I601733

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I601733 B**

(45)公告日： 中華民國 106 (2017) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：103114141 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 04 月 18 日

(51)Int. Cl.： ***C07D498/14 (2006.01)*** ***A61K31/5383 (2006.01)***

A61P25/04 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2013/04/19 歐洲專利局 EP13382143.9

(71)申請人：艾斯提夫博士實驗股份有限公司 (西班牙) LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S. A. (ES)

西班牙

(72)發明人：迪亞茲 費爾南德斯 何瑟 路易斯 DIAZ-FERNANDEZ, JOSE-LUIS (ES)；庫費思 可多貝 菲利斯 CUEVAS-CORDOBES, FELIX (ES)；歐曼薩 羅莎樂斯 卡曼 ALMANSA-ROSALES, CARMEN (ES)

(74)代理人：易定芳

(56)參考文獻：

WO 2009/071657A1

審查人員：陳璟如

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 88 頁

(54)名稱

三環三唑化合物

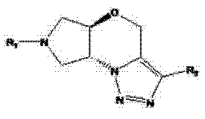
TRICYCLIC TRIAZOLIC COMPOUNDS

(57)摘要

本發明是關於一種對 σ 受體，特別是 σ-1 受體，具有高親和力的新穎三環三唑化合物，及關於製備該等三環三唑化合物的製程、含有該等三環三唑化合物的組成物及該等三環三唑化合物作為藥物的用途。

The present invention relates to new tricyclic triazolic compounds having a great affinity for sigma receptors, especially sigma-1 receptors, as well as to the process for the preparation thereof, to compositions comprising them, and to their use as medicaments.

特徵化學式：



I601733 專利案號：103114141

公告本

申請日：103.4.18

IPC分類：C07D498/14 (2006.01)
A61K31/5383 (2006.01)
A61P25/04 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】 三環三唑化合物

【英文發明名稱】 TRICYCLIC TRIAZOLIC COMPOUNDS

【中文】

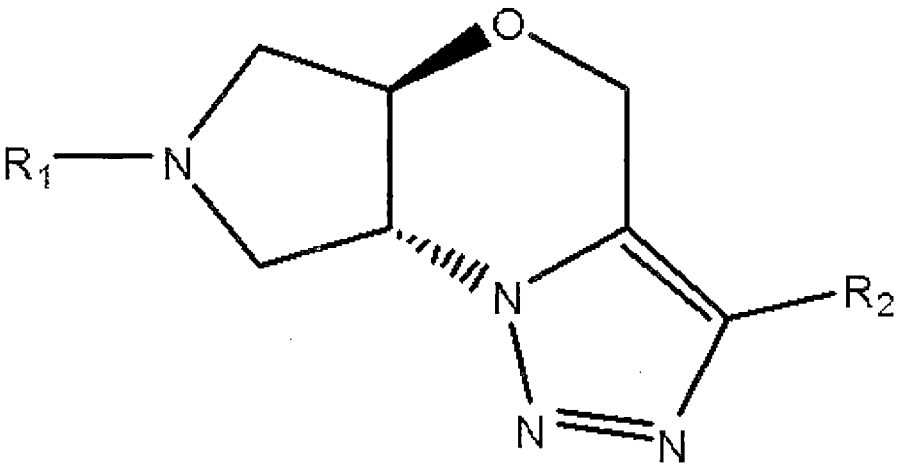
本發明是關於一種對σ受體，特別是σ-1受體，具有高親和力的新穎三環三唑化合物，及關於製備該等三環三唑化合物的製程、含有該等三環三唑化合物的組成物及該等三環三唑化合物作為藥物的用途。

【英文】

The present invention relates to new tricyclic triazolic compounds having a great affinity for sigma receptors, especially sigma-1 receptors, as well as to the process for the preparation thereof, to compositions comprising them, and to their use as medicaments.

【指定代表圖】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 三環三唑化合物

【英文發明名稱】 TRICYCLIC TRIAZOLIC COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明是有關對σ受體，特別是σ-1受體，具有高親和力的新穎三環三唑化合物，及關於製備該等三環三唑化合物的製程、含有該等三環三唑化合物的組成物及該等三環三唑化合物作為藥物的用途。

【先前技術】

【0002】 近年來，藉由更佳地理解與目標疾病相關之蛋白質及其他生物分子的結構，為尋求新治療藥劑方面帶來了巨大的幫助。這些蛋白質中的一個重要類別是sigma (σ)受體，這是一種中樞神經系統(CNS)的細胞表面受體，該受體可能與類鴉片物質所致的情緒煩躁、幻覺及心臟興奮作用有關。從σ受體的生物學與功能的研究中，有證據顯示σ受體的配體可用於治療精神疾病及運動障礙疾病(例如，肌張力不全與遲發性運動異常)及與杭廷頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)或妥瑞氏症(Tourette's syndrome)相關的運動障礙，以及用於治療帕金森氏症(Walker, J.M.等人於1990年發表於Pharmacological Reviews期刊42期355頁)。有報導指出已知的σ受體配體「林卡唑(rimcazole)」在臨床上展現出治療精神疾病的效果(見Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7)。該σ結合位置對於某些鴉片製劑苯并嗎吩烷的右旋異構物，例如(+)SKF 10047、(+)環唑辛(cyclazocine)

和(+)戊唑辛(pentazocine)以及對於某些發作性睡病治療劑(例如氟哌啶醇)具有優先親和力。

【0003】 本申請案中所使用的「σ受體」為眾所皆知且援用以下引文的定義：該結合位置代表一種與類鴉片物質、NMDA、多巴胺及其他已知神經傳導物質或荷爾蒙之受體家族不同的典型蛋白質(G. Ronsisvalle等人於2001年發表於Pure Appl. Chem.期刊73期1499～1509頁)。

【0004】 該σ受體具有至少兩種亞型，可利用這些藥理活性藥物的立體選擇性異構物來區別該些亞型。SKF 10047對σ-1位置具有奈莫耳級的親和力，並對σ-2位置具有微莫耳級的親和力。氟哌啶醇對於兩種亞型具有相似的親和力。

【0005】 σ-1受體是一種在許多成年哺乳動物組織(例如，中樞神經系統、卵巢、睪丸、胎盤、腎上腺、脾臟、肝臟、腎臟、胃腸道)中表現及從胚胎發育最早期階段就表現的非鴉片型受體，且σ-1受體顯然參與了許多的生理功能。已描述過σ-1受體對於多種藥物的高親和力，例如對於SKF-10047、(+)戊唑辛、氟哌啶醇及林卡唑等藥物及對於已知具有鎮痛、抗焦慮、抗憂鬱、抗失憶、抗精神疾病和神經保護活性的配體具有高親合力。鑒於σ-1受體在止痛、焦慮、成癮、健忘、憂鬱、精神分裂、壓力、神經保護及精神疾病相關過程中可能參與生理作用，故σ-1受體在藥學上有著極高的重要性。[Kaiser等人，1991年，Neurotransmissions期刊7卷1期：1～5頁]、[Walker, J.M.等人，1990年，Pharmacological Reviews期刊42期355頁] 及[Bowen W.D.，2000年，Pharmaceutica Acta Helvetiae期刊74期211～218頁]。

【0006】 σ-2受體也表現在許多成年哺乳動物組織中，例如表現在中樞神

經系統、內分泌系統、肝臟、腎臟中。σ-2受體可能是參與在新細胞凋亡途徑中的一個成員，細胞凋亡途徑則在調節細胞增殖或細胞發育中扮演重要角色。此途徑似乎是由位在儲鈣胞器(例如，內質網及粒線體)中且連接至細胞內膜的σ-2受體所組成，且該受體還具有使這些胞器釋放出鈣的能力。該些鈣訊息可用於正常細胞的訊息傳導路徑中及/或誘使發生細胞凋亡。

【0007】 σ-2受體的促效劑在數種細胞株中會誘發細胞形態改變、細胞凋亡及調節p-醣蛋白mRNA的表現，使得σ-2受體具有可作為用來治療癌症之抗腫瘤劑的潛力。實際上觀察到在對一般DNA損害性抗腫瘤劑具有抗性的乳腺腫瘤細胞株中，σ-2受體促效劑可在該乳腺腫瘤細胞中誘發細胞凋亡。此外，在該σ-2受體促效劑不會產生細胞毒性的濃度下，該σ-2受體促效劑能增強這些抗腫瘤劑的細胞毒性作用。因此，σ-2受體促效劑能以可誘發細胞凋亡或亞毒性的劑量作為抗腫瘤劑與其他抗腫瘤劑併用，藉以逆轉細胞對該藥物的抗性，從而允許使用較低劑量的該抗腫瘤劑且顯著降低該抗腫瘤劑的副作用。

【0008】 σ-2受體拮抗劑可防止由典型抗精神疾病藥物所引起不可逆的運動機能副作用。事實上，發現到σ-2受體拮抗劑可作為改善因使用典型抗精神疾病藥物(例如，氟哌啶醇)長期治療精神疾病而導致患者出現遲發運動障礙弱化作用的藥劑。σ-2受體似乎亦參與了某些退化性疾病，對於這些退化性疾病而言，阻斷這些受體可能是有效的。

【0009】 內生性的σ配體尚未為人所知，但孕甾酮被認為可能是其中一種σ配體。σ-位置介導的可能藥物作用包括調節麩胺酸受體功能、神經傳導

物質應答、神經保護作用、行為及認知(Quirion, R.等人，Trends Pharmacol. Sci. 期刊，1992年13期：85～86頁)。大多數的研究暗示著σ結合位置(受體)是訊息傳導聯級作用中的質膜要素。研究報告中指出是選擇性σ配體的藥物經評估可作為抗精神疾病藥物(Hanner, M.等人，Proc. Natl. Acad. Sci.期刊，1996年93期：8072～8077頁)。σ受體存在於CNS、免疫及內分泌系統中暗示著σ受體可在三種系統之間負起聯繫作用的可能性。

【0010】 鑒於σ受體之促效劑或拮抗劑的潛在治療用途，已付出極大心力去尋找選擇性配體。因此，先前技術領域公開許多數種不同的σ受體配體。

【0011】 例如，國際專利申請案WO2007/098961描述數種對σ受體具有藥理活性的4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩衍生物。

【0012】 在EP1847542中亦揭示對σ受體具有藥理活性的螺[苯并]哌喃衍生物或螺[苯并呋喃]衍生物，及在EP1634873中揭示對σ受體具有藥理活性的吡唑衍生物。

【0013】 WO2009/071657中揭示數種在結構上與本發明所示化合物有關且對σ受體表現出活性的化合物。然而，此文獻中所揭示的化合物在生理介質中並未展現出得以確保當患者施用該化合物時可使該化合物具有適當生物利用率的足夠溶解度。

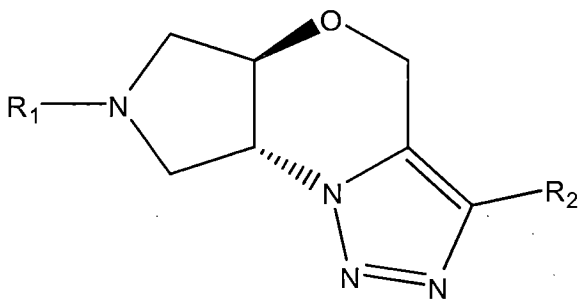
【0014】 出乎意外的是，本發明作者觀察到通式(I)的三環三唑化合物不僅對於σ受體表現出從良好到極佳範圍的親和力，使得該些三環三唑化合物特別適合作為用來預防及/或治療σ受體相關疾病或不適之藥物中的藥學活性成分，令人驚訝的是該些三環三唑化合物在生理介質中還具有高溶解度的優點。由於在水性介質中的溶解度可能影響該藥物的生物利用率，因

此在水性介質中的溶解度是最令人關注的事項。在某些情況中，溶解度會直接影響該藥物的崩散速率，這可能會加速該藥物的攝入並從而可能更快地作用。

【發明內容】

【0015】 本發明揭示對σ受體具有高親和力且在生理介質中具有高溶解度的新穎化合物，該等化合物可用於治療與σ受體有關的疾病或不適。

【0016】 明確言之，本發明目的是一種通式(I)之三環三唑化合物：



(I)

其中：

R_1選自於：

- $-(C(R_3)_2)_m$-芳基，其中該芳基視需要可經取代而有至少一個鹵素原子；
- $-(C(R_3)_2)_m$-雜芳基，其中該雜芳基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或C_{1-3}-鹵烷基，且其中該雜芳基視需要可與一附加環系統稠合；
- $-(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基，其中該雜環烷基視需要可經取代而有選自

於鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基之中的至少一個取代基，並含有至少一個氧原子；

R_2 選自於：

- 視需要可經取代而有至少一個取代基的苯基，且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；
- 視需要可經取代而有至少一個取代基的雜芳基，且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；
- 視需要可經取代而有至少一個取代基的雜環烷基，且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；

R_3 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

m 是 1 至 3；及

n 是 0 至 3；

條件是當 R_1 是-$(C(R_3)_2)_m$-芳基時，R_2 不是苯基；

或上述化合物的藥學上可接受之鹽、異構物、前驅藥或溶劑合物。

【0017】本發明又一目的是用於製備式(I)化合物的不同製程。

【0018】本發明的另一目的是這些通式(I)化合物用於治療或預防σ受體所介導之疾病或不適的用途，特別是用於治療或預防σ-1受體所介導之疾病或不適的用途。本發明化合物可有效用於下述群組中所載之σ受體介導的疾病或不適：腹瀉、脂蛋白異常、高血脂症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、肥胖症、偏頭痛、關節炎、高血壓、心律不整、潰瘍、青光眼；

學習力、記憶力及注意力缺乏；認知障礙、神經退化性疾病、脫髓鞘疾病；對藥物及包括古柯鹼、安非他命、乙醇和尼古丁在內的化學物質上癮；遲發性運動障礙、缺血性中風、癲癇、中風、壓力、癌症；精神性疾病，特別是憂鬱、焦慮或精神分裂症；發炎疾病或自體免疫疾病。本發明之化合物對於治療及預防疼痛，特別是神經性痛、發炎性疼痛或包括觸覺疼痛及/或痛覺過敏在內的其他疼痛疾病特別有用。

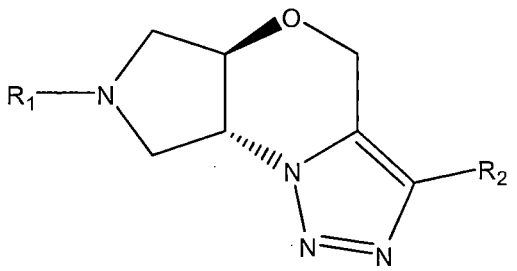
【0019】 本發明又一目的是藥學組成物，該藥學組成物包含一種或更多種的通式(I)化合物及至少一種藥學上可接受輔劑。根據本發明的藥學組成物可經調整，而可經由任何用藥途徑(口服或非腸胃道)施用該組成物，例如可經肺部、經鼻、經直腸及/或經靜脈注射用藥。因此，可調整本發明之配方以用供局部用藥或全身性用藥，特別是用於皮膚、皮下、肌肉內、關節內、腹腔內、肺部、頰腔、舌下、鼻、經皮、陰道、口腔或非腸胃道用藥。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0020】 本發明首先是關於通式(I)化合物



(I)

其中：

R_1選自於：

- $-(C(R_3)_2)_m$-芳基，其中該芳基視需要可經取代而有至少一個鹵素原子；
- $-(C(R_3)_2)_m$-雜芳基，其中該雜芳基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或C_{1-3}-鹵烷基，且其中該雜芳基視需要可與附加環系統稠合；
- $-(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基，其中該雜環烷基視需要可經取代而有選自於鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或C_{1-3}-鹵烷基之中的至少一個取代基，並含有至少一個氧原子；

R_2選自於：

- 視需要可經取代而有至少一個取代基的苯基，且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；
- 視需要可經取代而有至少一個取代基的雜芳基，且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；
- 視需要可經取代而有至少一個取代基的雜環烷基，且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；

R_3為H或C_{1-3}烷基；

m是1至3；

n是0至3；

條件是當R_1是$-(C(R_3)_2)_m$-芳基時，R_2不是苯基；

或上述化合物的藥學上可接受之鹽、異構物、前驅藥或溶劑合物。

【0021】當本發明中提到「鹵素」或「鹵」代表氟、氯、溴或碘。

【0022】當本發明中提到「烷基基團C_{1-3}」意指飽和脂族基團。烷基基團可為直鏈或支鏈狀且視需要可具有取代基(substituted)。當本發明中表示為C_{1-3}烷基時，C_{1-3}烷基意指含有1個、2個或3個碳原子的烷基基團。根據本發明，較佳的烷基基團包括，但不限於，甲基、乙基、丙基、n-丙基、異丙基。

【0023】應了解當本發明中提及「環烷基」時，意指具有3個至9個碳原子的飽和與不飽和(但不是芳族)環狀烴類基團，且該些環狀烴類基團視需要可能未經取代、具有單個取代基或具有多個取代基。環烷基機團的實例較佳包括，但不限於，環丙基、2-甲基環丙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基、正金剛烷基。如本發明中所定義般，環烷基基團視需要可經取代而有單個或多個取代基，該取代基可各自選自於鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基之中。

【0024】應明白當本發明中提到「雜環烷基」時，意指具有3個至9個碳原子且在其結構中具有至少一個選自N或O之雜原子的飽和及不飽和(但不是芳族)的環狀烴類基團，且該些環狀烴類基團視需要可能未經取代、具有單個取代基或具有多個取代基。雜環烷基基團的實例較佳包括，但不限於，吡喀啉、吡喀啶、吡唑啉、吖丙啶、吖丁啶、四氫吡喀、環氧乙烷、環氧丙烷、二氧環乙烷(dioxetane)、

四氫哌喃、四氫呋喃、二噁烷、二氧戊環、噁唑啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、氮雜環庚烷(azepane)或二氮雜環庚烷(diazepane)。如本發明中所定義般，雜環烷基基團視需要可經取代而有單個或多個取代基，該取代基各自選自於鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基之中。

【0025】應明白當本發明提及「芳基」時，意指具有至少一個芳環但沒有雜原子(即使是該些環中的唯一一個芳環中也沒有雜原子)的環系統。這些芳基基團視需要可經單取代或多取代而具有取代基，且該些取代基各自選自於鹵素、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基中。芳基基團的較佳實例包括，但不限於，苯基、萘基、丙[二]烯合茚基、茚基、四氫萘基、二氫茚基或薁基基團，且若無特別界定，這些基團視需要可具有單個或多個取代基。

【0026】應明白當本發明中提及「雜芳基」時，意指雜環環系統，該雜環環系統具有至少一個芳環且視需要可含有一個或更多個雜原子，該雜原子可選自於由氮或氧所組成之群組中，且該雜環環系統視需要可經單取代或多取代而具有取代基，該些取代基可選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基。雜芳基的較佳實例包括，但不限於，呋喃、苯并呋喃、吡喀、吡啶、嘧啶、嗒嗪、吡嗪、喹啉、異喹啉、呔嗪、三唑、吡唑、異噁唑、吲哚、苯并三唑、苯并二氧戊環、苯并二噁烷、苯并咪唑、咔唑及喹唑啉。

【0027】根據本發明，「稠合」一詞意指一環或環系統附接於另一個環或

環系統上，所屬技術領域中熟悉該項技藝者亦使用「增環(annulated)」或「并環(annelated)」用語來稱呼此種附接。

【0028】 根據本發明，「環系統」一詞意指包括飽和、不飽和或芳族碳環系統的環狀系統，且該環系統視需要可含有至少一個雜原子作為環成員且視需要可經至少單個取代。所述環系統可與其他碳環環系統(例如，芳基、萘基、雜芳基、環烷基，等等)稠合。

【0029】 該術語「鹽」需理解為意指本發明之活性化合物的任何形式，其中，所述化合物呈現離子形式或帶電，並且該化合物與反荷離子(陽離子或陰離子)結合或處於溶液中。此定義亦應理解為該活性化合物與其他分子和離子所形成的錯合物，特別是藉由離子交互作用所形成的錯合物。

【0030】 該術語「藥學上可接受的鹽」，特別是在本發明內文中，需理解為與生理上可容忍的酸所形成的鹽(如上述定義者)，也就是說該特定活性化合物與生理上可容忍(尤其是用於人及/或哺乳動物上時)的無機酸或有機酸所形成的鹽，或是與至少一種生理上可容忍(尤其是用於人及/或哺乳動物上時)的陽離子(較佳為無機陽離子)所形成的鹽。由特定酸所形成之生理上可容忍之鹽的實例是由下述酸所形成的鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、溴化氫、一氫溴、一氫氯或氯化氫、甲基碘、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、丁二酸、蘋果酸、酒石酸、苦杏仁酸、反丁烯二酸、乳酸、檸檬酸、麩胺酸、馬尿酸、苦味酸及/或天門冬胺酸。由特定鹼所形成之生理上可容忍之鹽的實例則是由鹼金屬及鹼土金屬及與NH_4所形成的鹽。

【0031】 該術語「溶劑合物」應理解為意指本發明之活性化合物藉由非共

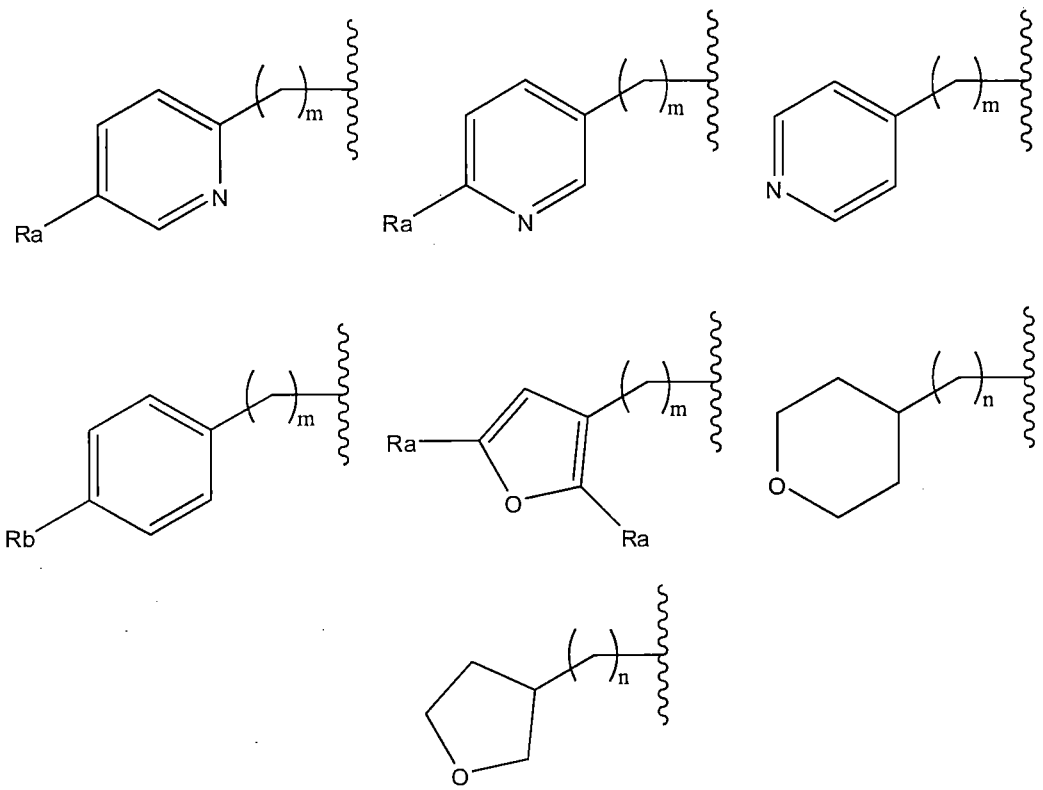
價性鍵結與另一分子(最常為極性溶劑)結合而成的任何形式，特別是包括水合物及醇合物，例如甲醇合物。

【0032】該術語「前驅藥」從其最廣泛的意義做解釋且涵蓋該些可在活體內轉化成本發明化合物的衍生物。所屬技術領域中熟悉該項技藝者可輕易地做出這些衍生物，且根據分子中所存在的官能基而定且無限制下，此等衍生物包括本發明化合物的以下衍生物：酯、胺基酸酯、磷酸酯、金屬鹽、磺酸酯、胺甲酸酯及醯胺。製造指定作用化合物之前驅藥的已知方法實例為所屬技術領域中熟悉該項技藝者所熟知，並且在例如Krogsgaard-Larsen等人所著並由Taylor & Francis出版商於2002年4月出版的《藥物設計與發現教科書(Textbook of Drug design and Discovery)》一書中可找到該些方法。

【0033】隸屬式(I)化合物之前驅藥的任何化合物皆落入本發明範圍。特別受歡迎的前驅藥是當患者施用該化合物時能提高本發明化合物之生物利用率(例如，允許口服用化合物更容易被吸收進入血液中)或相較於該些母化合物種而言能促進母化合物遞送至生物體腔(例如，腦或淋巴系統)的該些前驅藥。

【0034】在本發明的一具體較佳實施例中，R_1為：視需要可經取代而有至少一個鹵素的苄基；$-(C(R_3)_2)_m$-雜芳基，其中該雜芳基是含有選自N或O中之1個至3個雜原子的5員或6員雜芳基基團且視需要可經取代而有選自於鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基或C_{1-3}-鹵烷基之中的至少一個取代基；或$-(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基，其中該雜環烷基為四氫哌喃基或四氫呋喃基。

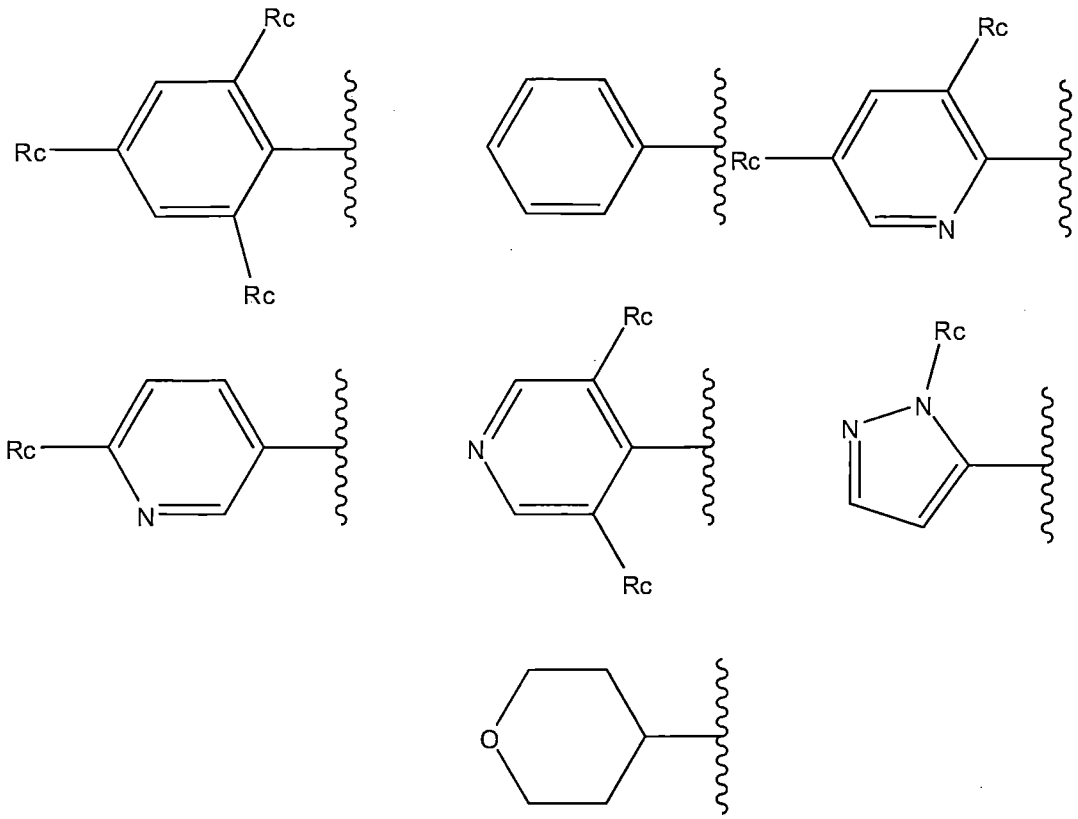
【0035】在又一更特定且較佳的實施例中，R_1是選自於：



其中R_a代表氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}-烷氧基或C_{1-3}-鹵烷基，R_b代表氫或鹵素，且m及n如前述針對式(I)所做的定義般。

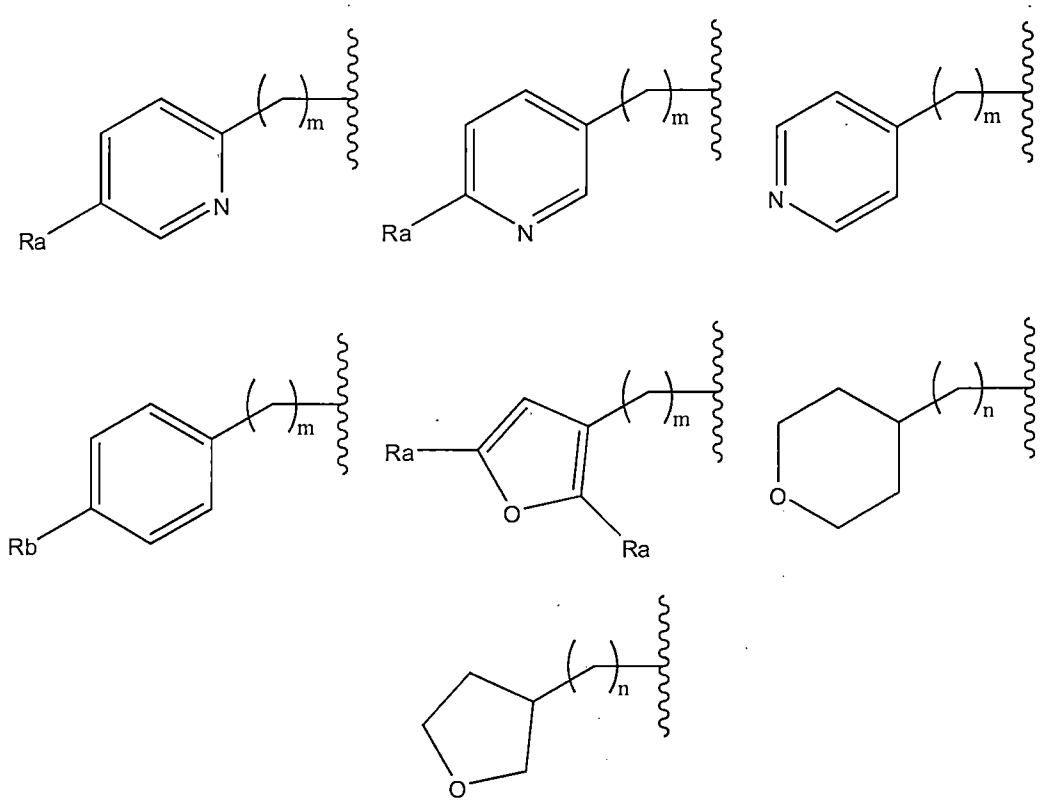
【0036】在本發明的另一特定實施例中，R_2為：視需要可經取代而有至少一個取代基的苯基，且該至少一個取代基選自於鹵素或C_{1-3}鹵烷基；含有1個至3個N原子的5員或6員雜芳基基團且該雜芳基視需要可經取代而有選自於鹵素、C_{1-3}-烷基或C_{1-3}-烷氧基中的至少一個取代基；或四氫哌喃基。

【0037】在又一更特定且較佳的實施例中，R_2是選自於：

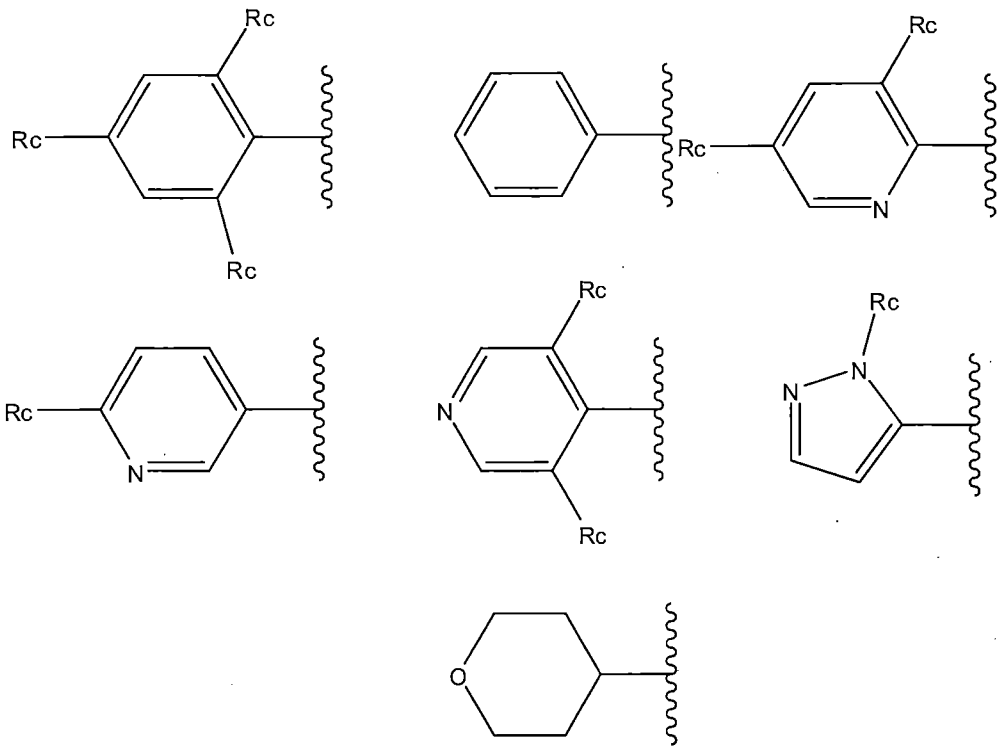


其中 R_c 代表氫、鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷基。

【0038】本發明的更佳實施例是通式(I)化合物，其中R_1選自於：



R_2是選自於：



其中 R_a 代表氫、鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3}-烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，R_b 代表氫或鹵素，R_c 代表氫、鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷基，及 m 和 n 如前述針對式(I)所做的定義般。

【0039】 在通式(I)描述的所有化合物中，以選自下列化合物中之任一化合物為特佳：

- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(吡啶-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aRS,8aRS)-3-(2-氟苯基)-7-(吡啶-4-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aRS,8aRS)-3-(2-氟苯基)-7-(吡啶-2-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；

- (5aS,8aS)-3-(4-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(4-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-氟吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪

鹽酸鹽；

- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-((6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-((6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aRS,8aRS)-3-(4-氟苯基)-7-(呋喃-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；

- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2,5-二甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2,5-二甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aRS,8aRS)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(3-氟吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(5-氟吡啶-2-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(吡啶-2-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六

氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；

- (5aR,8aR)-7-苄基-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-苄基-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-3-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-3-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(3-氟吡啶-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(3-氟吡啶-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((6-氟吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪

鹽酸鹽；

- (5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪

鹽酸鹽；

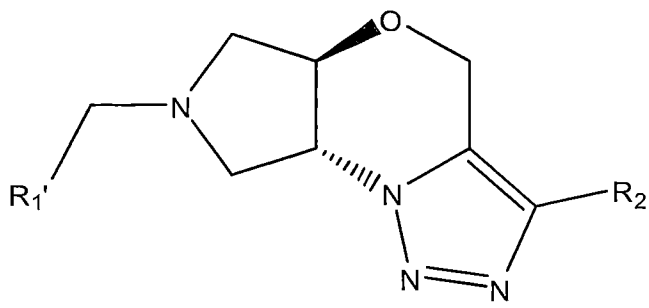
- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪

鹽酸鹽；

- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2-甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2-甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(呋喃-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(呋喃-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽。

【0040】 在本發明的具體實施例中，本發明的三環三唑化合物是表示具有

通式(Ia)的化合物：



其中 R_1'選自於：

- $-(C(R_3)_2)_m$-芳基，其中該芳基視需要可經取代而有至少一個鹵素原子；
- $-(C(R_3)_2)_m$-雜芳基，其中該雜芳基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，且其中該雜芳基視需要可與附加環系統稠合；
- $-(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基，其中該雜環烷基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，並含有至少一個氧原子；

R_2 選自於：

- 視需要可經取代而有至少一個取代基的苯基，且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；
- 視需要可經取代而有至少一個取代基的雜芳基，且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；
- 視需要可經取代而有至少一個取代基的雜環烷基，且該至少一個

取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；

R_3 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

m 是 1 至 2；及

n 是 0 至 2；

條件是當 R_1 是-$(C(R_3)_2)_m$-芳基時，R_2 不是苯基；

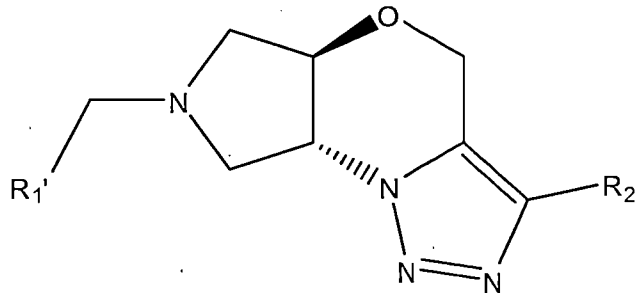
或上述化合物的藥學上可接受之鹽、異構物、前驅藥或溶劑合物。

【0041】 在另一方面，本發明涉及獲得通式(I)化合物的製程。已開發出數種用於獲得本發明所有化合物衍生物的程序，此處將以方法A、方法B及C方法來說明該些程序。

【0042】 方法A

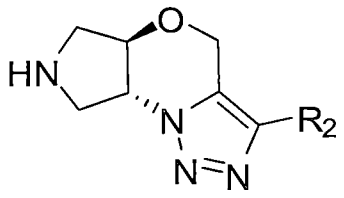
【0043】 方法A描述用於合成通式(Ia)化合物(即是當m及n代表至少是1時的通式(I)化合物)的製程。

【0044】 就此層面而言，是描述一種用於製備通式(Ia)化合物的製程：

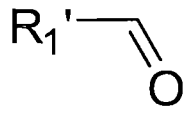


(Ia)

包括使通式(VI)化合物與通式(VII)的醛類化合物之間進行反應：



(VI)

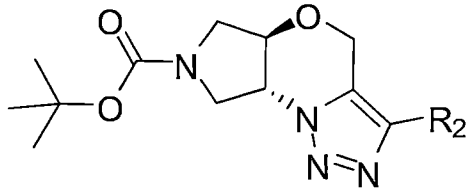


(VII)

其中R_2如針對式(I)或式(Ia)所做的定義般，及R_1'如針對式(Ia)所做的定義般。

【0045】 式(VI)化合物與式(VII)化合物的還原胺化反應較佳在非質子性溶劑中(例如在二氯乙烷中)且較佳在有機鹼(例如，二異丙基乙胺)及還原劑(例如，三乙醯氧基硼氫化鈉)存在的情況下進行。所使用之醛類化合物的種類將視該最終取代基R1' 的含義而定。所有使用的醛類化合物(VII)皆可從市面取得。

【0046】 反過來，藉著使通式(V)化合物水解：

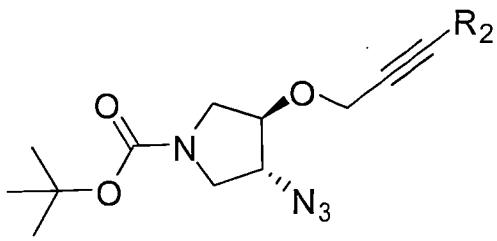


(V)

可製備出通式(VI)化合物。

【0047】 式(V)化合物或其對映異構物(enantiomer)或外消旋物(racemic)的水解反應是在酸性介質中進行，較佳在HCl及有機溶劑(例如，1,4-二噁烷)中進行。

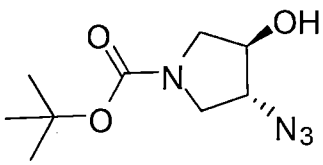
【0048】 藉著於範圍介於90°C～130°C的溫度下在二甲苯或甲苯中加熱通式(IV)化合物或其對映異構物或外消旋物：



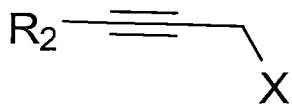
(IV)

而生成式(V)化合物。

【0049】 藉著使式(II)化合物與式(III)化合物反應可合成出最終式(IV)化合物：



(II)



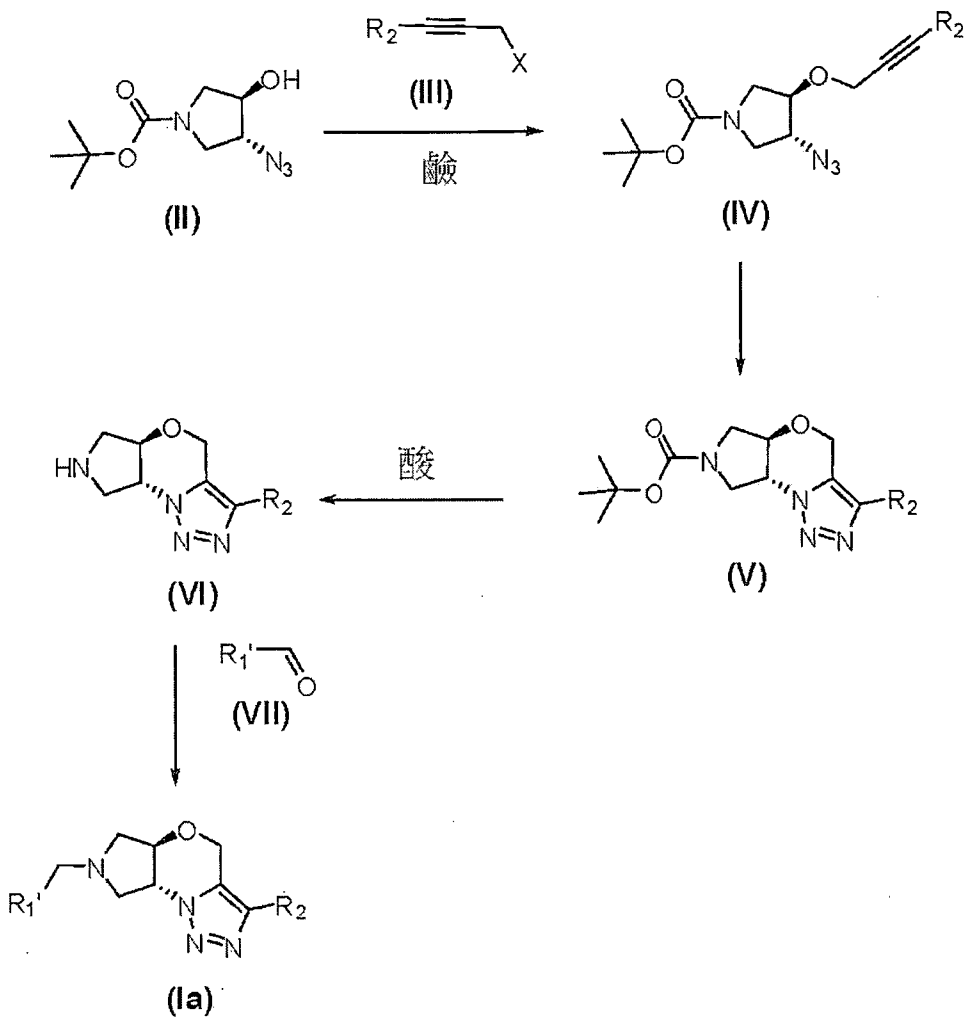
(III)

其中X為合適的離去基，例如，鹵素或磺酸基，且R_2仍如針對式(I)化合物或式(Ia)化合物所做之定義。

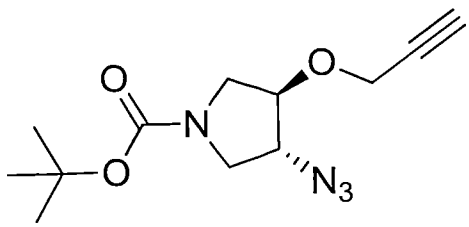
【0050】 該後者反應較佳是在0°C～30°C的溫度範圍下於非質子性溶劑[例如，四氫呋喃(THF)]中且較佳存在無機鹼(例如NaH)並使用碘化四丁銨作為催化劑的情況下進行。可依照文獻中所載方法製備出式(II)化合物的純對映物或外消旋物(J. Org. Chem. 1997, 62, 4197-4199；Tetrahedron:Asymmetry 2001, 12, 2989-2997)。可利用習知方法製備式(III)化合物(Org. Lett. 2008, 10(8), 1617-1619)。

【0051】 方案1中描述根據方法A製備化合物的通用合成途徑：

【0052】 方案1



【0053】 或者，使通式(IVa)化合物或其對映異構物或外消旋物：



(IVa)

與式(X)化合物進行反應:

$$Y-R_2$$

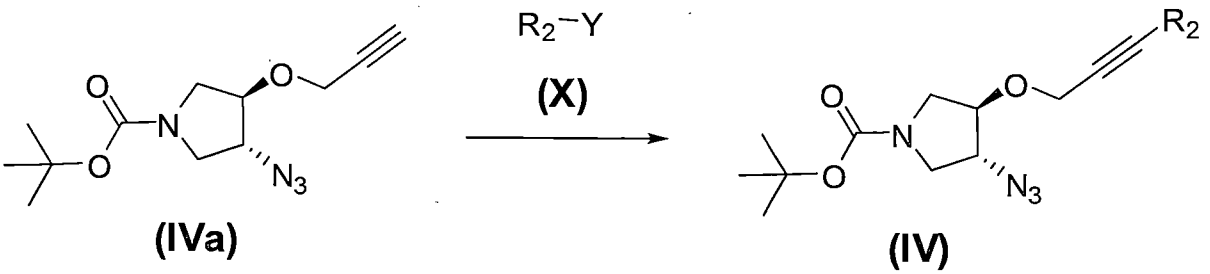
(X)

亦可製備出通式(IV)化合物，其中Y為合適的離去基，例如，鹵素。

較佳在60 °C～110 °C的溫度範圍下使用$Pd(PPh_3)_4$與CuI作為催化

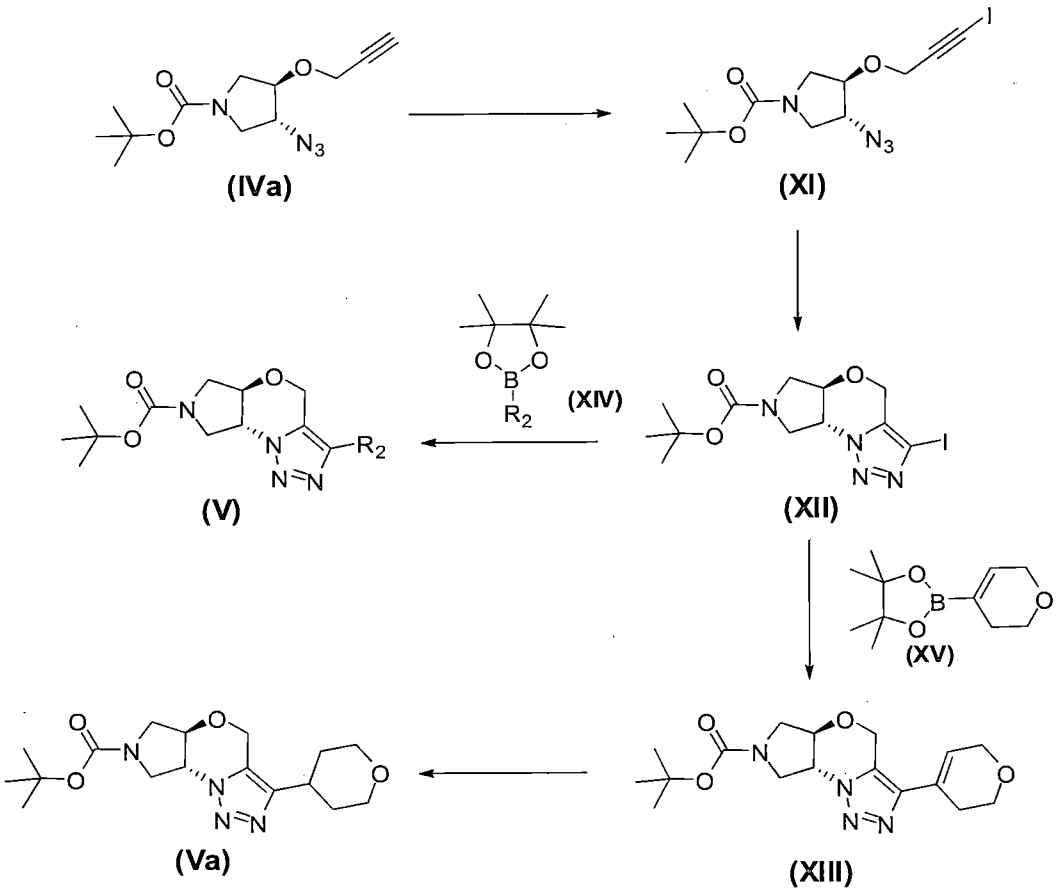
劑並使用三乙胺或用三乙胺與DMF的混合物作為溶劑的情況下進行此耦合反應。方案2中描述了此反應：

【0054】 方案2



【0055】 亦可採以下方案3中所示的替代方式來製備式(V)中間物。此外，方案3亦表示製備式(V)化合物的可能性，其中在一特定實施例中，R_2是四氫哌喃(化合物Va)。

【0056】 方案3



【0057】 如上所示，在溶劑中(例如，THF)使用碘化試劑(例如，N-碘嗎啉氫碘酸鹽)且較佳存在有CuI作為催化劑的情況下使該採用方案2所示方式製備而成的式(IVa)化合物或其對映異構物或外消旋物進行碘化反應，藉以得到式(XI)化合物。隨後以90 °C～130 °C的溫度範圍在二甲苯或甲苯中加熱該化合物(XI)以得到化合物(XII)。

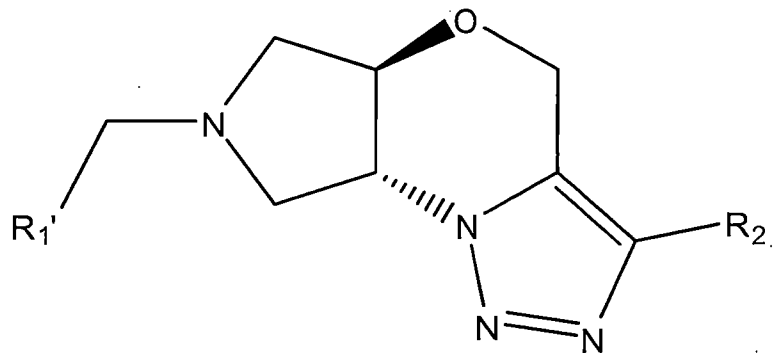
【0058】 式(XII)化合物可與式(XIV)的硼酸頻哪醇酯進行反應以直接獲得通式(V)化合物，或者若欲獲得通式(Va)化合物則可進行不同途徑，該途徑包括使化合物(XII)與式(XV)的硼酸頻哪醇酯進行反應以獲得化合物(XIII)。此反應是於80 °C～110 °C的溫度範圍下

以$Pd(PPh_3)_4$作為催化劑且存在無機鹼(較佳為K_2CO_3或Na_2CO_3)的情況下在有機溶劑與水的混合物中(較佳在二甲氧基乙烷/乙醇/水或甲苯/乙醇/水的混合物中)進行。或者，可在微波反應器中進行該反應。所有使用的硼酸酯皆可從市面上取得。當進行製備式(Va)化合物的最終步驟時，在有機溶劑(較佳為THF/甲醇的混合物)中使用甲酸銨且較佳存在有Pd/C作為催化劑的情況下還原該烯基中間物(XIII)或其對映異構物。

【0059】 方法 B

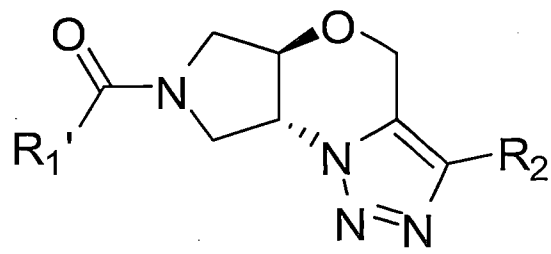
【0060】 方法B描述一種用於製備通式(Ia)化合物之方法A的替代方法。

【0061】 就此層面而言，是描述一種用於製備通式(Ia)化合物的製程：



(Ia)

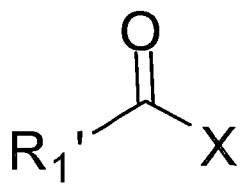
包括使通式(IX)化合物還原：



(IX)

【0062】 可在非質子性溶劑(較佳為THF)中且較佳在0 °C～78 °C的溫度範圍下使用還原劑(例如，BH_3)進行該通式(IX)化合物的還原反應。

【0063】 反過來說，藉著使通式(VI)化合物(如方法A中所述者)與通式(VIII)化合物反應可獲得通式(IX)化合物：

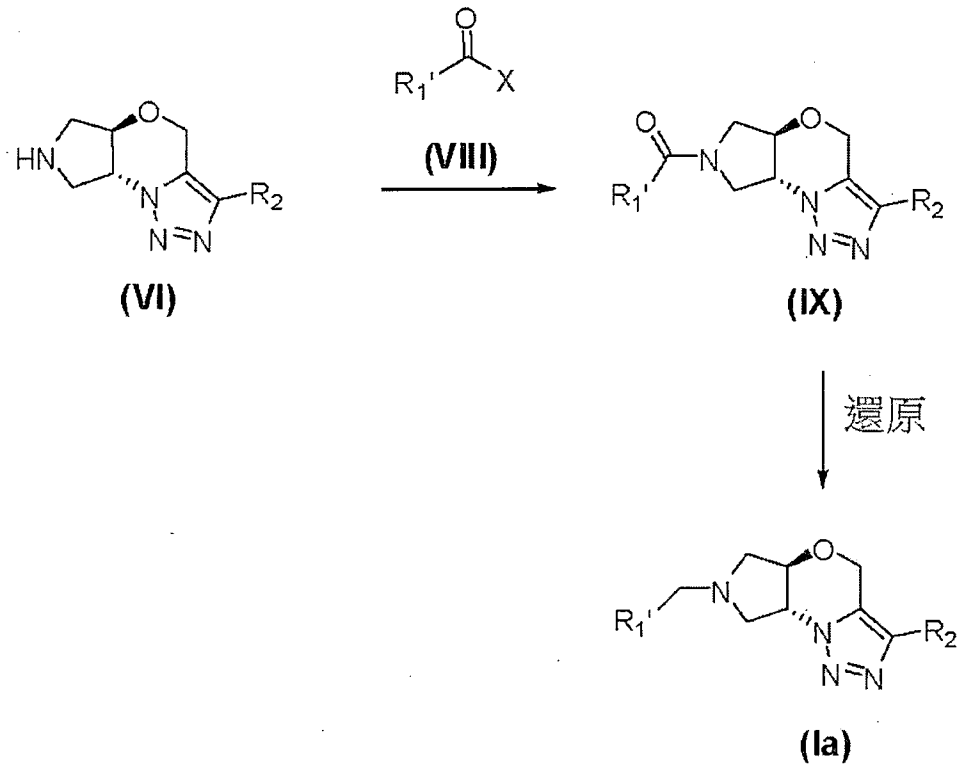


(VIII)

其中X為合適的離去基，例如，鹵素。該後者反應較佳是在0°C～30°C的溫度範圍下且較佳存在有機鹼(較佳為二異丙基乙胺)的情況下於非質子性溶劑(較佳為二氯甲烷)中進行。所有使用的化合物(VIII)可從市面上取得。

【0064】 以下方案4中描述方法B的合成途徑：

【0065】 方案4



【0066】 方法C

【0067】 方法C描述用於合成如通式(I)所述且其中n代表0的化合物之製程。

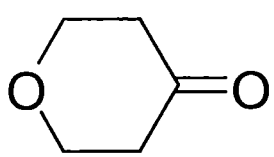
【0068】 該製程涉及式(VI)化合物與式(VIIa)之酮類化合物的反應：



(VIIa)

其中R_1代表n=0時的-$(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基。

【0069】 例如，若希望在R_1位置處是四氫-2H-哌喃-4-基，則應使用以下的酮類化合物：



【0070】 本發明的一附加態樣是有關通式(I)化合物的治療用途。如上述，通式(I)化合物對σ受體展現出強親和力且表現有如σ受體的促效劑、拮抗劑、反向促效劑、部份拮抗劑或部份促效劑。因此，通式(I)化合物可作為藥物使用。

【0071】 該等通式(I)化合物適合用於治療及預防σ受體(尤其是σ-1受體)所介導的不適和疾病。就此層面而言，式(I)化合物是極佳的抗焦慮與免疫抑制劑且對於治療和預防腹瀉、脂蛋白異常、高血脂症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、肥胖症、偏頭痛、關節炎、高血壓、心律不整、潰瘍、青光眼；學習力、記憶力及注意力缺乏；認知障礙、神經退化性疾病、脫髓鞘疾病；對藥物及包括古柯鹼、安非他命、乙醇和尼古丁在內的化學物質上癮；遲發性運動障礙、缺血性中風、癲癇、中風、壓力、癌症；精神性疾病，特別是憂鬱、焦慮或精神分裂症；發炎疾病或自體免疫疾病非常有用。

【0072】 該等式(I)化合物特別適用於治療疼痛，尤其是神經性痛、發炎性疼痛或包括觸覺疼痛及/或痛覺過敏的其他疼痛疾病。國際疼痛研究協會(IASP)定義「疼痛」為「一種與實際或潛在組織損傷有關或根據此類損傷所描述的不愉悅感覺和情緒體驗」(IASP，慢性疼痛分類(Classification of chronic pain)，第二版，IASP Press出版商出版(2002)，210)。儘管疼痛往往是主觀的感受，但其成因或症狀可加以分類。

【0073】 在較佳實施例中，本發明的化合物是用於治療和預防觸覺疼痛且特別是機械性觸覺疼痛或熱觸覺疼痛。

【0074】 在另一較佳實施例中，本發明的化合物是用於治療及預防痛覺過

敏(hyperalgesia)。

【0075】 在又另一較佳實施例中，本發明的化合物是用於治療及預防神經性疼痛，且尤其是用於治療及預防疼痛性觸覺過敏(hyperpathia)。

【0076】 本發明之一相關態樣是有關式(I)化合物於製造治療(如上述)σ受體所介導疾病和不適之藥物的用途。

【0077】 本發明另一態樣是一種藥學組成物，該藥學組成物包含至少一種通式(I)化合物或其要學上可接受之鹽、前驅藥、異構物或溶劑合物以及至少一種藥學上可接受之載劑、添加劑、佐劑或溶劑。

【0078】 本發明之藥學組成物可調配成各種不同藥學劑型的藥物，該藥物含有至少一種會與σ受體結合的化合物及選用性的至少一種附加活性物質及/或選用性的至少一種輔助物質。

【0079】 該輔助物質或添加劑可選自於載劑、賦形劑、支撐材料、潤滑劑、填充劑、溶劑、稀釋劑、色素、風味調整劑(例如，糖)、抗氧化劑及/或黏著劑之中。在塞劑的例子中，此藥物可能意味著含有供非腸胃用藥的蠟或脂肪酸酯或防腐劑、乳化劑及/或載劑。可依據該藥學組成物的施用形式來選擇這些輔助材料及/或添加劑和所使用的量。

【0080】 根據本發明之藥學組成物可經調整而適用於任何給藥形式，該給藥形式可能是口服或非腸胃道給藥，例如經由肺部、鼻、直腸及/或靜脈給藥。

【0081】 較佳地，該組成物適合口服給藥或非腸胃道給藥，更佳為經由口服、靜脈、腹腔、肌肉內、皮下、膜鞘內、直腸、經皮膚、經黏膜或鼻部給藥。

【0082】 本發明之組成物可調配成可供口服給藥的任何劑型，該口服劑型較佳選自於以下群組中：錠劑、糖衣錠、膠囊、片劑、咀嚼片、粉劑、滴

劑、凝膠、汁液劑、糖漿、溶液及懸浮液。

【0083】 用於口服給藥的本發明組合物亦可採用由多顆粒(較佳為微粒、微錠、小丸或顆粒)組成且視需要可壓製成錠、裝填在膠囊中或懸浮在合適液體中所形成的劑型。合適的液體為所屬技術領域中熟悉該項技藝者所知悉。

【0084】 適用於非腸胃道給藥的製劑為溶液、懸浮液、可沖調還原的乾燥製劑或噴霧。

【0085】 本發明之化合物可調配成經皮膚給藥用的釋放型或貼片式儲藥劑型(deposits)。

【0086】 皮膚用藥包括油膏、凝膠、乳霜、乳液、懸浮液或乳化物。

【0087】 直腸給藥的較佳形式是利用塞劑給藥。

【0088】 依據藥物的給藥途徑而定，各別藥物亦可含有所屬技術領域中熟悉該項技藝者已知的一種或更多種輔助物質。可根據所屬技術領域中熟悉該項技藝者已知的標準程序製造本發明之藥物。

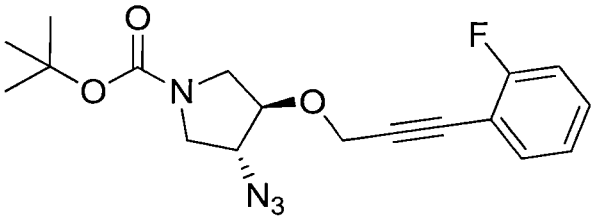
【0089】 人及動物的每日劑量可能依據因各別物種的基礎因子或其他因子(例如，年齡、性別、體重或疾病嚴重程度，等等)而改變。在每日攝入一次或多次藥物期間內，用於人的活性物質每日給藥劑量較佳可在1毫克至2000毫克，較佳在1毫克至1500毫克，更佳可在1毫克至1000毫克的範圍之間。

【0090】 以下實例僅供示範說明本發明某些實施例之用，且該等實例在各方面上皆不應用來限制本發明。

【0091】 實施例

【0092】 式(IV)中間物之製備實施例

【0093】 合成(3R,4R)-3-疊氮基-4-((3-(2-氟苯基)丙-2-炔-1-基)氧)-吡咯啶-1-羧酸叔丁酯



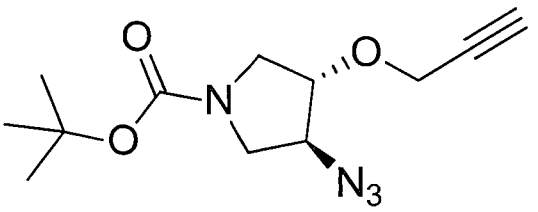
【0094】在氮氣環境下將含有(3R,4R)-3-疊氮基-4-羥基吡咯啶-1-羧酸叔丁酯(3.50克，15.3毫莫耳)的乾THF(25毫升)溶液緩慢地加入冷卻至0 °C的含NaH(0.80克，分散在油中的60%分散液，20毫莫耳)的乾THF(25毫升)懸浮液中。使該反應混合物回溫至室溫並攪拌45分鐘。接著，於0 °C下緩慢地加入碘化四丁銨(TBAI，0.57克，1.53毫莫耳)及含有1-(3-溴丙-1-炔基)-2-氟苯(3.92克，18.4毫莫耳)的THF(50毫升)溶液。攪拌該反應混合物通宵且該反應混合物的溫度從0 °C達到室溫。加入NH_4Cl飽和水溶液並使用EtOAc萃取該混合物。用水清洗該有機相，用Na_2SO_4乾燥該有機相，且在減壓下過濾並濃縮該有機相。使用矽膠以及用己烷對乙酸乙酯做梯度沖提進行快速層析以純化該殘餘物，得到黃色油狀的標題化合物(4.68克，產率85%)。

【0095】^{1}H-NMR (400MHz，$CDCl_3$)：兩種旋轉異構物的混合物，δ ppm：7.42 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0096】此方法是用來製備該式(I)實施例1～實施例21之合成過程中的式(IV)中間物。

【0097】式(IV)中間物之製備實施例

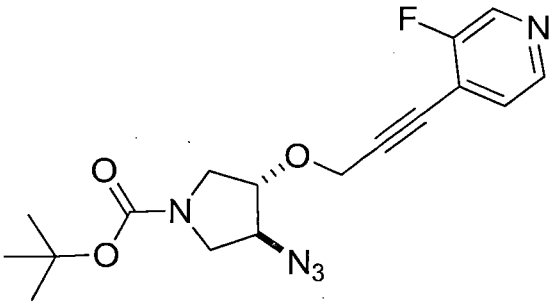
【0098】 a) 合成(3S,4S)- 3-疊氮基-4-(丙-2-炔基氧)吡咯啶-1-羧酸叔丁酯 (S,S-IVa)



【0099】 在氮氣下將含有疊氮醇(3S,4S)-3-疊氮基-4-羥基吡咯啶-1-羧酸叔丁酯 (3.5 克，15.3 毫莫耳)的乾 THF(28 毫升)溶液加入冷卻至 0 °C 的含 NaH(1.23 克，分散在油中的 60%分散液，30.7 毫莫耳)的 THF(25 毫升)懸浮液中。當發泡情形結束後，使該反應混合物回溫至室溫並攪拌 45 分鐘。接著，於 0 °C 下緩慢地加入溴丙炔(3.42 毫升, 溶於甲苯中的 80% 溶液，30.7 毫莫耳)及含有 TBAI (0.57 克，1.5 毫莫耳)的 THF(5 毫升)懸浮液，並攪拌該反應混合物通宵使溫度從 0 °C 達到室溫。加入 NH_4Cl 飽和溶液並使用 EtOAc 進行萃取，用水清洗，用 Na_2SO_4 進行乾燥，且進行過濾和濃縮。使用矽膠以及用己烷對己烷：乙酸乙酯(1:1)溶液做梯度沖提進行快速層析純化，得到黃色油狀的期望產物 (3.62 克，產率 89%)。

【0100】 ^{1}H-NMR (400MHz，$CDCl_3$)，兩種旋轉異構物的混合物，δ ppm：4.20 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0101】 b) 合成(3S,4S)-3-疊氮基-4-((3-(3-氟吡啶-4-基)丙-2-炔-1-基)氧)吡咯啶-1-羧酸叔丁酯



【0102】於氮氣中，在Et_3N(28毫升)中加入CuI (20毫克，0.10毫莫耳)、$Pd(PPh_3)_4$ (24毫克，0.021毫莫耳)及3-氟-4-碘吡啶 (469毫克，2.10毫莫耳)並於室溫下攪拌該混合物60分鐘。接著，加入含有(3S,4S)- 3-疊氮基-4-(丙-2-炔基氧)吡咯啶-1-羧酸叔丁酯 (560毫克，2.10 毫莫耳)的Et_3N (17毫升)溶液，並以60 °C加熱該混合物通宵。待冷卻至室溫後，加入水，並使用EtOAc萃取該混合物。使用鹽水清洗該有機相，用Na_2SO_4乾燥該有機相，及過濾並濃縮該有機相。使用矽膠以及用己烷對乙酸乙酯做梯度沖提進行快速層析純化，得到期望產物(398毫克，產率52%)及對應的通式(V)環狀中間物(118毫克，產率15%)。

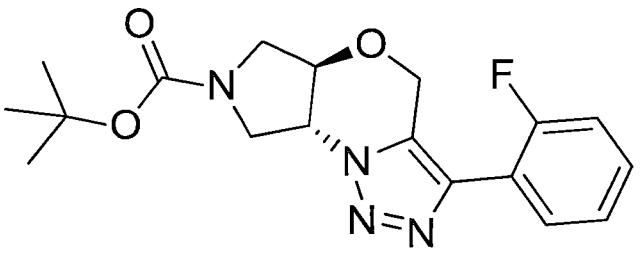
【0103】^{1}H-NMR (400MHz，$CDCl_3$): 兩種旋轉異構物的混合物，δ ppm: 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0104】此方法是用來製備該式(I)實施例24～實施例63之合成過程中的式(IV)中間物。

【0105】式(V)中間物之製備實施例

【0106】合成(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-5a,6,8,8a-四氫吡喀并

[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-羧酸叔丁酯

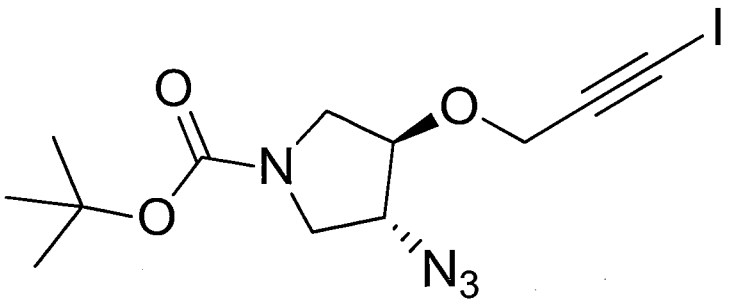


【0107】以120°C加熱含有(3R,4R)-3-疊氮基-4-((3-(2-氟苯基)丙-2-炔-1-基)氧)-吡咯啶-1-羧酸叔丁酯(4.68克，13.0毫莫耳)的二甲苯(560毫升)溶液通宵。冷卻該反應混合物，並蒸發該溶劑。使用矽膠以及用己烷對乙酸乙酯做梯度沖提進行快速層析純化，得到黃色固體狀的期望產物(4.02克，產率86%)。

【0108】^{1}H-NMR (400MHz，$CDCl_3$): 兩種旋轉異構物的混合物，δ ppm: 7.97 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 9 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 16, 2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.6-4.2 (m, 2H), 4.1-3.8 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

【0109】式(V)中間物之製備實施例

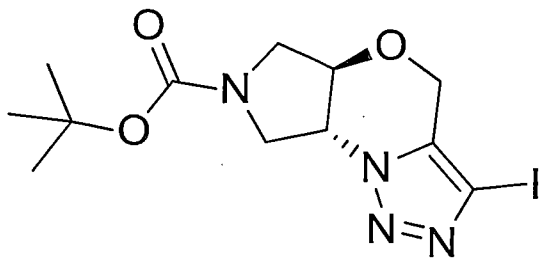
【0110】a) 合成(3R,4R)-3-疊氮基-4-((3-碘丙-2-炔-1-基)氧)-吡咯啶-1-羧酸叔丁酯



【0111】 在含有(3R,4R)-3-疊氮基-4-(丙-2-炔基氧)吡喀啶-1-羧酸叔丁酯(0.69克，2.6莫耳)的THF(15毫升)溶液中加入CuI (25毫克，0.13毫莫耳)及N-碘嗎啉氫碘酸鹽(1.0克，2.9毫莫耳)。於室溫下攪拌該反應混合物2小時，反應後形成沈澱物。將該懸浮液倒在中性氧化鋁板上並在真空下收集該濾液。使用DCM清洗該固體相，並藉由蒸發法濃縮該合併濾液。得到黃色油狀產物(0.99克，產率97%)。

【0112】 ^{1}H-NMR (400MHz，$CDCl_3$)：兩種旋轉異構物的混合物，δ ppm: 4.38 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0113】 b) 合成(5aR,8aR)-3-碘-5a,6,8,8a-四氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-羧酸叔丁酯

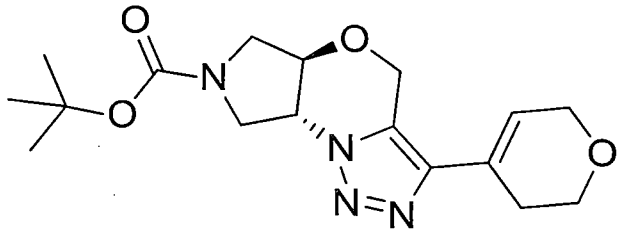


【0114】 以100 °C加熱含有(3R,4R)-3-疊氮基-4-((3-碘丙-2-炔-1-基)氧)吡喀啶-1-羧酸叔丁酯(0.99克，2.5毫莫耳)的甲苯(65毫升)溶液通宵。冷卻該反應混合物，並蒸發該溶劑。使用矽膠以及用己烷對己烷：乙酸乙酯(8：2)溶液做梯度沖提進行快速層析純化，得到期望產物(0.76克，產率77%)。

【0115】 ^{1}H-NMR (400MHz，$CDCl_3$)，兩種旋轉異構物的混合物，δ ppm: 5.11 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16 Hz, 1H),

4.5-4.2 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

【0116】 c) 合成(5aR,8aR)-3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-5a,6,8,8a-四氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-羧酸叔丁酯 (XIII)

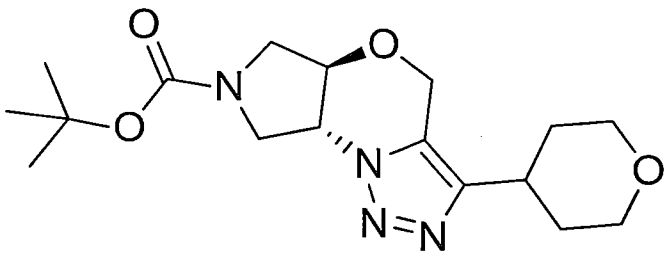


【0117】 於氮氣下，在(5aR,8aR)-3-碘-5a,6,8,8a-四氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]-三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-羧酸叔丁酯 (250毫克，0.64 毫莫耳)、3,6-二氫-2H-哌喃-4-硼酸頻哪醇酯(161毫克，0.76莫耳), K_2CO_3 (352毫克，2.55毫莫耳)及 $Pd(Ph_3)_4$ (37毫克，0.032毫莫耳)的混合物中加入二甲氧基乙烷/EtOH/水(4/1/0.2)的混合物(21毫升)。於90 °C下加熱該反應混合物通宵。待該反應混合物冷卻降溫，使用DCM稀釋該反應混合物，以飽和$NaHCO_3$溶液清洗該反應混合物，用Na_2SO_4乾燥該反應混合物，於真空下過濾及濃縮該反應混合物。使用矽膠以及用己烷對己烷：乙酸乙酯(1：1)溶液做梯度沖提進行快速層析純化，得到期望產物(160毫克，產率72%)。

【0118】 ^{1}H-NMR (400MHz，$CDCl_3$)，兩種旋轉異構物的混合物，δ ppm: 5.85 (s, 1H), 5.28 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.5-4.2 (m, 4H), 4.0-3.8 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.37 (m,

1H), 2.68 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0119】 d) 合成(5aR,8aR)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5a,6,8,8a-四氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-羧酸叔丁酯 (Va)

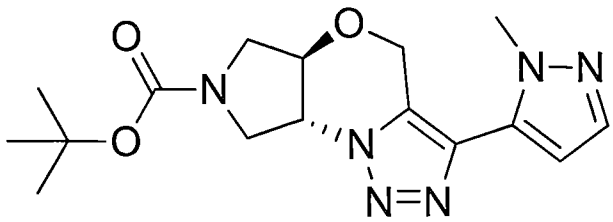


【0120】 於氮氣環境下，以75 °C加熱含有(5aR,8aR)-3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-5a,6,8,8a-四氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-羧酸叔丁酯 (325毫克，0.93毫莫耳)、甲酸銨 (882毫克，14.0毫莫耳)及Pd/C (20% w/w，65毫克)的MeOH/THF (1:1) (30毫升)懸浮液通宵。以Celite矽藻土過濾該懸浮液，並使用MeOH清洗該懸浮液。於真空下蒸發該濾液，且所得殘餘物以DCM及水進行分相萃取(portioned)。以飽和$NaHCO_3$溶液清洗該有機層，用Na_2SO_4乾燥該有機層，於真空下過濾該有機層並去除溶劑。得到白色固體狀的期望產物(319毫克，產率98%)。

【0121】 ^{1}H-NMR (400MHz，$CDCl_3$)，兩種旋轉異構物的混合物，δ ppm: 5.24 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.5-4.2 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

【0122】 e) 合成 (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁

嗪



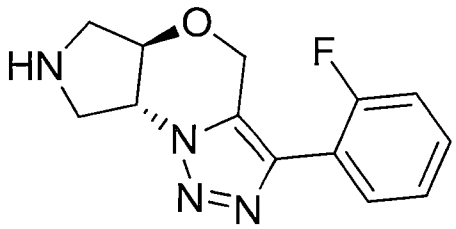
【0123】在25 毫升的微波瓶中裝入(5aR,8aR)-3-碘-5a,6,8,8a-四氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-羧酸叔丁酯 (60毫克，0.15毫莫耳)、1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸頻哪醇酯(48毫克，0.23毫莫耳)、Na_2CO_3 (49毫克，0.46 毫莫耳)及$Pd(Ph_3)_4$ (16毫克，0.015 毫莫耳)，並以氬氣淨化之後加入甲苯：乙醇：水(3:3:1)的混合物(4.2毫升)。使所得懸浮液在100 °C下以微波照射18分鐘。

【0124】使該反應混合物降溫，使用DCM稀釋該反應混合物，並在真空下濃縮該反應混合物。使用矽膠以及用己烷對己烷：丙酮(6：4)溶液做梯度沖提進行快速層析純化，而得到期望產物(19毫克，產率36%)。^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)，兩種旋轉異構物的混合物，δ ppm: 7.52 (d, J = 2 Hz, 1H) 6.15 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.5-4.2 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

【0125】此方法是用來製備式(I)實施例 64～實施例 66 之合成過程中的式(V)中間物。

【0126】式(VI)中間物之製備實施例

【0127】合成(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪

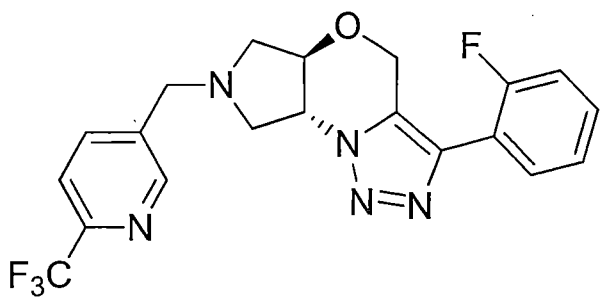


【0128】 在含有(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-5a,6,8,8a-四氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-羧酸叔丁酯 (4.01克，11.1毫莫耳)的二噁烷(28毫升)溶液中加入含有4M HCl的二噁烷溶液(36.2毫升)，並於室溫下攪拌該混合物3小時。濃縮該混合物至乾燥，得到標題化合物的二鹽酸鹽(3.52克，產率95%)。

【0129】 ^{1}H-NMR (400MHz, MeOD) δ ppm: 7.85 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 12, 8, 1 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 16, 1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 11, 6 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 11 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 11 Hz, 1H)。

【0130】 通式(I)化合物之製備實施例，方法A

【0131】 實施例14：(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽



【0132】 在含有(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪二鹽酸鹽(45毫克，0.135

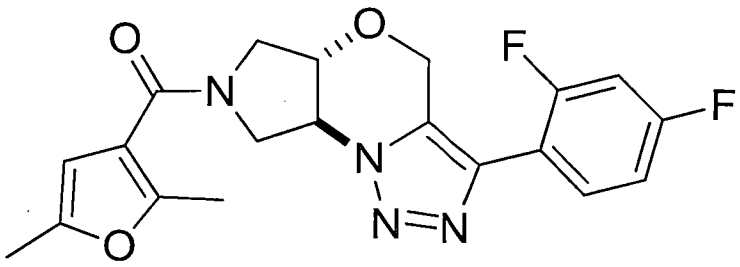
毫莫耳)的DCE (2.2毫升)懸浮液中加入DIPEA (71微升， 0.40毫莫耳)，並於室溫下攪拌該混合物5分鐘。加入含有6-(三氟甲基)吡啶甲醛(35毫克，0.2 毫莫耳)的DCE (0.5毫升)溶液及$NaBH(OAc)_3$ (57毫克，0.27毫莫耳)，並於室溫下攪拌該混合物16小時。加入DCM，以$NaHCO_3$飽和溶液和鹽水清洗該反應混合物，用Na_2SO_4乾燥該反應混合物，過濾並濃縮該反應混合物。使用矽膠及用己烷對乙酸乙酯做梯度沖提進行快速層析純化，得到期望產物(53毫克，產率94%)。

【0133】 使前述產物(46毫克，0.11 毫莫耳)溶解在AcOEt (1 毫升)中並加入含1.25M HCl的EtOH溶液(88微升，0.11 毫莫耳)。攪拌30分鐘後，濃縮該混合物而得到白色固體狀的鹽酸鹽(49毫克)。HPLC的滯留時間：6.15分鐘；HRMS：420.1435 (M+H)。

【0134】 使不對稱性的式(VI)純中間產物與式(VII)外消旋醛進行反應得到非對映異構物(diastereomer)的相應混合物，並利用半製備級高效液相層析儀(HPLC，Chiralpak IA 250x10毫米，5 μM，沖提液：庚烷/DCM/EtOH，5毫升/分鐘)獲得非對映性及對映性的純實施例15、16、17、18、56、57、58、59。

【0135】 通式(I)化合物之製備實施例，方法B

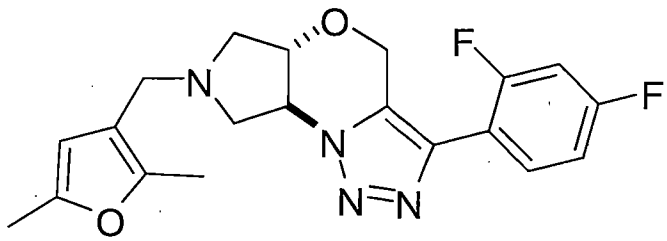
【0136】 a) ((5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-5a,6,8,8a-四氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-基)(2,5-二甲基呋喃-3-基)甲酮



【0137】 於0 °C下，將2,5-二甲基呋喃-3-碳醯氯(43微升，0.33毫莫耳)緩慢地加至含有(5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪二鹽酸鹽(80毫克，0.25 毫莫耳)及DIPEA (115微升，0.66 毫莫耳)的DCM (12毫升)溶液中，在氮氣中於室溫下攪拌該混合物通宵。加入DCM，並以$NaHCO_3$飽和溶液及鹽水清洗該混合物，用$MgSO_4$乾燥該混合物，過濾並濃縮該混合物至乾。使用矽膠及用己烷對乙酸乙酯做梯度沖提進行快速層析純化，得到期望產物(100毫克，產率99%)。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.97 (m, 1H) 7.03 (td, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 9 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.32 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.66 (m,1H), 2.47(s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

【0138】 b) 實施例22：(5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2,5-二甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽



【0139】 在氮氣環境下，將含有((5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)

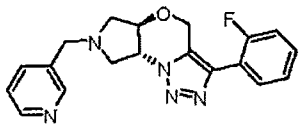
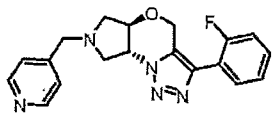
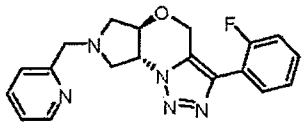
-5a,6,8,8a-四氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-7(4H)-基)(2,5-二甲基呋喃-3-基)甲酮(87毫克，0.22 毫莫耳)的乾THF(2.6毫升)溶液加到冷卻至0 °C之含有1M硼烷的THF(1.1毫升；1.09毫莫耳)溶液中。以回流方式攪拌所得混合物通宵。於0 °C下加入甲醇(2 毫升)及10% KOH溶液(1 毫升)並以回流方式反應1小時。在真空下濃縮該反應混合物，使用DCM稀釋該殘留物，及使用鹽水清洗該殘留物。用Na_2SO_4乾燥該有機層，過濾該有機層，並於減壓下去除溶劑。使用矽膠及用己烷對乙酸乙酯做梯度沖提進行快速層析純化，得到期望產物(27毫克，產率32%)。

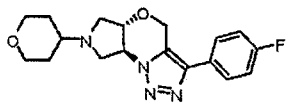
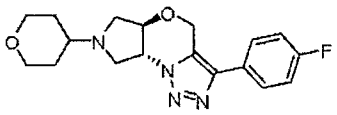
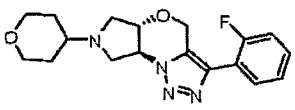
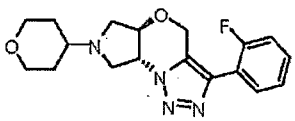
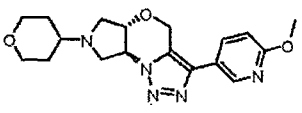
【0140】 使前述產物(27毫克，0.07毫莫耳)溶解在AcOEt (1 毫升)中並加入含1.25M HCl的EtOH溶液(56微升，0.07毫莫耳)。攪拌30分鐘後，濃縮該混合物而得到白色固體狀的鹽酸鹽(28毫克)。HPLC的滯留時間：5.85分鐘；HRMS：387.1647 (M+H)。

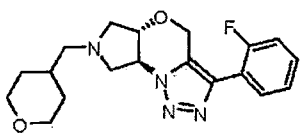
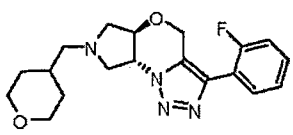
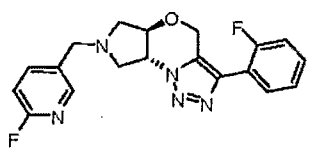
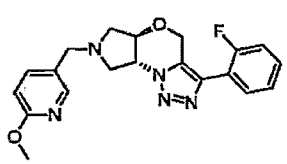
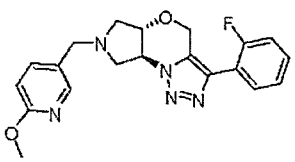
【0141】 此方法是用來製備式(I)實施例22～實施例23。

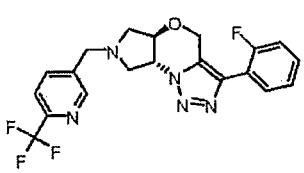
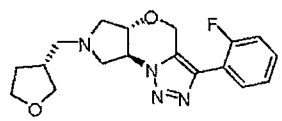
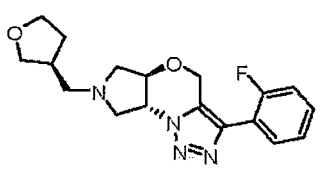
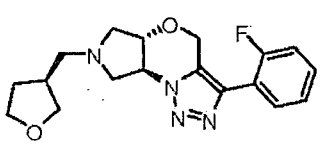
【0142】 以下表I揭示根據上述方法製備而成的化合物：

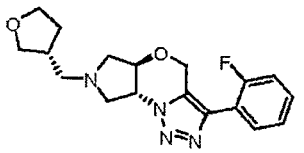
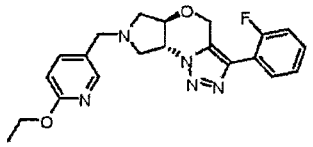
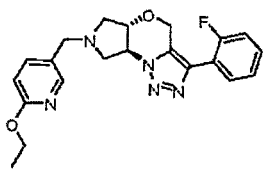
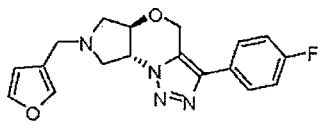
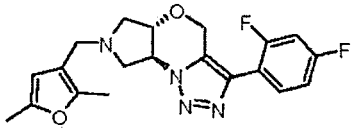
表I

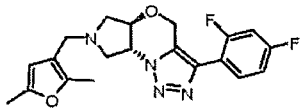
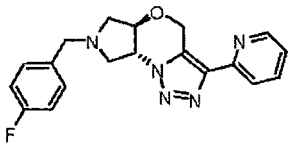
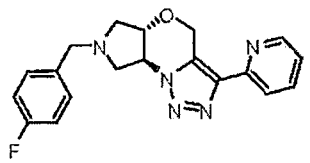
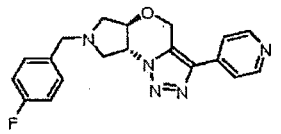
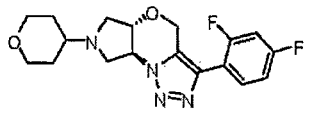
實施例	結構	名稱	動力學溶解度 (μM)	HPLC (滯留時間，分鐘)	HRMS
1	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(吡啶-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>20.00	4.81	352.1577 (M+H)
2	 ·HCl	(5aRS,8aRS)-3-(2-氟苯基)-7-(吡啶-4-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.82	352.1584 (M+H)
3	 ·HCl	(5aRS,8aRS)-3-(2-氟苯基)-7-(吡啶-2-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.09	352.1583 (M+H)

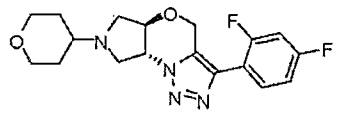
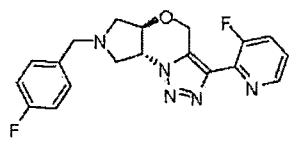
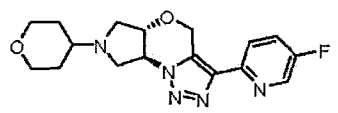
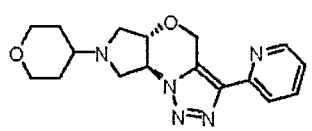
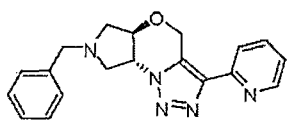
實施例	結構	名稱	動力學溶解度 (μM)	HPLC (滯留時間，分鐘)	HRMS
4	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(4-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.93	345.1733 (M+H)
5	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(4-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.92	345.1733 (M+H)
6	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.80	367.1558 (M+Na)
7	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.79	367.1558 (M+Na)
8	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.41	380.1680 (M+Na)

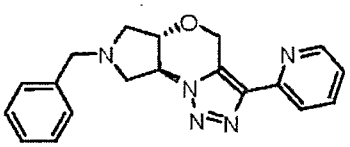
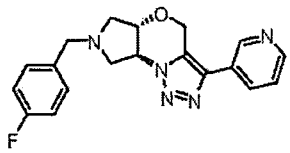
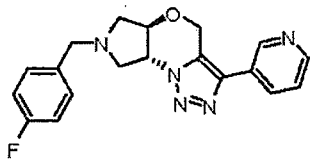
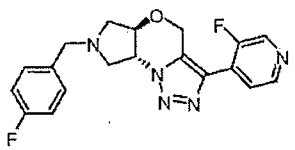
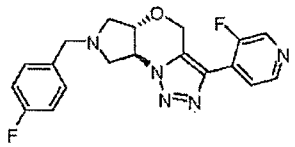
實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
9	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.80	359.1865 (M+H)
10	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.86	359.1886 (M+H)
11	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-氟吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.23	370.1490 (M+H)
12	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.26	382.1962 (M+H)
13		(5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲	>10.00	5.29	382.1693 (M+H)

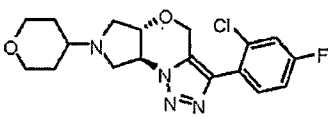
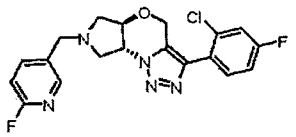
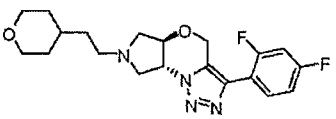
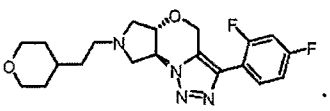
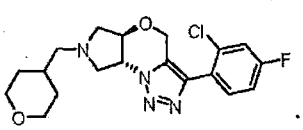
實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
	·HCl	基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽			
14	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	6.15	420.1435 (M+H)
15	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.83	345.1733 (M+H)
16	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.83	345.1737 (M+H)
17	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.81	345.1734 (M+H)

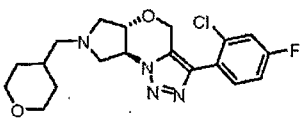
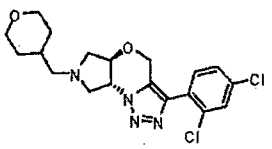
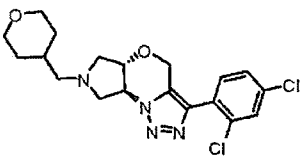
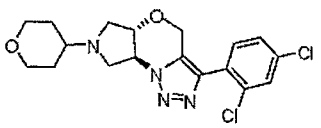
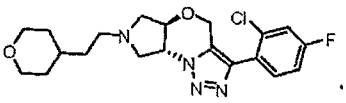
實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
18	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.83	345.1744 (M+H)
19	 ·HCl	(5aR,8aR)-7-((6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.56	396.1852 (M+H)
20	 ·HCl	(5aS,8aS)-7-((6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.55	396.1840 (M+H)
21	 ·HCl	(5aRS,8aRS)-3-(4-氟苯基)-7-(呋喃-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.29	341.1426 (M+H)
22	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2,5-二甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.85	387.1647 (M+H)

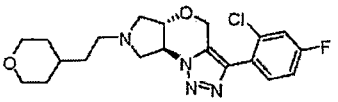
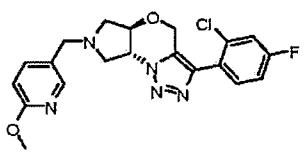
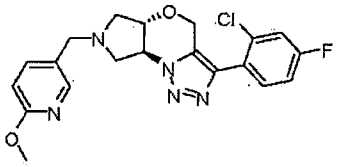
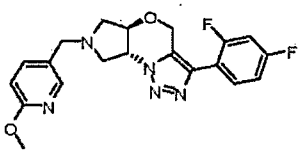
實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
23	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2,5-二甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.85	387.1648 (M+H)
24	 ·HCl	(5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.16	352.1570 (M+H)
25	 ·HCl	(5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.13	374.1396 (M+Na)
26	 ·HCl	(5aRS,8aRS)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.11	352.1574 (M+H)
27	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.96	363.1639 (M+H)

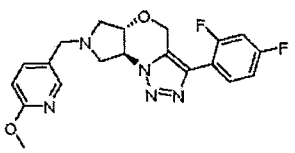
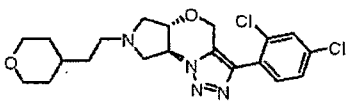
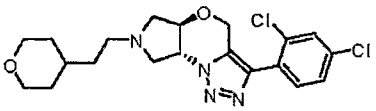
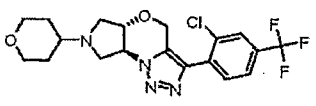
實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
28	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.93	363.1639 (M+H)
29	 ·HCl	(5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(3-氟吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.17	370.1466 (M+H)
30	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(5-氟吡啶-2-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.73	346.1663 (M+H)
31	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(吡啶-2-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.22	328.1763 (M+H)
32	 ·HCl	(5aR,8aR)-7-苄基-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.99	334.1663 (M+H)

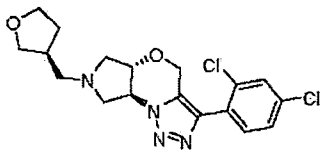
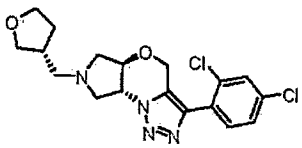
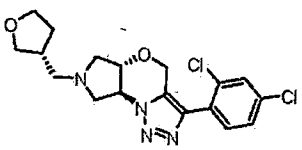
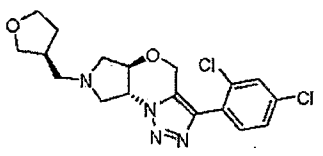
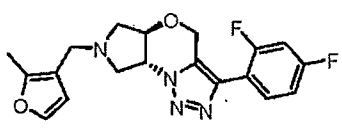
實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
33	 ·HCl	(5aS,8aS)-7-苄基-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.04	334.1654 (M+H)
34	 ·HCl	(5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-3-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.16	352.1586 (M+H)
35	 ·HCl	(5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-3-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.16	352.1575 (M+H)
36	 ·HCl	(5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(3-氟吡啶-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.80	370.1491 (M+H)
37	 ·HCl	(5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(3-氟吡啶-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.80	370.1474 (M+H)

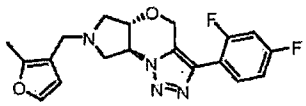
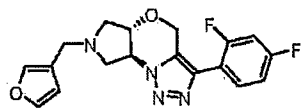
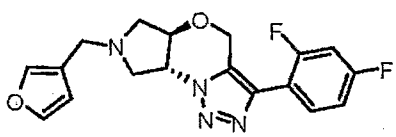
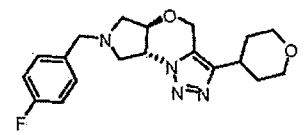
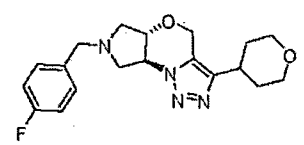
實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
38	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.02	379.1320 (M+H)
39	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((6-氟吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.49	404.1096 (M+H)
40	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.20	391.1942 (M+H)
41	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.20	391.1953 (M+H)
42	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.15	393.1502 (M+H)

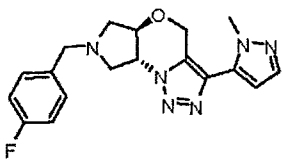
實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
43	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.19	393.1502 (M+H)
44	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.52	409.1196 (M+H)
45	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.52	409.1181 (M+H)
46	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.42	395.1043 (M+H)
47	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙	>10.00	5.32	407.1669 (M+H)

實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
		基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽			
48	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.33	407.1647 (M+H)
49	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.51	416.1284 (M+H)
50	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.50	416.1285 (M+H)
51	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.41	400.1596 (M+H)

實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
52	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.42	400.1585 (M+H)
53	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.65	423.1351 (M+H)
54	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.65	423.1341 (M+H)
55	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.68	429.1316 (M+H)

實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
56	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.46	395.1038 (M+H)
57	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.46	395.1030 (M+H)
58	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.44	395.1027 (M+H)
59	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.46	395.1027 (M+H)
60	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2-甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三	>10.00	5.63	373.1481 (M+H)

實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
		唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽			
61	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2-甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.67	373.1473 (M+H)
62	 ·HCl	(5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(呋喃-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.39	359.1302 (M+H)
63	 ·HCl	(5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(呋喃-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	5.34	359.1330 (M+H)
64	 ·HCl	(5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.65	359.1888 (M+H)
65	 ·HCl	(5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽	>10.00	4.67	359.1894 (M+H)

實施例	結構	名稱	動力學溶解度(μM)	HPLC(滯留時間，分鐘)	HRMS
		酸鹽			
66	 ·HCl	(5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽	>10.00	4.85	355.1686 (M+H)

【0143】以下述方式進行分析級高效液相層析(HPLC)：使用ZORBAX Eclipse XDB-C18管柱(4.6 x 150毫米，5微米)；流量：1毫升/分鐘；A相：H_2O (含0.05% TFA)，B相: ACN；操作條件：首先在7分鐘內使B相濃度從5%逐漸提升至95%進行梯度沖提，再以濃度為95%的B相進行等度沖提5分鐘。

【0144】溶解度研究

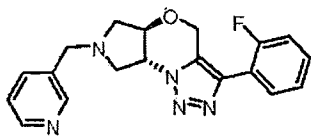
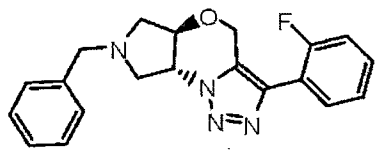
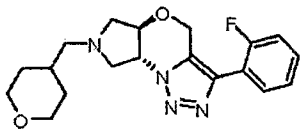
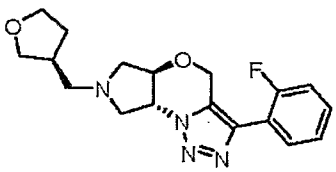
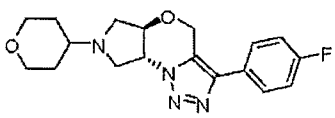
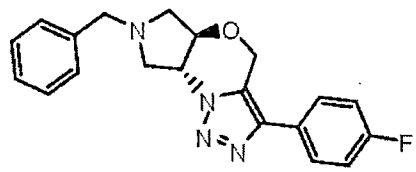
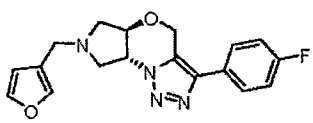
【0145】動力學溶解度

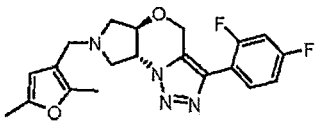
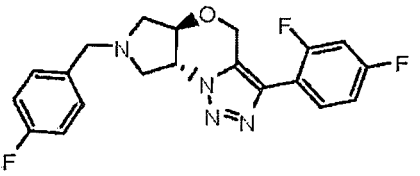
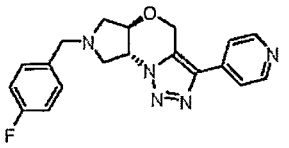
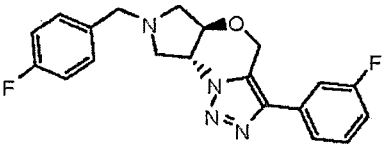
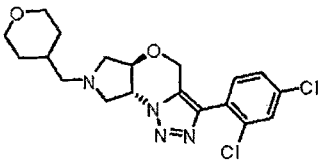
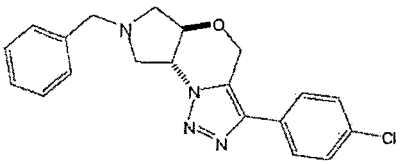
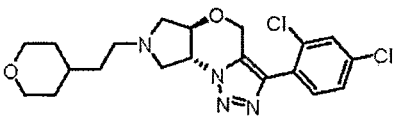
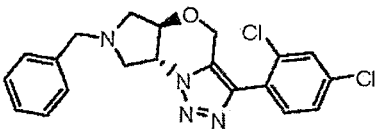
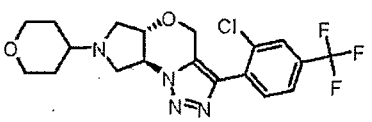
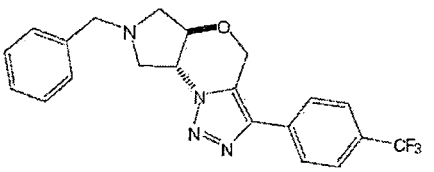
【0146】在pH=7.4的緩衝水溶液(1毫升)中加入含有10mM測試化合物的二甲基亞碸溶液(DMSO溶液，10微升)，並攪拌該混合物4小時。離心之後，使用液相層析法進行測量並藉由該化合物的校正曲線擬合而測得該上清液中的化合物濃度。

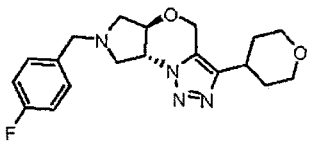
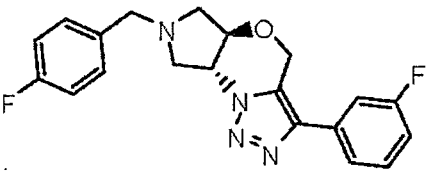
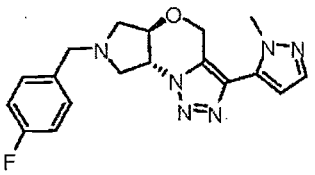
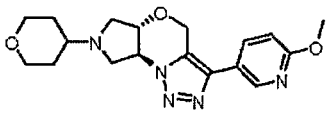
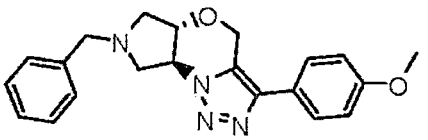
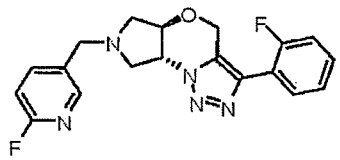
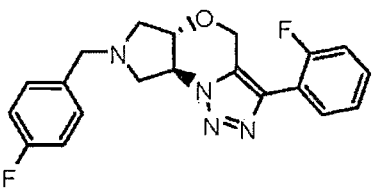
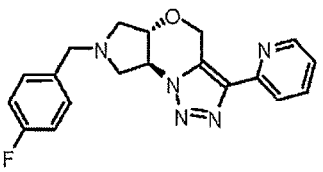
【0147】以上表I中示出不同化合物的溶解度相關結果。

【0148】此外，以下II表提供一些比較實例，在該等比較實例中，針對本發明化合物與先前技術文件WO2009/071657之通式(I)化合物的動力學溶解

度做比較：

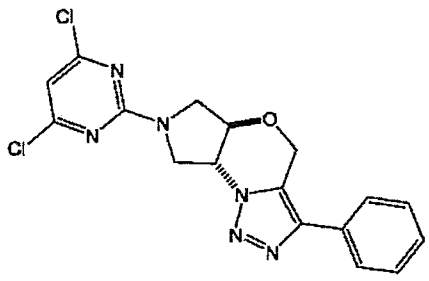
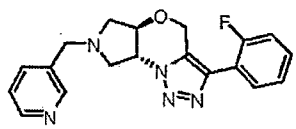
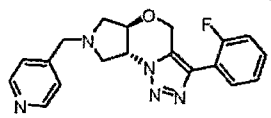
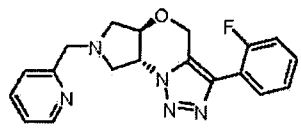
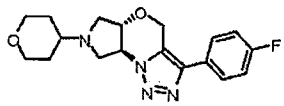
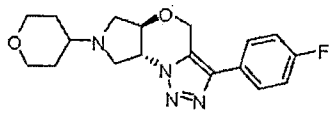
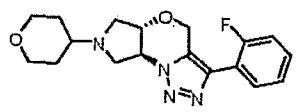
本發明之化合物	動力學溶解度 (μM)	WO2009071657 的化合物	動力學溶解度 (μM)
實施例 1  ·HCl	>20.00		4,18
實施例 10  ·HCl	>10.00		
實施例 16  ·HCl	>10.00		
實施例 5  ·HCl	>10.00		1,82
實施例 21  ·HCl	>10.00		

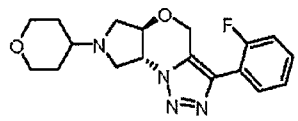
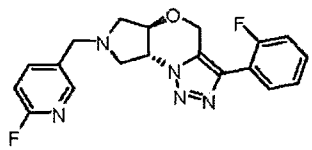
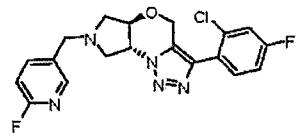
本發明之化合物	動力學溶解度 (μM)	WO2009071657 的化合物	動力學溶解度 (μM)
實施例 23  ·HCl	>10.00		2,13
實施例 26  ·HCl	>10.00		3,4
實施例 44  ·HCl	>10.00		0.93
實施例 54  ·HCl	>10.00		7.8
實施例 55  ·HCl	>10.00		<0.40
實施例 64	>10.00		

本發明之化合物	動力學溶解度 (μM)	WO2009071657 的化合物	動力學溶解度 (μM)
 ·HCl			3.9
實施例 66  ·HCl	>10.00		
實施例 8  ·HCl	>10.00		2.1
實施例 11  ·HCl	>10.00		3.08
實施例 25  ·HCl	>10.00		

【0149】 表III描述WO2009/071657之化合物47與本發明一些在結構上更相

關的化合物之間的比較實例：

WO2009071657 之化合物	動力學溶解度 (μM)	本發明之化合物	動力學溶解度 (μM)
	<1.00	實施例 1  ·HCl	>20.00
		實施例 2  ·HCl	>10.00
		實施例 3  ·HCl	>10.00
		實施例 4  ·HCl	>10.00
		實施例 5  ·HCl	>10.00
		實施例 6  ·HCl	>10.00
		實施例 7	

WO2009071657 之化合物	動力學溶解度 (μM)	本發明之化合物	動力學溶解度 (μM)
		 ·HCl	>10.00
		實施例 11  .HCl	>10.00
		實施例 39  ·HCl	

【0150】 如比較表格表II及表III中所觀察到般，雖然WO2009/071657的化合物與本發明的化合物在結構上有些關聯，但相較於該些先前技術化合物而言，本發明化合物具有明顯改善的溶解度。

【0151】 此外，必須強調的是，WO2009/071657某些在三環結構之吡喀啶的氮上具有雜芳基的化合物(例如WO2009/071657的化合物48、化合物51及化合物52)無法溶於二甲基亞碸(DMSO)中，從藥理觀點來看，這會使該些化合物在實務上幾乎沒有用處。反之，本發明的所有化合物在DMSO中皆具有良好的溶解度。

【0152】 生物活性

【0153】 藥理研究

【0154】 人類σ-1受體之放射性配體試驗

【0155】 使用經轉染的 HEK-293 細胞膜及使用[^{3}H](+)-戊唑辛(Perkin Elmer, NET-1056)作為放射性配體以研究 σ-1 受體配體對人類 σ-1 受體的結合性質。使用 7 微克的細胞膜懸浮液、5nM 的[^{3}H](+)-戊唑辛並分別在不含或含有緩衝液或 10μM 之氟哌啶醇(Haloperidol)任一者的情況下進行該試驗以測量總結合力及非專一性結合力。結合緩衝液含有 50 mM 的三羥甲基氨基甲烷鹽酸鹽(Tris-HCl)且 pH 為 8。使孔盤在 37 °C 下反應 120 分鐘。經反應後，將該反應混合物轉移至 MultiScreen HTS-FC 過濾孔盤中(Millipore)過濾，並使用冰冷的 10 mM Tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)清洗孔盤 3 次。乾燥該等濾片，並對該等濾片使用 EcoScint 液體閃爍混合劑在 MicroBeta 閃爍計數器(Perkin-Elmer)中以約 40%的效率進行計數。

【0156】 所得到的結果一部份出示於表III中。

表III

實例	K_i (nM)
1	122
2	315.5
4	23
6	21.6
7	209.1
8	227.2
9	16.1
10	13.9
11	240.7
12	51.5

13	391.8
14	86.9
15	29.7
16	97.6
17	49.2
18	171.2
19	83.3
21	16.6
22	118.6
23	41.9
24	21
26	133.2
27	20.4
29	119
30	63.4
31	241.5
32	37
33	224.6
35	85.7
36	74.2
38	21.8
39	165.5
40	25.9
41	19.9
42	33.3
43	20.5
44	30.8
45	13.7
46	15.1
47	26.8
48	11.7
49	111.6
50	99.9
51	233.8
52	271.9
53	16.8
54	71.4
55	23.3
56	22.7
57	195.4
58	25.4
59	180.5

60	101.9
61	73.7
62	39.2
63	37.7
64	71.8
66	138.1

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

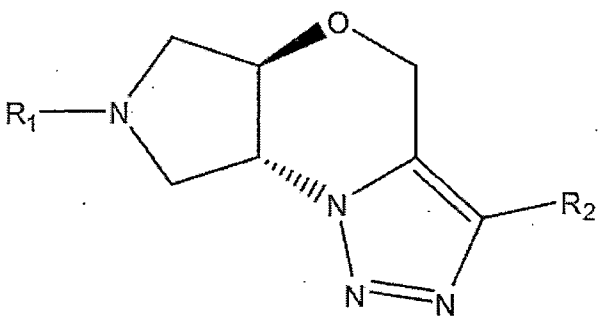
【序列表】

無

106年6月20日修正本

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種通式(I)之化合物，包括：



(I)

其中：

R_1 選自於：

- $-(C(R_3)_2)_m$-芳基，其中該芳基視需要可經取代而有至少一個鹵素原子；
- $-(C(R_3)_2)_m$-雜芳基，其中該雜芳基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，且其中該雜芳基視需要可與一附加環系統稠合；
- $-(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基，其中該雜環烷基視需要可經取代而有選自於鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基之中的至少一個取代基，且含有至少一個氧原子；

R_2 選自於：

- 視需要可經取代而有至少一個取代基的苯基，且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；
- 視需要可經取代而有至少一個取代基的雜芳基，且該

至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；

– 雜環烷基，且該雜環烷基視需要可經取代而有至少一個取代基，該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基、C_{1-3}-鹵烷基或羥基；

R_3 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

m 是 1 至 3；及

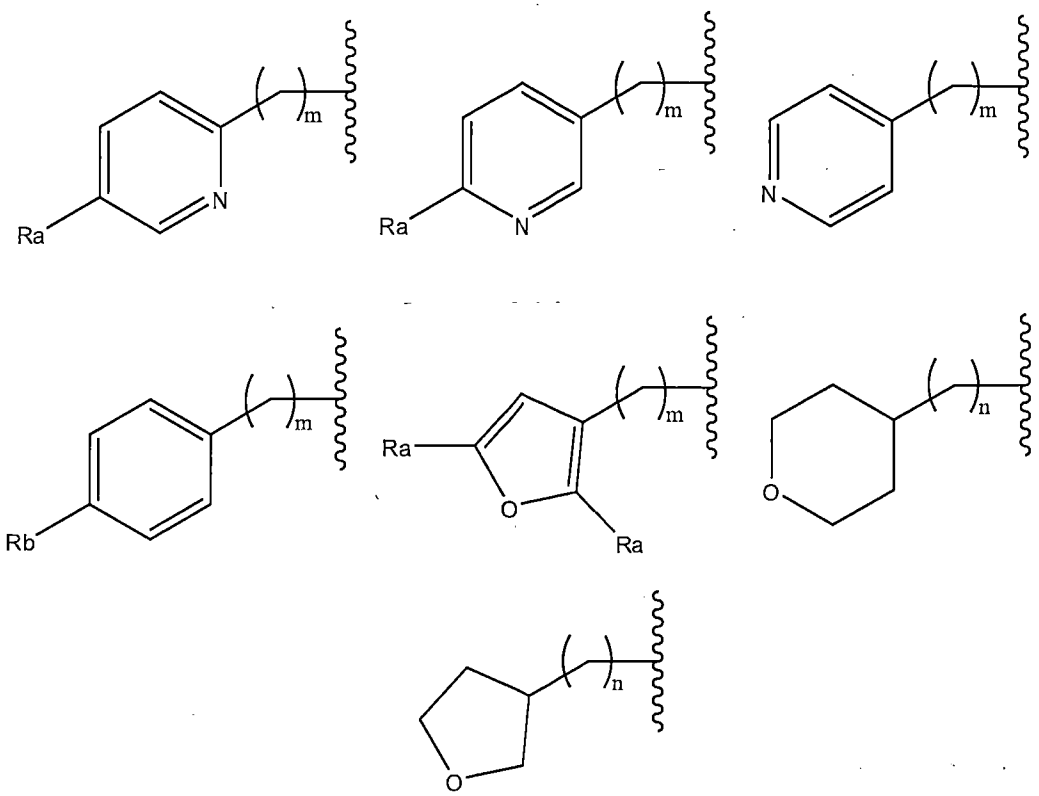
n 是 0 至 3；

條件是當 R_1 是-$(C(R_3)_2)_m$-芳基時，R_2 不是苯基；

或上述化合物的一藥學上可接受之鹽或異構物。

【第2項】 如請求項 1 所述之化合物，其中R_1 為：視需要可經取代而有至少一個鹵素的苄基；-$(C(R_3)_2)_m$-雜芳基，其中該雜芳基是一含有選自N或O中之 1 個至 3 個雜原子的 5 員或 6 員雜芳基基團且視需要可經取代而有選自於鹵素、 C_{1-3}-烷基、 C_{1-3}-烷氧基或C_{1-3}-鹵烷基中的至少一個取代基；或-$(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基，其中該雜環烷基為四氫哌喃基或四氫呋喃基。

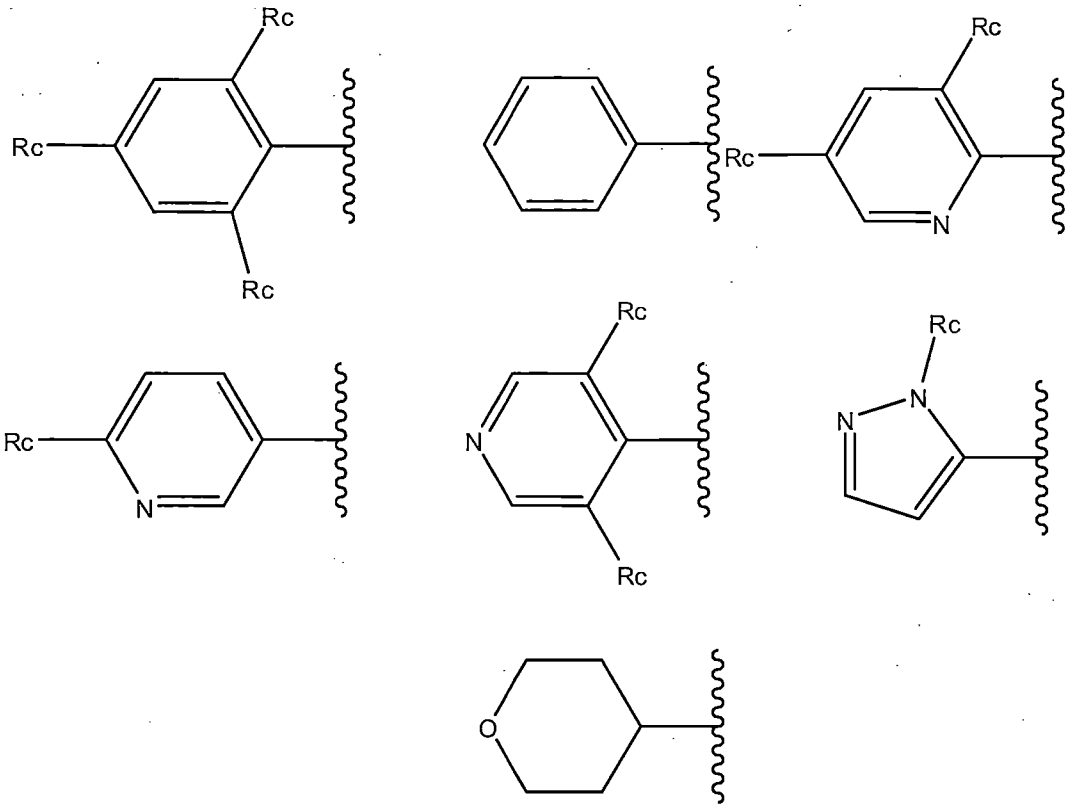
【第3項】 如請求項1或請求項2中任一項所述之化合物，其中R_1是選自於：



其中 R_a 代表氫、鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3}-烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，R_b 代表氫或鹵素，且 m 及 n 如請求項 1 中所定義般。

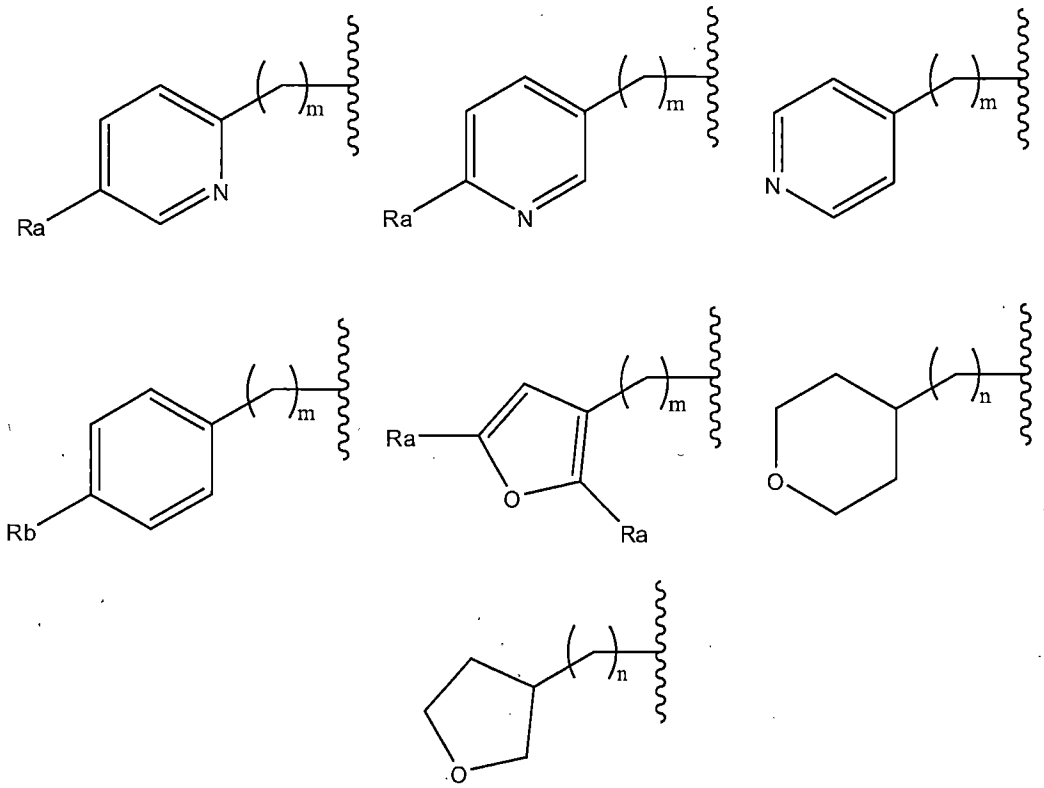
【第4項】 如請求項1所述之化合物，其中R_2為：視需要可經取代而有至少一個取代基的苯基，且該至少一個取代基選自於：鹵素或C_{1-3}鹵烷基；一含有1個至3個N原子的5員或6員雜芳基基團且該雜芳基視需要可經取代而有選自於鹵素、C_{1-3}-烷基或C_{1-3}-烷氧基中的至少一個取代基；或四氫哌喃基。

【第5項】 如請求項1或請求項4中任一項所述之化合物，其中R_2選自於：

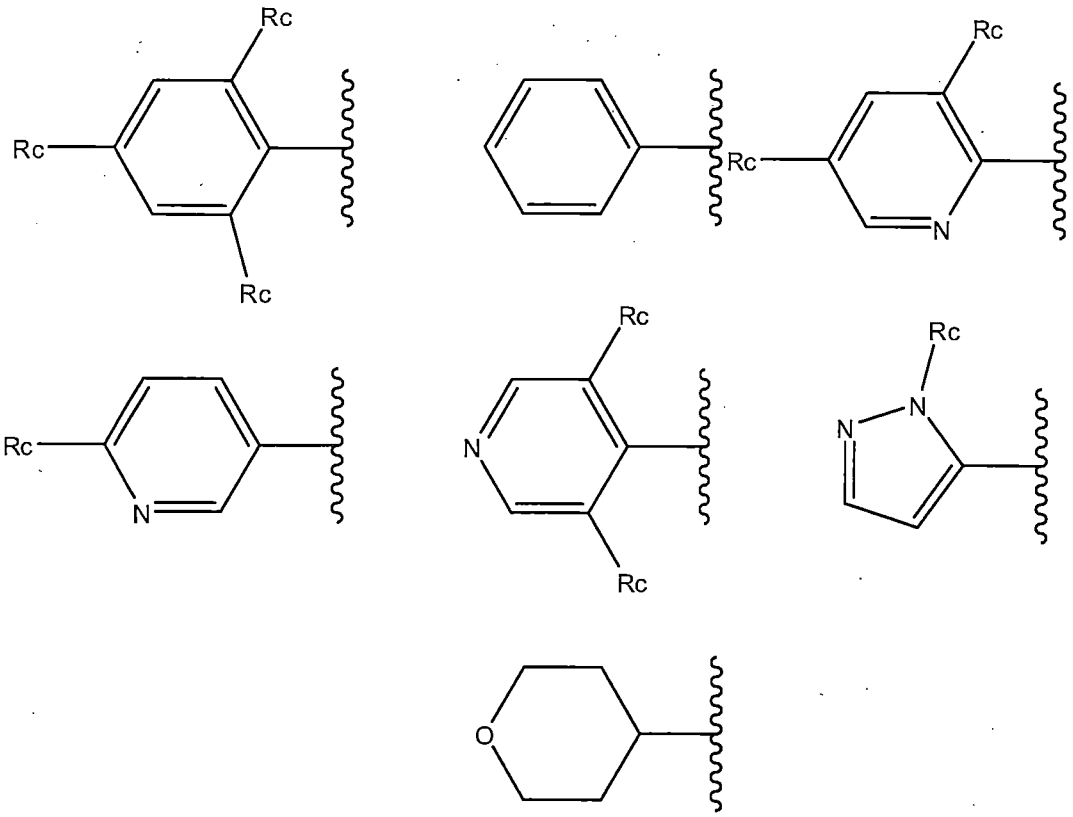


其中 R_c 代表氫、鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷基。

【第6項】 如請求項1所述之化合物，其中R_1是選自於：



R_2 是選自於：



其中 R_a 代表氫、鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3}-烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，R_b 代表氫或鹵素，R_c 代表氫、鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷基，及 m 和 n 如請求項 1 中所定義般。

【第7項】 如請求項1所述之化合物選自於以下群組中：

- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(吡啶-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aRS,8aRS)-3-(2-氟苯基)-7-(吡啶-4-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aRS,8aRS)-3-(2-氟苯基)-7-(吡啶-2-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(4-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(4-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-

六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；

- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-氟吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲

基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；

- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氟苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氟苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-((6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-((6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aRS,8aRS)-3-(4-氟苯基)-7-(呋喃-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2,5-二甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]

噁嗪鹽酸鹽；

- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2,5-二甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aRS,8aRS)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(3-氟吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(5-氟吡啶-2-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(吡啶-2-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-苄基-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并

[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；

- (5aS,8aS)-7-苄基-3-(吡啶-2-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-3-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(吡啶-3-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(3-氟吡啶-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(3-氟吡啶-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((6-氟吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲

基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；

- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲

基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；

- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲

基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；

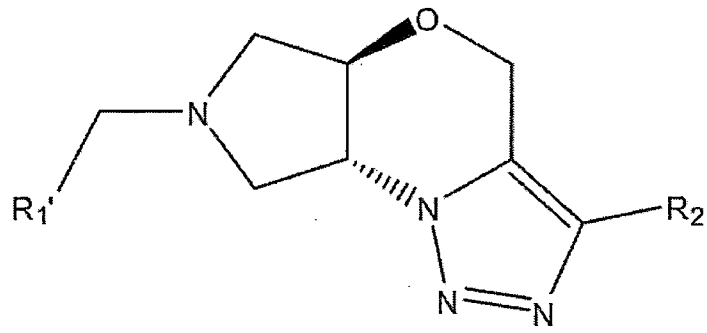
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氯苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2-甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-((2-甲基呋喃-3-基)甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(呋喃-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-3-(2,4-二氟苯基)-7-(呋喃-3-基甲基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aS,8aS)-7-(4-氟苄基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽；
- (5aR,8aR)-7-(4-氟苄基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-基)-4,5a,6,7,8,8a-六氫吡喀并[3,4-b][1,2,3]三唑并[1,5-d][1,4]噁嗪鹽酸鹽。

【第8項】 一種如請求項1至請求項7中任一項所述之化合物用於製備治療或預防一σ受體所介導之疾病或不適之藥物的用途。

【第9項】 如請求項8所述之藥物的用途，其中該疾病為疼痛，上述疼痛指神經性痛、發炎性疼痛或包括觸覺疼痛及/或痛覺過敏的其他疼痛疾病。

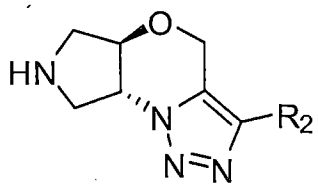
【第10項】 如請求項8所述之藥物的用途，其中該疾病或不適為腹瀉、脂蛋白異常、高血脂症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、肥胖症、偏頭痛、關節炎、高血壓、心律不整、潰瘍、青光眼；學習力、記憶力及注意力缺乏；認知障礙、神經退化性疾病、脫髓鞘疾病；對藥物及包括古柯鹼、安非他命、乙醇和尼古丁在內的化學物質上癮；遲發性運動障礙、缺血性中風、癲癇、中風、壓力、癌症；憂鬱、焦慮或精神分裂症的精神性疾病；發炎疾病或自體免疫疾病。

【第11項】 一種製備一通式(Ia)化合物的製程：

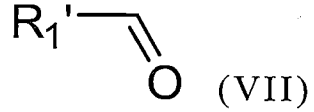


(Ia)

包括使一通式(VI)化合物與一通式(VII)的醛類化合物之間進行反應：



(VI)



(VII)

其中 R_2 如請求項 1 中所定義般，及 R_1'選自於：

- $-(C(R_3)_2)_m$-芳基，其中該芳基視需要可經取代而有至少一個鹵素原子；
- $-(C(R_3)_2)_m$-雜芳基，其中該雜芳基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，且其中該雜芳基視需要可與一附加環系統稠合；
- $-(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基，其中該雜環烷基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，且含有至少一個氧原子；

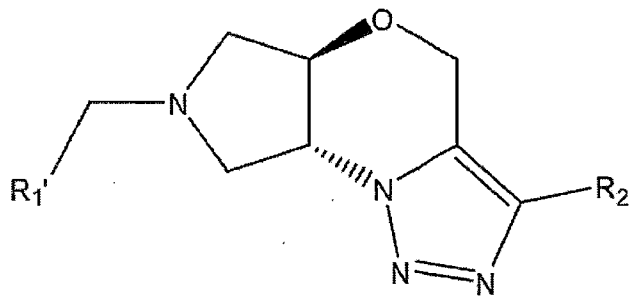
R_3 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

m 為 1 至 2；及

n 為 0 至 2；

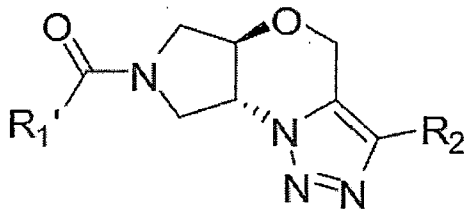
條件是當 R_1 是$-(C(R_3)_2)_m$-芳基時，R_2 不是苯基。

【第12項】 一種製備一通式(Ia)化合物的製程：



(Ia)

包括還原一通式(IX)化合物：



(IX)

其中 R_2 如請求項 1 中所定義般，及 R_1'選自於：

- $-(C(R_3)_2)_m$-芳基，其中該芳基視需要可經取代而有至少一個鹵素原子；
- $-(C(R_3)_2)_m$-雜芳基，其中該雜芳基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，且其中該雜芳基視需要可與一附加環系統稠合；
- $-(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基，其中該雜環烷基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或 C_{1-3}-鹵烷基，且含有至少一個氧原子；

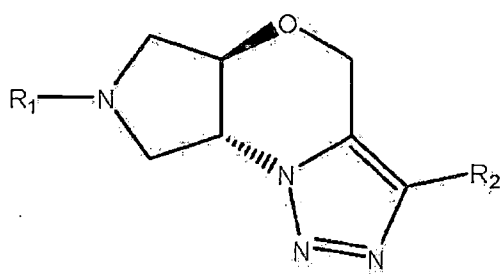
R_3 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

m 為 1 至 2；及

n 為 0 至 2；

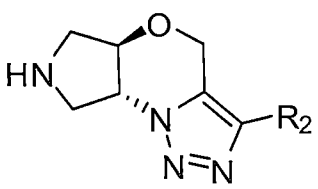
條件是當 R_1 是$-(C(R_3)_2)_m$-芳基時，R_2 不是苯基。

【第13項】 一種製備一通式(I)化合物的製程：



(I)

包括使一通式(VI)化合物與一通式(VIIa)的酮類化合物之間進行反應：



(VI)



(VIIa)

其中R_1代表-$(C(R_3)_2)_n$-雜環烷基，其中該雜環烷基視需要可經取代而有至少一個取代基且該至少一個取代基是選自於：鹵素、C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-鹵烷氧基或C_{1-3}-鹵烷基，且含有至少一個氧原子，及n=0。

【第14項】 一種藥學組成物，包含：至少一個如請求項1至請求項7中任一項所定義的化合物或該化合物之一藥學上可接受的鹽或異構物，及至少一藥學上可接受之載劑、添加劑、佐劑或溶劑。