 (ddd, $J=9.18, 4.88, 4.69$ Hz, 1H) 1.65-1.76 (m, 2H) 1.81-1.97 (m, 6H) 1.99-2.09 (m, $J=7.23, 7.03, 7.03, 2.54$ Hz, 2H) 2.22 (dd, $J=7.81, 4.69$ Hz, 1H) 2.28-2.41 (m, 1H) 2.32 (td, $J=10.06, 5.66$ Hz, 4H) 2.47 (t, $J=6.25$ Hz, 2H) 2.75 (五重峰, $J=7.91$ Hz, 1H) 3.53-3.75 (m, 6H) 7.02 (t, $J=1.95$ Hz, 1H) 7.05 (d, $J=7.81$ Hz, 1H) 7.09 (d, $J=7.81$ Hz, 1H) 7.30 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), $[\alpha]_D=-138.7^\circ$ ($c=2.73$, MeOH) ; 分析性對掌性SFC分析 : 最終目標 > 99%ee , $t_R=3.66$ min , 在10×250 mm ChiralPak AD-H , 5微米管柱上 , 10 mL/min , 40:60(含有0.1% DMEA之異丙醇):超臨界CO₂ , UV-DAD。

實例42

4-((*反*)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺



方法1

將第三丁醇(30 mL)中之**21D**(1.173 g, 3.79 mmol)及經研磨之KOH(0.306 mL, 9.48 mmol)在55°C下加熱20 h。添加H₂O且將溶液濃

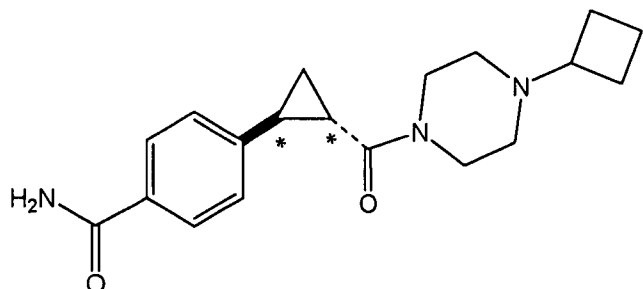
縮至約20 ml以誘發沈澱。將產物藉由過濾收集且以H₂O沖洗以提供0.864 g標題化合物(69.6%產率)。 m/z (ES+) $M+1=328.23$ 。

方法2

在周圍溫度下向**21D**(40 mg, 0.13 mmol)於EtOH/H₂O(5:1, 0.600 mL)混合物中之攪拌溶液中添加氫(二甲基卑磷酸-kP)[氫雙(二甲基卑磷醯基-kP)]鉑(II)(11 mg, 0.030 mmol)(其可購自Strem Chemicals, Inc.(7 Mulliken Way, Dexter Industrial Park, Newburyport, MA 01950-4098))。將反應置放於在70℃下預先加熱之浴中歷時3 h。在冷卻至周圍溫度之後，將混合物用EtOH(2 mL)及DCM(2 mL)稀釋，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將所得固體溶於MeOH中，吸附於Celite®上，且接著使其經受急驟層析(SiO₂-4 g；梯度溶離：以18 mL/min，MeOH/DCM中1% 2N NH₃等度溶離3 min，接著1%-5%歷經9 min，在5%下保持3 min)以產生41.0 mg呈白色固體狀之標題化合物(97%產率)。 m/z (ES+) $M+1=328.2$ ；HPLC $t_R=0.40$ min。 ¹H NMR (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.80-3.54 (m, 4H), 2.78 (dd, $J=15.4, 1.1$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J=9.2, 6.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.35 (td, $J=10.5, 4.4$ Hz, 4H), 2.28 (dd, $J=4.0, 0.9$ Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.90 (ddd, $J=10.8, 9.0, 2.1$ Hz, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.37 (dq, $J=6.4, 4.3$ Hz, 1H)。

實例43

4-((*反*)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1

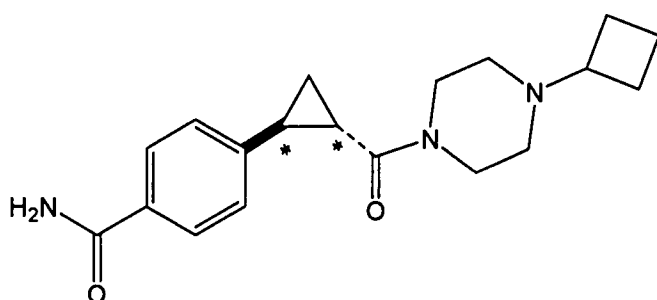


注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

實例42(864 mg, 2.64 mmol)係藉由製備型對掌性HPLC(移動相：50% B；A：庚烷+ 0.1 DEA，B：50% EtOH/MeOH+0.1 DEA，18 ml/min，管柱：Chiralpak AD，21×250 mm，20 μ m粒度)來分離以提供308 mg對映異構體。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.25-1.33 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 3H), 1.84 (qd, $J=9.44, 9.18$ Hz, 2H), 1.94-2.07(m, 3H), 2.28 (t, $J=4.30$ Hz, 4H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 1 H), 3.55-3.67 (m, 4H), 5.48 (br. s., 1H), 5.98 (br. s., 1H), 7.15 (d, $J=8.20$ Hz, 2H), 7.71 (d, 2 H)。 m/z (ES+) $M+1=328.3$ ；管柱：Zorbax SB C-18；梯度：4.5 min內05-95% B，70°C；溶劑：A: H_2O 中0.05% TFA，B：MeCN中0.05% TFA， $T_0=0.132$ min。HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值=328.20195，觀測值=328.20232。對掌性HPLC：100%， $R_t=5.985$ min；Chiralpak AD，25% EtOH/25% MeOH/50%庚烷+0.1% DEA。

實例44

4-((*反*)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體



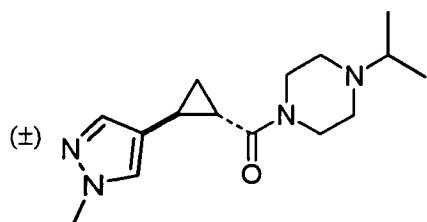
注意：*表示具有未知絕對立體化學之單一對映異構體。

根據**實例43**中所述之對掌性分離將此對映異構體分離且如其中所述來處理以提供298 mg對映異構體2(34.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.29 (ddd, $J=8.40, 6.05, 4.69$ Hz, 1H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.77-1.91 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 3H), 2.28 (t, $J=4.88$ Hz, 4H), 2.50

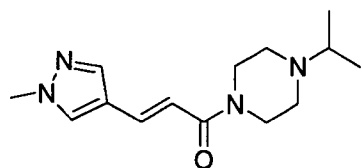
(ddd, $J=8.89, 6.35, 4.30$ Hz, 1H), 2.64-2.75 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 2H), 5.52 (br. s., 1H), 5.98 (br. s., 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 2H)。 m/z (ES+) $M+1=328.3$ ；管柱：Zorbax SB C-18；梯度：4.5 min內05-95%B，70°C。溶劑：A：H₂O中0.05% TFA，B：MeCN中0.05% TFA，T₀=0.132 min。HRMS[$M+H$]⁺計算值=328.20195，觀測值=328.20168。對掌性HPLC：100%， $R_t=8.274$ min；Chiralpak AD，25% EtOH/25% MeOH/50%庚烷+0.1% DEA。

實例45

(4-異丙基哌嗪-1-基)(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基)甲酮



45A. (E)-1-(4-異丙基哌嗪-1-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-烯-1-酮



將(E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸(913 mg, 6.00 mmol)及1-異丙基哌嗪(1539 mg, 12.00 mmol)溶解於無水DMF(12 mL)中，接著添加HATU(2282 mg, 6.00 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用濃NaHCO₃水溶液稀釋且用EtOAc(4×80 ml)萃取。將有機相合併，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮以產生

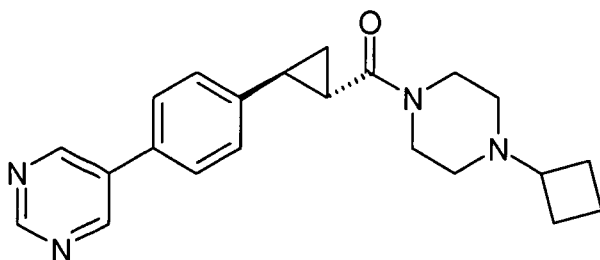
760 mg呈黃色油狀殘餘物之**45A**(48.3%產率)。**45A**不經進一步純化而直接用於下一步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.97 (d, $J=6.64$ Hz, 6H) 2.42 (br. s., 4H) 2.63-2.75 (m, 1H) 3.60 (br. s., 5H) 3.82 (s, 4H) 6.92 (d, $J=15.23$ Hz, 1H) 7.36 (d, $J=15.23$ Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 8.03 (s, 1H), $\text{ES}[\text{M}+\text{H}]^+=263.26$ 。

45B. 反-(4-異丙基哌嗪-1-基)(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基)甲酮

將溶解於5 mL無水DMSO中之**45A**(380 mg, 1.45 mmol)添加至含有與15 mL無水DMSO中之NaH(579 mg, 14.48 mmol)預先反應之 $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{I})\text{O}$ (3188 mg, 14.48 mmol)的懸浮液中。將反應混合物在油浴中於50°C下加熱隔夜。將反應混合物在高真空下濃縮以移除儘可能多之DMSO，接著將所得粗物質溶解於EtOAc中且用少量 H_2O 洗滌。用EtOAc(2×50 mL)萃取水相。將有機相合併，經 MgSO_4 乾燥，接著在薄矽膠墊(1 cm)上過濾。用更多EtOAc洗滌矽膠，且將所得溶液在減壓下濃縮，接著在使用EtOAc中0至20% MeOH之梯度(其中兩個10平台期在10% MeOH，接著在20% MeOH)的Companion機器上在40 g二氧化矽管柱上純化。將所得溶離份合併且在減壓下濃縮。發現此等溶離份仍含有一些起始物質。將此等樣品合併且經製備型逆相層析(LCMS)再純化，該製備型逆相層析係在XBridge Prep C18 OBD，30×150，5 μm 管柱上使用長時間高pH值之35-55%梯度進行。將純溶離份合併且在減壓下濃縮。將所得殘餘物置放於高真空下隔夜。將黃色液體溶解於1 mL蒸餾水中且將300 μL HCl(2N)添加至溶液中，接著將其過濾且凍乾以產生46.4 mg呈黃色固體鹽酸鹽形式之**45B**(9%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.46-1.60 (m, 1H) 2.28-2.48 (m, 2H) 2.99-3.30 (m, 4H) 3.52-3.64 (m, 3H) 4.04 (s, 3H) 4.54-4.78 (m, 2H) 8.01 (s, 1H) 8.03 (s, 1H)。 $\text{ES}[\text{M}+\text{H}]^+=277.2$ ， $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}+\text{H}$ 之HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值=277.20229， $[\text{M}+\text{H}]^+$ 觀測值=277.20211。

實例46

(4-環丁基哌嗪-1-基)((1S,2S)-2-(4-(嘧啶-5-基)苯基)環丙基)甲酮



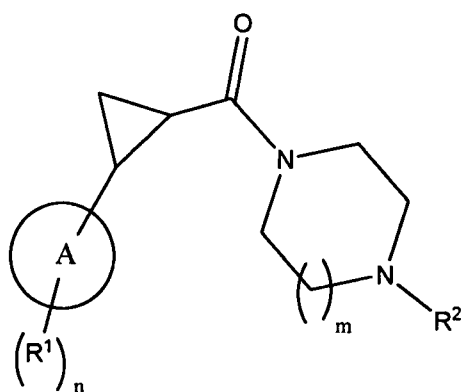
將實例14(80 mg, 0.22 mmol)、嘧啶-5-基酮酸(27.3 mg, 0.22 mmol)及 K_2CO_3 (0.027 mL, 0.44 mmol)添加至微波小瓶中。接著添加 H_2O (3 mL)及 ACN (3 mL)且以氮氣淨化小瓶。接著添加1,1'-雙(二-第三丁基磷基)二茂鐵二氯化鈹(14.35 mg, 0.02 mmol)且將反應在 $100^\circ C$ 下加熱22 min。將反應濃縮，溶解於 ACN 中，經Whatman 45 μm 注射過濾器過濾且藉由使用短時間高pH值淺梯度之製備型HPLC-MS純化；方法：移動相：30-50% B；A：具有15 mM NH_4CO_3 及0.375% NH_4OH v/v之 H_2O ，B： CH_3CN ，運行10 min；管柱：Waters XBridge Prep C18 OBD， 30×50 mm，5 μm ，提供31.1 mg標題化合物(39.0%)。 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.26-1.35 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 3H), 1.86 (br. s., 1H), 1.94-2.10 (m, 4H), 2.21-2.40 (m, 4H), 2.47-2.59 (m, 1H), 2.72 (br. s., 1H), 3.64 (br. s., 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.48 (d, $J=8.20$ Hz, 2H), 8.90 (s, 2H), 9.17 (s, 1H)。MS m/z 363.3 $[M+H]^+$ (ES+), $C_{22}H_{26}N_4O$ 之 HRMS m/z 計算值：363.21794 $[M+H]^+$ ，實驗值 363.21789。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，或其非對映異構體或對映異構體，或式I或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



I

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

R¹各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆環烯基、C₂-C₆炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、NR⁴R⁵、-NR⁶C(=O)R³、-NHS(O)₂R³、-C(=O)NR⁴R⁵、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

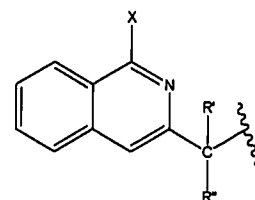
R²為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中R²視情況經至少一個環烷基取代；

R³為H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-NHC₁-C₆烷基或 -N(C₁-

C_6 烷基)₂，或 R^3 與該 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環；
且

R^6 為H或不存在；假定當

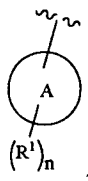
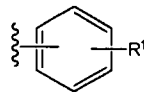
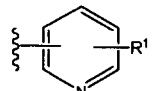
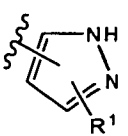


i) R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為
X為O或N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為H或 C_{1-20} 烷基；

ii) N與 R^3 在一起時， R^6 不存在；且

iii) A為苯基時， R^2 不為未經取代之苯基。

2. 如請求項1之化合物，其中A為芳基或雜芳基。
3. 如請求項1或2之化合物，其中A為苯基、吡啶基或吡啶基。
4. 如請求項1至3之化合物，其中 R^1 各自獨立地為H、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ 。
5. 如請求項1至4之化合物，其中 R^1 各自獨立地為H、 C_5 - C_7 雜芳基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、鹵基 C_1 - C_3 烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ 。
6. 如請求項1至5之化合物，其中 R^2 為 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 雜環烷基、(C_3 - C_8 環烷基)-(C_1 - C_3 烷基)、芳基-(C_2 - C_6 烯基)或 C_1 - C_6 烷基。
7. 如請求項1至6之化合物，其中 R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基。

8. 如請求項1至3及6至7之化合物，其中  為 、 或 ； R^1 各自獨立地為H、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ 。
9. 如請求項1之化合物，其中A為芳基或雜芳基， R^1 獨立地為H、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ ， n 為1， m 為1， R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基， R^3 為 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 C_1 - C_6 烷基，或該 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之N與 R^3 在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之5或6員雜環；且 R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環。
10. 如請求項1之化合物，其中A為芳基， R^1 為H或 C_1 - C_6 烷基， n 為1， m 為2，且 R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基。
11. 如請求項1至10之化合物，其中 R^2 為丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。
12. 如請求項1至8之化合物，其中 m 為1。
13. 如請求項12之化合物，其中 R^2 為丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。
14. 如請求項1至8及11至13之化合物，其中 n 為1。
15. 一種化合物，其係選自以下各物：
- 反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；
- 反-(4-環己基哌嗪-1-基)-(2-苯基-環丙基)甲酮；
- 反-(4-環庚基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(4-環丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(4-環戊基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(2-苯基環丙基)-(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮；

反-(4-環丁基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(4-第三丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮；

反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮，對映異構體1；

反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮，對映異構體2；

反-[2-(4-溴苯基)環丙基]-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；

(1S, 2S)-(2-(4-溴苯基)環丙基)(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；

(1R, 2R)-(2-(4-溴苯基)環丙基)(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；

反-1-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}-3-甲基咪唑啉-2-酮；

反-1-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}吡咯啉-2-酮；

反-N-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲烷-磺醯胺；

反-(4-環丁基哌嗪-1-基){-2-[4-(吡咯啉-1-基)苯基]環丙基}甲酮；

反-{2-[4-(1H-吡啶-4-基)苯基]環丙基}-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；

反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈；

反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈，對映異構體1；

反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈，對映異構體

2 ;

(4-環丁基哌嗪-1-基)((1S, 2S)-2-苯基環丙基)甲酮 ;

(4-環丁基哌嗪-1-基)((1R, 2R)-2-苯基環丙基)甲酮 ;

反-(4-環丁基哌嗪-1-基)(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)甲酮 ;

反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-[2-(4-氟苯基)環丙基]甲酮 ;

反-[2-(3-溴苯基)環丙基]-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮 ;

反-3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈 ;

反-*N*-{3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲烷磺醯胺 ;

反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮，對映異構體1 ;

反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮，對映異構體2 ;

3-(反-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺 ;

反-1-(3-(2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮 ;

反-1-(3-(2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮 ;

3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1 ;

3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體2 ;

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮，對映異構體1 ;

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮，對映異構體2 ;

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮，對映異構體1 ;

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮，對映異構體2 ;

4-((*反*)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺；

4-((*反*)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1；

4-((*反*)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體2；

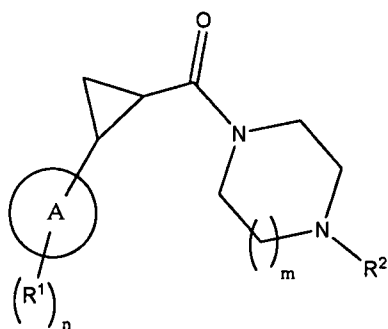
(4-異丙基哌嗪-1-基)(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基)甲酮；
及

(4-環丁基哌嗪-1-基)((1*S*, 2*S*)-2-(4-(嘧啶-5-基)苯基)環丙基)甲酮；及

其醫藥學上可接受之鹽或其混合物。

16. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至15中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑。
17. 如請求項1至15中任一項之化合物，其至少一者係用作藥劑。
18. 一種如請求項1至16中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療至少一種選自以下各病之病症的藥劑：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。
19. 如請求項1至16中任一項之化合物，其係用於治療至少一種選自以下各病之病症：精神分裂症中之認知缺乏、猝睡症、肥胖症、注意力不足過動症、疼痛及阿茲海默氏病。
20. 一種治療溫血動物之精神分裂症中之認知缺乏的方法，其包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種如請求項1至16中任一項之化合物。
21. 一種治療溫血動物之阿茲海默氏病之方法，其包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種如請求項1至16中任一項之化合物。

22. 一種治療溫血動物之肥胖症之方法，其包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種如請求項1至16中任一項之化合物。
23. 一種治療溫血動物之猝睡症之方法，其包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種如請求項1至16中任一項之化合物。
24. 一種治療溫血動物之疼痛之方法，其包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種如請求項1至16中任一項之化合物。
25. 一種治療溫血動物之注意力不足過動症之方法，其包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之至少一種如請求項1至16中任一項之化合物。
26. 一種治療其中調節組胺H3受體為有益之病症的方法，該方法包含向需要該治療之溫血動物投與治療有效量之至少一種式Ic化合物或其非對映異構體或對映異構體，或式Ic或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



Ic

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烷基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個環烷基取代；

R^3 為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與該 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之N在一起形成具有至少一個選自O及N之雜原子之4、5或6員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^4 、 R^5 與其是連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環；且

R^6 為H或不存在；假定當

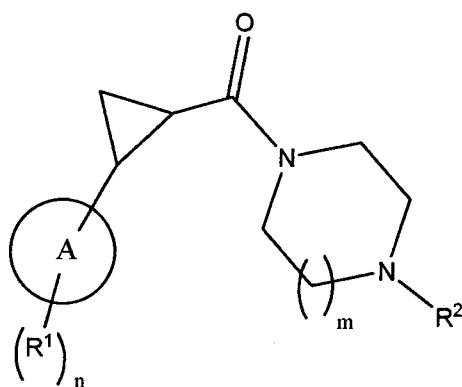
i)N與 R^3 在一起時， R^6 不存在。

27. 如請求項26之方法，其中該至少一種式Ic化合物為至少一種組胺H3受體之反向促效劑。
28. 如請求項26之方法，其中該至少一種式Ic化合物為至少一種組胺H3受體之拮抗劑。

申請專利範圍

103年7月29日修正

1. 一種化合物之用途，其係用於製造用以治療外周神經痛之藥劑，其中該化合物為式I化合物，或其非對映異構體或對映異構體，或式I化合物或其非對映異構體或對映異構體之醫藥學上可接受之鹽或其混合物：



I

其中：

A為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

m為1或2；

n為1、2、3、4或5；

R^1 各自獨立地為H、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基、雜環烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷氧基烷基、羥基烷基、胺基烷基、胺基羰基烷基、雜環基、芳基烯基、環烯基烷基、雜環烷基、氰基、烷基亞磺醯基、鹵烷基、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、烷氧基、鹵素、烷基羰基或羥基(-OH)；

R^2 為芳基、雜芳基、環烷基、烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基或環烷基烷基；其中 R^2 視情況經至少一個

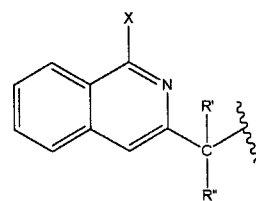
環烷基取代；

R^3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NHC_1$ - C_6 烷基或 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ ，或 R^3 與該 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之 N 在一起形成具有至少一個選自 O 及 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自 H 及 C_1 - C_6 烷基；或 R^4 、 R^5 與其所連接之 N 在一起形成具有至少一個選自 N 之雜原子之 4、5 或 6 員雜環；

且

R^6 為 H 或不存在；假定當



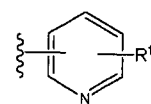
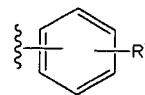
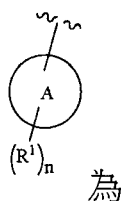
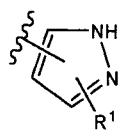
i) R^2 為雜芳基烷基時，該雜芳基烷基不為 X 為 O 或 N，且 R' 及 R'' 各自獨立地為 H 或 C_{1-20} 烷基；

ii) N 與 R^3 在一起時， R^6 不存在；且

iii) A 為苯基時， R^2 不為未經取代之苯基。

2. 如請求項 1 之用途，其中 A 為芳基或雜芳基。
3. 如請求項 1 或 2 之用途，其中 A 為苯基、吡啶基或吡啶基。
4. 如請求項 1 至 3 之用途，其中 R^1 各自獨立地為 H、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ 。
5. 如請求項 1 至 4 之用途，其中 R^1 各自獨立地為 H、 C_5 - C_7 雜芳基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、鹵基 C_1 - C_3 烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ 。
6. 如請求項 1 至 5 之用途，其中 R^2 為 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 雜環烷基、 $(C_3$ - C_8 環烷基)-(C_1 - C_3 烷基)、芳基-(C_2 - C_6 烯基)或 C_1 - C_6 烷基。
7. 如請求項 1 至 6 之用途，其中 R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基。

8. 如請求項1至3及6至7之用途，其中



或

； R^1 各自獨立地為H、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ 。

9. 如請求項1之用途，其中A為芳基或雜芳基， R^1 獨立地為H、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、鹵烷基、鹵素、 NR^4R^5 、 $-NR^6C(=O)R^3$ 、 $-NHS(O)_2R^3$ 或 $-C(=O)NR^4R^5$ ， n 為1， m 為1， R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基， R^3 為 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 C_1 - C_6 烷基，或該 $-NR^6C(=O)R^3$ 基團之N與 R^3 在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之5或6員雜環；且 R^4 及 R^5 各自獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基，或 R^4 、 R^5 與其所連接之N在一起形成具有至少一個選自N之雜原子之4、5或6員雜環。

10. 如請求項1之用途，其中A為芳基， R^1 為H或 C_1 - C_6 烷基， n 為1， m 為2，且 R^2 為 C_3 - C_8 環烷基或 C_1 - C_6 烷基。

11. 如請求項1至10之用途，其中 R^2 為丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

12. 如請求項1至8之用途，其中 m 為1。

13. 如請求項12之化合物，其中 R^2 為丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

14. 如請求項1至8及11至13之用途，其中 n 為1。

15. 如請求項1之用途，其中該化合物係選自：

反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(4-環己基哌嗪-1-基)-(2-苯基-環丙基)甲酮；

反-(4-環庚基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(4-環丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(4-環戊基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(2-苯基環丙基)-(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮；

反-(4-環丁基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-(4-第三丁基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮；

反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮；

反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮，對映異構體1；

反-[2-(4-氟苯基)環丙基]-(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮，對映異構體2；

反-[2-(4-溴苯基)環丙基]-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；

(1S, 2S)-(2-(4-溴苯基)環丙基)(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；

(1R, 2R)-(2-(4-溴苯基)環丙基)(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；

反-1-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}-3-甲基咪唑啉-2-酮；

反-1-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}吡咯啉-2-酮；

反-N-{4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲烷-磺醯胺；

反-(4-環丁基哌嗪-1-基){-2-[4-(吡咯啉-1-基)苯基]環丙基}甲酮；

反-{2-[4-(1H-吡啶-4-基)苯基]環丙基}-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮；

反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈；

反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈，對映異構體1；

反-4-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈，對映異構體

2 ;

(4-環丁基哌嗪-1-基)((1S, 2S)-2-苯基環丙基)甲酮 ;

(4-環丁基哌嗪-1-基)((1R, 2R)-2-苯基環丙基)甲酮 ;

反-(4-環丁基哌嗪-1-基)(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)甲酮 ;

反-(4-環丁基哌嗪-1-基)-[2-(4-氟苯基)環丙基]甲酮 ;

反-[2-(3-溴苯基)環丙基]-(4-環丁基哌嗪-1-基)甲酮 ;

反-3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯甲腈 ;

反-*N*-{3-[2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基]苯基}甲烷磺醯胺 ;

反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮，對映異構體1 ;

反-(4-異丙基哌嗪-1-基)-(2-苯基環丙基)甲酮，對映異構體2 ;

3-(反-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺 ;

反-1-(3-(2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮 ;

反-1-(3-(2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮 ;

3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1 ;

3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體2 ;

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮，對映異構體1 ;

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)吡咯啉-2-酮，對映異構體2 ;

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮，對映異構體1 ;

1-(3-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯基)哌啶-2-酮，對映異構體2 ;

4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺；

4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1；

4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體2；

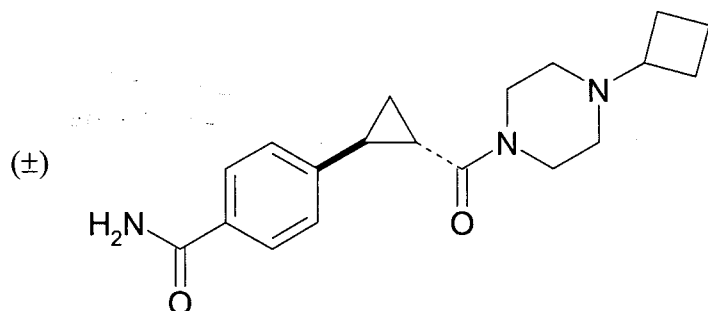
(4-異丙基哌嗪-1-基)(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基)甲酮；

及

(4-環丁基哌嗪-1-基)((1S, 2S)-2-(4-(嘧啶-5-基)苯基)環丙基)甲酮；及

其醫藥學上可接受之鹽或其混合物。

16. 如請求項15之用途，其中該化合物係4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺：



17. 如請求項16之用途，其中該化合物係4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體1。
18. 如請求項16之用途，其中該化合物係4-((反)-2-(4-環丁基哌嗪-1-羰基)環丙基)苯甲醯胺，對映異構體2。