

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 9611936

※ 申請日期： 96.5.29

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~

C07D 401/14

A61K 31/454

A61P 25/00

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE 15185

SE 151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 程雲興
CHENG, YUN-XING
2. 金淑娟
JIN, SHUJUAN
3. 米羅斯洛 J 湯馬斯裴斯基
TOMASZEWSKI, MIROSLAW J.
4. 莫納茲 波拉許瑞夫
POURASHRAF, MEHRNAZ

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 加拿大 CANADA
3. 加拿大 CANADA
4. 加拿大 CANADA/伊朗 IRAN

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年06月09日；60/812,208

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關毒蕈鹼受體之促效劑。本發明亦提供包含該等促效劑之組合物及其用於治療由毒蕈鹼受體所介導之疾病的方法。尤其，本發明有關可用於治療疼痛、疼痛、阿茲海默氏症及/或精神分裂症之化合物。

【先前技術】

神經遞質乙醯膽鹼結合於兩類型膽鹼受體：離子通道型家族之菸鹼受體及代謝型家族之毒蕈鹼受體。毒蕈鹼受體係屬於細胞膜結合G蛋白偶合受體(GPCR)之一大型超家族，在不同物種及受體亞型之間顯示極高度之同源性。此等M1-M5毒蕈鹼受體主要係表現於副交感神經系統內，對於中樞及末梢組織產生刺激及抑制控制，並參與多種生理功能，包括心率、覺醒、認知、感覺處理及運動控制。

毒蕈鹼促效劑(諸如毒蕈鹼及毛果芸香鹼)及拮抗劑(諸如阿托品(atropine)之認知已超過一世紀，但對於受體亞型選擇性化合物之發現幾乎毫無進展，因此難以將專一之功能歸屬於個別受體。參見例如DeLapp, N.等人，"Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," J. Med. Chem., 43(23), pp. 4333-4353 (2000)；Hulme, E. C. 等人，"Muscarinic Receptors Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30, pp. 633-673 (1990)；Caulfield, M. P. 等人，"Muscarinic Receptors Characterization, Coupling, and Function," Pharmacol.

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

毒蕈鹼家族受體為各式各樣疾病所使用之許多藥劑的目
標物，包括用於COPD、氣喘、尿失禁、青光眼、精神分
裂症、阿茲海默氏症(AchE抑制劑)及疼痛之主要藥物。

例如，直接作用型毒蕈鹼受體促效劑於劇痛之各種動物
模型中顯示抗傷害感受性(Bartolini A., Ghelardini C.,
Fantetti L., Malcangio M., Malmberg Aiello P., Giotti A.
Role of Muscarinic Receptors subtypes in central
antinociception. Br. J. Pharmacol. 105:77-82, 1992. ;
Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F.
Oxotremorine induced modifications of the behavioral and
neuroendocrine responses to formalin pain in male rats.
Brain Res. 830:292-300, 1999.)。

有數項研究檢視毒蕈鹼受體活化於慢性或神經病變疼痛
狀態中所扮演之角色。此等研究中，膽鹼能狀態之直接或
間接提高顯示在鞘內投藥後改善大鼠神經病變疼痛結紮模
型之觸覺性痛覺過敏，且此等效果再次由毒蕈鹼拮抗劑所
逆轉(Hwang J. H., Hwang K. S., Leem J. K., Park P. H.,
Han S. M., Lee D. M. The antiallodynic effects of
intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of
neuropathic pain. Anesthesiology 90:492-494, 1999 ; Lee

E. J., Sim J. Y, Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury. Can J Anaesth 49:178-84, 2002.)。因此，毒蕈鹼受體之直接或間接活化顯然同時引發快速止痛活性且改善神經病變疼痛。毒蕈鹼促效劑及ACHE-Is因為在投予人類時易誘發許多副作用而無法於臨床廣泛使用。該等不期望之副作用特別包括唾液分泌及出汗過度、腸胃活動增高及心跳過慢。此等副作用伴隨有遍存全身之毒蕈鹼家族受體表現。

【發明內容】

目前，已自各種不同物種克隆且定序出五種在體內具有差異性分布之毒蕈鹼受體亞型(M1-M5)。

因此，期望提供可選擇性調節(例如)毒蕈鹼受體控制性中樞神經功能，而不會同時活化毒蕈鹼受體控制性心臟、腸胃或腺體功能之分子。

亦需要用以治療毒蕈鹼受體-介導型疾病之方法。

亦需要對亞型M1至M5具有選擇性之毒蕈鹼受體的調節劑。

術語" C_{m-n} "或" C_{m-n} 基團"係表示具有m至n個碳原子之任一基團。

術語"烷基"係表示包含1至約12個碳原子之飽和單價直鏈或分支鏈烴基。烷基之說明實例包括但不限於 C_{1-6} 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-

甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基及己基，及較長鏈之烷基，諸如庚基及辛基。烷基可未經取代或經一或兩個適當之取代基所取代。

術語"烯基"係表示具有至少一個碳-碳雙鍵且包含至少2個至約12個碳原子之單價直鏈或分支鏈烴基。烯基之雙鍵可非兩軌或與另一不飽和基團共軌。適當之烯基係包括但不限於C₂₋₆烯基，諸如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可未經取代或經一或兩個適當之取代基所取代。

術語"環烷基"係表示包含至少3個至約12個碳原子之飽和單價含環之烴基。環烷基之實例包括但不限於C₃₋₇環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基及飽和環狀及雙環性萘烯。環烷基可未經取代或經一或兩個適當之取代基所取代。較佳，環烷基為單環性環或雙環性環。

術語"環烯基"係表示具有至少一個碳-碳雙鍵且包含至少3個至約12個碳原子之單價含環之烴基。

術語"芳基"係表示具有一或多個具芳族特性(例如 $4n + 2$ 個未定域電子)且包含5至約14個碳原子之多不飽和碳環的

單價烴基。

術語"雜環"係表示具有一或多個獨立選自N、O、P及S之多價雜原子為環結構之一部分且環(等)中包括至少3個且最多約20個碳之含環結構或分子。雜環可為飽和或不飽和，含有一或多個雙鍵且雜環可含有一個以上之環。當雜環含有一個以上之環時，該等環可稠合或非稠合。稠合環通常表示至少兩個環共同其間之兩個原子。雜環可具有芳族特性或可不具有芳族特性。

術語"雜芳族"係表示具有一或多個獨立選自N、O、P及S之多價雜原子為環結構之一部分且環(等)中包括至少3個且最多約20個碳之含環結構或分子，其中該含環結構或分子係具有芳族特性(例如 $4n + 2$ 個未定域電子)。

術語"雜環性基團"、"雜環性部分"、"雜環性"或"雜環"係表示藉由自雜環移除一或多個氫而衍生之基團。

術語"雜環基"係表示自雜環移除一個氫所衍生之單價基團。

術語"仲雜環基"係表示自雜環移除兩個氫所衍生之二價基團，其係用以鍵合兩個結構。

術語"雜芳基"係表示具有芳族特性之雜環基。

術語"雜環烷基"係表示包含碳及氫原子及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子(較佳1至3個雜原子)且不具有不飽和之單環性或多環性環。雜環烷基之實例係包括吡咯啉基、N-吡咯啉基、哌啉基、N-哌啉基、哌嗪基、N-哌嗪基、嗎啉基、N-嗎啉基、硫代嗎啉基、N-硫代嗎啉基及哌喃基。雜環烷基可未經取代或經一或兩個適當之取代基所取代。

較佳，該雜環烷基為單環性或雙環性環，更佳為單環性環，其中該環係包含3至6個碳原子及1至3個雜原子，本發明稱為C₃₋₆雜環烷基。

術語"伸雜芳基"係表示具有芳族特性之伸雜環基。

術語"伸雜環烷基"係表示不具有芳族特性之伸雜環基。

術語"六員"係表示具有含六個環原子之環的基團。

術語"五員"係表示具有含五個環原子之環的基團。

五員環雜芳基為含有具五個環原子之環的雜芳基，其中1、2或3個環原子係獨立選自N、O及S。

例示之五員環雜芳基有噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

六員環雜芳基為含有具六個環原子之環的雜芳基，其中1、2或3個環原子係獨立選自N、O及S。

例示之六員環雜芳基有吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及塔嗪基。

雜環係包括例如單環性雜環，諸如：氮丙啶、環氧乙烷、硫雜環丙烷、吡丁啶、環氧丙烷、硫雜環丁烷、吡咯啶、吡咯啉、咪唑啶、吡唑啶、吡唑啉、二氧戊環、環丁砜、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩烷、哌啶、1,2,3,6-四氫-吡啶、哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉、哌喃、噻喃、2,3-二氫哌喃、四氫哌喃、1,4-二氫吡啶、1,4-二噁

烷、1,3-二噁烷、二噁烷、高哌啶、2,3,4,7-四氫-1*H*-氮呋高哌莖、1,3-二氧雜環庚烷、4,7-二氫-1,3-二氧呋及環氧己烷。

此外，雜環係包括芳族雜環，例如吡啶、吡莖、嘧啶、嗒莖、噻吩、呋喃、呋咱、吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、吡唑、異噻唑、異噁唑、1,2,3-三唑、四唑、1,2,3-噻二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-三唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-三唑、1,3,4-噻二唑及1,3,4-噁二唑。

另外，雜環涵蓋多環性雜環，例如吡啶、吡啶啉、異吡啶啉、喹啉、四氫喹啉、異喹啉、四氫異喹啉、1,4-苯并二噁烷、香豆素、二氫香豆素、苯并呋喃、2,3-二氫苯并呋喃、異苯并呋喃、色烯、色滿、異色滿、咕啞、氧硫雜蒽、噻蒽、吡啶莖、異吡啶、吡唑、嘌呤、酞莖、茶啶、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、菲啶、茶嵌間二氮苯基、啡啉、吩莖、吩噻莖、吩噁莖、1,2-苯并異噁唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、硫代黃嘌呤、卡唑、卡啉、吡啶、吡咯里西啶(pyrolizidine)及喹諾里西啶(quinolizidine)。

除了前述多環性雜環外，雜環亦包括其中介於二或更多個環之間的環稠合包括多於一個由兩環共用之鍵結及多於兩個由兩環所共用之原子的多環性雜環。該等橋連雜環之實例係包括吡啶、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷及7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷。

雜環基係包括例如單環性雜環基，諸如：氮丙啶基、環

氧乙烷基、硬雜環丙烷基、吡啶基、環氧丙烷基、硫雜環丁烷基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、二氧戊環基、環丁砜基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩烷基、哌啶基、1,2,3,6-四氫-吡啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌喃基、噻喃基、2,3-二氫哌喃基、四氫哌喃基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氫-1*H*-氮呋基、高哌嗪基、1,3-二氧雜環庚烷基、4,7-二氫-1,3-二氧呋基及環氧己烷基。

此外，雜環基亦包括芳族雜環基或雜芳基，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、噻吩基、呋喃基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

另外，雜環基涵蓋多環性雜環基(包括芳族或非芳族兩者)，例如吡啶基、吡啶基、異吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氫香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、色烯基、色滿基、異色滿基、咕啞基、氧硫雜蒽基、噻蒽基、吡嗪基、異吡嗪基、吡唑基、噁唑基、酞嗪基、萘啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、噌啉基、喋啶基、菲啶基、萘嵌間二氮苯基基、啡啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、1,2-苯并異噁唑基、苯并

噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黃嘌呤基、呋唑基、呋啉基、吡啶基、吡咯里西啶基(pyrolizidinyl)及喹諾里西啶基(quinolizidinyl)。

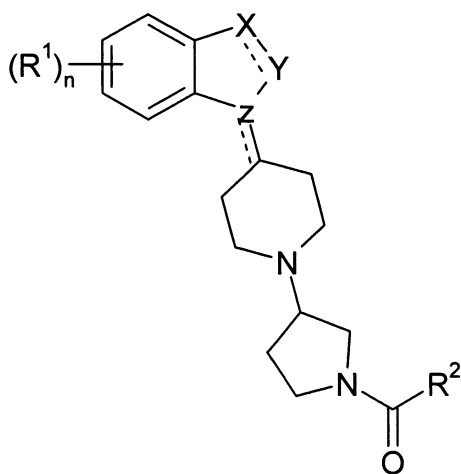
除了前述多環性雜環基外，雜環基亦包括其中介於二或更多個環之間的環稠合包括多於一個由兩環共用之鍵結及多於兩個由兩環所共用之原子的多環性雜環基。該等橋連雜環之實例係包括吡啶基、二氮雜雙環[2.2.1]庚基及7-氧雜雙環[2.2.1]庚基。

術語"烷氧基"係表示通式-O-R之基團，其中R係選自烴基。例示之烷氧基係包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、異丁氧基、環丙基甲氧基、烯丙基氧基及炔丙基氧基。

鹵素係包括氟、氯、溴及碘。

"RT"或"rt"係表示室溫。

於一態樣中，本發明之一具體實施態樣提供一種式I之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



I

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-CN$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_p-OR$ 、 R 、 $-C(=O)-R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NR_2$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-(CH_2)_pNR_2$ 及 $-C(=O)-NR_2$ ；

n 為 1、2、3 或 4；

每一 R 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基；且

X 、 Y 及 Z 係獨立選自 $C(=O)$ 、 NH 、 $N-CH_3$ 、 N 、 C 、 CH_2 及 CH ，其中 X 、 Y 及 Z 中至少一者係選自 NH 、 $N-CH_3$ 及 N ；其中 X 、 Y 及 Z 中至多一者為 $C(=O)$ ；且其中 Z 不為 $C(=O)$ 。

另一特定具體實施態樣中， R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

再另一具體實施態樣中， R^2 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基及苄氧基。

另一具體實施態樣中， R^1 係選自氫、鹵素、甲基、乙基、-CN、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、羥基、甲氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 及 CHF_2O- 。

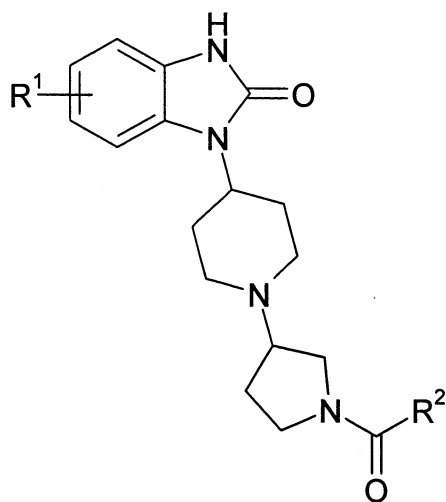
另一具體實施態樣中， n 為1。

另一具體實施態樣中， Z 係選自N、C及CH。

再一具體實施態樣中， Y 係選自N及 $C(=O)$ 。

再另一具體實施態樣中， X 係選自NH及N- CH_3 。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種式II化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



II

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-CN$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_p-OR$ 、 R 、 $-C(=O)-R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NR_2$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-(CH_2)_pNR_2$ 及 $-C(=O)-NR_2$ ；

每一 R 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

於一特定具體實施態樣中，式II之 R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、羥基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 及 CHF_2O- 。

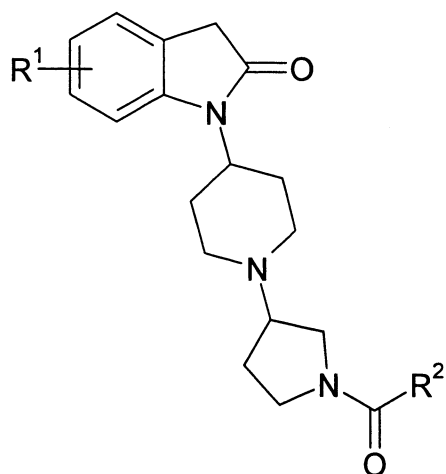
另一特定具體實施態樣中，式II之 R^1 係選自氫-鹵

素、-CN及C₁₋₃烷基。

另一特定具體實施態樣中，式II之R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基及苄氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

再另一具體實施態樣中，式II之R²係選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基、二-C₁₋₄烷基胺基及苄氧基。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種式III之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



III

其中

R¹係獨立地選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-CN、-C(=O)-OR、-C(=O)-NR₂、羥基、C₁₋₆烷氧基、三氟

甲基、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

每一 R 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

於一特定具體實施態樣中，式III之 R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、羥基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 及 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 。

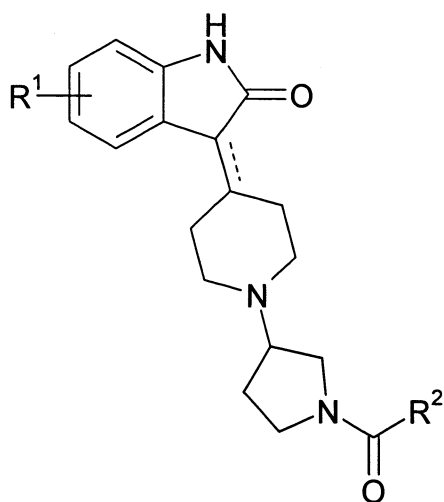
另一特定具體實施態樣中，式III之 R^1 係選自氫-鹵素、 $-\text{CN}$ 及 C_{1-3} 烷基。

另一特定具體實施態樣中，式III之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺

基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及 -CN。

再另一具體實施態樣中，式 III 之 R^2 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基及苄氧基。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種式 IV 之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IV

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、-CN、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9}

雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

每一 R 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

於一特定具體實施態樣中，式IV之 R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、羥基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 及 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 。

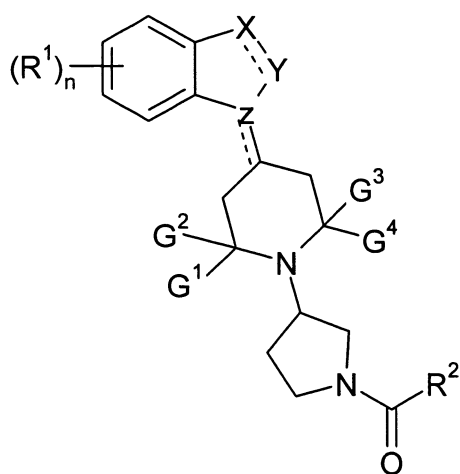
另一特定具體實施態樣中，式IV之 R^1 係選自氫-鹵素、 $-\text{CN}$ 及 C_{1-3} 烷基。

另一特定具體實施態樣中，式IV之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基

及 -CN。

再另一具體實施態樣中，式 IV 之 R^2 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基及苄氧基。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種式 IA 之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IA

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、-CN、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 CF_3O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷

氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自H及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；

n 為1、2、3或4；

每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基；且

X、Y及Z係獨立選自 $\text{C}(=\text{O})$ 、 NH 、 N-CH_3 、 N 、 C 、 CH_2 及 CH ，其中X、Y及Z中至少一者係選自 NH 、 N-CH_3 及 N ；其中X、Y及Z中至多一者為 $\text{C}(=\text{O})$ ；且其中Z不為 $\text{C}(=\text{O})$ 。

於一特定具體實施態樣中，式IA之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基及苄氧基，其中該

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基-及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

於一特定具體實施態樣中，式IA之 R^2 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{4-6} 雜芳基及苄氧基。

於一特定具體實施態樣中，式IA之 R^1 係選自氫、鹵素、甲基、乙基、-CN、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 及 CF_3O- 。

於一特定具體實施態樣中，式IA之Z係選自N、C及CH。

於一特定具體實施態樣中，式IA之Y係選自N及 $C(=O)$ 。

於一特定具體實施態樣中，式IA之X係選自 CH_2 、NH及N- CH_3 。

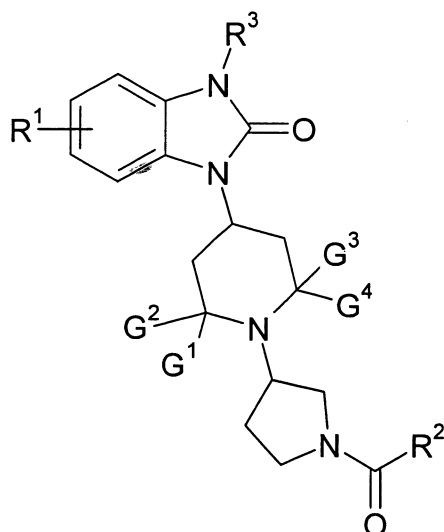
於一特定具體實施態樣中，式IA之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自-H及甲基。

於一特定具體實施態樣中，式IA之 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 為-H。

於一特定具體實施態樣中，式IA之 G^2 及 G^3 係鍵合以形成伸乙基且式IA之 G^1 及 G^4 係獨立選自-H及甲基。

於一特定具體實施態樣中，式IA之 G^2 及 G^3 係鍵合以形成鍵結及式IA之 G^1 及 G^4 係獨立選自-H及甲基。

再一具體實施態樣中，本發明提供一種式 II-A 之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IIA

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 CF_3O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

R^3 為 H 或 C_{1-4} 烷基；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自 H 及 甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自 H 及 甲基；且

每一 R 係獨立地為 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

另一具體實施態樣中，式 IIA 之 R^1 係獨立地選自 氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 及 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 。

於一特定具體實施態樣中，式 IIA 之 R^1 係選自 氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、甲氧基及 C_{1-3} 烷基。

於一特定具體實施態樣中，式 IIA 之 R^2 係選自 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺

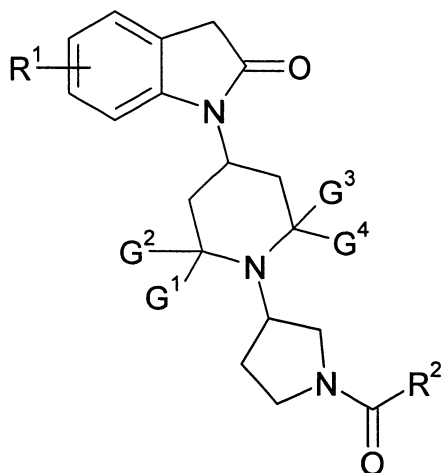
基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

於一特定具體實施態樣中，式IIA之 R^2 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{4-6} 雜芳基及苄氧基。

另一特定具體實施態樣中， R^3 為H或甲基。

更特定之具體實施態樣中， R^3 為H。

再另一具體實施態樣中，本發明提供一種式IIIA之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IIIA

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯

基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自H及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；且

每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6}

烷基。

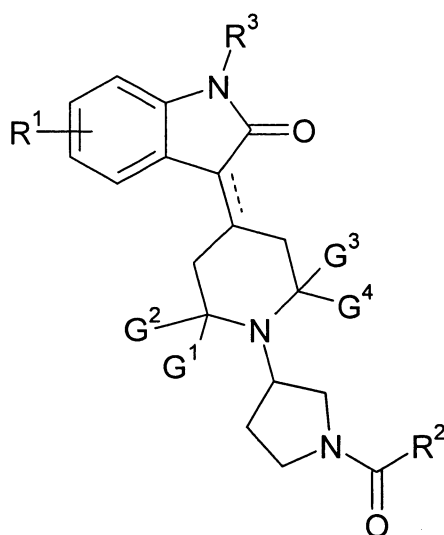
於一特定具體實施態樣中，式 IIIA 之 R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CF_3O- 及 CHF_2O- 。

於一特定具體實施態樣中，式 IIIA 之 R^1 係選自氫、鹵素、 $-CN$ 、甲氧基及 C_{1-3} 烷基。

於一特定具體實施態樣中，式 IIIA 之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-CN$ 。

於一特定具體實施態樣中，式 IIIA 之 R^2 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{4-6} 雜芳基及苄氧基。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種式 IVA 之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IV A

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 CF_3O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、

C₂₋₉雜芳基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₃烷基、C₃₋₉環烷基、C₃₋₆環烷基氧基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

R³為H或C₁₋₄烷基；

G¹、G²、G³及G⁴係獨立選自H及甲基；或G¹、G²、G³及G⁴中之兩者係鍵合以形成C₁₋₄伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；且

每一R係獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或經鹵化之C₁₋₆烷基。

於一特定具體實施態樣中，式IVA之R¹係獨立地選自氫、鹵素、C₁₋₃烷基、-CN、-C(=O)-OH、-C(=O)-NH₂、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、FCH₂-、F₂CH-、CF₃O-及CHF₂O-。

於一特定具體實施態樣中，式IVA之R¹係選自氫-鹵素、-CN、甲氧基及C₁₋₃烷基。

於一特定具體實施態樣中，式IVA之R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₉雜芳基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₃烷基及苄氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₉雜芳基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₃烷基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵

素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

於一特定具體實施態樣中，式IVA之 R^2 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{4-6} 雜芳基及苄氧基。

另一特定具體實施態樣中，式IVA之 R^3 為H或甲基。

更特定之具體實施態樣中，式IVA之 R^3 為H。

再一具體實施態樣中，本發明提供一種選自以下化合物之化合物

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(5-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸苄酯；

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸異丙酯；

1-[1-(1-丁醯基吡咯啉-3-基)六氫吡啶-4-基]-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

N,N-二甲基-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)

六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲醯胺；

1-{1-[1-(3-甲基丁醯基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基}-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

3-[4-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-亞吲哚-3-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸甲酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸異丙酯；

1-{1-[(3S)-1-(環戊基羰基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基}-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-(1-{(3S)-1-[(2S)-四氫呋喃-2-基羰基]吡咯啉-3-基}六氫

吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-(1-{(3S)-1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-(1-{(3S)-1-[4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丁醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-(1-{(3S)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-甲基-3-(1-{(3S)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

(3S)-N-乙基-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲醯胺；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸甲酯；

1-(1-{(3S)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮；

3-[3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(7-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡

啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(4-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(6-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-氯基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-三氟甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(5-三氟甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-

基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-第三丁基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(5-第三丁基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-三氟甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(5-三氟甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

及其醫藥上可接受之鹽。

應瞭解當本發明化合物含有一或多個對掌性中心時，本發明化合物可存在為且單離成鏡像異構或非鏡像異構形式或為外消旋混合物形式。本發明包括式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA化合物之任何可能的鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物或其混合物。本發明化合物之旋光性形式可例如藉由外消旋物之對掌性層析分離、自旋光性起始物質合成或藉由基於下文所述方法之不對稱合成而製備。

亦已知本發明特定化合物可存在為幾何異構物，例如烯之E及Z異構物。本發明係包括式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物的任何幾何異構物。另外應瞭解本發明涵蓋式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合

物的互變異構物。

亦應瞭解特定之本發明化合物可存在為溶劑合形式(例如水合)及未溶劑合形式。另外應瞭解本發明涵蓋式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物的所有該等溶劑合形式。

本發明範圍內亦有式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物的鹽。通常，本發明化合物之醫藥上可接受的鹽可使用技術界熟知之標準方法製得，例如藉由具充分鹼性之化合物(例如烷基胺)與適當之酸(例如，HCl或乙酸)反應，產生生理上可接受之陰離子。亦可藉著於水性介質中以一當量之鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或醇鹽(諸如乙醇鹽或甲醇鹽)或適當之鹼性有機胺(諸如膽鹼或葡甲胺)處理具有適當之酸性質子的本發明化合物(諸如羧酸或酚)，之後進行習用純化技術，而製得對應之鹼金屬(諸如鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(諸如鈣)鹽。

於一具體實施態樣中，前述式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物可轉化成其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，尤其是酸加成鹽，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、甲磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽。

吾人已發現本發明化合物且有作為藥劑之活性，尤其是作為M1受體之促效劑。尤其，本發明化合物展現作為M1受體之促效劑的選擇性活性且可用於治療，尤其是用以舒緩各種各種疼痛狀況，諸如慢性疼痛、神經病變疼痛、急

性疼痛、癌症疼痛、由類風濕性關節炎所致之疼痛、偏頭痛、內臟疼痛等。此列示不應視為完整表列。另外，本發明化合物可使用於其中存在或涉及M1受體之功能障礙的其他疾病狀態。此外，本發明化合物可用於治療癌症、多發性硬化、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、精神分裂症、阿茲海默氏症、焦慮障礙、憂鬱、肥胖、腸胃障礙及心血管病症。

於一特定具體實施態樣中，該等化合物可用於治療精神分裂症或阿茲海默氏症。

另一具體實施態樣中，該等化合物可用於治療疼痛。

另一特定具體實施態樣中，該等化合物可用於治療神經病變疼痛。

本發明化合物可用於作為免疫調節劑，尤其是使用於自體免疫疾病(諸如關節炎)、使用於植皮、器官移植及類似之外科需求、用於膠原疾病、各種過敏、作為抗腫瘤劑及抗病毒劑。

本發明化合物可使用於在該例中存在或涉及M1受體之退化或功能障礙的疾病狀態。此可包括在診斷技術及成像應用(諸如正子放射型電腦斷層攝影(PET))中使用經同位素標記之形式的本發明化合物。

本發明化合物可用於治療腹瀉、憂鬱、焦慮及與壓力有關之病症，諸如創傷後壓力障礙、恐慌症、廣泛性焦慮障礙、社交恐懼症及強迫症、尿失禁、早洩、各種精神疾患、咳嗽、肺水腫、各種腸胃障礙(例如便秘、功能性腸

胃障礙諸如腸激躁症及功能性消化不良)、帕金森氏症及其他運動障礙、創傷性腦損傷、中風、心肌梗塞後之心臟保護、肥胖、脊椎損傷及藥物成癮，包括治療酒精、菸鹼、鴉片及其他藥物濫用及使用於交感神經系統之障礙，例如高血壓。

本發明化合物可用於作為在全身麻醉及麻醉性監護期間使用之止痛劑。經常使用具有不同性質之藥劑的組合物以達成保持麻醉狀態所需之效果平衡(例如失憶、止痛、肌肉鬆弛及鎮靜)。此組合物中包括吸入性麻醉劑、安眠藥、抗焦慮劑、神經肌肉阻斷劑及類鴉片。

本發明範圍內亦有前述式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA化合物中任一種於製造用以治療任一前文討論之病況的藥劑之用途。

本發明另一態樣為一種治療患有任一前文所討論之病況的個體之方法，其係將有效量之前述式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物投藥於需要該種治療之患者。

因此，本發明提供一種式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物因此，其係如前文所定義地使用於治療。

另一態樣中，本發明提供一種式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係如前文所定義地使用於製造用以治療之藥劑。

在本發明內文中，術語"治療"係亦包括"預防"，除非另有明確指示。術語"治療性"及"治療地"應亦同。本發明內文中之術語"治療"進一步涵蓋投予有效量之本發明化合物，以減輕預先存在之疾病狀態(急性或慢性)或復發性病況。此定義亦涵蓋用以預防復發性病況之預防性治療及用於慢性病症之持續性治療。

本發明化合物可使用於治療，尤其是治療各種疼痛狀況，包括但不限於：急性疼痛、慢性疼痛、神經病變疼痛、背部疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛。特定具體實施態樣中，該等化合物可使用於治療神經病變疼痛。更特定之具體實施態樣中，該等化合物可使用於治療慢性神經病變疼痛。

使用於治療溫血動物諸如人類時，本發明化合物可於習用醫藥組合物形式藉任何路徑(包括經口、肌內、皮下、局部、鼻內、腹膜內、胸內、靜脈內、硬膜外、鞘內、經皮、腦室內及藉由注射至關節內)而投藥。

本發明之一具體實施態樣中，投藥路徑可為經口、靜脈內或肌內。

劑量係視投藥路徑、疾病嚴重性、患者年齡及體重及指定醫師在決定最適於特定患者之個別方案及劑量水平時所一般考慮之其他因素而定。

自本發明化合物製備醫藥組合物時，惰性之醫藥上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式之製劑係包括粉劑、錠劑、可分散之顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。

固體載劑可為一或多種物質，其亦可作為稀釋劑、調味劑、促溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑或錠劑崩解劑；亦可為封包材料。

當為粉劑時，該載劑為細粉狀固體，與細粉狀本發明化合物或活性組份混合。當為錠劑時，活性組份係依適當比例與具有必要黏合性的載劑混合，壓製成所需之形狀及尺寸。

製備栓劑組合物時，先將低熔點蠟(諸如脂肪酸甘油酯與可可脂之混合物)熔融，並藉由例如攪拌將活性成份分散於其中。熔融之均勻混合物隨之倒入適當尺寸之模具中，使之冷卻並固化。

適當之載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、糖、果膠、糊精、澱粉、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及諸如此類者。

術語組合物係亦包括活性組份與作為載劑之封包材料之調配物，提供其中活性組份(含或不含其他載劑)被載劑所包圍且因而與其結合之膠囊。相同地包括扁囊劑。

錠劑、粉劑、扁囊劑及膠囊可作為適於經口投藥之固體劑型。

液體形式組合物係包括溶液、懸浮液及乳液。例如，活性化合物之無菌水或水丙二醇溶液可為適於非經腸投藥之液體製劑。液體組合物亦可在聚乙二醇水溶液中調配成溶液。

經口投藥用之水溶液可藉著將活性組份溶解於水中，視

需要添加適當之著色劑、調味劑、安定劑及增稠劑而製備。經口使用之含水懸浮液可藉著將細粉狀活性組份與黏稠材料(諸如天然合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉)及其他醫藥調配業界已知之懸浮劑一起分散於水中而製得。

視投藥模式而定，該醫藥組合物較佳係包括0.05%至99%w(重量百分比)，更佳0.10%至50%w之本發明化合物，所有重量百分比皆以總組合物為基準計。

進行本發明時之治療有效量可由一般技術者利用已知之標準(包括個別患者之年齡、體重及反應)決定，且在待治療或所預防之疾病的情況內加以闡釋。

本發明範圍內有任一前文定義式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物用於製造藥劑的用途。

本發明範圍內亦有任一式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物用以製造供治療疼痛使用之藥劑的用途。

亦提供任一式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA化合物用以製造供治療各種疼痛狀況使用之藥劑的用途，該各種疼痛狀況係包括但不限於：急性疼痛、慢性疼痛、神經病變疼痛、背部疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛。

本發明另一態樣為一種用以治療患有任一前文討論病況之個體的方法，其係將有效量之前述式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物投藥於需要該種治療之患者。

另外，提供一種醫藥組合物，其包含式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物或其醫藥上可接受之鹽
連同醫藥上可接受之載劑。

尤其，提供一種醫藥組合物，其包含一種式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物或其醫藥上可接受之鹽
連同醫藥上可接受之載劑，該醫藥組合物係用於治療，尤其是用於治療疼痛。

此外，提供一種醫藥組合物，其包含一種式I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV或IVA之化合物或其醫藥上可接受之鹽
連同醫藥上可接受之載劑，該醫藥組合物係使用於前文討論之任一病況中。

再一具體實施態樣中，本發明化合物，或包含本發明化合物之醫藥組合物或調配物可與一或多種選自以下之醫藥
活性化合物(等)共同、同時、依序或分別地投藥：

(i) 抗憂鬱劑，諸如阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、丁氮苯丙酮(bupropion)、西塔洛潘(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多塞平度洛西汀(doxepin-duloxetine)、伊札索奈(elzasonan)、依地普崙(escitalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(flvoxetine)、吉哌隆(gepirone)、丙咪莨(imipramine)、伊沙哌隆(ipsapirone)、馬普替林(maprotiline)、去甲替林(nortriptyline)、奈法唑酮(nefazodone)、帕羅西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、普羅替林(protriptyline)、瑞波西汀

(reboxetine)、洛伯若坦(robalzotan)、沙托林(sertraline)、西布托明(sibutramine)、硫尼索沙汀(thionisoxetine)、托尼西普明(tranlycypromaine)、曲唑酮(trazodone)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法新(venlafaxine)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(ii) 非典型抗精神病劑，包括例如奎硫平(quetiapine)及其醫藥活性之異構物(等)及代謝物(等)；氨碘必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿西拿平(asenapine)、苯吉索氏(benzisoxidil)、比非普諾(bifeprunox)、卡巴氮唑(carbamazepine)、氯氮平(clozapine)、氯丙莖(chlorpromazine)、得本札平(debenzapine)、戴唯普(divalproex)、度洛西汀(duloxetine)、右佐匹克隆(eszopiclone)、鹵基哌啶醇(haloperidol)、依潘立酮(iloperidone)、樂命達(lamotrigine)、鋰、洛沙平(loxapine)、甲哌達莖(mesoridazine)、奧氮平(olanzapine)、帕潘立酮(paliperidone)、哌拉平(perlapine)、氯吩莖(perphenazine)、吩噻莖、苯基丁基哌啶(phenylbutylpiperidine)、匹莫齊特(pimozide)、丙氯拉莖(prochlorperazine)、利培酮(risperidone)、奎硫平(quetiapine)、舍咧哌(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒普羅酮(suproclone)、舒立克隆(suriclone)、硫利達莖(thioridazine)、三氟拉莖(trifluoperazine)、三甲氧啉(trimetozine)、丙戊酸鹽(valproate)、丙戊酸(valproic

acid)、若吡克隆(zopiclone)、佐替平(zotepine)、齊拉西酮(ziprasidone)及其等效物；

(iii) 抗精神病劑，包括例如氨碘必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿西拿平(asenapine)、苯吉索氏(benzisoxidil)、比非普諾(bifeprunox)、卡巴氮呼(carbamazepine)、氯氮平(clozapine)、氯丙莖(chlorpromazine)、得本札平(debenzapine)、戴唯普(divalproex)、度洛西汀(duloxetine)、右佐匹克隆(eszopiclone)、鹵基哌啶醇(haloperidol)、依潘立酮(iloperidone)、樂命達(lamotrigine)、洛沙平(loxapine)、甲硯達莖(mesoridazine)、奧氮平(olanzapine)、帕潘立酮(paliperidone)、哌拉平(perlapine)、氯吩莖(perphenazine)、吩噻莖、苯基丁基哌啶(phenylbutylpiperidine)、匹莫齊特(pimozide)、丙氯拉莖(prochlorperazine)、利培酮(risperidone)、舍咧哌(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒普羅酮(suproclonex)、舒立克隆(suriclone)、硫利達莖(thioridazine)、三氟拉莖(trifluoperazine)、三甲氧啉(trimetozine)、丙戊酸鹽(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、若吡克隆(zopiclone)、佐替平(zotepine)、齊拉西酮(ziprasidone)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(iv) 抗焦慮劑，包括例如阿奈螺酮(alnespirone)、阿札哌隆(azapirones)、苯并二氮呼、巴比妥鹽類(barbiturate)諸如阿地唑倫(adinazolam)、阿普唑倫(alprazolam)、比列

札潘 (balezepam)、苯他札潘 (bentazepam)、溴西泮 (bromazepam)、溴替唑仑 (brotizolam)、丁螺环酮 (buspirone)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯氮平酸盐 (clorazepate)、利眠宁 (chlordiazepoxide)、环丙西泮 (cy普拉西泮 (prazepam))、安定 (diazepam)、二苯胺明 (diphenhydramine)、舒乐安定 (estazolam)、非诺班 (fenobam)、氟硝西泮 (flu硝西泮 (nitrazepam))、氟西泮 (flurazepam)、磷西泮 (fosazepam)、劳拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、甲丙胺酯 (meprobamate)、咪达唑仑 (midazolam)、硝西泮 (nitrazepam)、去甲羟基金安定 (oxazepam)、普拉西泮 (prazepam)、夸西泮 (quazepam)、瑞氯西泮 (reclazepam)、曲卡唑酯 (tracazolate)、曲匹泮 (trepipam)、替马西泮 (temazepam)、酞乐欣 (triazolam)、乌达西泮 (uldazepam)、唑拉西泮 (zolazepam)及其等效物及医药活性异构物(等)及代谢物(等)；

(v) 抗惊厥剂，包括例如卡巴氮唑 (carbamazepine)、丙戊酸盐 (valproate)、拉莫托萆 (lamotrogine)、加巴喷丁 (gabapentin)及其等效物及医药活性异构物(等)及代谢物(等)；

(vi) 阿兹海默氏症治疗剂，包括例如多奈哌齐 (donepezil)、美金刚胺 (memantine)、他可林 (tacrine)及其等效物及医药活性异构物(等)及代谢物(等)；

(vii) 帕金森氏症治疗剂，包括例如丙炔苯丙胺

(deprenyl)、L-多巴、Requip、Mirapex、MAOB抑制劑諸如西列莨(selegine)及雷沙吉蘭(rasagiline)、comP抑制劑諸如Tasmar, A-2抑制劑、多巴胺重吸收抑制劑、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抑制劑及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(viii) 偏頭痛療劑，包括例如艾莫曲坦(almotriptan)、金剛胺(amantadine)、溴隱亭(bromocriptine)、巴特比妥(butalbital)、卡麥角林(cabergoline)、氯醛比林(dichloralphenazone)、艾列曲坦(eletriptan)、弗唯曲坦(frovatriptan)、利舒脲(lisuride)、納拉曲坦(naratriptan)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、利扎曲坦(rizatriptan)、羅匹尼羅(ropinirole)、舒馬曲坦(sumatriptan)、若米曲坦(zolmitriptan)、佐米曲坦(zomitriptan)及其等效物及醫藥活性之異構物(等)及代謝物(等)；

(ix) 中風療劑，包括例如阿西色買(abciximab)、活化酶(activase)、NXY-059、胞磷膽鹼(citicoline)、克本尼汀(crobenetine)、脫胺普酶(desmoteplase)、瑞匹諾坦(repinotan)、垂索普氏(traxoprodil)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(x) 膀胱過度活動型尿失禁療劑，包括例如達瑞吩辛(darafenacin)、法唯沙(falvoxate)、奧昔布寧(oxybutynin)、丙哌唯林(propiverine)、洛伯若坦(robalzotan)、素立吩辛(solifenacin)、托特羅啉

(tolterodine)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(xi) 神經病變疼痛療劑，包括例如加巴噴丁(gabapentin)、利多卡因貼片(lidoderm)、普瑞加林(pregablin)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(xii) 感覺接受性疼痛療劑，諸如西列克西(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、羅美昔布(lumiracoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、雙氯芬(diclofenac)、洛索洛吩(loxoprofen)、奈普生(naproxen)、對乙醯胺基酚(paracetamol)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(xiii) 失眠療劑，包括例如阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米酮(alonimid)、異戊巴比妥(amobarbital)、苯佐他明(benzoctamine)、仲丁巴比妥(butabarbital)、卡普脲(capuride)、氯醛(chloral)、克洛派酮(cloperidone)、氯乙雙酯(clorethate)、多索列莫(dexclamol)、乙氯唯諾(ethchlorvynol)、依托咪酯(etomidate)、苯乙哌啶酮(glutethimide)、哈拉西泮(halazepam)、羥基莖(hydroxyzine)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素(melatonin)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、安眠酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、尼索胺酯(nisobamate)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、雙異丙酚(propofol)、甲氧吡苯酮

(roletamide)、三氯福司(triclofos)、司可巴比妥(secobarbital)、札萊普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等);及

(xiv) 情緒穩定劑, 包括例如卡巴氮呼(carbamazepine)、戴唯普(divalproex)、加巴噴丁(gabapentin)、樂命達(lamotrigine)、鋰、奧氮平(olanzapine)、奎硫平(quetiapine)、丙戊酸鹽(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、維拉帕米(verapamil)及其等效物及醫藥活性之異構物(等)及代謝物(等)。

該等組合採用介於本發明所述之劑量範圍內的本發明化合物及介於公認劑量範圍內及/或該公開參考資料所述之劑量的其他醫藥活性化合物或化合物等。

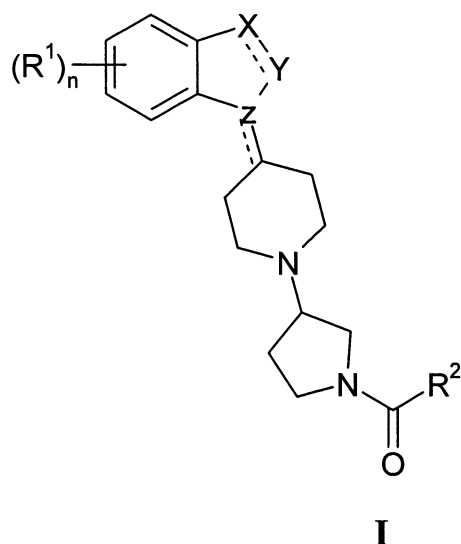
再另一具體實施態樣中, 本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物或調配物可與一或多種選自以下之醫藥活性化合物共同、同時、依序或分別投藥: 丁丙諾啡(buprenorphine); 地佐辛(dezocine); 二乙醯基嗎啡(diacetylmorphine); 吩坦尼(fentanyl); 左醋美沙朵(levomethadyl-acetate); 甲氮卓酚(meptazinol); 嗎啡(morphine); 羥考酮(oxycodone); 羥嗎啡酮(oxymorphone); 瑞吩太尼(remifentanil); 舒吩太尼(sufentanil); 及曲馬多(tramadol)。

特定具體實施態樣中, 含有本發明化合物及選自以下之第二種活性化合物的組合: 丁丙諾啡(buprenorphine); 地佐辛(dezocine); 二乙醯基嗎啡(diacetylmorphine); 吩坦

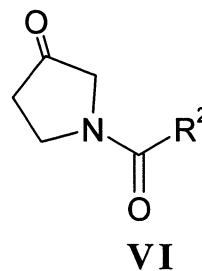
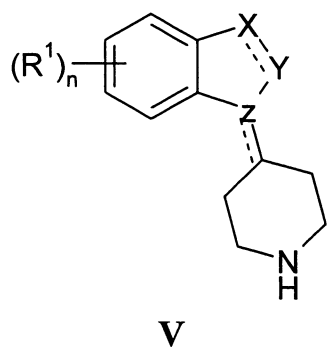
尼 (fentanyl)；左醋美沙朵 (levomethadyl-acetate)；甲氮卓酚 (meptazinol)；嗎啡 (morphine)；羥考酮 (oxycodone)；羥嗎啡酮 (oxymorphone)；瑞吩太尼 (remifentanil)；舒吩太尼 (sufentanil)；及曲馬多 (tramadol) 尤其可投藥以用於治療慢性感覺接受性疼痛。此種療法之功效可使用下文所述之大鼠 FCA-誘發熱病覺過敏模型來加以證實。

另一態樣中，本發明提供一種製備本發明化合物之方法。

於一具體實施態樣中，本發明提供一種製備式 I 之化合物的方法，其包含：



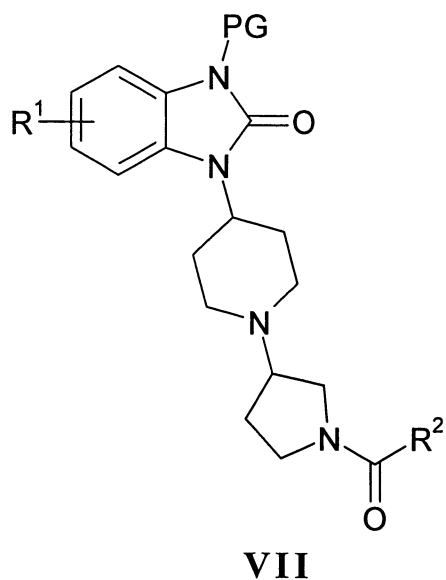
使式 V 之化合物與式 VI 之化合物反應，



其中 R^1 、 R^2 、X、Y 及 Z 係如前文定義。

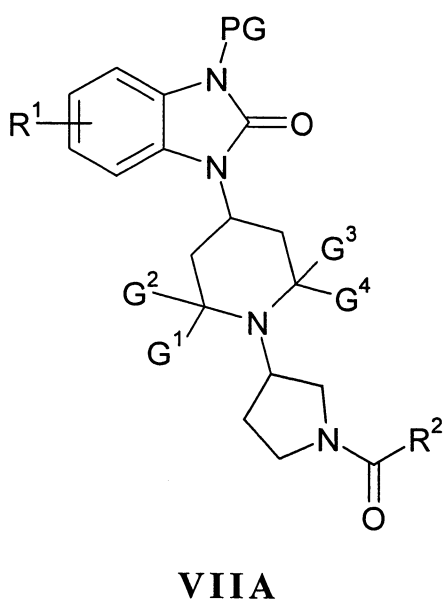
視情況，於還原劑諸如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_4 或其等效物存在下進行使式 V 之化合物與式 VI 之化合物反應的步驟。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種式 VII 之中間物，



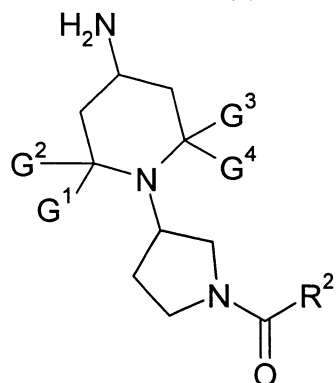
其中 R^1 及 R^2 係如前文定義，PG 為保護基，諸如 $-\text{C}(=\text{O})=\text{O}-t\text{-Bu}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OBn}$ 。"Bn" 係表示苄基。

再一具體實施態樣中，本發明提供一種式 VIIA 之中間物，



其中 R^1 、 R^2 、PG、 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係如前文所定義。

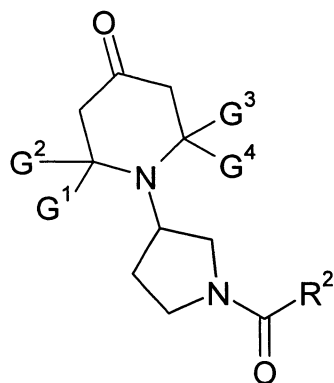
再另一具體實施態樣中，本發明提供一種式VIII之中間物，



VIII

其中 R^2 、 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係如前文所定義。

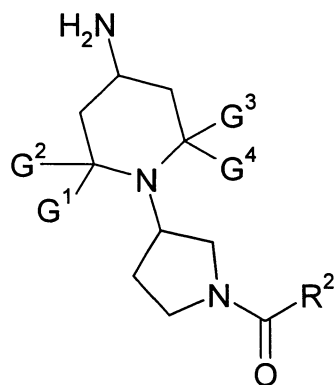
另一具體實施態樣中，本發明提供一種式IX之中間物



IX

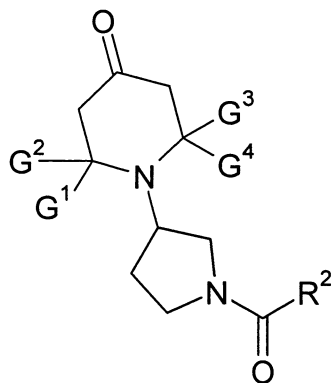
其中 R^2 、 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係如前文所定義。

再另一具體實施態樣中，本發明提供一種製備式VIII之化合物的方法，其包含：



VIII

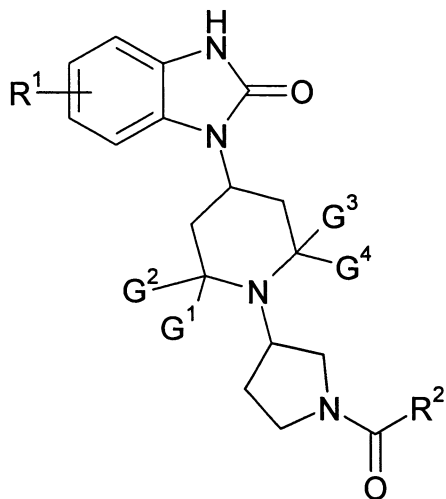
將式IX之化合物還原性胺化



IX

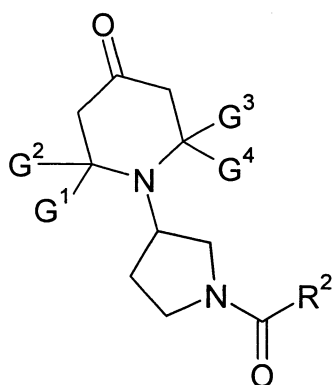
其中 R^1 、 R^2 、 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係如前文所定義。該還原性胺化步驟可使用胺化劑及還原劑進行。該胺化劑可為胺、胺鹽(諸如胺基乙酸鹽)或其他含胺之化合物。該還原劑可為例如 NaBH_4 、 AlH_3 、三乙醯氧基硼氫化鈉或其他類似之氫化物型化合物。

再一具體實施態樣中，本發明提供一種製備式IIA之化合物的方法，其包含

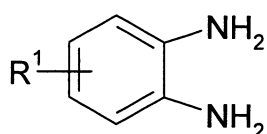


IIA

使式IX之化合物與式X之化合物於還原劑存在下反應以形成第一產物的第一步驟；



IX

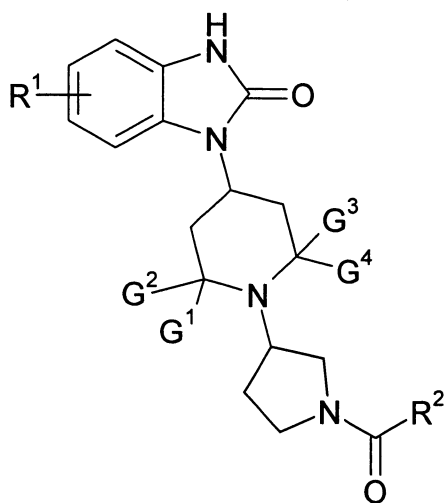


X

使該第一產物與光氣型試劑反應以形成式IIA化合物

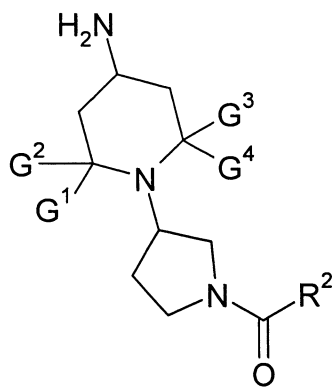
其中該還原劑、 R^1 、 R^2 、 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係如前文所定義。該光氣型試劑可為例如三光氣、光氣或N,N'-羰基二咪唑(CDI)。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種製備式IIA之化合物的方法，其包含



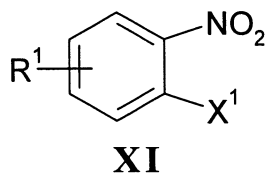
IIA

使式VIII之化合物



VIII

與式XI之化合物於還原劑存在下反應以形成含有硝基之第一產物的第一步驟；及



XI

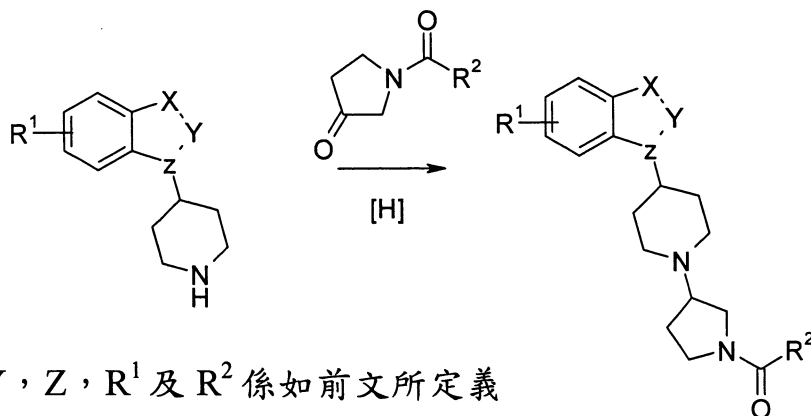
將該第一產物之硝基還原成胺基，以形成第二產物；

使該第二產物與光氣型試劑反應，以形成式IIA之化合物

其中X¹為鹵素；該還原劑、R¹、R²、G¹、G²、G³及G⁴係如前文所定義。該硝基之還原可使用標準還原方法進行，諸如於過渡金屬觸媒(諸如Pd)存在下以氫進行氫化。

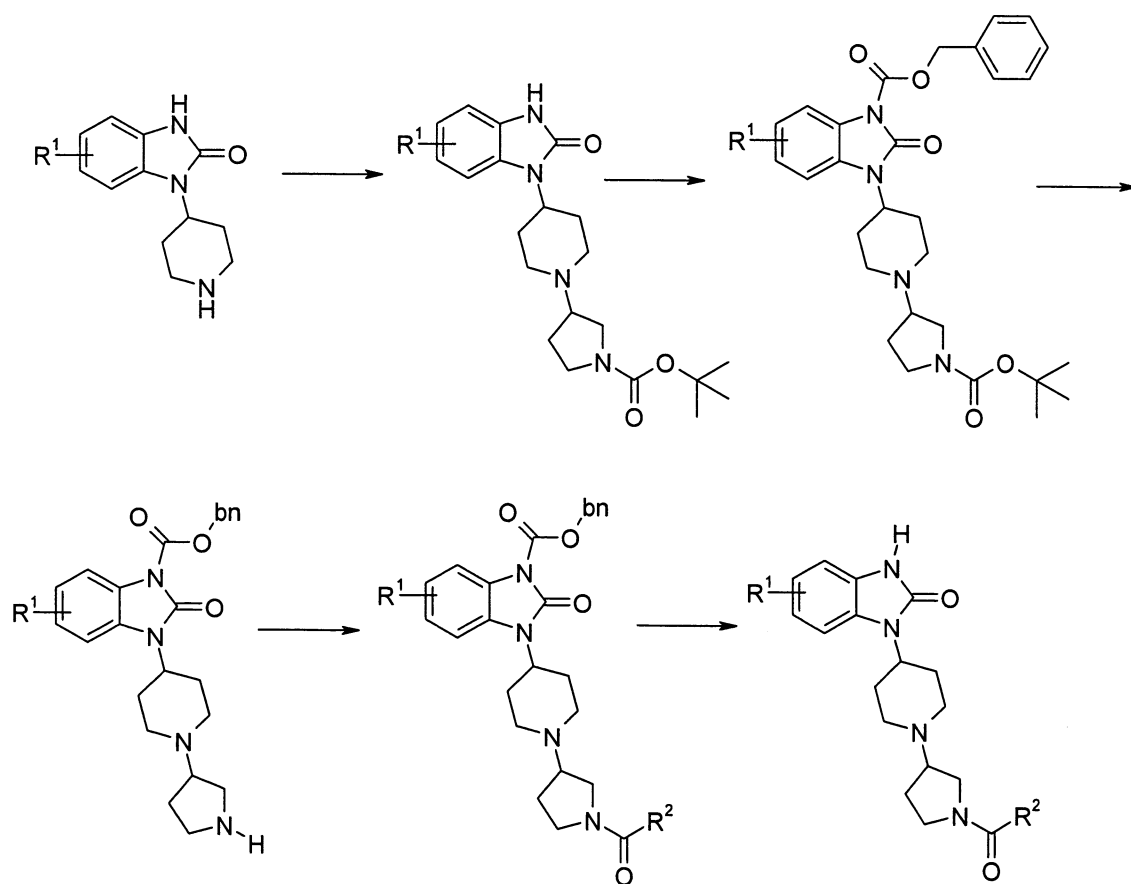
本發明化合物亦可根據流程圖1至8所描述之合成路徑製備。

流程圖1 (實施例1至5，10至11，16，27)

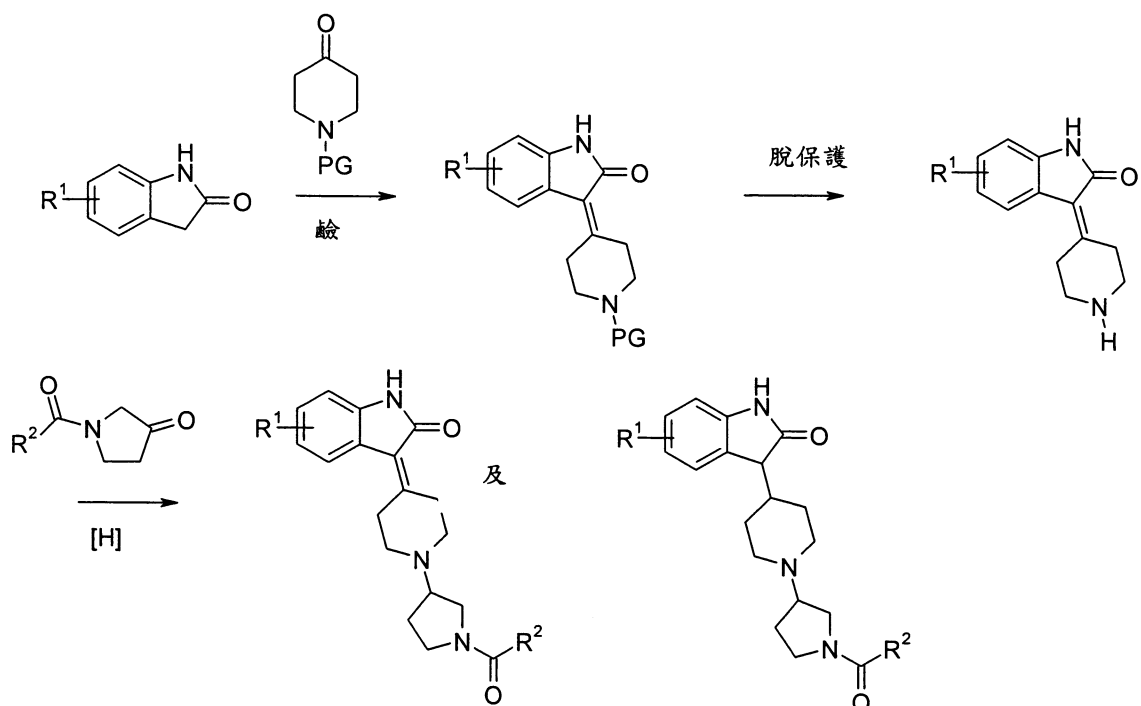


X, Y, Z, R¹及R²係如前文所定義

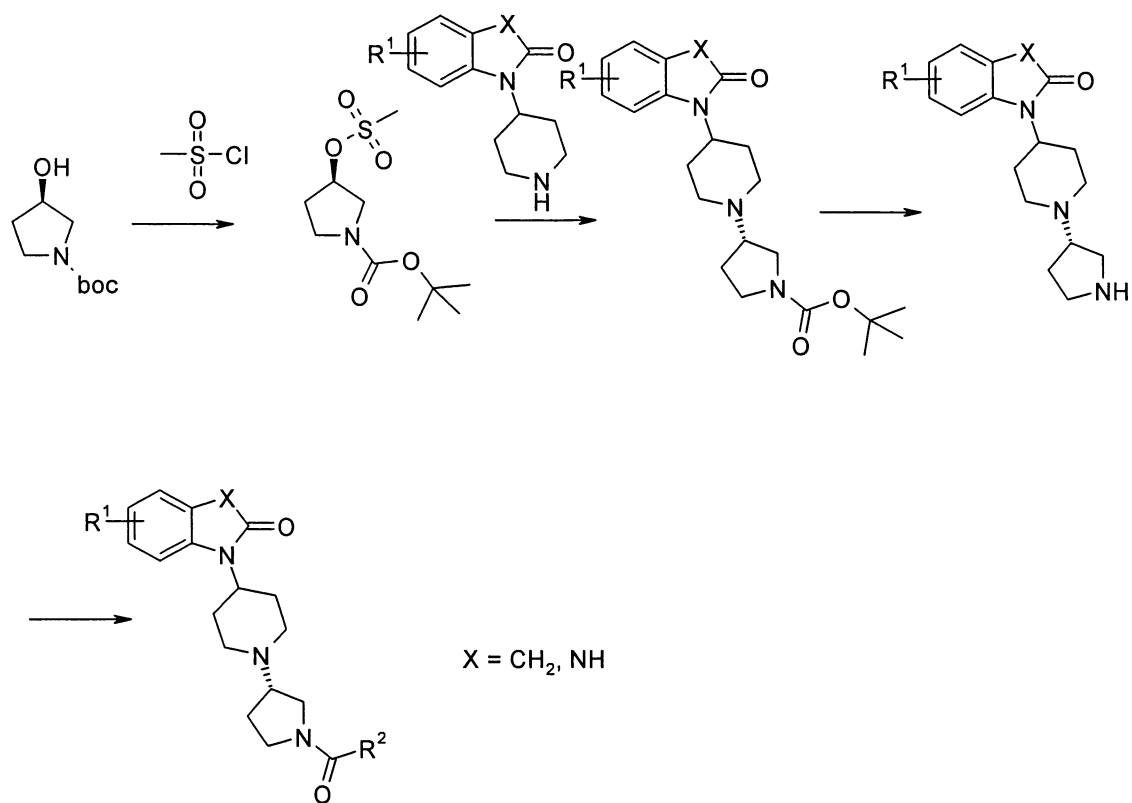
流程圖 2 (實施例 6 至 9)



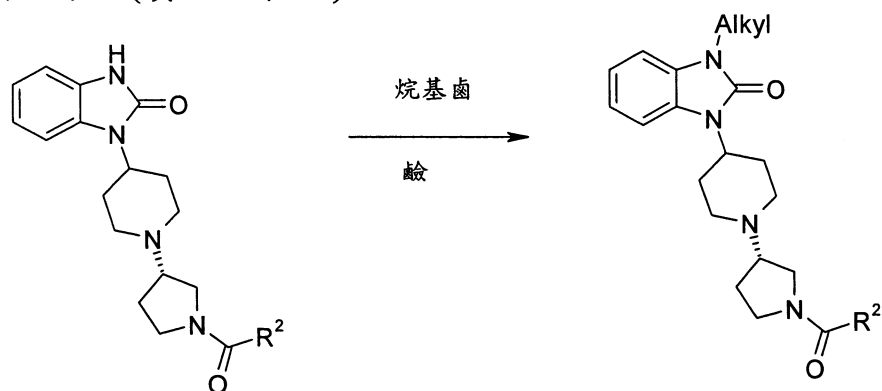
流程圖 3：實施例 12 至 13



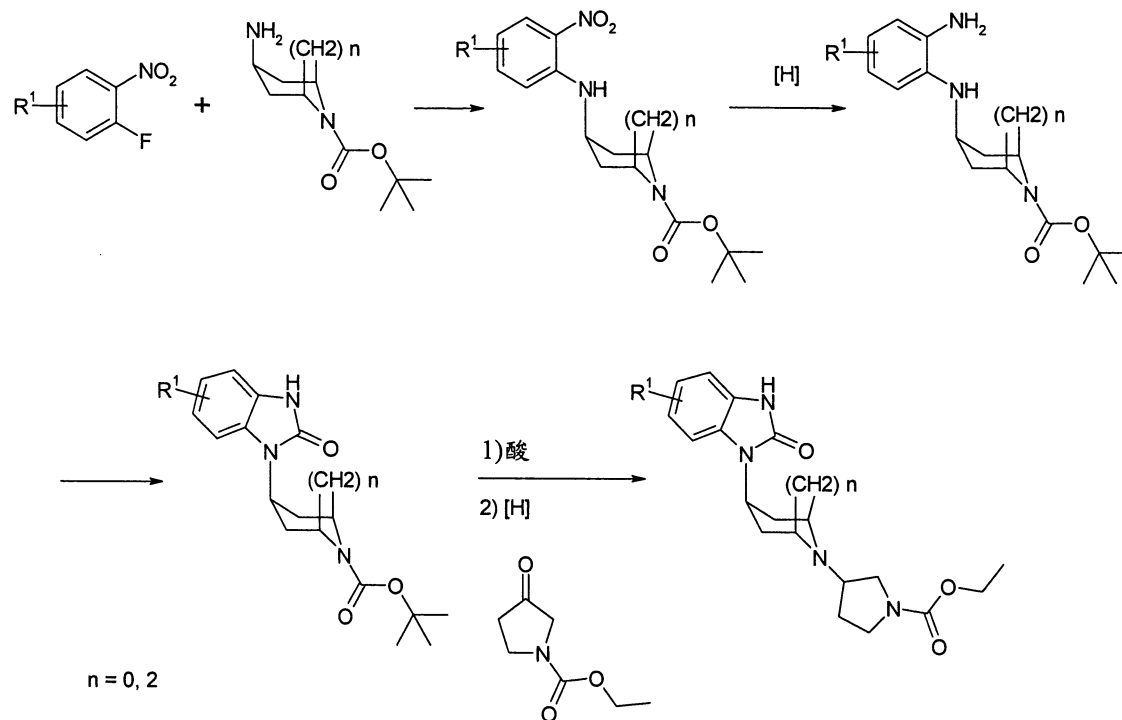
流程圖 4 (實施例 14, 15, 17 至 23, 25, 26, 28 及 29)



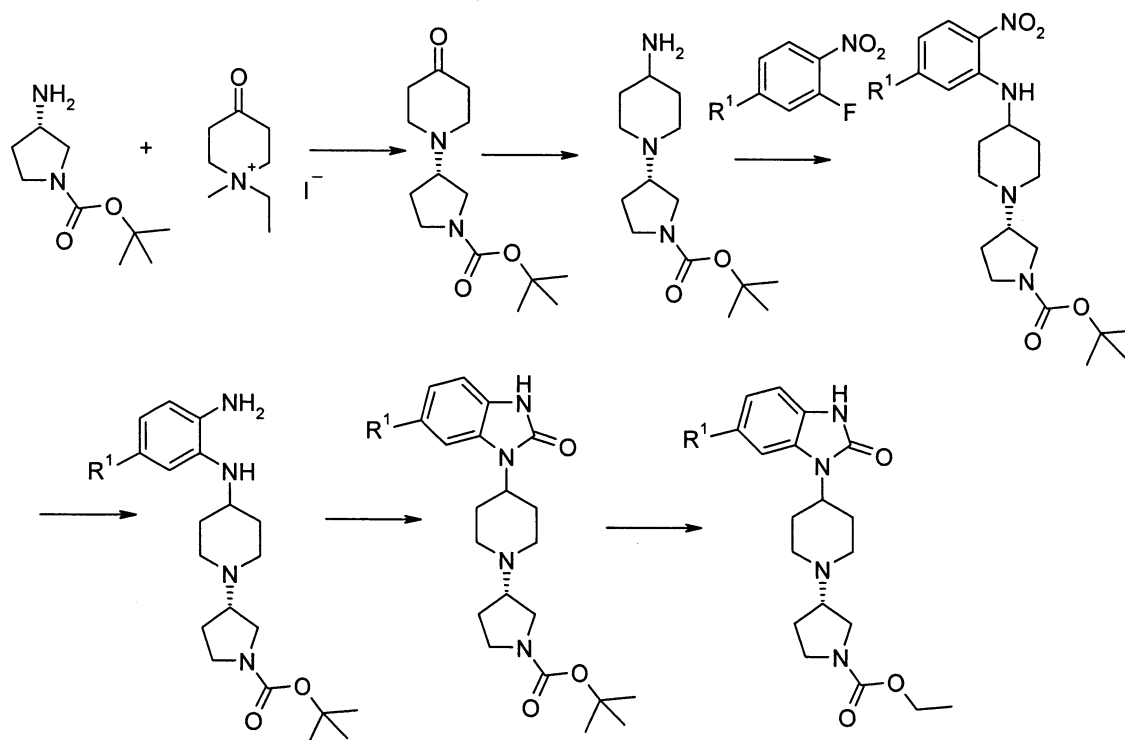
流程圖 5 (實施例 24)



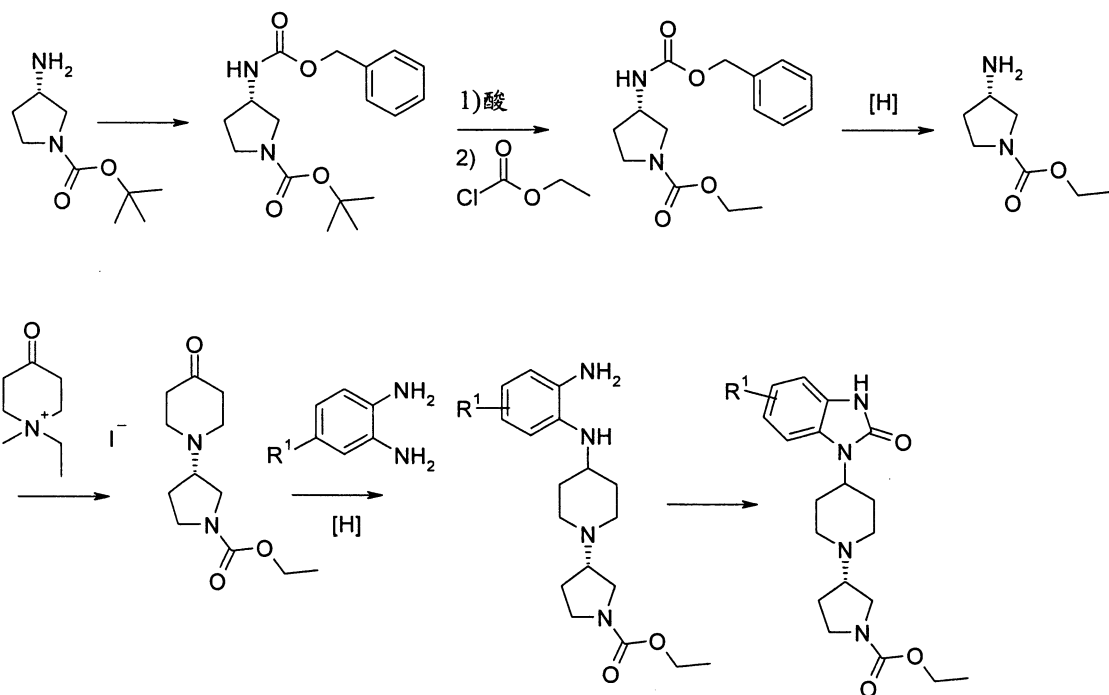
流程圖 6 (實施例 30 至 40)



流程圖 7 (實施例 41 至 42)



流程圖 8 (實施例 43 至 49)



生物學評估

人類M1，大鼠M1，人類M3及人類M5鈣活動FLIPR™檢測

本發明之化合物活性(EC₅₀或IC₅₀)係使用384板基成像檢測，偵測藥物於全細胞中誘發之胞內Ca²⁺釋放而測量。hM1 (人類毒蕈鹼受體亞型1，基因庫登錄編號NM_000738)、rM1 (大鼠毒蕈鹼受體亞型1，基因庫登錄編號NM_080773), hM3 (人類毒蕈鹼受體亞型3，基因庫登錄編號NM_000740NM_000740)及hM5 (人類毒蕈鹼受體亞型5，基因庫登錄編號NM_0121258)之活化，於CHO細胞(中國倉鼠卵巢細胞，ATCC)中表現之受體係於Molecular Devices FLIPR II™儀器中以螢光信號之增加定量。化合物對於hM3及hM5之抑制係由對於20 nM氯化胺甲鹽膽鹼(carbachol)活化之螢光信號降低來決定。

CHO細胞係在384-黑色塗覆有聚離胺酸之板(Costar)中在加濕之培育箱(5% CO₂及37℃)於不含選擇試劑之

DMEM/F12培養基中於8000細胞/孔/50微升培養24小時或於4000細胞/孔下培養48小時。進行實驗之前，藉由倒轉移除該板之細胞培養基。於每一孔中添加30微升含有2 μ M鈣指示劑染料(FLUO 3AM, Molecular Probes F14202)之漢克斯平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution)，10 mM HEPES及2.5 mM羧苯磺胺，pH 7.4 (目錄編號311-520-VL，Wisent)的裝載溶液。該等板於37°C培育60分鐘，之後開始實驗。該培育藉著於檢測緩衝劑中洗滌細胞四次而終止，每一孔留下殘餘之25微升緩衝劑。細胞培養板隨之移至FLIPR，達成可添加化合物之狀態。

在實驗日，氯化胺甲醯膽鹼(carbachol)及化合物於三倍濃度範圍稀釋(10點連續稀釋)以藉FLIPR儀器添加。針對所有鈣檢測，在添加12.5微升(hM1及rM1為25微升)化合物後30秒取得基線讀數，產生37.5微升(hM1及rM1為50微升)之孔總體積。每1.6秒收集數據一次歷經300秒。hM3及hM5在300秒時另外添加12.5微升之氯化胺甲醯膽鹼(最終20 nM)。在此次添加氯化胺甲醯膽鹼之後(產生最終體積50微升)，FLIPR持續每2秒收集數據一次歷經240秒。螢光發射係於小型CCD攝影機上使用濾鏡1 (發射520至545奈米)藉FLIPR讀取。

鈣活動輸出數據是以最大相對螢光單位(RFU)減去化合物及促效劑讀架兩者之最小值而計算(僅使用最大RFU hM1及rM1除外)。數據使用非線性曲線擬合程式之S形曲線擬合(XLfit 5.0.6版，得自ID Business Solutions Limited,

Guildford, UK)分析。所有EC₅₀及IC₅₀值皆以算術平均值±"n"次獨立實驗之平均值的標準誤差來記錄。使用前述檢測，測得大部分化合物對於人類hM1、大鼠M1、hM3及hM5受體之IC₅₀及EC₅₀係於1>30000 nM範圍內。大部分化合物對人類hM1、大鼠M1、hM3及hM5受體之E_{max} (最大效果，促效作用或拮抗劑抑制)經測量為0至110%範圍內。

hM2受體GTP γ S結合

自表現經選殖人類M2受體(人類毒蕈鹼受體亞型2，基因庫登錄編號NM_000739)之中國倉鼠卵巢細胞(CHO)製得之膜係得自Perkin-Elmer (RBHM2M)。該膜於37°C解凍，通經23號鈍端針3次，於GTP γ S結合緩衝劑(50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, 100 μ M-DTT)中稀釋。本發明化合物之EC₅₀, IC₅₀及E_{max}係自以60微升於384孔非專一性結合表面板(Corning)中完成之10點式劑量-反應曲線評估(三倍濃度範圍)。來自劑量-反應曲線板中取十微升(5X濃度)移至另一含有以下物質之384孔板：在25微升體積中10 μ g之hM2膜，500 μ g之Flashblue珠粒(Perkin-Elmer)及GDP。再添加15微升含有3.3X (55000 dpm)之GTP γ ³⁵S (最終0.4 nM)至該等孔，產生50微升之總孔體積。基礎及最大刺激[³⁵S]GTP γ S結合係於不存在及存在30 μ M乙醯膽鹼促效劑下決定。該膜/珠粒混合物係於室溫下與25 μ M GDP預先培育15分鐘，之後分配於分析板中(最終12.5 μ M)。使用[³⁵S]GTP γ S結合性之乙醯膽鹼-誘發刺激(最終2 μ M)的逆向

反應檢測該等化合物之拮抗劑性質(IC_{50})。該等分析板於室溫下搖盪培育60分鐘，之後於2000 rpm離心5分鐘。放射活性(cpm)係於Trilux (Perkin-Elmer)中計數。

EC_{50} ， IC_{50} 及 E_{max} 之值係使用刺激之 $[^{35}S]GTP\gamma S$ 結合性百分比對 $\log(\text{配體莫耳體積濃度})$ 之非線性曲線擬合程式之S形曲線擬合法(XLfit 5.0.6版，得自ID Business Solutions Limited, Guildford, UK)得到。

所有 EC_{50} 及 IC_{50} 值皆以算術平均值 $\pm$ "n"次獨立實驗之平均值的標準誤差記錄。依據前述分析法，大部分本發明化合物對人類M2受體之 EC_{50} 經測量為介於約200及>30000 nM之間的範圍內。大部分本發明化合物對人類M2受體之 E_{max} (最大效果，促效作用或拮抗劑抑制)經測量為約0至120%範圍內。 IC_{50} 為本發明化合物抑制50%之乙醯膽鹼 $[^{35}S]GTP\gamma S$ 結合性刺激作用時的濃度。大部分本發明化合物對人類M2受體之 IC_{50} 經測量為介於40及>90000 nM之間的範圍內。

HM4受體GTP γ S結合

自表現經選殖人類M4受體(人類毒蕈鹼受體亞型4，基因庫登錄編號NM_000741)之中國倉鼠卵巢細胞(CHO)製得之膜係得自Perkin-Elmer (RBHM4M)。該膜於37°C解凍，通經23號鈍端針3次，於GTP γ S結合緩衝劑(50 mM Hepes，20 mM NaOH，100 mM NaCl，1 mM EDTA，5 mM $MgCl_2$ ，pH 7.4，100 μ M DTT)中稀釋。本發明化合物之 EC_{50} ， IC_{50} 及 E_{max} 係自以60微升於384孔非專一性結合表面

板(Corning)中完成之10點式劑量-反應曲線評估(三倍濃度範圍)。來自劑量-反應曲線板之十微升(5X濃度)移至另一含有以下物質之384孔板：在25微升體積中10 μg 之hM4膜，500 μg 之Flashblue珠粒(Perkin-Elmer)及GDP。將另外15微升含有3.3X (55000 dpm)之 $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ (最終0.4 nM)添加於該等孔，產生50微升之總孔體積。基礎及最大刺激 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合係於不存在及存在30 μM 乙醯膽鹼促效劑下決定。該膜/珠粒混合物係於室溫下以40 μM GDP預先培育15分鐘，之後分配於板中(最終20 μM)。使用 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合之乙醯膽鹼-誘發刺激(最終10 μM)的逆向反應檢測該等化合物之拮抗劑性質(IC_{50})。該等板於室溫下在搖盪下培育60分鐘，之後於2000 rpm離心5分鐘。放射活性(cpm)係於Trilux (Perkin-Elmer)中計數。

EC_{50} ， IC_{50} 及 E_{max} 之值係使用百分比刺激 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合對 $\log(\text{配體莫耳體積濃度})$ 之非線性曲線擬合程式的S形曲線擬合(XLfit 5.0.6版，得自ID Business Solutions Limited, Guildford, UK)得到。

所有 EC_{50} 及 IC_{50} 值皆以算術平均值記錄 $\pm$ "n"次獨立實驗之平均值的標準誤差。基於前述檢測，大部分本發明化合物對人類M4受體之 EC_{50} 經測量為介於300及>30000 nM之間。The E_{max} (最大效果，促效作用或拮抗劑抑制)towards人類M4受體for most本發明化合物經測量為約0至120%範圍內。 IC_{50} 為發現本發明化合物抑制50%之乙醯膽鹼 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合刺激的濃度。大部分本發明化合物對人類

M4受體之IC₅₀經測量係介於3000及>30000 nM之間的範圍內。

特定本發明化合物使用前述一或多項檢測測量之特定生物性質係列於下表1中。表1中之實施例編號係對應於以下實施例部分之實施例編號。表1特定本發明化合物之特定生物性質。

表 1

實施例編號	hM1 EC50 (nM)	hM2 EC50 (nM)	hM3 EC50 (nM)	hM4 EC50 (nM)	hM5 EC50 (nM)
實施例10	286.3	-	-	-	-
實施例11	611.8	-	-	-	-
實施例12	2688.0	-	-	-	-
實施例13	113.0	3542	>40000	>30000	>40000
實施例16	129.8	3287	>40000	>30000	>40000
實施例19	9.6	245	2077	577	833
實施例21	1180.0	-	-	-	-
實施例22	37.9	>30000	49180	>30000	49180
實施例24	203.0	>30000	>40000	>30000	>40000
實施例26	30.8	7449	>40000	>30000	341
實施例29	3.5	1750	2500	>30000	708
實施例30	517.5	-	-	-	-
實施例35	4.5	>30000	5962	>30000	905
實施例36	40.8	4645	>>40000	>30000	>40000
實施例37	0.6	-	-	-	-
實施例38	7.9	-	-	-	-

實施例39	21.9	-	-	-	-
實施例40	2.6	>3333	622	>10000	59
實施例41	3.4	>3333	2682	>30000	534
實施例42	3.0	1204	-	10000	-

大鼠FCA-誘發熱病覺過敏模型

測試前二十四小時，將大鼠帶至實驗室。將大鼠置入有機玻璃室(plexiglass chamber)，依流速0.8-1公升/小時送入2%異氟烷(isoflurane)與氧，歷經約60至90秒，直至達到輕度至中度麻醉。將體積25微升之FCA注射至左後肢背部於腳掌中心之皮下空間。此注射產生發炎，伴隨有浮腫及發紅，還有痛覺過敏，這種現象在24小時內完全顯現且穩定地維持數週。為了評估痛覺過敏之程度，將動物放置於玻璃表面且將熱源聚焦於受影響之腳掌的足底表面上。記錄開始加熱至動物縮回腳掌之時間。腳掌縮回潛伏期(PWL)相對於未經處理之動物的時間縮短係表示痛覺過敏狀態。

通常，實驗係由5組所組成。一組係未經處理組，作為基線對照組。另外4組接受FCA注射。4組中一組作為媒劑對照組，其他組則接受藥物處理。

藥物或媒劑係於接種FCA之後的24小時投藥。將大鼠置回其原來之籠中經30分鐘，之後置於足底試驗裝置再歷經30分鐘，使之適應。投予投藥後之總試驗時間係以Tmax為基準。逆轉效果(熱病覺過敏)的程度係由藥物使其回復至正常水準(未經處理之PWL)的能力來測量。

統計顯著性係於原始數據上使用單因子ANOVA，之後進行事後比較分析法(post-hoc)Holm Sidak t-試驗而決定。統計顯著性之水準係設定於 $p \leq 0.05$ 。原始數據係使用下式規度化： $\% \text{抗-痛覺過敏} = (\text{PWL}(\text{投藥}) - \text{PWL}(\text{媒劑})) / (\text{PWL}(\text{未經處理}) - \text{PWL}(\text{媒劑})) \times 100$ 。數據係以平均值 $\pm$ SEM表示。

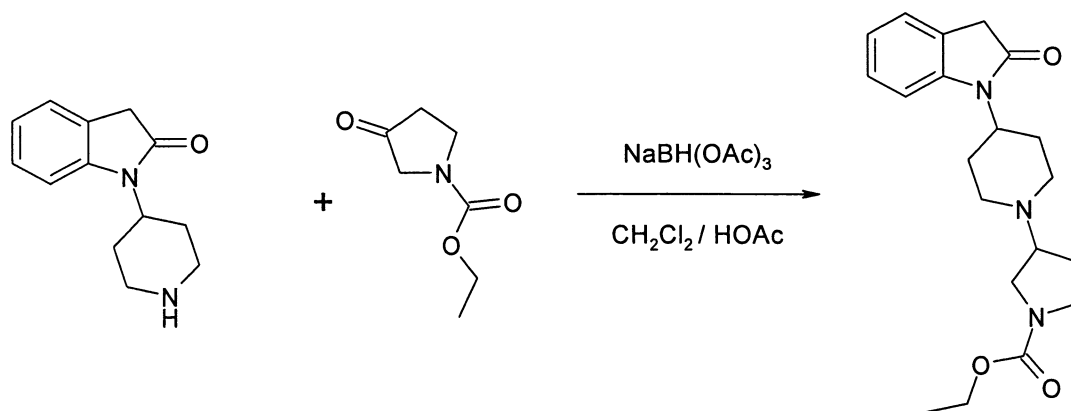
含有預定比例(例如0.64:1)之本發明化合物及嗎啡的組合可使用此模型測試。組合藥物可經皮下、經口或其組合方式同時或依序投藥於大鼠。該組合之結果(以ED₅₀表示)可與單僅使用相同或類似劑量範圍之本發明化合物及嗎啡所得的結果比較。若該組合之ED₅₀明顯低於基於單僅使用本發明化合物及嗎啡測得ED₅₀所計算之理論ED₅₀，則顯示該組合有協同性。

【實施方式】

實施例

藉由以下描述用以製備、純化、分析及生物學試驗本發明化合物之方法且不限制本發明的實施例來更詳細的描述本發明。

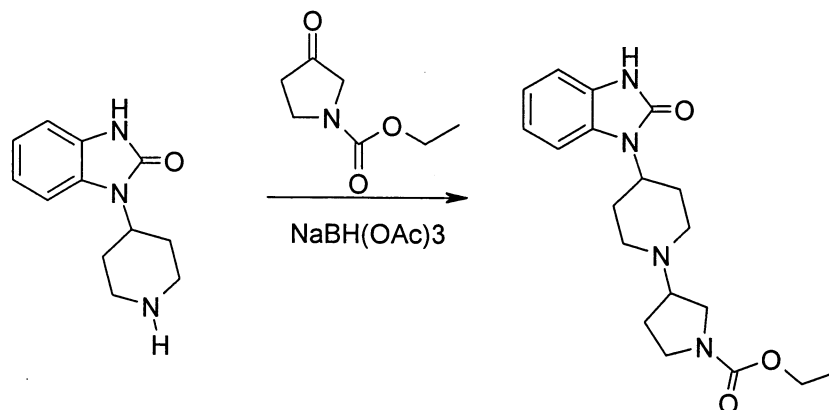
實施例1. 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



1-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-2H-吡咯-2-酮(216.3毫克, 1毫莫耳)、3-側氧基吡咯啉-1-甲酸乙酯(157毫克, 1毫莫耳)及三乙鹽氧基硼氫化鈉(424毫克, 2毫莫耳)於CH₂Cl₂ (5毫升)及乙酸(0.5毫升)中於室溫攪拌隔夜。反應混合物以1 M NaOH溶液洗滌。收集有機相且水相以CH₂Cl₂ (2x)萃取。結合之有機相以MgSO₄乾燥, 過濾並於真空中濃縮。粗製產物以快速層析純化, 以1:3 EtOAc/己烷至1:2 EtOAc/己烷之梯度溶離, 產生白色固體(237毫克, 66%產率)。該固體藉逆相HPLC再純化(梯度為於含有0.1%三氟乙酸之H₂O中10-30% CH₃CN), 產生白色固體之TFA鹽。1H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.26 (t, *J*= 7.13 Hz, 3 H), 2.04 (d, *J*= 17.58 Hz, 2 H), 2.11-2.30 (m, 1 H), 2.41-2.57 (m, 1 H), 2.78 2.97 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 3 H), 3.37-3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.63-3.82 (m, 3 H), 3.84 4.04 (m, 2 H), 4.14 (q, *J*=7.10 Hz, 2H), 4.44 (t, *J*=12.01 Hz, 1H), 7.05 (t, *J*=7.52 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*= 7.81 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J*= 8.30 Hz, 2 H)。

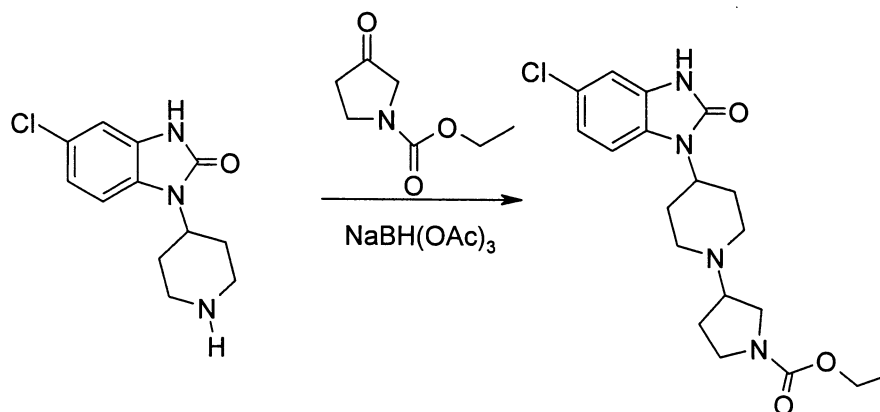
實施例2. 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六

氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



依循實施例1所述方法，自1-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮及3-側氧基吡咯啉-1-甲酸乙酯製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.24 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.65-2.01 (m, 3 H), 2.06-2.15 (m, 1 H), 2.20 (q, $J=6.90$ Hz, 2 H), 2.39-2.56 (m, 2 H), 2.73-2.93 (m, 1 H), 3.00 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H), 3.06-3.24 (m, 2 H), 3.23-3.41 (m, 1 H), 3.40-3.85 (m, 2 H), 4.12 (q, $J=6.90$ Hz, 2 H), 4.27-4.51 (m, 1 H), 6.95-7.16 (m, 3 H), 7.19-7.33 (m, 1 H), 10.36 (s, 1 H)。MS : 359.3 (M+1)。

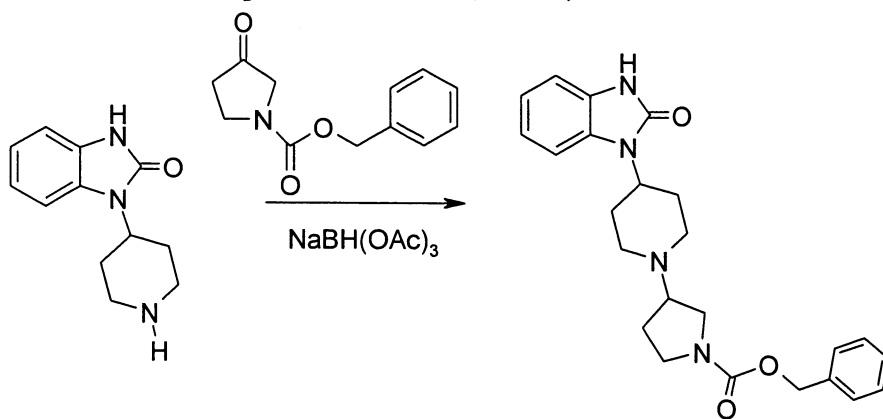
實施例3. 3-[4-(5-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



依循實施例1所述方法，自5-氯-1-(4-六氫吡啶基)-2-苯

并咪唑啉酮鹽酸鹽(251.7毫克, 1毫莫耳)), -3-側氧基吡咯啉-1-甲酸乙酯(157毫克, 1毫莫耳)製備標題化合物。製得3-[4-(5-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.24 (t, $J = 7.03$ Hz, 3 H), 1.97-2.14 (m, 2 H), 2.17-2.35 (m, 1 H), 2.41-2.59 (m, 1 H), 2.69-2.94 (m, 2 H), 3.19-3.51 (m, 3 H), 3.56-3.83 (m, 4 H), 3.85-4.03 (m, 2 H), 4.11 (q, $J = 7.10$ Hz, 2 H), 4.47-4.68 (m, 1 H), 7.00 (dd, $J = 8.40, 1.95$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 1.95$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H)。

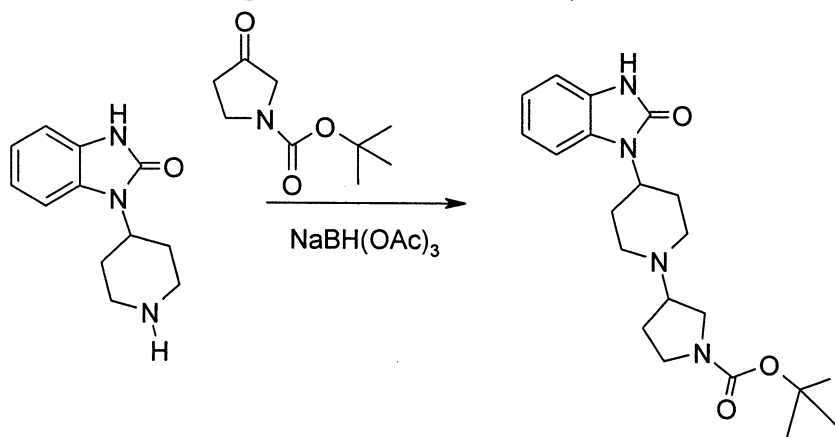
實施例4. 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸苄酯



依循實施例1所述方法, 自1-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮及3-側氧基吡咯啉-1-甲酸苄酯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.74-2.08 (m, 3 H), 2.09-3.0 (m, 3 H), 2.36-2.56 (m, 2 H), 2.78-3.07 (m, 2 H), 3.16 (d, $J = 10.94$ Hz, 1 H), 3.23 (q, $J = 9.50$ Hz, 1 H), 3.32-3.43 (m, 1 H), 3.59-3.85 (m, 2 H), 4.32-4.44 (m, 1

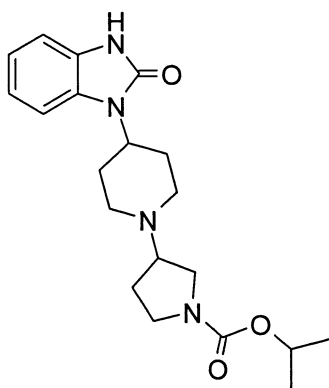
H), 5.15 (s, 2 H), 6.99-7.16 (m, 3 H), 7.21-7.43 (m, 6 H), 10.21 (s, 1 H)。MS (M+1): 420.95。

實施例5. 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

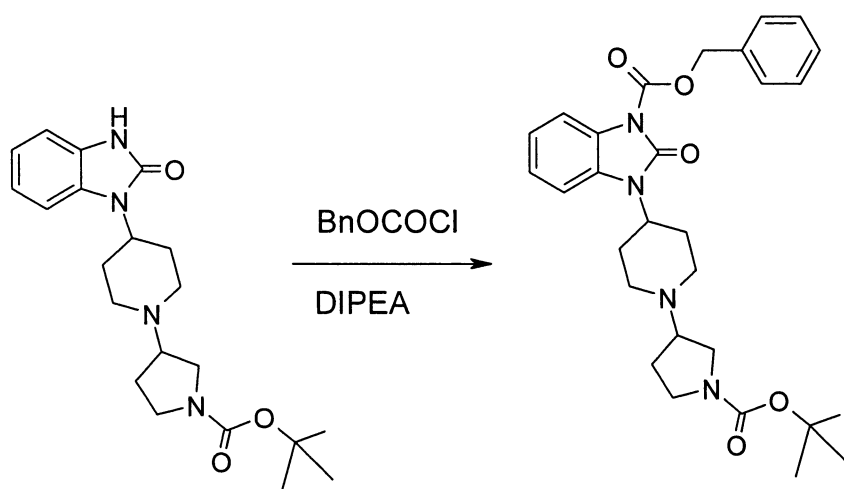


依循實施例1所述方法，自1-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮及3-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, 氯仿-D): δ ppm 1.47 (s, 9 H), 1.65 (s, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 2.00-2.32 (m, 3 H), 2.37-2.59 (m, 2 H), 2.76-2.93 (m, 1 H), 3.02 (d, $J=12.30$ Hz, 1 H), 3.06-3.22 (m, 2 H), 3.23-3.37 (m, 1 H), 3.52 (3.63) (m, 1 H), 3.72 (4.38) (m, 1 H), 7.01-7.14 (m, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H)。MS(M+1): 386.97。

實施例6. 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸異丙酯

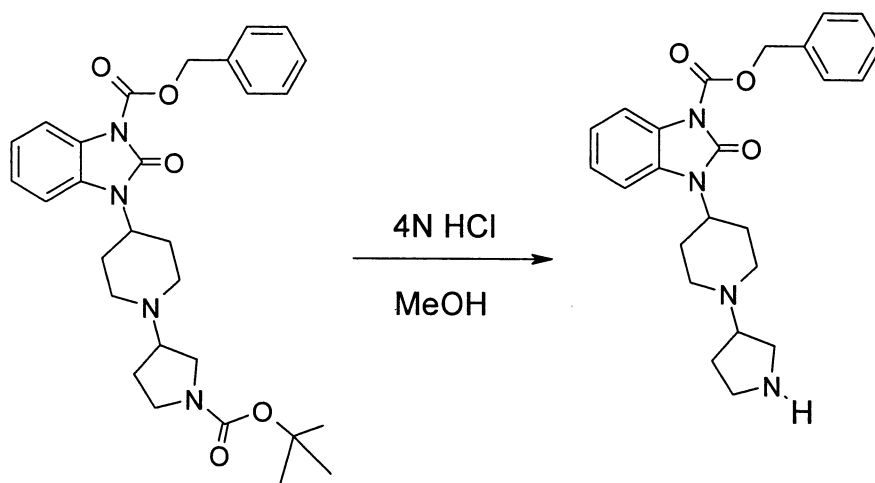


步驟 A.-3-[1-[1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基]-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-甲酸苄酯之製備



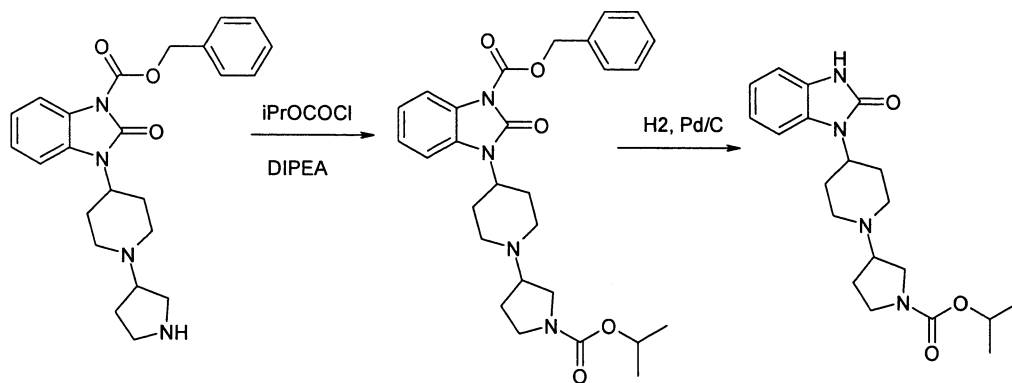
氯甲酸苄酯(450微升，3.15毫莫耳)於室溫下添加於3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.11克，2.87毫莫耳)、二異丙基乙基胺(0.70毫升)於二氯甲烷(15毫升)中之溶液中，混合物於室溫攪拌隔夜。添加氯甲酸苄酯(300微升，2.10毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.30毫升)，且混合物攪拌另外4小時。經一般操作且於製備-HPLC上純化(高pH)產生所需之中間物(780毫克)。MS (M+1): 521.16。

步驟 B. 2-側氧基-3-(1-吡咯啉-3-基六氫吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-甲酸苄酯之製備



步驟A之中間物(780毫克)溶解於甲醇(30毫升)中且添加4 N HCl (6毫升，於二噁烷中)。混合物於室溫攪拌隔夜。移除溶劑產生吡咯啉中間物之HCl鹽(730毫克)。MS (M+1): 420.97。

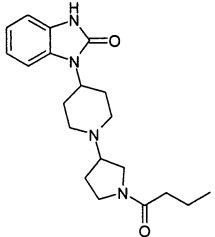
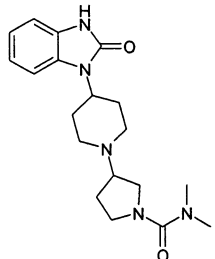
步驟C. 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸異丙酯之製備

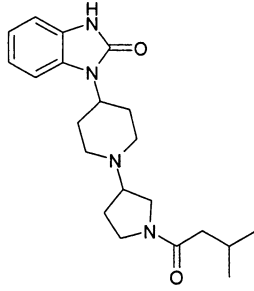


1 M 氯甲酸異丙酯(0.35毫升，0.35毫莫耳，於甲苯中)添加於吡咯啉中間物(134毫克，0.273毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.2毫升)於二氯甲烷中(8毫升)中之溶液中。混合物於室溫攪拌，一般操作產生中間物(130毫克)。MS (M+1): 506.98。前述中間物(130毫克)之氫解係於MeOH，20毫克10% Pd/C，H₂ (25 psi)，4 N HCl之二噁烷

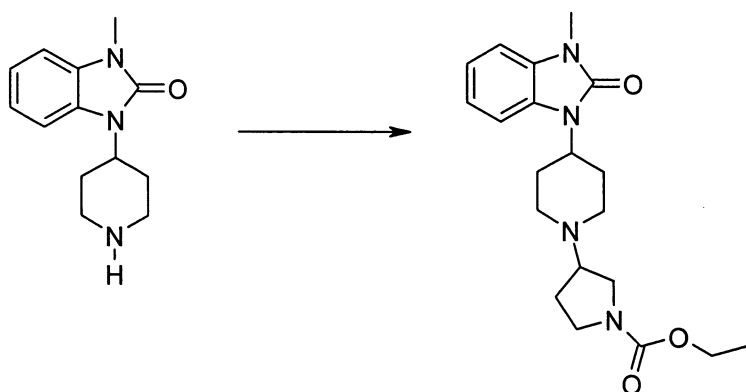
溶液(1毫升)中進行1小時。移除觸媒及溶劑產生粗製產物，其於製備-HPLC (高pH)上純化。游離鹼轉化成HCl鹽(73毫克)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.25 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H), 2.08 (s, 2 H), 2.25 (s, 1 H), 2.48 (d, $J=6.25$ Hz, 1 H), 2.75-3.04 (m, 2 H), 3.29-3.50 (m, 3 H), 3.49-3.86 (m, 5 H), 3.95 (s, 2 H), 4.42-4.69 (m, 1 H), 6.80 7.19 (m, 3 H), 7.43 (s, 1 H)。MS (M+1): 373.00

表 1. 實施例 7 至 9 係使用類似實施例 6 之方法製備

結構 (實施例)	名稱	NMR
 (7)	1-[1-(1-丁醯基吡咯啉-3-基)六氫吡啶-4-基]-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-D ₄) δ ppm 0.90 - 1.01 (m, 3 H), 1.54 - 1.70 (m, 2 H), 1.73 - 2.00 (m, 3 H), 2.15 - 2.43 (m, 5 H), 2.46 - 2.62 (m, 2 H), 2.93 - 3.37 (m, 4 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 3.79 - 3.92 (m, 1 H), 4.32 (t, $J=11.72$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.09 (m, 3 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H) MS (M+1): 357.3
 (8)	<i>N,N</i> -二甲基-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲醯胺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-D ₄) δ ppm 1.68 - 1.84 (m, 3 H), 2.11 - 2.35 (m, 3 H), 2.45 - 2.60 (m, 2 H), 2.84 (s, 6 H), 2.85 - 2.95 (m, 2 H), 3.08 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 3.32 (d, $J=9.38$ Hz, 1 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H), 4.22 - 4.37 (m, 1 H), 6.96 - 7.09 (m, 3 H), 7.36 (dd, $J=7.03, 2.34$ Hz, 1 H) MS (M+1): 358.3

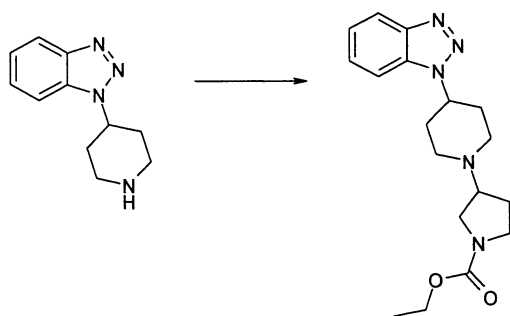
 (9)	1-{1-[1-(3-甲基丁酰基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基}-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮	^1H NMR (400 MHz, 甲醇 D_4) δ ppm 0.90 - 0.99 (m, 6 H), 1.73 - 1.94 (m, 3 H), 1.95 - 2.16 (m, 1 H), 2.22 (t, $J=7.81$ Hz, 2 H), 2.25 - 2.42 (m, 1 H), 2.44 - 2.72 (m, 4 H), 3.16 - 3.45 (m, 4 H), 3.47 - 3.59 (m, 1 H), 3.64 - 3.83 (m, 1 H), 3.84 - 3.98 (m, 1 H), 4.28 - 4.46 (m, 1 H), 6.97 - 7.11 (m, 3 H), 7.26 - 7.37 (m, 1 H) MS (M+1) : 371.3
--	--	--

實施例 10. 3-[4-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



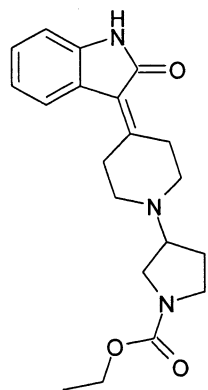
依循類似實施例 1 之方法，自 1-甲基-3-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) : δ ppm 1.25 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.74 - 1.88 (m, 3 H), 2.07 - 2.27 (m, 2 H), 2.36 - 2.53 (m, 2 H), 2.75 - 3.04 (m, 2 H), 3.05 - 3.24 (m, 2 H), 3.26 - 3.38 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.51 - 3.78 (m, 2 H), 4.13 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.31 - 4.46 (m, 1 H), 6.91 - 7.00 (m, 1 H), 7.02 - 7.14 (m, 2 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H)。MS : 373.3 (M+1)。

實施例 11. 3-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

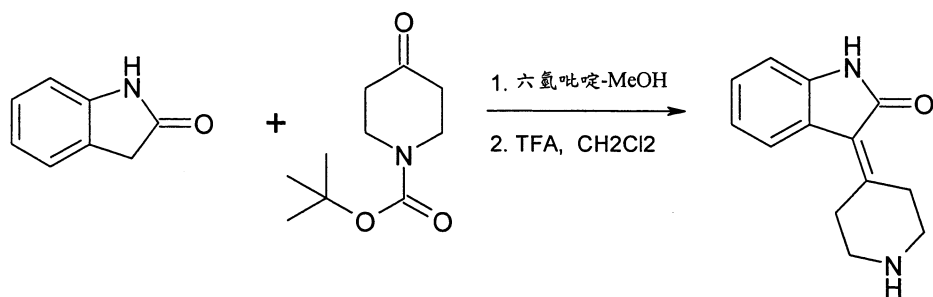


依循類似實施例1之方法，自1-(4-六氫吡啶基)-1H-1,2,3-苯并三唑鹽酸鹽(238.7毫克，1毫莫耳))、1N-乙氧基羰基-3-吡咯啉酮(157毫克，1毫莫耳)製備標題化合物。得到3-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 1.73 - 2.00 (m, 1 H), 2.13 - 2.32 (m, 3 H), 2.34 - 2.65 (m, 4 H), 2.96 - 3.43 (m, 5 H), 3.60 (t, *J* = 10.94 Hz, 1 H), 3.69 - 3.84 (m, 1 H), 4.11 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.88 - 5.02 (m, 1 H), 7.34 - 7.47 (m, 1 H), 7.54 (t, *J* = 7.71 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H)。

實施例12. 3-[4-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-亞吲哚-3-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



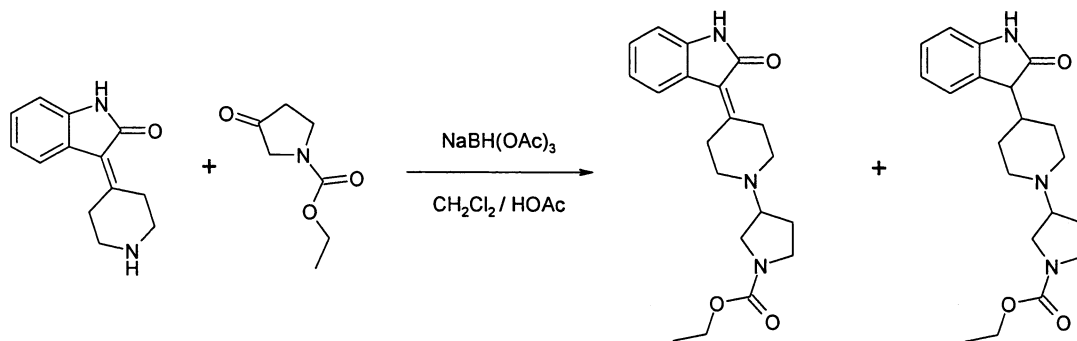
步驟A. 3-亞六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮之製備



羥吲哚 (5 克, 37.6 毫莫耳) 及 1-Boc-4-六氫吡啶酮 (7.49 克, 37.6 毫莫耳) 於 MeOH (100 毫升) 及 哌啶 (3.72 毫升, 37.6 毫莫耳) 中回流加熱 3 小時, 使之冷卻至室溫且收集黃色沉澱物。濾液於真空中濃縮至乾, 殘留物以 MeOH (10 毫升) 處理且過濾收集固體。結合黃色固體並乾燥 (10 克, 85.3%)。

前述固體中間物 (2 克) 溶解於 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中, 添加三氟乙酸 (6 毫升), 反應攪拌 2 小時。 CH_2Cl_2 於真空中濃縮至乾。得到無色油且在未純化下使用。

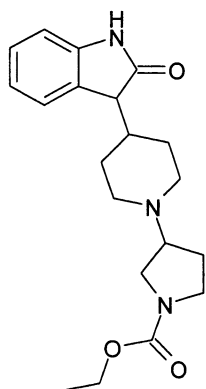
步驟 B. 3-[4-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-亞吲哚-3-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



依循類似實施例 1 之方法, 自 3-亞六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮 (136 毫克, 0.637 毫莫耳) 及 1N-乙氧基羰基-3-吡咯啉酮 (100 毫克, 0.637 毫莫耳) 製備標題化合物。得到 3-[4-(5-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫

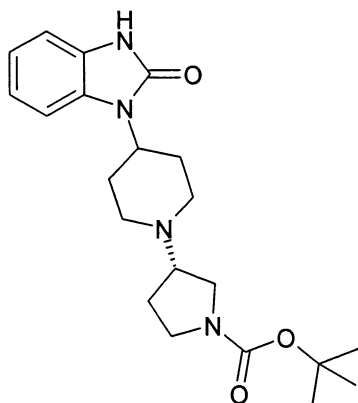
吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.08-1.37 (m, 3 H), 1.65-1.96 (m, 1 H), 2.10-2.28 (m, 1 H), 2.46-3.85 (m, 16 H), 3.99-4.24 (m, 2 H), 6.84 (d, $J = 7.23$ Hz, 1 H), 6.90-7.07 (m, 1 H), 7.10-7.35 (m, 1 H), 7.61 (d, $-J = 7.81$ Hz, 1 H)。

實施例 13. 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

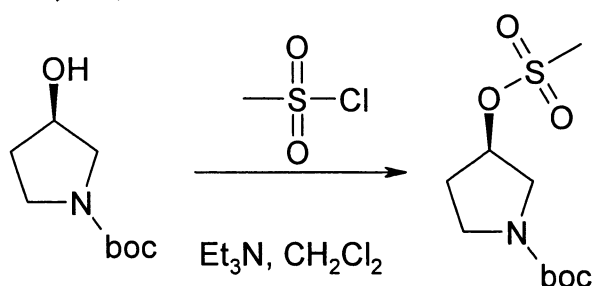


標題化合物係以副產物形式自實施例 12 步驟 B 製備。得到 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基)六氫吡啶-1-基]-吡咯啉-1-甲酸乙酯之白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.16-1.27 (m, 3 H), 1.70-2.16 (m, 5 H), 2.31-2.52 (m, 2 H), 2.95-3.17 (m, 2 H), 3.33-3.46 (m, 1 H), 3.48-3.68 (m, 4 H), 3.75-3.94 (m, 2 H), 4.11 (q, $J = 7.16$ Hz, 2 H), 5.47 (s, 1 H), 6.88 (d, $J = 7.62$ Hz, 1 H), 6.99-7.05 (m, 1 H), 7.22 (t, $J = 7.81$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 7.23$ Hz, 1 H)。

實施例 14. (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

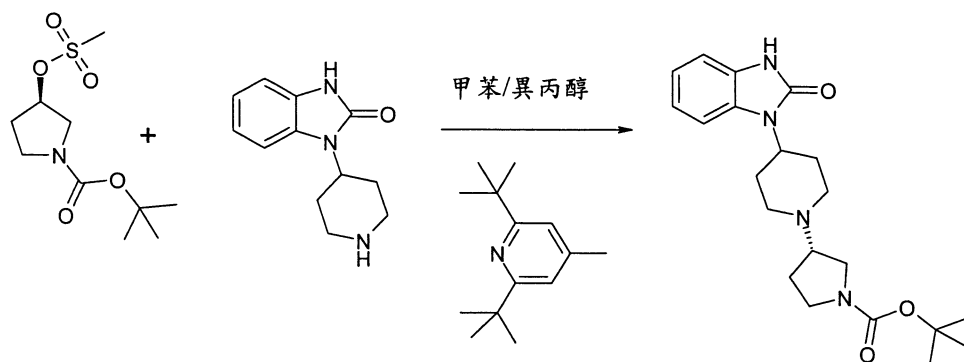


步驟 A. (3R)-3-[(甲基磺醯基)氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之製備



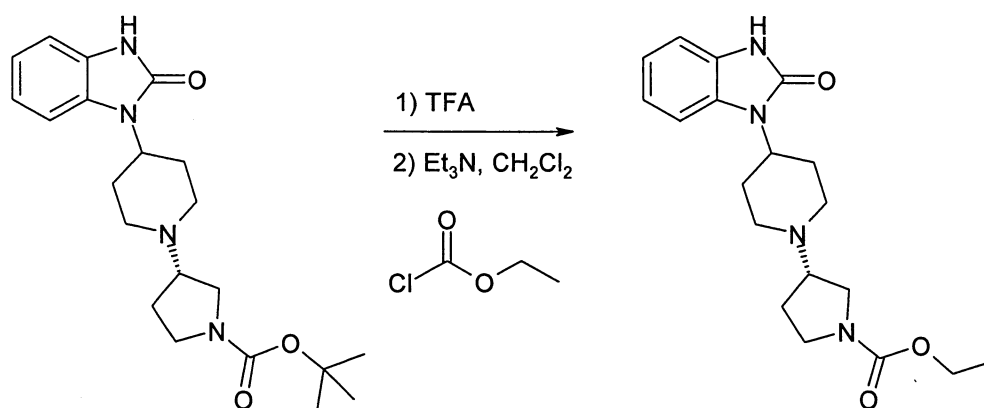
(R)-N-Boc-3-吡咯啉醇(5克，26.7毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (10毫升)中於 0°C 添加 Et_3N (4.12克，40.7毫莫耳)，接著緩緩添加在1毫升 CH_2Cl_2 中之甲基磺醯氯(3.81克，33.25毫莫耳)。反應混合物溫至RT且攪拌隔夜。粗製物以飽和 NaHCO_3 溶液(1X)洗滌，以 CH_2Cl_2 (3X)萃取且以 MgSO_4 乾燥。過濾並蒸發後，殘留物於矽膠上以30% EtOAc /己烷層析純化，產生甲磺酸酯(3R)-3-[(甲基磺醯基)氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(4.26克，60.2%)。

步驟 B. (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之製備



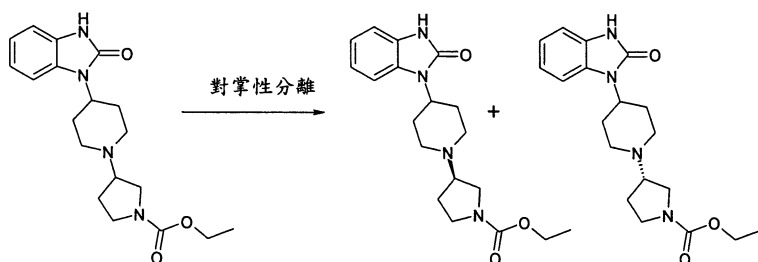
(3R)-3-[(甲磺酰基)氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (462.5 毫克, 1.74 毫莫耳)、4-(2-酮基-1-苯并咪唑啉基)哌啉 (250 毫克, 1.15 毫莫耳)、4-甲基-2,6-二-第三丁基吡啉 (663 毫克, 3.23 毫莫耳) 於 5 毫升甲苯及 1 毫升異丙醇中之混合物於 100°C 加熱隔夜。反應混合物分溶於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 之間。水相進一步以 CH_2Cl_2 萃取 (X2)。結合之萃取液以 MgSO_4 乾燥, 過濾並蒸發。殘留物以高 pH-HPLC 純化, 產生標題化合物 (124 毫克, 28%)。得到 (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4): δ ppm 1.42-1.93 (m, 11 H), 2.14-2.37 (m, 4 H), 2.44-2.61 (m, 2 H), 2.83-3.28 (m, 5 H), 3.47-3.58 (m, 1 H), 3.67 (t, $J = 10.74$ Hz, 1 H), 4.23-4.40 (m, 1 H), 6.99-7.13 (m, 3 H), 7.31-7.40 (m, 1 H)。

實施例 15. (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



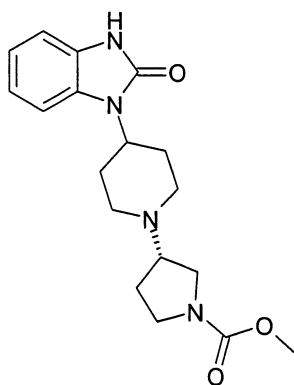
(3*S*)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(84毫克, 0.218毫莫耳)及三氟乙酸(1毫升)於2毫升CH₂Cl₂中之混合物於室溫攪拌2小時。將反應混合物蒸發至乾且粗製物在未純化下使用。此胺於CH₂Cl₂中在-5℃添加Et₃N (1毫升)接著為氯甲酸乙酯(21.7毫克, 0.2毫莫耳)。反應混合物於-5℃攪拌10分鐘, 之後添加水以中止反應。反應混合物分溶於CH₂Cl₂/H₂O之間。水相進一步以CH₂Cl₂萃取(X2)。結合之萃取液以MgSO₄乾燥, 過濾並蒸發。殘留物以高pH HPLC純化, 產生標題化合物。得到(3*S*)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之白色固體。滯留時間= 5.319分鐘, K': 0.28 (Chiralpak OD管柱, 4.6 x 250毫米管柱 40%乙醇/60%己烷, 單峰)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.25 (t, *J* = 6.93 Hz, 3 H), 1.70-1.93 (m, 3 H), 2.14-2.35 (m, 3 H), 2.44-2.60 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 2 H), 3.26-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, *J* = 7.16 Hz, 2 H), 4.24-4.38 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 3 H), 7.31-7.39 (m, 1 H)。

實施例 16. (3R)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



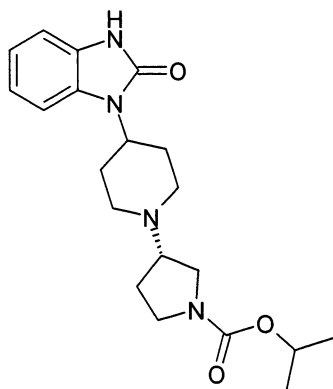
來自實施例 2 之固體藉對掌性 HPLC 使用 OD 管柱離析 (梯度於含有 0.1% 二乙基胺之己烷中 10% EtOH)，產生兩鏡像異構物之白色固體。標題化合物之立體化學係藉由比較其與實施例 15 之化合物之滯留時間而決定。第一溶離份為標題化合物及第二溶離份係如同實施例 15。HPLC 滯留時間 = 5.021 分鐘， K' : 0.21 (Chiralpak OD 管柱，4.6 x 250 毫米管柱 40% 乙醇 & 甲醇 / 60% 己烷，單峰)。 ^1H NMR (400 MHz，甲醇- D_4): δ ppm 1.25 (t, $J = 6.93$ Hz, 3 H), 1.70-1.93 (m, 3 H), 2.14-2.35 (m, 3-H), -2.44-2.60 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 2 H), 3.26-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.16$ Hz, 2 H), 4.24-4.38 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 3 H), 7.31-7.39 (m, 1 H)。

實施例 17. (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸甲酯



依循實施例15所述方法，自(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及氯胺基甲酸甲酯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.64-1.93 (m, 3 H), 2.11-2.35 (m, 3 H), 2.42-2.61 (m, 2 H), 2.85-3.08 (m, 2 H), 3.11-3.23 (m, 2 H), 3.24-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.61 (m, 1 H), 3.63-3.77 (m, 4 H), 4.17-4.40 (m, 1 H), 6.91-7.12 (m, 3 H), 7.20-7.42 (m, 1 H)。MS (M+1): 345.2。

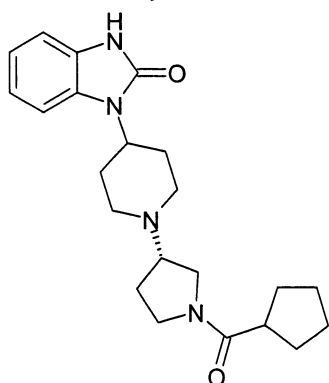
實施例18. (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸異丙酯



依循實施例15所述方法，自(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及氯胺基甲酸異丙酯製備標題化合物(66%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.19-1.29 (m, 6 H),

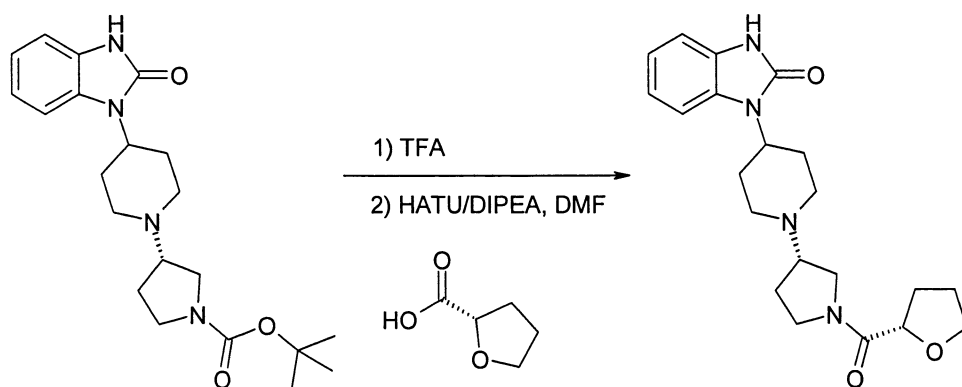
2.09 (s, 3 H), 2.40-2.56 (m, 1 H), 2.78-3.00 (m, 2 H), 3.16-3.46 (m, 5 H), 3.51-3.83 (m, 4 H), 3.87-4.05 (m, 2 H), 4.45-4.67 (m, 1 H), 6.95-7.16 (m, 3 H), 7.27-7.41 (m, 1 H)。MS (M+1) : 373.3。

實施例 19. 1-{1-[(3*S*)-1-(環戊基羰基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基}-1,3-二氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮



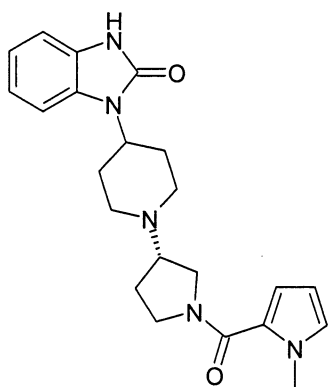
依循實施例 15 所述方法，自 (3*S*)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及環戊烷羰基氯製備標題化合物 (45% 產率%)。1*H* NMR (400 MHz, 甲醇-*D*₄) : δ ppm 1.46-1.88 (m, 11- H), 2.13-2.32 (m, 3 H), 2.38-2.52 (m, 2 H), 2.80-2.91 (m, 1 H), 2.92-3.05 (m, 1 H), 3.09-3.32 (m, 4 H), 3.42-3.92 (m, 2 H), 4.13-4.32 (m, 1 H), 6.92-7.00 (m, 3 H), 7.24-7.31 (m, 1 H)。MS (M+1) : 383.3。

實施例 20. 1-(1-{(3*S*)-1-[(2*S*)-四氫呋喃-2-基羰基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮



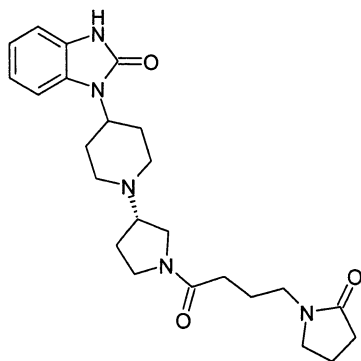
(3*S*)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(56.3毫克, 0.146毫莫耳)及三氟乙酸(1毫升)於2毫升CH₂Cl₂中之混合物於室溫攪拌2小時。將反應混合物蒸發至乾且粗製物在未純化下使用。此胺及(2*S*)-四氫呋喃-2-甲酸(17毫克, 0.146毫莫耳)於DMF中於室溫添加DIPEA (0.5毫升), 接著為HATU (56毫克, 0.146毫莫耳)。混合物於室溫攪拌2小時。反應隨之於真空中濃縮且殘留物以鹽水稀釋。水相以CH₂Cl₂ (3X)萃取。結合之有機相以MgSO₄乾燥, 過濾並於真空中濃縮。殘留物以高pH HPLC純化, 產生標題化合物。得到1-(1-{(3*S*)-1-[(2*S*)-四氫呋喃-2-基羰基]吡咯啶-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮之白色固體(12.7毫克, 23%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*D*₄): δ ppm 1.35 (t, *J* = 5.86 Hz, 1 H), 1.81-2.70 (m, 7 H), 2.80-3.08 (m, 2 H), 3.13-4.12 (m, 11 H), 4.20-4.42 (m, 1 H), 4.54-4.73 (m, 2 H), 7.01-7.15 (m, 3 H), 7.44 (dd, *J* = 24.41, 5.27 Hz, 1 H)。MS (*M*+1): 385.2。

實施例21. 1-(1-{(3*S*)-1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]吡咯啶-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮



依循實施例 20 所述方法，自 (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸製備標題化合物 (95% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.97-2.16 (m, 2 H), 2.20-2.37 (m, 1 H), 2.47-2.64 (m, 1 H), 2.79-3.00 (m, 2 H), 3.17-3.46 (m, 2 H), 3.64-4.06 (m, 9 H), 4.09-4.32 (m, 1 H), 4.52-4.68 (m, 1 H), 6.03-6.15 (m, 1 H), 6.64 (d, J = 2.73 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.97-7.20 (m, 3 H), 7.35 (d, J = 6.64 Hz, 1 H)。MS ($M+1$): 394.2。

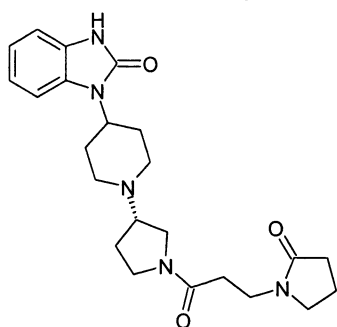
實施例 22. 1-(1-{(3S)-1-[4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丁醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮



依循實施例 20 所述方法，自 (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丁酸製備標題化合物 (49%

產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇 D₄): δ ppm 1.68-1.96 (m, 5 H), 1.95-2.08 (m, 2 H), 2.13-2.40 (m, 7 H), 2.43-2.60 (m, 2 H), 2.83-3.38 (m, 7 H), 3.41-3.54 (m, 3 H), 3.63-3.74 (m, 1 H), 3.77-3.87 (m, 1 H), 4.20-4.38 (m, 1 H), 6.96-7.13 (m, 3 H), 7.28-7.42 (m, 1 H)。MS (M+1): 440.2。

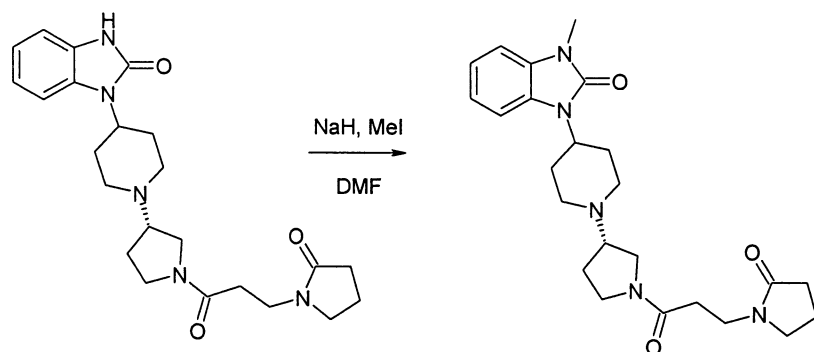
實施例 23. 1-(1-{(3*S*)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙鹽基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮



依循實施例 20 所述方法，自 (3*S*)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸製備 1-(1-{(3*S*)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙鹽基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮 (88% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.69-1.94 (m, 2 H), 1.97-2.07 (m, 2 H), 2.10-2.30 (m, 3 H), 2.38 (t, *J* = 8.20 Hz, 2 H), 2.43-3.08 (m, 7 H), 3.10-3.70 (m, 8 H), 3.70-3.83 (m, 1 H), 3.89 (dd, *J* = 11.52, 7.23 Hz, 1 H), 4.28-4.45 (m, 1 H), 6.99-7.08 (m, 2 H), 7.10-7.16 (m, 1 H), 7.23-7.29 (m, 1 H)。MS (M+1): 426.2。

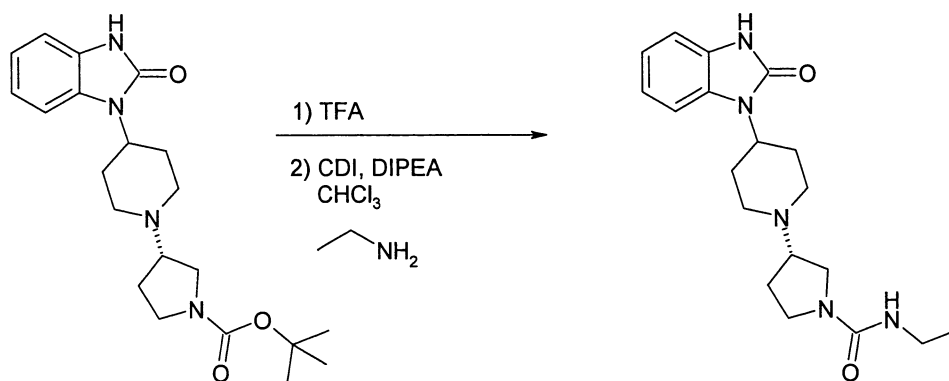
實施例 24. 1-甲基-3-(1-{(3*S*)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙鹽基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-苯并咪

唑-2-酮



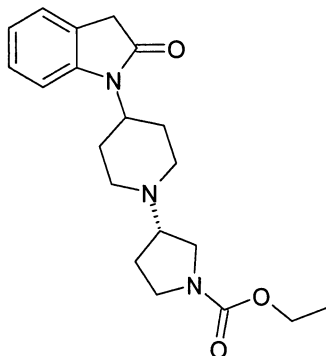
1-(1-((3S)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基]吡咯啉-3-基)六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(63.5毫克, 0.149毫莫耳)於DMF (3毫升)中於0℃添加NaH (18毫克, 0.745毫莫耳), 反應混合物於0℃攪拌0.5小時。甲基碘(21毫克, 0.149毫莫耳)於0℃添加於此混合物, 反應混合物溫至室溫並攪拌2小時。將反應混合物蒸發至乾, 粗製物以飽和NaHCO₃溶液(1X)洗滌, 以CH₂Cl₂ (3X)萃取且以MgSO₄乾燥。過濾並蒸發後, 殘留物以高pH HPLC純化, 產生1-甲基-3-(1-((3S)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基]吡咯啉-3-基)六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(47毫克, 71.7%)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.68-2.10 (m, 5 H), 2.14-2.38 (m, 5 H), 2.43-2.69 (m, 4 H), 2.83-3.11 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 1 H), 3.24-3.35 (m, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.44-3.61 (m, 3 H), 3.62-3.98 (m, 2 H), 4.21-4.44 (m, 1 H), 7.01-7.17 (m, 3 H), 7.36 (d, *J* = 7.42 Hz, 1 H)。MS (M+1): 440.2。

實施例25. (3S)-N-乙基-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲醯胺

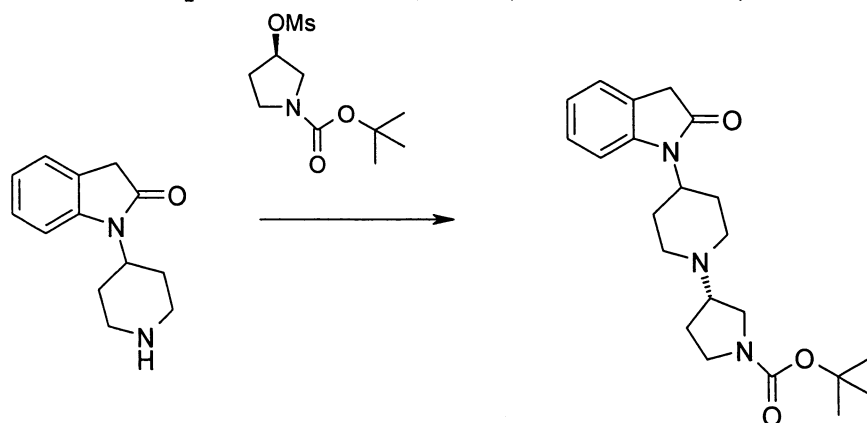


(3*S*)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(86毫克, 0.223毫莫耳)及三氟乙酸(1毫升)於2毫升CH₂Cl₂中之混合物於室溫攪拌2小時。將反應混合物蒸發至乾且粗製物在未純化下使用。CDI (18毫克, 0.111毫莫耳)、乙基胺(0.111毫莫耳)及DIPEA (1毫升)於CHCl₃中之混合物於室溫攪拌15分鐘。於此反應混合物中添加先前製備之胺且於室溫攪拌12小時。反應以鹽水稀釋且水相以CH₂Cl₂ (3X)萃取。結合之有機相以MgSO₄乾燥, 過濾並於真空中濃縮。殘留物以高pH HPLC純化, 產生標題化合物。得到(3*S*)-*N*-乙基-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲醯胺之白色固體(20.6毫克, 26%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.12-1.19 (m, 3 H), 1.73-2.00 (m, 5 H), 2.12-2.34 (m, 3 H), 2.40-2.58 (m, 2 H), 2.84-2.97 (m, 1 H), 3.02 (d, *J* = 12.11 Hz, 1 H), 3.16 (t, *J* = 8.79 Hz, 2 H), 3.23-3.39 (m, 3 H), 3.56 (t, *J* = 8.98 Hz, 1 H), 3.71 (t, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 4.16 (t, *J* = 5.47 Hz, 1 H), 4.28-4.50 (m, 1 H), 6.95-7.16 (m, 3 H), 7.23-7.40 (m, 1 H)。MS (*M*+1): 358.3。

實施例 26. (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

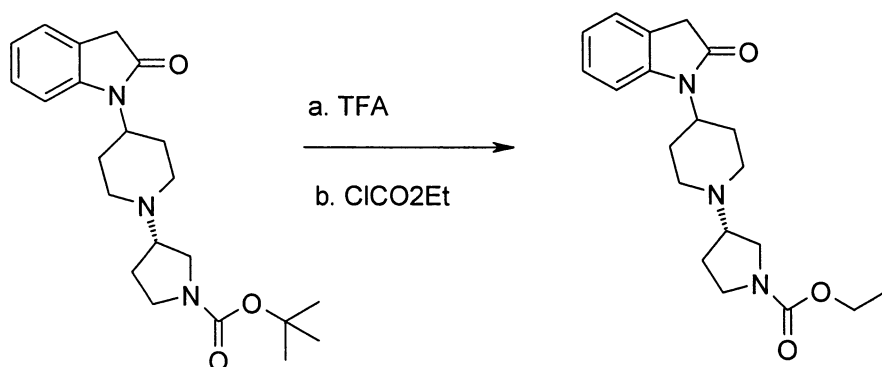


步驟 A. (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之製備



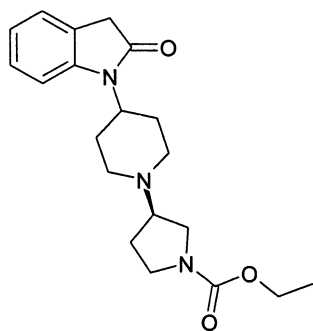
依循實施例 14 步驟 B 所述方法，自 1-六氫吡啶-4-基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮、(3R)-3-[(甲基磺醯基)氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯製備 (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (24% 產率)。

步驟 B.：(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



依循類似實施例15所述方法，標題化合物係自(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及氯甲酸乙酯(57%產率)製備。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.26 (t, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 2.04 (d, $J = 17.58$ Hz, 2 H), 2.11-2.30 (m, 1 H), 2.41-2.57 (m, 1 H), 2.78-2.97 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 3 H), 3.37-3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.63-3.82 (m, 3 H), 3.84-4.04 (m, 2 H), 4.14 (q, $J = 7.10$ Hz, 2 H), 4.44 (t, $J = 12.01$ Hz, 1 H), 7.05 (t, $J = 7.52$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 7.81$ Hz, 1 H), 7.27 (t, $J = 8.30$ Hz, 2 H)。MS (M+1): 358.1。

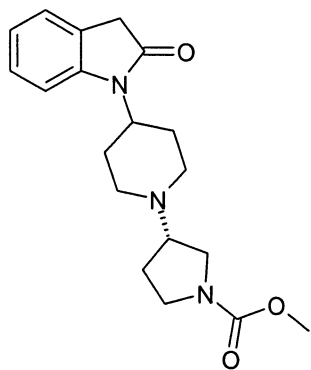
實施例27. (3R)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



依循實施例16所述方法，標題化合物係自實施例1之外消旋混合物的對掌性分離製得。對掌性AD管柱之第一分離份(20%異丙醇/己烷)係收集為標題化合物；¹H NMR

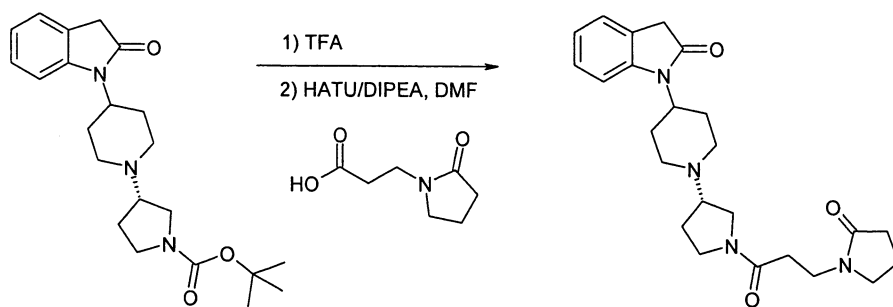
(400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.26 (t, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 2.04 (d, $J = 17.58$ Hz, 2 H), 2.11-2.30 (m, 1 H), 2.41-2.57 (m, 1 H), 2.78-2.97 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 3 H), 3.37-3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.63-3.82 (m, 3 H), 3.84-4.04 (m, 2 H), 4.14 (q, $J = 7.10$ Hz, 2 H), 4.44 (t, $J = 12.01$ Hz, 1 H), 7.05 (t, $J = 7.52$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 7.81$ Hz, 1 H), 7.27 (t, $J = 8.30$ Hz, 2 H). MS (M+1): 358.1.

實施例 28. (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸甲酯



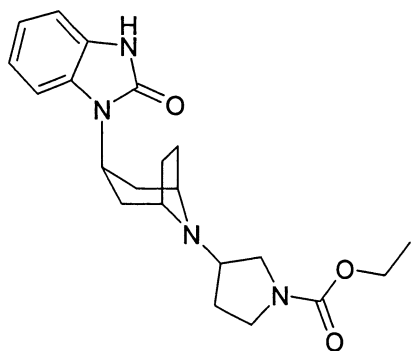
依循實施例 26 所述之方法，自 (3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及氯甲酸甲酯製備標題化合物 (66% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 2.01 (d, $J = 12.89$ Hz, 2 H), 2.21-2.36 (m, 1 H), 2.41-2.58 (m, 1 H), 2.83-3.05 (m, 2 H), 3.22-3.57 (m, 4 H), 3.59-3.82 (m, 7 H), 3.94 (s, 2 H), 4.52 (t, $J = 12.30$ Hz, 1 H), 7.02 (t, $J = 7.42$ Hz, 1 H), 7.20-7.40 (m, 3 H). MS (M+1): 344.3.

實施例 29. 1-(1-[(3S)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基]吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮

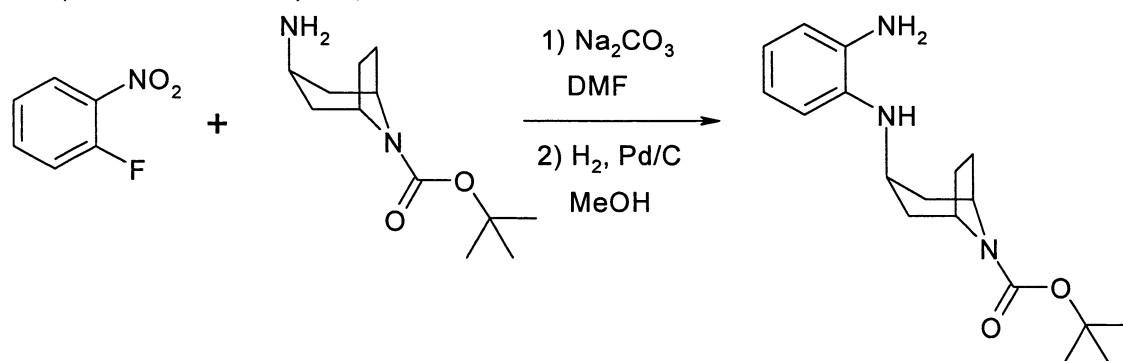


(3*S*)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吲哚-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(80毫克, 0.208毫莫耳)及三氟乙酸(1毫升)於2毫升CH₂Cl₂中之標題化合物於室溫攪拌2小時。將反應混合物蒸發至乾且粗製物在未純化下使用。此胺中及3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸(33毫克, 0.208毫莫耳)於DMF中於室溫添加DIPEA (1毫升), 接著為HATU (80毫克, 0.208毫莫耳)。混合物於室溫攪拌2小時。反應隨之於真空中濃縮且殘留物以鹽水稀釋。水相以CH₂Cl₂ (3X)萃取, 結合之有機相以MgSO₄乾燥, 過濾並於真空中濃縮。殘留物以高pH HPLC純化, 產生標題化合物。得到1-(1-{(3*S*)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-吲哚-2-酮之白色固體(42.8毫克, 49%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*D*₄): δ ppm 1.92-2.10 (m, 4 H), 2.16-2.75 (m, 6 H), 2.84-3.07 (m, 2 H), 3.23-3.46 (m, 4 H), 3.47-4.24 (m, 10 H), 4.44-4.66 (m, 1 H), 7.02 (t, *J* = 7.42 Hz, 1 H), 7.20-7.47 (m, 3 H)。MS (*M*+1): 425.2。

實施例30. 3-[3-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



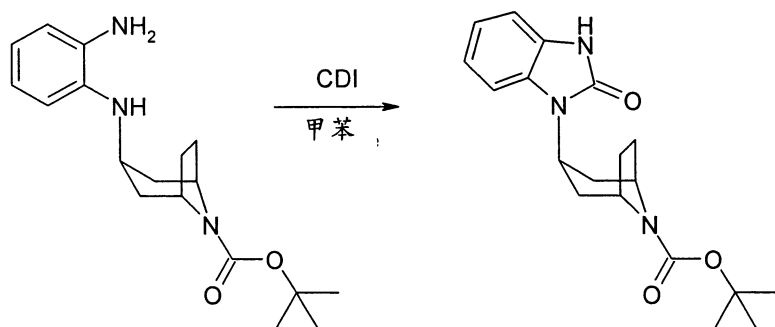
步驟 A. 3-[(2-氨基苯基)氨基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之製備



3-氨基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(480毫克，2.124毫莫耳)、2-氟硝基苯(300毫克，2.124毫莫耳)及 Na_2CO_3 (674毫克，6.36毫莫耳)於DMF (20毫升)中於 100°C 加熱2小時。蒸發DMF且粗製物以鹽水洗滌，以 CH_2Cl_2 (3X)萃取並以 MgSO_4 乾燥。過濾後，蒸發移除溶劑，得到殘留物之橘色油且在未純化下使用。

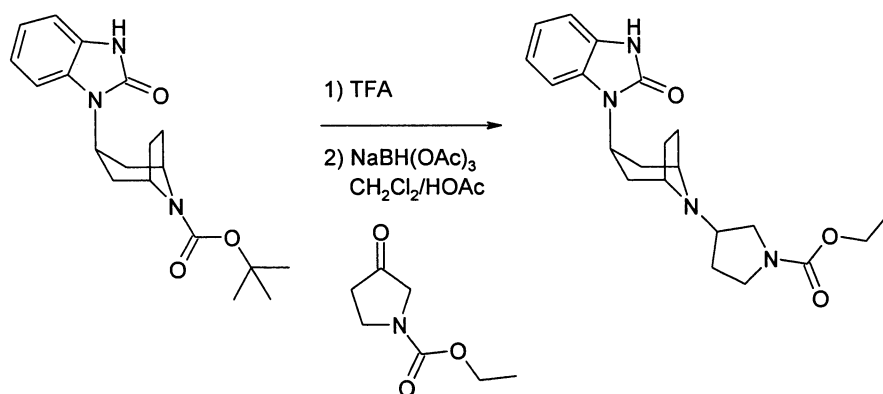
先前製備之橘色油於甲醇中之溶液於炭上鈀(50毫克)存在下在氫氛圍下攪拌8小時。反應混合物經寅氏鹽(celite)過濾並濃縮，產生3-[(2-氨基苯基)氨基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。

步驟 B. 3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之製備



3-[(2-氨基苯基)氨基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(337毫克, 1.062毫莫耳)及CDI (517毫克, 3.186毫莫耳)於甲苯中之混合物回流加熱24小時。蒸發甲苯, 殘留物以鹽水洗滌, 以 CH_2Cl_2 (3X)萃取並以 MgSO_4 乾燥。過濾並蒸發後, 殘留物以高pH HPLC純化, 產生標題化合物。得到3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之淡粉色固體(176.6毫克, 48.5%產率)。

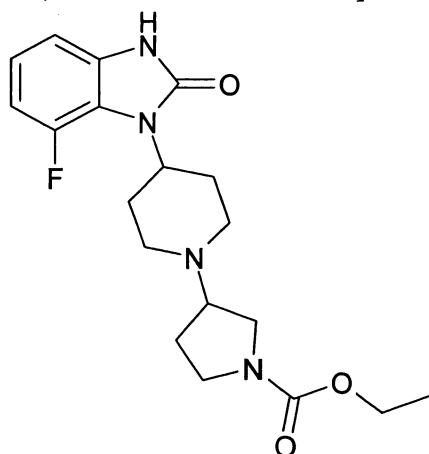
步驟C. 3-[3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(176.6毫克, 0.515毫莫耳)及三氟乙酸(1毫升)於 CH_2Cl_2 (5毫升)中於室溫攪拌2小時。將反應混合物蒸發至乾且粗製物在未純化下使用。此胺、3-

側氧基吡咯啉-1-甲酸乙酯(81毫克, 0.515毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(327毫克, 1.545毫莫耳)於CH₂Cl₂ (5毫升)及乙酸(0.5毫升)中於室溫攪拌隔夜。反應混合物以1 M NaOH洗滌, 收集有機相且水相以CH₂Cl₂ (2x)萃取。結合之有機相以MgSO₄乾燥, 過濾並於真空中濃縮。粗製產物以高pH HPLC純化, 產生標題化合物。得到3-[3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之白色固體(140.3毫克, 71%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.16-1.31 (m, 3 H), 1.64-1.85 (m, 3 H), 1.93 (t, *J* = 12.21 Hz, 2 H), 2.00-2.22 (m, 3 H), 2.24-2.40 (m, 2 H), 2.84-2.99 (m, 1 H), 3.11 (q, *J* = 8.92 Hz, 1 H), 3.21-3.43 (m, 3 H), 3.47-3.69 (m, 3 H), 4.09 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.59-4.78 (m, 1 H), 6.91-7.19 (m, 4 H)。MS (*M*+1): 385.3。

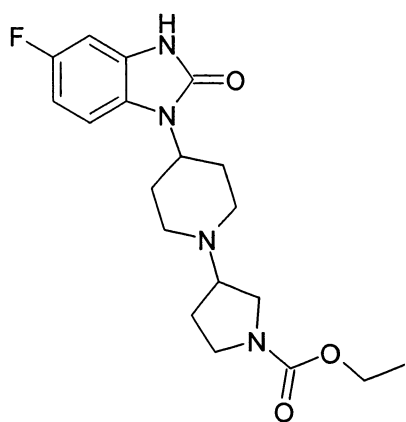
實施例31. 3-[4-(7-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



依循實施例30所述方法, 自4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯、2,3-二氟硝基苯及3-側氧基吡咯啉-1-甲酸乙酯製備標

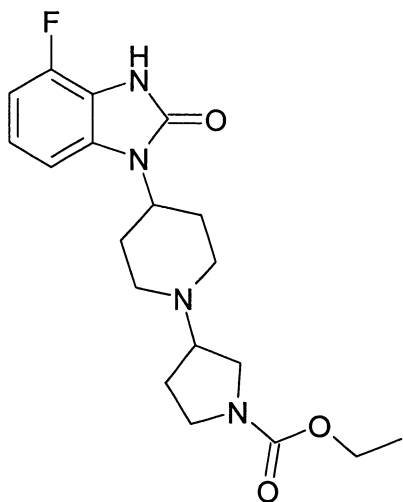
題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4): δ ppm 1.14-1.31 (m, 3 H), 1.81-2.06 (m, 3 H), 2.47-2.69 (m, 2 H), 3.18-3.48 (m, 8 H), 3.54-3.69 (m, 1 H), 3.73-3.88 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.46-4.67 (m, 1 H), 6.82-6.92 (m, 2 H), 6.98-7.09 (m, 1-H)。MS ($M+1$): 377.3。

實施例 32. 3-[4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



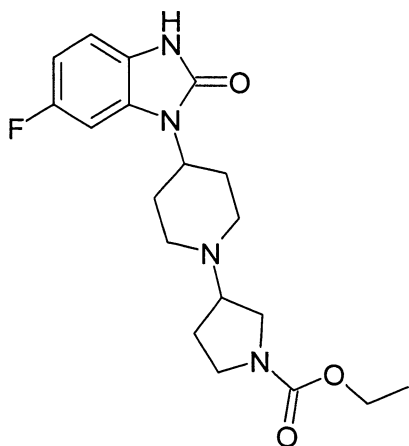
依循實施例 30 所述方法，自 4-氨基哌啶-1-甲酸第三丁酯、-2,5-二氟硝基苯及 3-側氧基吡咯啉-1-甲酸乙酯製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4): δ ppm 1.25 (t, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 2.03-2.30 (m, 3 H), 2.40-2.56 (m, 1 H), 2.70-2.90 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 2 H), 3.38-3.60 (m, 2 H), 3.62-3.82 (m, 3 H), 3.87-4.03 (m, 2 H), 4.13 (q, $J = 7.10$ Hz, 2 H), 4.42-4.62 (m, 1 H), 6.77-6.88 (m, 2 H), 7.19 (dd, $J = 8.69, 4.20$ Hz, 1 H)。MS ($M+1$): 377.3。

實施例 33. 3-[4-(4-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



依循實施例30所述方法，自4-氨基哌啶-1-甲酸第三丁酯、2,6-二氟硝基苯及3-側氧基吡咯啶-1-甲酸乙酯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.25 (t, J = 7.13 Hz, 3 H), 2.10 (d, J = 16.21 Hz, 2 H), 2.38-2.59 (m, 1 H), 2.72-2.94 (m, 2 H), 3.18-3.36 (m, 3 H), -3.38-3.82 (m, 5 H), 3.87-4.02 (m, 2 H), 4.13 (q, J = 6.97 Hz, 2 H), 4.46-4.65 (m, 1 H), 6.82-6.92 (m, 1 H), 6.97-7.16 (m, 2 H)。MS (M+1): 377.3。

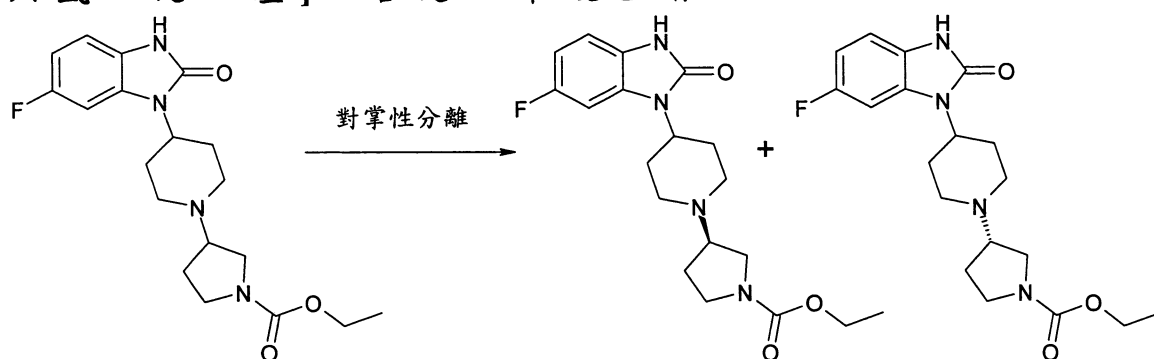
實施例34. 3-[4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啶-1-甲酸乙酯



依循實施例30所述方法，自4-氨基哌啶-1-甲酸第三丁

酯、2,4-二氟硝基苯及3-側氧基吡咯啶-1-甲酸乙酯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.24 (t, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 1.74-2.03 (m, 3 H), 2.29 (t, $J = 12.89$ Hz, 1 H), 2.40-2.69 (m, 4 H), 3.09-3.44 (m, 5 H), 3.53-3.66 (m, 1 H), 3.71-3.87 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.16$ Hz, 2 H), 4.26-4.43 (m, 1 H), 6.69-6.85 (m, 1 H), 6.99 (dd, $J = 8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 9.37$, 2.34 Hz, 1 H)。MS (M+1): 377.3。

實施例35及實施例36. (3S)-3-[4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啶-1-甲酸乙酯及(3R)-3-[4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啶-1-甲酸乙酯

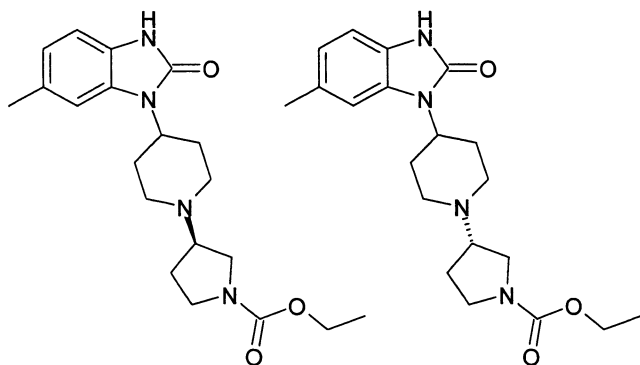


來自實施例34之固體藉對掌性HPLC分離(10%異丙醇之己烷溶液, 對掌性OD管柱), 產生兩鏡像異構物之白色固體。異構物1 (實施例36)。HPLC滯留時間 = 14.19分鐘(15%異丙醇之己烷溶液, chiralpack OD管柱, 4.6x250毫米管柱)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.25 (t, $J = 6.93$ Hz, 3 H), 1.70 1.93 (m, 3 H), 2.14-2.35 (m, 3 H), 2.44-2.60 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 2 H),

3.26-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = -7.16$ Hz, 2 H), 4.24-4.38 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 3 H), 7.31-7.39 (m, 1 H)。

異構物 2 (實施例 35)：HPLC 滯留時間 = 16.50 分鐘 (15% 異丙醇之己烷溶液，chiralpack OD 管柱，4.6x250 毫米管柱)。¹H NMR (400 MHz，甲醇-D₄)： δ ppm 1.25 (t, $J = 6.93$ Hz, 3 H), 1.70-1.93 (m, 3 H), 2.14-2.35 (m, 3 H), 2.44-2.60 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 2 H), 3.26-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.16$ Hz, 2 H), 4.24-4.38 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 3 H), 7.31-7.39 (m, 1 H)。

實施例 37 及 實施例 38. (3S)-3-[4-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯及 (3R)-3-[4-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

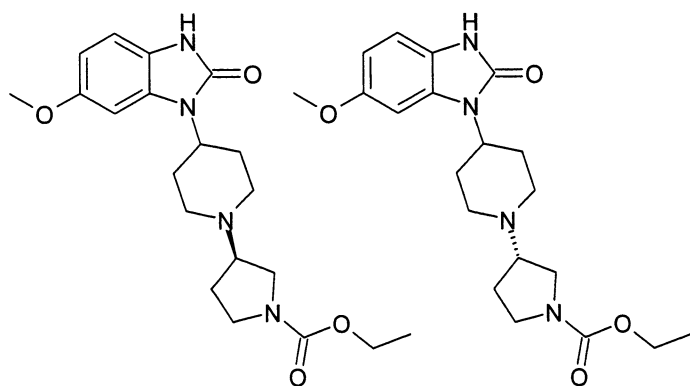


依循實施例 30 及 35 所述方法，自 4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯、4-甲基-2-氟硝基苯及 3-側氧基吡咯啉-1-甲酸乙酯製備標題化合物。異構物 1 (實施例 38)。¹H NMR (400 MHz，甲醇-D₄)： δ ppm 1.23 (t, $J = 7.03$ Hz, 3 H), 1.63-

1.87 (m, 3 H), 2.08-2.27 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40-2.56 (m, 2 H), 2.79-3.02 (m, 2 H), 3.13 (t, $J = 9.57$ Hz, 2 H), 3.21-3.36 (m, 1 H), 3.55 (t, $J = 9.18$ Hz, 1 H), 3.62-3.74 (m, 1 H), 4.09 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.20-4.34 (m, 1 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 6.88-6.95 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H)。MS (M+1): 373.3。

異構物2 (實施例37)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4): δ ppm 1.23 (t, $J = 7.03$ Hz, 3 H), 1.63-1.87 (m, 3 H), 2.08-2.27 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40-2.56 (m, 2 H), 2.79-3.02 (m, 2 H), 3.13 (t, $J = 9.57$ Hz, 2 H), 3.21-3.36 (m, 1 H), 3.55 (t, $J = 9.18$ Hz, 1 H), 3.62-3.74 (m, 1 H), 4.09 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.20-4.34 (m, 1 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 6.88-6.95 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H)。MS (M+1): 373.3。

實施例39及實施例40. (3S)-3-[4-(6-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯及(3R)-3-[4-(6-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



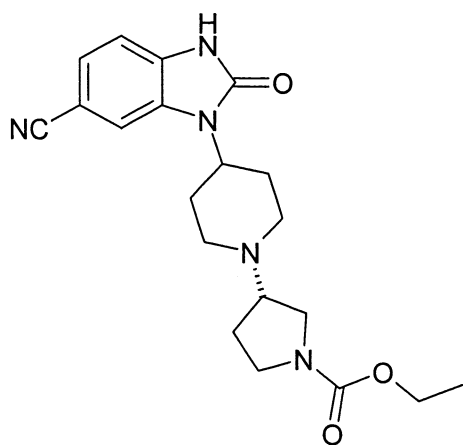
依循實施例30及35所述方法，自4-氨基哌啶-1-甲酸第三丁酯、4-甲氧基-2-氟硝基苯及3-側氧基吡咯啉-1-甲酸乙酯

製備標題化合物。

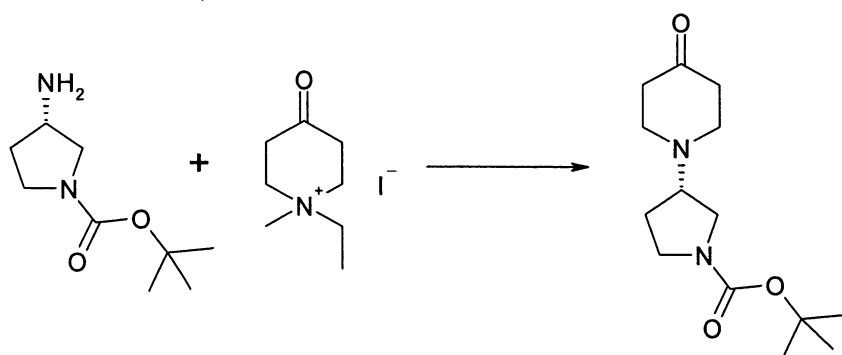
異構物 1 (實施例 39)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.23 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.65 - 1.87 (m, 3 H) 2.09 - 2.30 (m, 3 H) 2.38 - 2.59 (m, 2 H) 2.79 - 3.04 (m, 2 H) 3.13 (t, J=9.77 Hz, 2 H) 3.24 - 3.36 (m, 1 H) 3.56 (t, J=9.57 Hz, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.09 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.61 (dd, J=8.59, 1.95 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=1.95 Hz, 1 H)。MS (M+1): 389.2。

異構物 2 (實施例 40)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm 1.23 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.65 - 1.87 (m, 3 H) 2.09 - 2.30 (m, 3 H) 2.38 - 2.59 (m, 2 H) 2.79 - 3.04 (m, 2 H) 3.13 (t, J=9.77 Hz, 2 H) 3.24 - 3.36 (m, 1 H) 3.56 (t, J=9.57 Hz, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.09 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.61 (dd, J=8.59, 1.95 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=1.95 Hz, 1 H)。MS (M+1): 389.2。

實施例 41. (3S)-3-[4-(6-氟基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



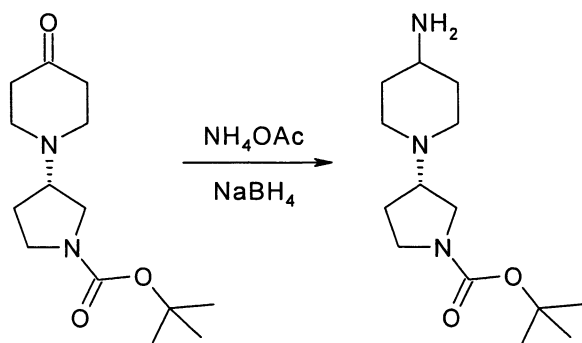
步驟 A. (3S)-3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之製備



在 (S)-1-boc-3-胺基吡咯啉 (1 克, 5.37 毫莫耳)、碳酸鉀 (742 毫克, 5.37 毫莫耳) 及乙醇 (920 毫升) 之攪拌且沸騰混合物以 15 分鐘逐滴添加 N-乙基-N-甲基-4-側氧基-六氫吡啶鎘 (2 克, 7.39 毫莫耳) 於水 (10 毫升) 中之溶液。反應混合物回流 20 分鐘, 之後倒入水 (50 毫升) 中且添加 3 N NaOH 溶液 (50 毫升)。混合物分溶於 EtOAc/H₂O 之間。水層進一步以 EtOAc 萃取 (X2)。結合之萃取液以 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發。殘留物以高 pH HPLC 純化, 產生標題化合物。得到 (3S)-3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之白色固體 (1.40 克, 98% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.49 (s, 9 H), 1.69 (m, 1 H), 1.75-1.92 (m, 1 H), 2.06-2.16 (m, 1 H), 2.36-2.53 (m, 3 H), 2.55-2.88 (m, 4 H),

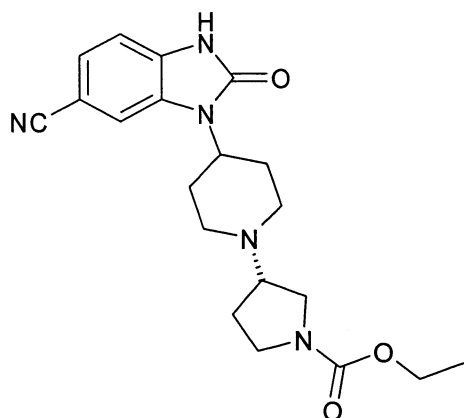
2.88-3.02 (m, 1 H), 3.15 (q, $J = 10.03$ Hz, 1 H), 3.23-3.39 (m, 1 H), 3.45-3.82 (m, 2 H)。

步驟B. (3S)-3-(4-胺基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之製備



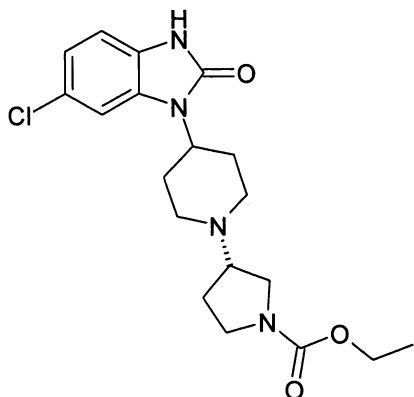
(3S)-3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (200毫克, 0.75毫莫耳)、乙酸銨(575毫克, 7.5毫莫耳)及硼氫化鈉(56.7毫克, 1.5毫莫耳)之混合物於室溫添加甲醇(10毫升)。反應混合物於室溫攪拌12小時, 於真空中濃縮且殘留物以鹽水稀釋。水相以 CH_2Cl_2 (3X)萃取。結合之有機相以 MgSO_4 乾燥, 過濾並於真空中濃縮。殘留物以高pH HPLC純化, 產生標題化合物。得到(3S)-3-(4-胺基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之無色油(51%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D): δ ppm 1.20-1.50 (m, 10 H), 1.52-1.95 (m, 4 H), 1.97-2.32-(m, 3 H), 2.59-2.98 (m, 3 H), 3.02-3.15 (m, 1 H), 3.18-3.33 (m, 1 H), 3.41-3.84 (m, 3 H)。

步驟C. (3S)-3-[4-(6-氟基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



依循實施例30步驟A-&-B及實施例15所述方法，自(3S)-3-(4-胺基六氫吡啶-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯、4-氰基-2-氟硝基苯及氯甲酸乙酯製備標題化合物(44%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.24 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.68-1.93 (m, 3 H), 2.12-2.38 (m, 3 H), 2.41-2.59 (m, 2 H), 2.87-3.09 (m, 2 H), 3.11-3.25 (m, 2 H), 3.26-3.42 (m, 1 H), 3.53-3.63 (m, 1 H), 3.66-3.78 (m, 1 H), 4.10 (q, J = 7.29 Hz, 2 H), 4.25-4.42 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.34-7.47 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H)。MS (M+1): 384.2。

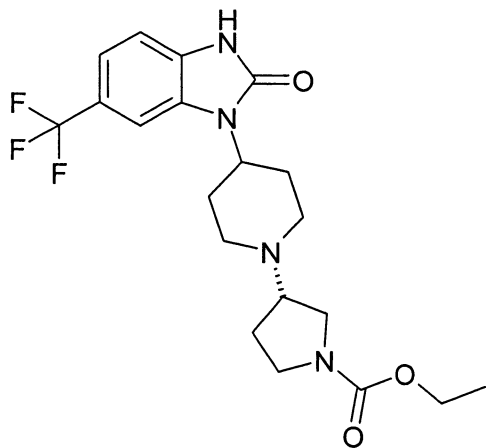
實施例42. (3S)-3-[4-(6-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啶-1-甲酸乙酯



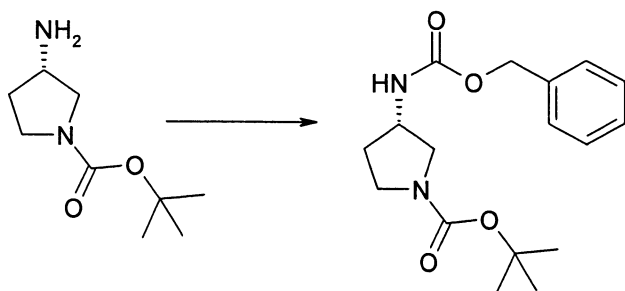
依循實施例41所述方法，自(3S)-3-(4-胺基六氫吡啶-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯、4-氯-2-氟硝基苯及氯甲酸乙

酯製備標題化合物(16%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.17 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.61-1.86 (m, 3 H), 2.08-2.30 (m, 3 H), 2.33-2.51 (m, 2 H), 2.82-3.32 (m, 5 H), 3.44-3.59 (m, 1 H), 3.60-3.73 (m, 1 H), 3.98-4.08 (m, 2 H), 4.15-4.31 (m, 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.40 (d, J = 1.95 Hz, 1 H)。MS (M+1): 393.2。

實施例 43. (3S)-3-[4-(6-三氟甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



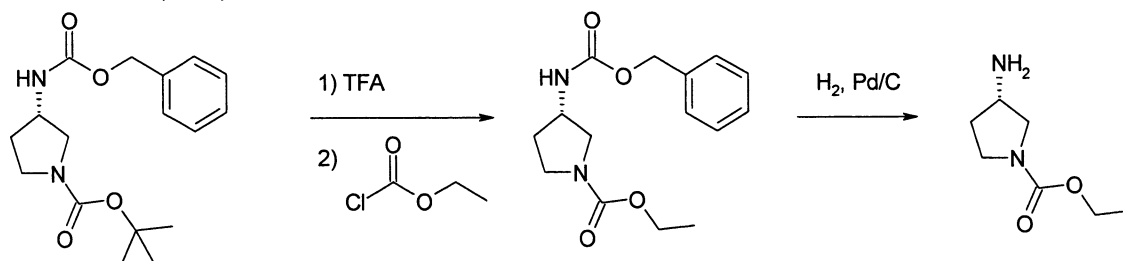
步驟 A. (3S)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之製備



3-胺基吡咯啉-1-甲酸(S)-第三丁酯(4.99克, 26.8毫莫耳)及三甲基胺(5.6毫升, 40.2毫莫耳)於DCM (20毫升)於0℃緩緩添加於DCM (10毫升)中之氯代甲酸苄酯化合物(7.28克, 26.80毫莫耳)。3小時反應之後, 將H₂O添加於混合

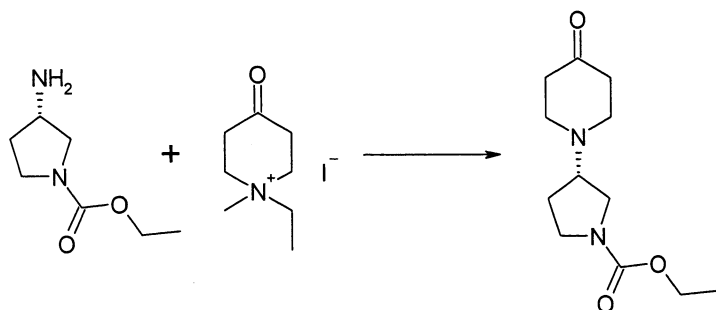
物。水層以二氯甲烷逆萃取(10毫升)(3X)。結合之有機層以鹽水洗滌，有機層以MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。殘留物以高pH HPLC純化，產生標題化合物之無色油(3.40克，40%產率)。

步驟B. (3S)-3-胺基吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



依循實施例15所述方法，自(3S)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-甲酸酯及氯甲酸乙酯製備中間物(3S)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-甲酸乙酯。先前製備之(3S)-3-{[(苄氧基)羰基]胺基}吡咯啉-1-甲酸乙酯(2.23克，7.63毫莫耳)於甲醇(20毫升)中之溶液於炭上鈀(30毫克)存在下在氫氛圍下攪拌12小時。反應混合物經寅氏鹽過濾並濃縮，產生標題化合物(1.19克，98%產率)。

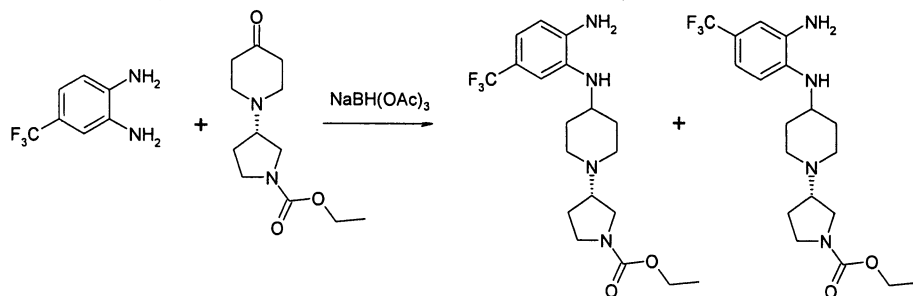
步驟C. (3S)-3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



依循實施例41步驟A所述方法，自(3S)-3-胺基吡咯啉-1-甲酸乙酯及碘化N-乙基-N-甲基-4-側氧基-六氫吡啶鎗製備

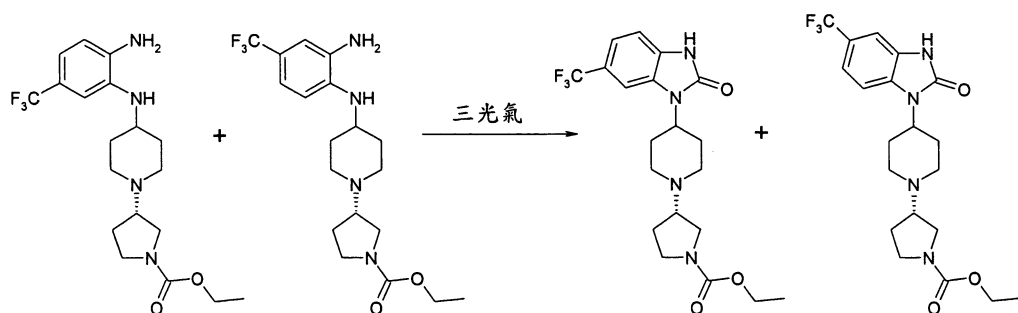
中間物 (3S)-3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸乙酯 (1.66克, 98%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿 D) δ ppm 1.05 (t, $J = 7.23$ Hz, 1 H), 1.27 (t, $J = 7.03$ Hz, 3 H), 1.76-1.95 (m, 1 H), 2.06-2.20 (m, 1 H), 2.34-2.52 (m, 3 H), 2.57-2.88 (m, 4 H), 2.90-3.07 (m, 1 H), 3.14-3.43 (m, 2 H), 3.52-3.85 (m, 2 H), 4.14 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H)。

步驟D. (3S)-3-(4-{[2-胺基-5-(三氟甲基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



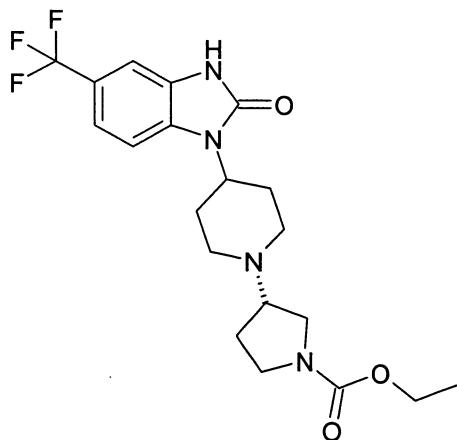
4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(220毫克, 1.25毫莫耳)及3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸(S)-乙酯(300毫克, 1.25毫莫耳)於CH₂Cl₂ (10毫升)於25°C添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(794毫克, 3.75毫莫耳), 接著為乙酸(0.357毫升, 6.24毫莫耳)。在3小時反應後, 將水添加於混合物。水層以DCM逆萃取(10毫升) (3X)。結合之有機層以鹽水洗滌, 有機層以MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮。粗製物質不進行純化而使用於後續反應。

步驟E. (3S)-3-[4-(6-三氟甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



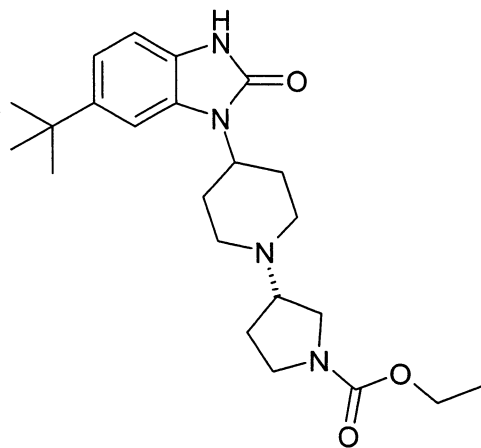
3-(4-(2-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基)六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸(S)-乙酯、步驟D製備之3-(4-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯基氨基)六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸(S)-乙酯及三乙基胺(0.261毫升, 1.875毫莫耳)於DCM (5毫升)中在0°C緩緩添加添加於DCM (1毫升)中之三光氣(0.136克, 0.458毫莫耳)。0.5小時反應之後, 添加水於混合物。水層以二氯甲烷逆萃取(10毫升) (3X)且結合之有機層以鹽水洗滌。有機層以MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮。殘留物於高pH HPLC上純化產生兩產物比例為3:1之混合物(49.7毫克)。此固體再次以對掌性HPLC純化(對掌性AD管柱, 10%異丙醇之己烷溶液)。得到第一溶離份為標題化合物(19.7毫克)。得到(3S)-3-[4-(6-三氟甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之白色固體(21.3毫克, 7.36%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.20-1.27 (m, 3 H), 1.70-1.89 (m, 3 H), 2.08-2.37 (m, 3 H), 2.43-2.61 (m, 2 H), 2.82-3.11 (m, 2 H), 3.11-3.24 (m, 2 H), 3.25-3.42 (m, 1 H), 3.51-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.81 (m, 1 H), 4.10 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.29-4.44 (m, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H)。MS (*M*+1): 427.2。

實施例 44. (3S)-3-[4-(5-三氟甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



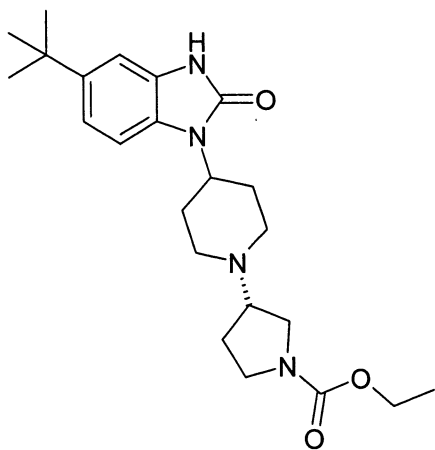
得到來自實施例 43 之第二溶離份為標題化合物 (12.7 毫克, 4.8% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.21-1.28 (m, 3 H), 1.74-1.91 (m, 3 H), 2.14-2.38 (m, 3 H), 2.43-2.59 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.25 (m, 2 H), 3.26-3.41 (m, 1 H), 3.52-3.63 (m, 1 H), 3.66-3.77 (m, 1 H), 4.10 (q, *J* = 7.03 Hz, -2-H), 4.26-4.39 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.35 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H)。MS (*M*+1): 427.2。

實施例 45. (3S)-3-[4-(6-第三丁基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



依循實施例43所述方法，自4-(第三丁基)苯-1,2-二胺及3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)吡咯啶-1-甲酸(S)-乙酯於比例1:3下製備標題化合物及其結構異構物。此固體藉對掌性AD-HPLC純化(10%異丙醇之己烷溶液)，得到第一溶離份(較次要溶離份)為標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.24 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.31-1.37 (s, 9 H), 1.71-1.93 (m, 3 H), 2.16-2.38 (m, 3 H), 2.43-2.63 (m, 2 H), 2.88-3.11 (m, 2 H), 3.14-3.25 (m, 2 H), 3.26-3.43 (m, 1 H), 3.54-3.65 (m, 1 H), 3.68-3.82 (m, 1 H), 4.10 (q, J = 7.16 Hz, 2 H), 4.25-4.43 (m, 1 H), 6.95 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 8.40, 1.76 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H)。MS (M+1): 415.3。

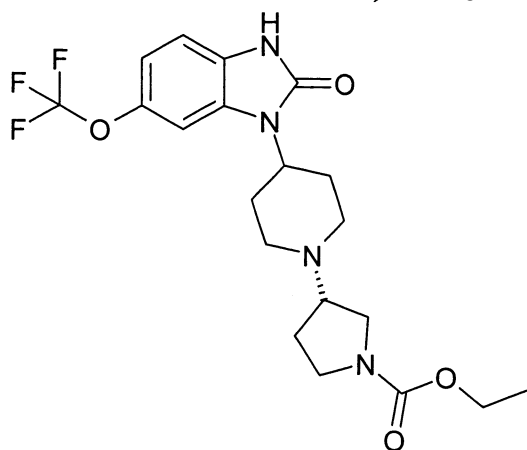
實施例46. (3S)-3-[4-(5-第三丁基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啶-1-甲酸乙酯



得到來自實施例45之第二溶離份(主要溶離份)為標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.24 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.67-1.92 (m, 3 H), 2.12-2.35 (m, 3 H), 2.40-2.59 (m, 2 H), 2.85-3.08 (m, 2 H), 3.11-3.24

(m, 2 H), 3.24-3.41 (m, 1 H), 3.52-3.63 (m, 1 H), 3.65-3.80 (m, 1 H), 4.10 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.19-4.36 (m, 1 H), 7.07-7.13 (m, 2 H), 7.23-7.29 (m, 1 H)。MS (M+1) : 415.3。

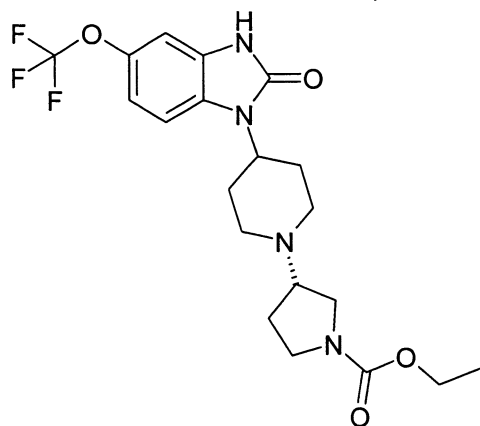
實施例 47. (3S)-3-[4-(6-三氟甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



依循實施例 43 所述方法，自 4-(三氟甲氧基)苯-1,2-二胺及 3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸(S)-乙酯於比例 1 : 6 下製備標題化合物及其結構異構物。此結構異構混合物於對掌性 AD HPLC 上純化(10%異丙醇之己烷溶液)，得到第一溶離份(較次要溶離份)為標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) : δ ppm 1.24 (t, $J = 7.23$ Hz, 3 H), 1.70-1.93 (m, 3 H), 2.13-2.36 (m, 3 H), 2.39-2.60 (m, 2 H), 2.86-3.09 (m, 2 H), 3.12-3.25 (m, 2 H), 3.26-3.41 (m, 1 H), 3.52-3.63 (m, 1 H), 3.67-3.78 (m, 1 H), 4.10 (q, $J = 7.29$ Hz, 2 H), 4.24-4.40 (m, 1 H), 6.90-6.99 (m, 1 H), 7.02-7.12 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H)。MS (M+1) : 443.2。

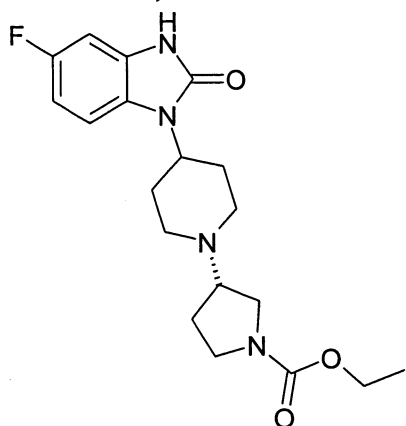
實施例 48. (3S)-3-[4-(5-三氟甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-

1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



得到來自實施例47之第二溶離份(主要溶離份)為標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇 D₄): δ ppm 1.23 (t, *J* = 7.03 Hz, 3 H), 1.71-1.92 (m, 3 H), 2.10-2.34 (m, 3 H), 2.40-2.57 (m, 2 H), 2.84-3.08 (m, 2 H), 3.09-3.22 (m, 2 H), 3.25-3.38 (m, 1 H), 3.51-3.62 (m, 1 H), 3.65-3.77 (m, 1 H), 4.09 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.20-4.36 (m, 1 H), 6.90-7.00 (m, 2 H), 7.37 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H)。MS (*M*+1): 443.2。

實施例49. (3S)-3-[4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

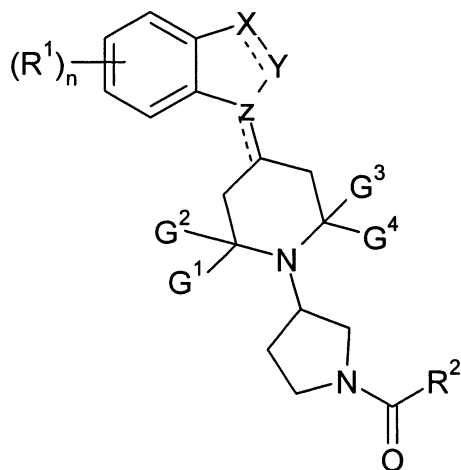


依循實施例43所述方法，自4-氟苯-1,2-二胺及3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸(S)-乙酯製備標題化合物，產生比例3:2之結構異構物混合物。該結構異構混合物

物藉對掌性AD HPLC純化(於含有0.1%二乙基胺之己烷中的10%異丙醇)，得到第二溶離份為標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.25 (t, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 2.03-2.30 (m, 3 H), 2.40-2.56 (m, 1 H), 2.70-2.90 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 2 H), 3.38-3.60 (m, 2 H), 3.62-3.82 (m, 3 H), 3.87-4.03 (m, 2 H), 4.13 (q, $J = 7.10$ Hz, 2 H), 4.42-4.62 (m, 1 H), 6.77-6.88 (m, 2 H), 7.19 (dd, $J = 8.69, 4.20$ Hz, 1 H)。MS (M+1): 377.2。

五、中文發明摘要：

本發明係製備一種式IA之化合物或其醫藥上可接受之鹽：

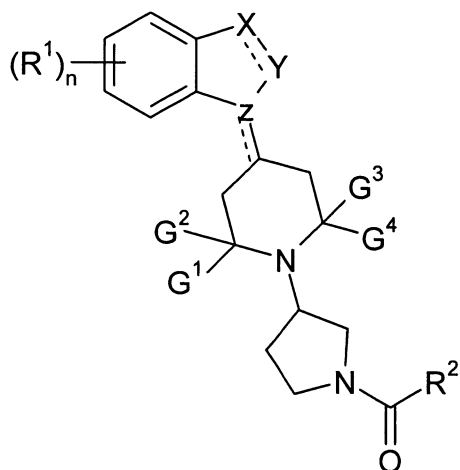


IA

其中 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 Z 及 n 係如本說明書中所定義，及包括該等化合物之鹽與醫藥組合物。其可用於治療，尤其是處理疼痛。

六、英文發明摘要：

Compounds of Formula IA, or pharmaceutically acceptable salts thereof:

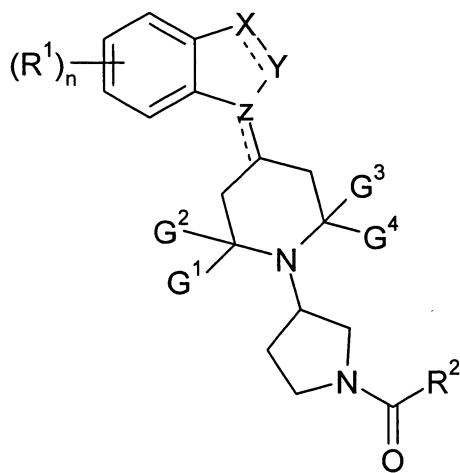


IA

Wherein G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , R^1 , R^2 , X, Y, Z and n are as defined in the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

十、申請專利範圍：

1. 一種式IA之化合物，其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IA

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 CF_3O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基

氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自H及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；

n 為1、2、3或4；

每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基；且

X、Y及Z係獨立選自 $\text{C}(=\text{O})$ 、 NH 、 $\text{N}-\text{CH}_3$ 、 N 、 C 、 CH_2 及 CH ，其中X、Y及Z中至少一者係選自 NH 、 $\text{N}-\text{CH}_3$ 及 N ；其中X、Y及Z中至多一者為 $\text{C}(=\text{O})$ ；且其中Z不為 $\text{C}(=\text{O})$ 。

2. 如請求項1之化合物，其中

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

C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₃烷基-及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

3. 如請求項1之化合物，其中

R²係選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆雜環烷基、C₁₋₄烷基胺基、二-C₁₋₄烷基胺基、C₄₋₆雜芳基及苄氧基。

4. 如請求項1之化合物，其中

R¹係選自氫、鹵素、甲基、乙基、-CN、-C(=O)-NH₂、-CO₂CH₃、-CO₂H、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、FCH₂-、F₂CH-、CHF₂O-及CF₃O-。

5. 如請求項1之化合物，其中

Z係選自N、C及CH。

6. 如請求項1之化合物，其中Y係選自N及C(=O)。

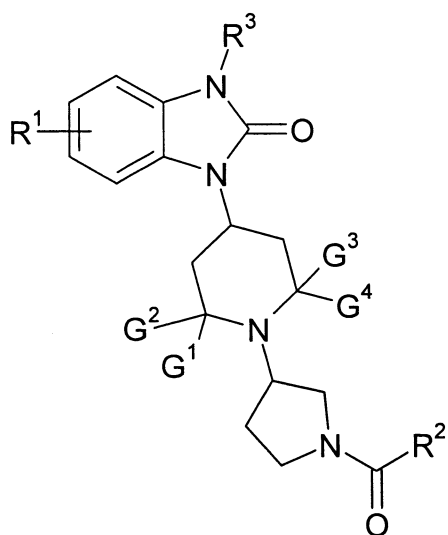
7. 如請求項1之化合物，其中X係選自CH₂、NH及N-CH₃。

8. 如請求項1之化合物，其中G¹、G²、G³及G⁴係獨立選自-H及甲基。

9. 如請求項1之化合物，其中G¹、G²、G³及G⁴為-H。

10. 求項1之化合物，其中G²及G³係鍵合以形成伸乙基且G¹及G⁴係獨立選自-H及甲基。

11. 式IIA之化合物，其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IIA

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 CF_3O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3}

烷基、 C_{2-9} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

R^3 為 H 或 C_{1-4} 烷基；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自 H 及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自 H 及甲基；且

每一 R 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

12. 如請求項11之化合物，其中式IIA之 R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 及 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 。

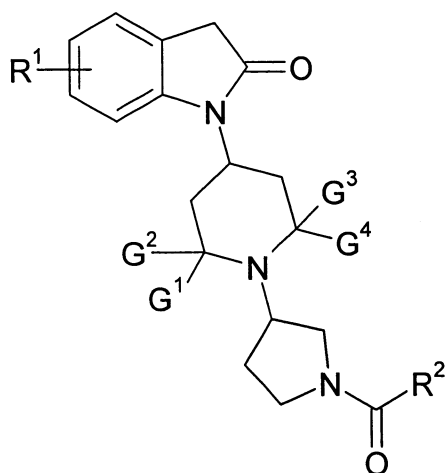
13. 如請求項11之化合物，其中式IIA之 R^1 係選自氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、甲氧基及 C_{1-3} 烷基。

14. 如請求項11之化合物，其中式IIA之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基及

苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

15. 如請求項11之化合物，其中式IIA之 R^2 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{4-6} 雜芳基及苄氧基。

16. 一種式IIIA之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IIIA

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、-CN、-C(=O)-OR、-C(=O)-NR₂、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、FCH₂-、F₂CH-、CHF₂O-、CF₃O-、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷

基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自H及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；且

每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

17. 如請求項16之化合物，其中式IIIA之 R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 及 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 。

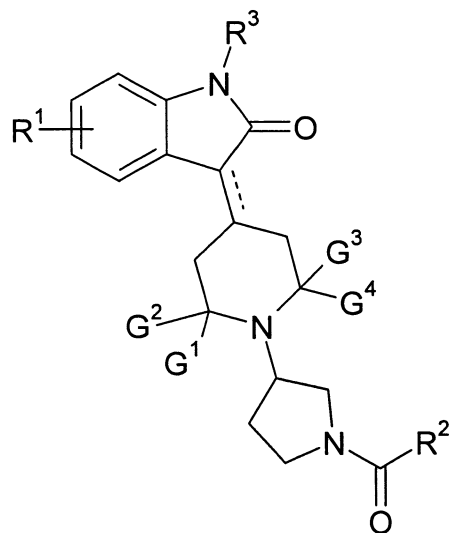
18. 如請求項16之化合物，其中式IIIA之 R^1 係選自氫、鹵

素、-CN、甲氧基及C₁₋₃烷基。

19. 如請求項16之化合物，其中式IIIA之R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₉雜芳基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₃烷基及苄氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₉雜芳基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₃烷基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

20. 如請求項16之化合物，其中式IIIA之R²係選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆雜環烷基、C₁₋₄烷基胺基、二-C₁₋₄烷基胺基、C₄₋₆雜芳基及苄氧基。

21. 一種式IVA之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IVA

其中

R¹係獨立地選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯

基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 NO_2 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

R^3 為 H 或 C_{1-4} 烷基；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自 H 及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨

立選自 H 及 甲基；且

每一 R 係獨立地為 氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或經鹵化之 C₁₋₆ 烷基。

22. 如請求項 21 之化合物，其中式 IVA 之 R¹ 係獨立地選自 氫、鹵素、C₁₋₃ 烷基、-CN、-C(=O)-OH、-C(=O)-NH₂、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、FCH₂-、F₂CH-、CF₃O- 及 CHF₂O-。
23. 如請求項 21 之化合物，其中式 IVA 之 R¹ 係選自 氫、鹵素、-CN、甲氧基及 C₁₋₃ 烷基。
24. 如請求項 21 之化合物，其中式 IVA 之 R² 係選自 氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、二-C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₉ 雜芳基、C₃₋₆ 雜環烷基-C₁₋₃ 烷基及 苄氧基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、二-C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₉ 雜芳基、C₃₋₆ 雜環烷基-C₁₋₃ 烷基及 苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、C₁₋₆ 烷氧基及 -CN。
25. 如請求項 21 之化合物，其中式 IVA 之 R² 係選自 氫、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 雜環烷基-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 雜環烷基、C₁₋₄ 烷基胺基、二-C₁₋₄ 烷基胺基、C₄₋₆ 雜芳基及 苄氧基。
26. 一種選自以下之化合物
 - 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基] 吡咯啶-1-甲酸乙酯；
 - 3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-

基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(5-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸苄酯；

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸異丙酯；

1-[1-(1-丁醯基吡咯啉-3-基)六氫吡啉-4-基]-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

N,N-二甲基-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲醯胺；

1-{1-[1-(3-甲基丁醯基)吡咯啉-3-基]六氫吡啉-4-基}-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

3-[4-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(2-側氧基-1,2-二氫-3H-亞吲哚-3-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-3-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡

啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸甲酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲酸異丙酯；

1-{1-[(3S)-1-(環戊基羰基)吡咯啉-3-基]六氫吡啉-4-基}-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-(1-{(3S)-1-[(2S)-四氫呋喃-2-基羰基]吡咯啉-3-基}六氫吡啉-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-(1-{(3S)-1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]吡咯啉-3-基}六氫吡啉-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-(1-{(3S)-1-[4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丁醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啉-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-(1-{(3S)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啉-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

1-甲基-3-(1-{(3S)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啉-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮；

(3S)-N-乙基-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啉-1-基]吡咯啉-1-甲醯胺；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸甲酯；

1-(1-{(3S)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙醯基]吡咯啉-3-基}六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮；

3-[3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(7-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(4-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

3-[4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3R)-3-[4-(6-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-氟基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-三氟甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(5-三氟甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-第三丁基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(5-第三丁基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(6-三氟甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(5-三氟甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

(3S)-3-[4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酸乙酯；

及其醫藥上可接受之鹽。

27. 如請求項1至26中任一項之化合物，其係作為藥劑。

28. 一種如請求項1至26中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療疼痛使用之藥劑。

29. 一種如請求項1至26中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療阿茲海默氏症使用之藥劑。

30. 一種如請求項1至26中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療精神分裂症使用之藥劑。

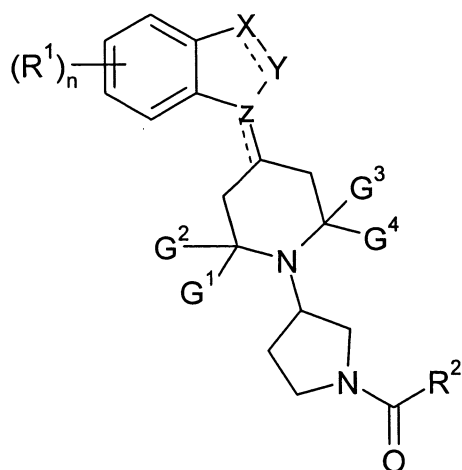
31. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至26中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。

32. 一種治療溫血動物之疼痛的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至26中任一項的化合物之步驟。

33. 一種治療溫血動物之阿茲海默氏症的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至26中任一項的化合物之步驟。

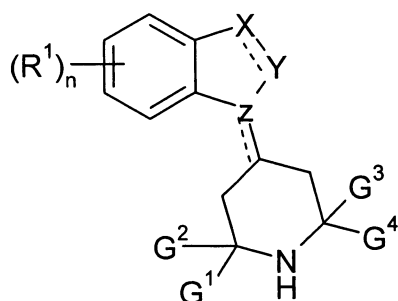
34. 一種治療溫血動物之精神分裂症的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至26中任一項的化合物之步驟。

35. 一種製備式IA之化合物的方法，其包含：

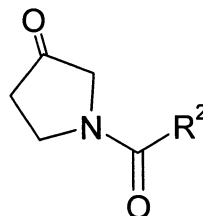


IA

使式VA之化合物與式VI之化合物反應，



VA



VI

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 CF_3O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

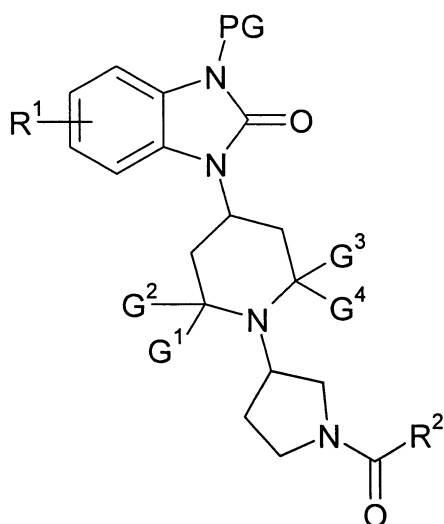
R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷

基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自H及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；且

每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

36. 一種式 VIIA 之化合物，



VIIA

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 CF_3O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3}

烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

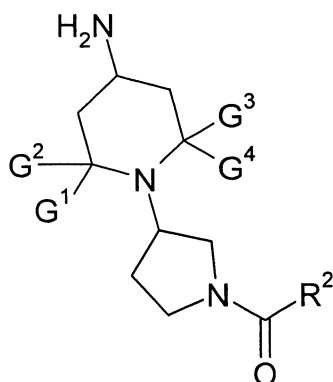
G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自H及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；

每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基；

且

PG係選自 $-\text{C}(=\text{O})=\text{O}-t\text{-Bu}$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OBn}$ 。

37. 一種治療溫血動物之焦慮症的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至26中任一項的化合物之步驟。
38. 一種治療溫血動物之憂鬱症的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至26中任一項的化合物之步驟。
39. 一種式VIII之化合物，



VIII

其中

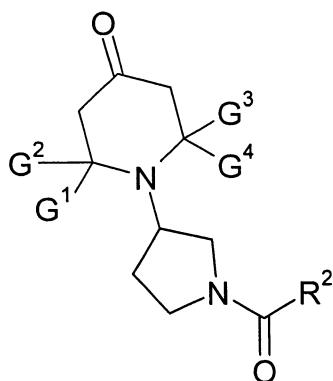
R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及

$-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$;

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自H及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；且

每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

40. 一種式IX之化合物



IX

其中

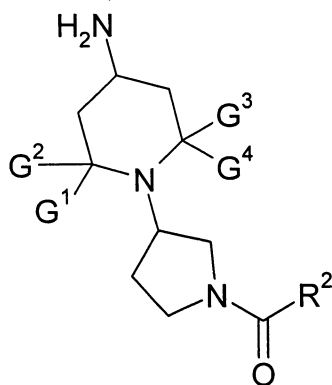
R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧

基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自 H 及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自 H 及甲基；且

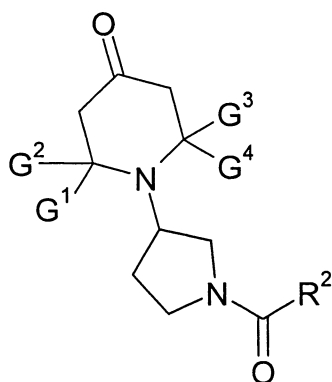
每一 R 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

41. 一種製備式VIII之化合物的方法，其包含：



VIII

將式IX之化合物還原性胺化



IX

其中

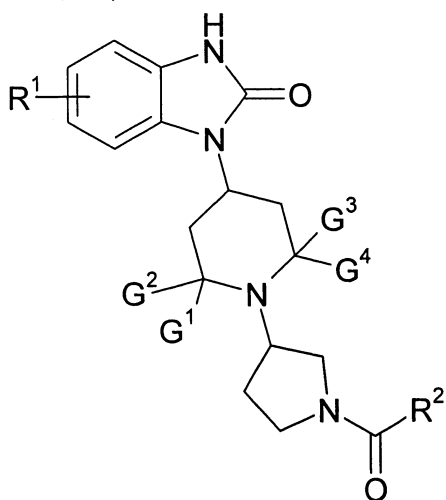
R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$

及 $-C(=O)-NR_2$;

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自H及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；且

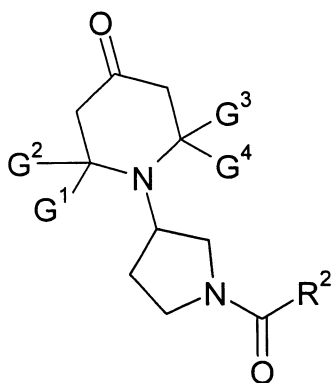
每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

42. 一種製備式IIA之化合物的方法，其包含



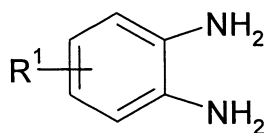
IIA

第一步驟係使式IX之化合物



IX

與式X之化合物於還原劑存在下反應，以形成第一產物；及



X

使該第一產物與光氣型試劑反應，以形成式IIA之化合物
其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 CF_3O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

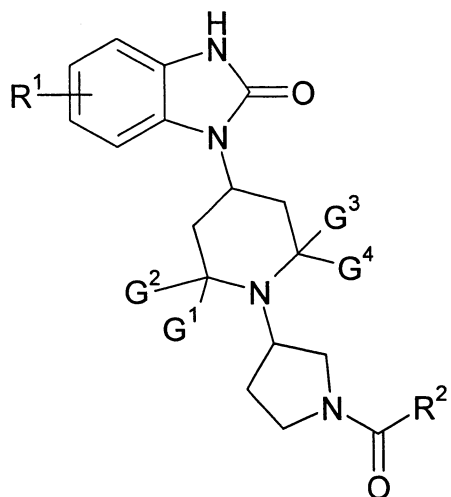
R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所

取代：-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

G¹、G²、G³及G⁴係獨立選自H及甲基；或G¹、G²、G³及G⁴中之兩者係鍵合以形成C₁₋₄伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；且

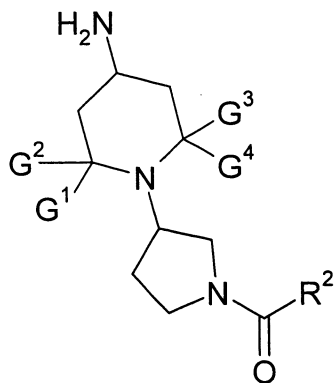
每一R係獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或經鹵化之C₁₋₆烷基。

43. 一種製備式IIA之化合物的方法，其包含



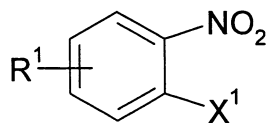
IIA

第一步驟係式VIII之化合物



VIII

與式XI之化合物於還原劑存在下反應，以形成含有硝基之第一產物；及



XI

將該第一產物之硝基還原成胺基，以形成第二產物；

使該第二產物與光氣型試劑反應，以形成式IIA之化合物，

其中

R^1 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 CHF_2O- 、 CF_3O- 、 C_{6-10} 芳基及 C_{2-9} 雜芳基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-9} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3}

烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-9} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立選自H及甲基；或 G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 中之兩者係鍵合以形成 C_{1-4} 伸烷基且另外兩者係獨立選自H及甲基；

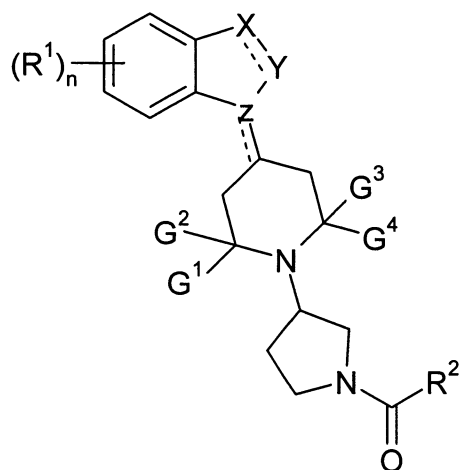
X^1 為鹵素；且

每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化之 C_{1-6} 烷基。

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



IA