(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201024282 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098139249 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 11 月 19 日
(51)Int. Cl.： *C07D405/06 (2006.01)* *C07D405/14 (2006.01)*
C07D417/06 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/538 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*
(30)優先權：2008/11/20 美國 61/193,355
(71)申請人：奧利安公司 (芬蘭) ORION CORPORATION (FI)
芬蘭
(72)發明人：丁 貝爾 大衛 DIN BELLE, DAVID (FI)；荷姆 派翠克 HOLM, PATRIK (FI)；
托凡能 阿托 TOLVANEN, ARTO (FI)；沃弗特 傑德 WOHLFAHRT, GERD (DE)
(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 78 頁

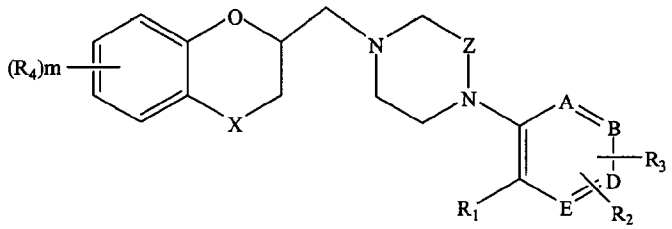
(54)名稱

新穎醫藥化合物

NEW PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

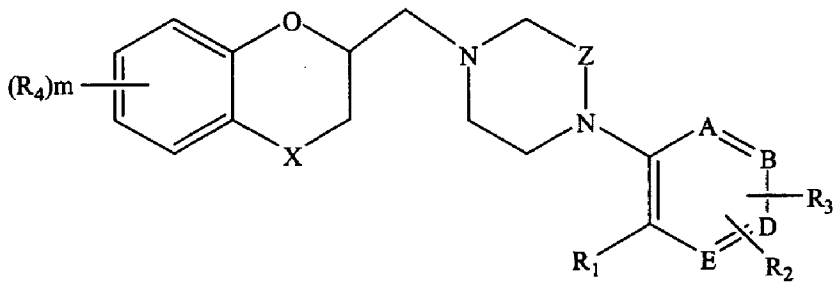
(57)摘要

本發明係關於一種式 I 化合物，



I

其中 X、Z、A、B、D、E、R_1-R_4 及 m 係如申請專利範圍中所定義，其顯示 α2C 拮抗活性且因此適用作 α2C 拮抗劑。



I

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201024282 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098139249 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 11 月 19 日
(51)Int. Cl.： *C07D405/06 (2006.01)* *C07D405/14 (2006.01)*
C07D417/06 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/538 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*
(30)優先權：2008/11/20 美國 61/193,355
(71)申請人：奧利安公司 (芬蘭) ORION CORPORATION (FI)
芬蘭
(72)發明人：丁 貝爾 大衛 DIN BELLE, DAVID (FI)；荷姆 派翠克 HOLM, PATRIK (FI)；
托凡能 阿托 TOLVANEN, ARTO (FI)；沃弗特 傑德 WOHLFAHRT, GERD (DE)
(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 78 頁

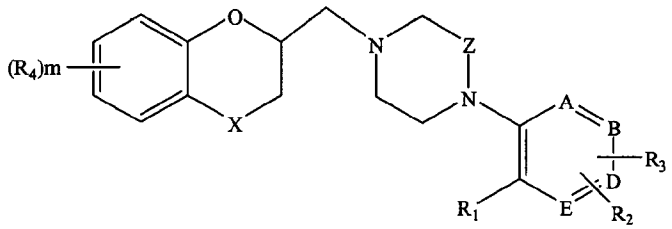
(54)名稱

新穎醫藥化合物

NEW PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

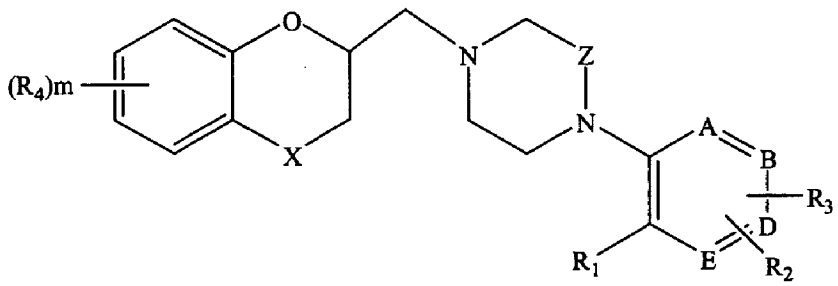
(57)摘要

本發明係關於一種式 I 化合物，



I

其中 X、Z、A、B、D、E、R_1-R_4 及 m 係如申請專利範圍中所定義，其顯示 α2C 拮抗活性且因此適用作 α2C 拮抗劑。



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於藥理活性芳基哌啉，或其醫藥學上可接受之鹽及酯，以及包含其之醫藥組成物及其作為 α2C 拮抗劑之用途。本發明化合物可以其經標記或未經標記之形式使用。

【先前技術】

在此項技術中一般已知並認可顯示 α 腎上腺素激導性活性之化合物可用於治療多種周圍系統及中樞神經系統（CNS）之疾病及病狀。

α 腎上腺素激導性受體（adrenergic receptor）可基於藥理學而分成 α1 及 α2 腎上腺素受體，其皆可進一步分成若干亞型。已發現人類有三種遺傳編碼之亞型，亦即 α2A、α2B 及 α2C 腎上腺素受體。已知在一些其他哺乳動物及齧齒動物中存在第四種藥理學上定義之亞型，亦即 α2D 腎上腺素受體。其對應於遺傳學上定義之 α2A 腎上腺素受體。

α2 腎上腺素受體亞型具有不同組織分布及功能作用。舉例而言，雖然 α2A 腎上腺素受體廣泛表現於各種組織中，但 α2C 腎上腺素受體集中於 CNS 中且似乎在調節特定 CNS 介導之行為及生理性反應中起作用。

此項技術中已知一些對於任何上述 α2 亞型皆為非特異性之化合物及一些對於某些 α2 亞型具特異性之化合物。舉例而言，EP 183 492 A1 中揭示之阿替美唑（atipamezole）

（第 13 頁之化合物 XV）為非特異性 α2 拮抗劑。US 5,902,807 中描述為 α2C 亞型之選擇性拮抗劑且適用於治療精神疾病（例如由壓力誘發之精神障礙）之化合物。該等化合物為例如 MK-912 及 BAM-1303。WO 99/28300 中揭示對 α2B 或 2B/2C 腎上腺素受體具有類促效劑活性之咪唑衍生物。WO 01/64645 及 WO 2004/067513 中揭示適用作 α2 拮抗劑之喹啉衍生物。WO 03/082866 中揭示適用作 α2 拮抗劑之芳基喹啉衍生物。

為能夠降低治療期間發生不良事件之風險，將需要選擇性提高之 α2 拮抗劑。舉例而言，使用非選擇性 α2 拮抗劑造成諸如血壓、心率、唾液分泌、腸胃分泌及焦慮增加之副作用。亦需要效能提高之 α2C 拮抗劑，以便能夠減少所需劑量。

至於已知之芳基哌啉，US 3,362,956 中已揭示 1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯(dioxin)-2-基)甲基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啉。*Indian J. Chem.* **20B** (1981) 1063 中已揭示 1-(吭烷-2-基甲基)-4-鄰甲苯基哌啉。例如 *Eur. J. Med. Chem.* **35** (2000) 663 中已揭示氟苯基哌啉。

【發明內容】

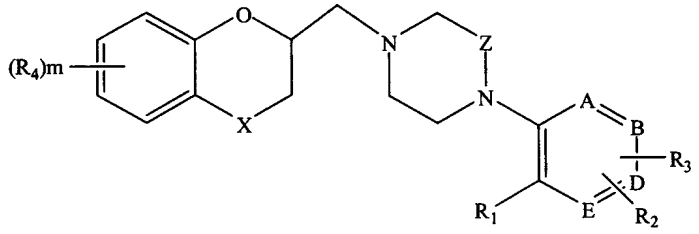
本發明之一目標為提供其他可用於治療 α2C 拮抗劑指定適用之周圍神經系統或中樞神經系統之疾病或病狀的 α2C 拮抗劑。因此，本發明之一目標為提供其他欲用作治療哺乳動物之 α2C 拮抗劑的化合物。此外，提供包含本發明

化合物之醫藥組成物。

本發明之α2拮抗劑對於α2C腎上腺素受體亞型具有提高之選擇性及/或具有提高之效能。

【實施方式】

本發明係關於具有通式I之新穎α2C拮抗劑，



I

其中

X為O、S或CH_2；

Z為$-[CH_2]_n-$；

A、B、D及E獨立地為C或N，限制條件為A、B、D及E中之至少三者為C；

R_1為H、鹵素、羥基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基$-(C=O)-$、CN、$(R_5)_2N-$、$(R_5)_2N-(C_1-C_6)$烷基、$(R_5)_2N-(C=O)-$、$SH-(C_1-C_6)$烷基、羥基(C_1-C_6)烷基$-S-(C_1-C_6)$烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基$-S-(C_1-C_6)$烷基、羥基(C_1-C_6)烷基$-S(Op)-(C_1-C_6)$烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基$-S(Op)-(C_1-C_6)$烷基或呋喃基；

R_2 為 H、鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基或羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R_3 為 H、鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或苯基；

R_4 為鹵素、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、CN 或 $(R_5)_2N$-；

R_5 每次出現時獨立地為 H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m 為 0、1 或 2；

n 為 1 或 2；且

p 為 1 或 2，

呈經標記或未經標記之形式，或其醫藥學上可接受之鹽或酯，

限制條件為

a）R_1、R_2 及 R_3 不同時為 H；

b）若 A 為 C 且 R_1、R_2 及 R_3 中之兩者為 H，則 R_1、R_2 及 R_3 中之第三者不為鹵素；

b）化合物不為 1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啡或 1-(吃烷-2-基甲基)-4-鄰甲苯基哌啡。

在式 I 化合物之一可能子群中，X 為 O。

在式 I 化合物之另一可能子群中，A、B、D 及 E 為 C。

在式 I 化合物之另一可能子群中，A 為 N；且 B、D 及 E 為 C。

在式 I 化合物之另一可能子群中，n 為 1。

在式 I 化合物之另一可能子群中，n 為 2。

在式 I 化合物之另一可能子群中，

X 為 O、S 或 CH_2；

Z 為 $-[CH_2]_n-$；

A 為 C 或 N；

B、D 及 E 為 C；

R_1 為 H、鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基$-(C=O)-$、CN、$(R_5)_2N-(C_1-C_6)$烷基、$(R_5)_2N-(C=O)-$或呋喃基；

R_2 為 H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3 為 H、(C_1-C_6)烷基或苯基；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或(C_1-C_6)烷基；

m 為 0；且

n 為 1 或 2；例如

X 為 O；

Z 為 $-[CH_2]_n-$；

A 為 C 或 N；

B、D 及 E 為 C；

R_1 為鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基$-(C=O)-$、CN、$(R_5)_2N-(C_1-C_6)$烷基、$(R_5)_2N-(C=O)-$或呋喃基；

R_2 為 H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3 為 H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或苯基；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m 為 0；且

n 為 1 或 2；諸如

X 為 O；

Z 為 $\text{-}[CH_2]_n\text{-}$；

A、B、D 及 E 為 C；

R_1 為$(C_1\text{-}C_6)$烷基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$\text{-}(C{=}O)\text{-}$、CN、$(R_5)_2N\text{-}(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(R_5)_2N\text{-}(C{=}O)\text{-}$或呋喃基；

R_2 為 H 或鹵素；

R_3 為 H；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m 為 0；且

n 為 1 或 2；或

X 為 O；

Z 為 $\text{-}[CH_2]_n\text{-}$；

A 為 N；

B、D 及 E 為 C；

R_1 為鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$\text{-}(C{=}O)\text{-}$、CN、$(R_5)_2N\text{-}(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(R_5)_2N\text{-}(C{=}O)\text{-}$或呋喃基；

R_2 為 H 或鹵素；

R_3 為 H；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或 $(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m 為 0；且

n 為 1 或 2；或

X 為 O；

Z 為 $\text{-}[CH_2]_n\text{-}$；

A 為 N；

B、D 及 E 為 C；

R_1 為鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$\text{-}(C{=}O)\text{-}$、CN、$(R_5)_2N\text{-}(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(R_5)_2N\text{-}(C{=}O)\text{-}$或呋喃基；

R_2 為 H、鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R_3 為 H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或苯基；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或 $(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m 為 0；且

n 為 1；或

X 為 O；

Z 為 $\text{-}[CH_2]_n\text{-}$；

A 為 N；

B、D 及 E 為 C；

R_1 為鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、鹵

基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基-(C=O)-、CN、$(R_5)_2$N-(C_1-C_6)烷基、$(R_5)_2$N-(C=O)-或呋喃基；

R_2為H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3為H、(C_1-C_6)烷基或苯基；

R_5每次出現時獨立地為H或(C_1-C_6)烷基；

m為0；且

n為2；或

X為O；

Z為-$[CH_2]_n$-；

A、B、D及E為C；

R_1為鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基-(C=O)-、CN、$(R_5)_2$N-(C_1-C_6)烷基、$(R_5)_2$N-(C=O)-或呋喃基；

R_2為H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3為H、(C_1-C_6)烷基或苯基；

R_5每次出現時獨立地為H或(C_1-C_6)烷基；

m為0；且

n為1；或

X為O；

Z為-$[CH_2]_n$-；

A、B、D及E為C；

R_1為鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵

基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基-(C=O)-、CN、$(R_5)_2$N-(C_1-C_6)烷基、$(R_5)_2$N-(C=O)-或呋喃基；

R_2為H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3為H、(C_1-C_6)烷基或苯基；

R_5每次出現時獨立地為H或(C_1-C_6)烷基；

m為0；且

n為2。

在式I化合物之另一可能子群中，該化合物為2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲酸甲酯、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇、1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡、2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲腈、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲胺、1-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)-*N*-甲基甲胺、1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(乙氧基甲基)苯基)哌啡、2-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)丙-2-醇、1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡、(*S*)-(2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇、(*S*)-(2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇鹽酸鹽、

(*S*)-1-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡鹽酸鹽、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-((2-氟乙氧基)甲基)吡啶-2-基)哌啡、1-(2,3-二氯苯基)-4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇、(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡、(*R*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡、(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡、(1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]噁噻啡-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡、1-(吭烷-2-基甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-6-氟苯基)甲醇、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-3-氟苯基)甲醇、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-5-氟苯基)甲醇、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-丙基苯基)哌啡、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(三氟甲氧基)苯基)哌啡、(*S*)-1-(聯苯-3-

基)-4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(呋喃-2-基)苯基)哌啡、(*S*)-2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲酸乙酯、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-鄰甲苯基哌啡、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-間甲苯基哌啡、(*S*)-(3-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-4-甲基苯基)甲醇、(*S*)-(3-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇、(*S*)-2-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)乙醇、2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯甲酸甲酯、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基)甲醇、2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼腈、2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼醯胺、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶-3-基)甲醇或(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶-3-基)甲醇。

本文中使用之術語具有下文指示之含義。下文使用之術語「至少一個（種）」係指一個（種）或若干個（種），諸如一個（種）。

如本文中以原樣使用或作為另一基團之一部分使用之術語「羥基」係指-OH基團。

如本文中以原樣使用或作為另一基團之一部分使用之術語「(C_1-C_6)烷基」係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基。(C_1-C_6)烷基之代表性實例包括（但不限於）甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基及正己基。

如本文中以原樣使用或作為另一基團之一部分使用之術語「(C_1-C_6)烷氧基」係指如本文所定義之(C_1-C_6)烷基經由氧原子附接至母分子部分上。(C_1-C_6)烷氧基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、2,2-二甲基丙氧基、3-甲基丁氧基及正己氧基。

如本文中以原樣使用或作為另一基團之一部分使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

如本文中以原樣使用或作為另一基團之一部分使用之術語「羥基(C_1-C_6)烷基」係指至少一個如本文所定義之羥基經由如本文所定義之(C_1-C_6)烷基附接至母分子部分上。羥基(C_1-C_6)烷基之代表性實例包括（但不限於）羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、2,2-二羥基乙基、1-羥基丙基、3-羥基丙基、1-羥基-1-甲基乙基及1-羥基-1-甲基丙基。

如本文中以原樣使用或作為另一基團之一部分使用之術語「(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基」係指至少一個如本文所定義之(C_1-C_6)烷氧基經由如本文所定義之(C_1-C_6)烷基附接

至母分子部分上。當存在若干(C_1-C_6)烷氧基時，該等(C_1-C_6)烷氧基可相同或不同。(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2,2-二甲氧基乙基、1-甲基-2-丙氧基乙基、1-甲氧基-1-甲基乙基及 4-甲氧基丁基。

如本文中以原樣使用或作為另一基團之一部分使用之術語「羥基(C_1-C_6)烷氧基」係指至少一個如本文所定義之羥基經由如本文所定義之(C_1-C_6)烷氧基附接至母分子部分上。羥基(C_1-C_6)烷氧基之代表性實例包括（但不限於）羥基甲氧基、二羥基甲氧基、2-羥基乙氧基、2-羥基丙氧基、3-羥基丙氧基、2-羥基丁氧基及 2-羥基-1-甲基乙氧基。

如本文中以原樣使用或作為另一基團之一部分使用之術語「(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基」係指至少一個如本文所定義之(C_1-C_6)烷氧基經由如本文所定義之(C_1-C_6)烷氧基附接至母分子部分上。該等(C_1-C_6)烷氧基可相同或不同。(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基甲氧基、丙氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、2-丁氧基乙氧基、2,2-二甲氧基乙氧基、1-甲基-2-丙氧基乙氧基、2-甲氧基丙氧基及 4-甲氧基丁氧基。

如本文中以原樣使用或作為另一基團之一部分使用之術語「鹵基(C_1-C_6)烷氧基」係指至少一個如本文所定義之鹵素經由如本文所定義之(C_1-C_6)烷氧基附接至母分子部分上。當存在若干鹵素時，該等鹵素可相同或不同。鹵基(C_1-C_6)

烷氧基之代表性實例包括（但不限於）氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-溴乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-溴丙氧基、2-氯丙氧基及4-氯丁氧基。

如本文中使用之表述「本發明化合物」係指式I化合物。

與有機酸及無機酸形成之醫藥學上可接受之鹽，例如酸加成鹽，為醫藥學領域中已知。醫藥學上可接受之酸加成鹽之代表性實例包括（但不限於）氯化物、溴化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、抗壞血酸鹽、乙酸鹽及草酸鹽。

當適用時，醫藥學上可接受之酯可藉由已知方法使用醫藥學領域中習知且保留游離形式之藥理學性質的醫藥學上可接受之酸來製備。此等酯之非限制性實例包括脂族或芳族醇之酯。醫藥學上可接受之酯的代表性實例包括（但不限於）甲酯、乙酯、正丙酯、異丙酯、正丁酯、異丁酯、第二丁酯、第三丁酯及苄酯。

本發明在其範疇內包括該等化合物之所有可能的幾何異構體，例如Z及E異構體（順式及反式異構體），以及該等化合物之所有可能的光學異構體，例如非對映異構體及對映異構體。此外，本發明在其範疇內包括個別異構體及其任何混合物，例如外消旋混合物。個別異構體可使用起始物質之相應異構體形式獲得或其可根據習知分離方法在製備最終化合物後加以分離。可使用習知拆分方法（例如分步結晶法）將光學異構體（例如對映異構體）自其混合

物中分離。

本發明另外包括經同位素標記之式I化合物；例如經碳同位素標記之式I化合物；諸如(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-([^{11}C]-甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡。

經同位素或放射性標記之化合物為一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中典型地存在之原子質量或質量數的原子置換或取代的式I化合物。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括（但不限於）氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯之同位素，諸如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{123}I、^{125}I及^{36}Cl，或其任何子集。併入本發明經放射性標記之化合物中的放射性核種將取決於該放射性標記化合物的特定應用。正電子發射同位素（諸如 ^{11}C、^{13}N、^{15}O及^{18}F）適用於正電子發射斷層攝影（PET）研究。（*Textbook of drug design and discovery*. 第3版，第8章：Radiotracers: synthesis and use in imaging by C. Halldin and T. Högberg。）

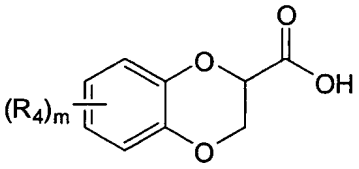
PET為迄今可提供關於人類活體內分子識別(例如受體結合）之定量資訊的唯一方法。然而，不存在可供研究α2C腎上腺素受體佔有率之示蹤物。經標記之式I化合物可用作人類及動物之新穎α2C受體選擇性PET示蹤物；例如經碳-11標記之式I化合物用作新穎α2C受體選擇性PET示蹤物。

一般可藉由按照與下文之流程及/或實施例中所揭示類

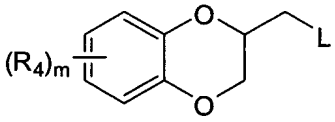
似之程序，藉由以經同位素標記之試劑替代未經同位素標記之試劑來製備經同位素標記之本發明化合物。舉例而言，經碳同位素標記之式I化合物可使用若干不同經 ^{11}C 標記之甲基化劑藉由適當前驅體之甲基化來製備。經 ^{11}C 標記之甲基化劑之代表性實例包括（但不限於）^{11}C-碘甲烷、^{11}C-溴甲烷及三氟甲磺酸 ^{11}C-甲酯。熟習此項技術者亦瞭解該適當前驅體必須含有適當反應性官能基，諸如羥基、巰基、羧基或胺基。

本發明化合物可使用適當起始物質以類似於文獻中已知之方法或根據文獻中已知之方法藉由多種合成途徑製備。本文之方法中所用之起始物質可購得或可經由文獻中已知之合成途徑製備。

式I化合物一般由適當酸及芳基哌啡片段構成。舉例而言，含有苯并二噁烷環系統之起始物質為式A及B之化合物：



(A)



(B)

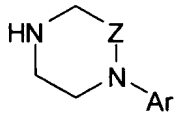
。

一種起始化合物為 2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-甲酸（式A，R_4 = H），其可購得且亦容易拆分成其對映異構體，如 *Tetrahedron: Asymmetry* **16** (2005) 1639 中所述。

具有離去基L（最適當為鹵素、甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基）及基團 R_4（如以上所定義）的式B化合物可根據已

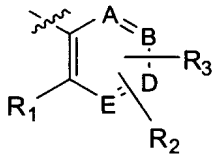
知方法製備。當 R_4 = H 時，式 B 之對映異構體容易經由還原及插入所要離去基自相應式 A 對映異構體來得到。

當不可商業上購得時，式 I 中之另一半，亦即式 C 之芳基哌啡及高哌啡，可藉由用缺電子芳基鹵化物對哌啡（在大多數情況下 N 經保護）進行烷基化來合成。



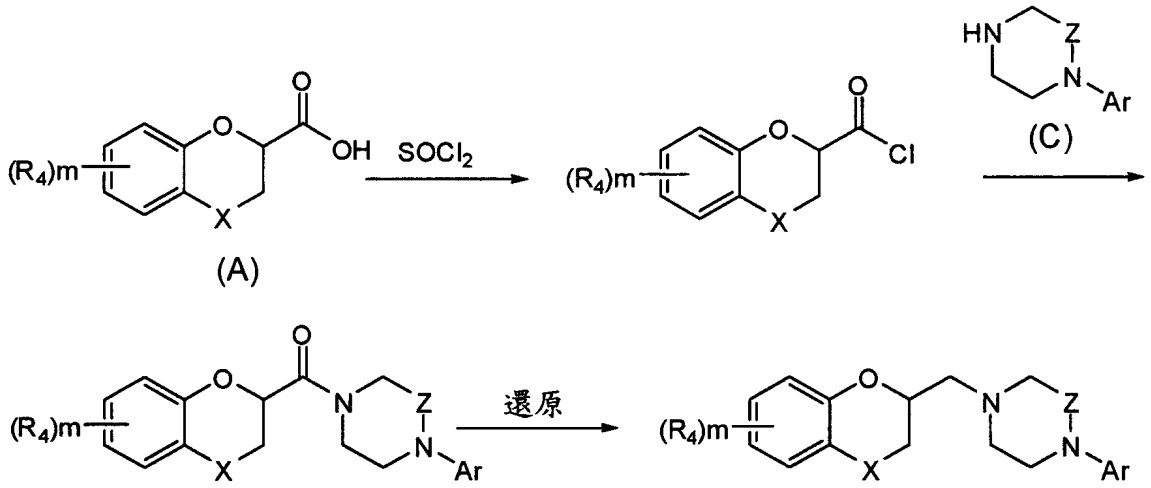
(C)

式 C 中，Z 係如上文所定義且 Ar 為：



其中 A、B、D、E 及 R_1-R_3 係如上文所定義。

一般而言，式 I 化合物可類似於以下流程 1 或根據以下流程 1 製備：

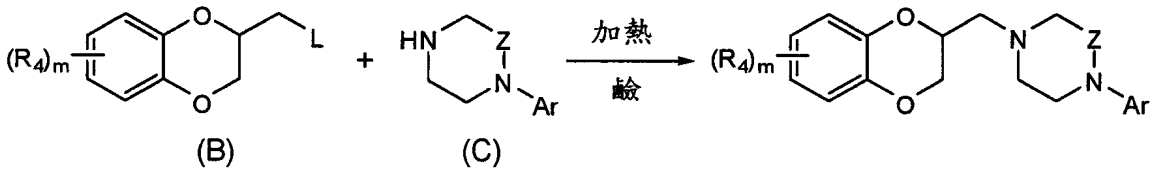


流程 1

其中 X、Z、Ar、R_4 及 m 係如上文所定義。此方法特別

適用於製備式 I 之對映異構體，因為式 A 之對映異構體容易獲得。

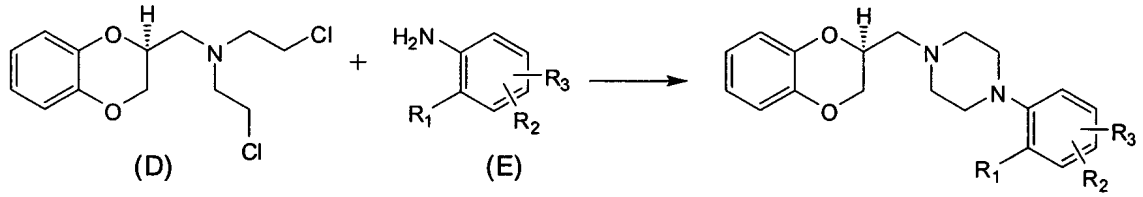
製備式 I 化合物之另一途徑為用苯并二噁烷 B 對芳基哌啡 C 進行直接烷基化，如流程 2 中所示：



流程 2

其中 L、R_4、m、Z 及 Ar 係如上文所定義。

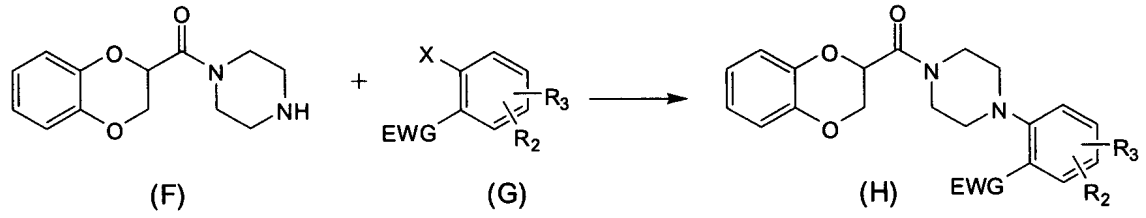
此外，經由雙(氯乙基)胺與苯胺之閉環作用構建芳基哌啡之常見方法（例如 *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 7921 及其中引用之參考文獻）適用於苯并二噁烷衍生物。化合物 D 與經取代之苯胺 E 反應產生式 I 化合物（流程 3）：



流程 3

其中 R_1-R_3 係如上文所定義。

在一些情況下，與流程 2 相比，使用稍微修改之事件順序。用缺電子芳基鹵化物 G 對市售(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)(哌啡-1-基)甲酮 F 進行烷基化以提供中間物 H，其可進一步轉化成某些式 I 化合物（流程 4）：



(F) (G) (H)

流程 4

其中 X 為鹵素，EWG 為吸電子基團（例如 COOR、CHO 等）且 R_2 及 R_3 如上文所定義。

在高哌啩之合成中，主要使用流程 1 及 2 中描述之途徑。

熟習此項技術者瞭解必要時可以此項技術中已知之方式保護上述反應中之任何起始物質或中間物。任何受保護之官能基隨後可以在此項技術中已知之方式脫除保護基。

上述合成途徑欲說明式 I 化合物之製備方法且製備方法決不限於此，亦即在熟習此項技術者之一般知識範圍內亦存在其他可能合成方法。

必要時，式 I 化合物可使用此項技術中已知之方法轉化成其醫藥學上可接受之鹽或酯形式。

本發明將藉由以下實施例來更詳細地說明。該等實施例僅欲出於說明之目的，且不限制申請專利範圍中界定之本發明之範疇。

縮寫：ACN = 乙腈，DCM = 二氯甲烷，DIPEA = *N*,*N*-二異丙基乙胺，DMF = *N*,*N*-二甲基甲醯胺，EtOAc = 乙酸乙酯，IPA = 異丙醇，LAH = 氫化鋰鋁，LC-MS = 液相層析-質譜，RT = 室溫，THF = 四氫呋喃，TLC = 薄層層析法。

管柱層析法在自 Merck 獲得之矽膠 60（Silica gel 60）上進行，或使用由 Teledyne ISCO 提供之 CombiFlash 儀器與 Redisep 管柱進行。微波加熱係使用來自 Personal Chemistry 之 Emrys Optimiser 微波反應器或來自 Biotage 之 Initiator 2.0 微波反應器進行。產物之結構由 ^{1}H NMR 證實。光譜係用 Bruker Avance 400 儀器量測。LC-MS 分析係使用 Waters 2690 Alliance HPLC 及使用 ESI 之 Waters Micromass ZQ4000 單四極質譜儀進行。

製備起始物質

根據 WO 03/009850 中之方法自 1-苄基哌啡及 2-氟苯甲酸甲酯以兩個步驟製備 2-(哌啡-1-基)苯甲酸甲酯。

使用 US 6,562,827 中描述之方法製備 2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼酸甲酯。

如 *Tetrahedron: Asymmetry* **16** (2005) 1639 中所述自市售外消旋體拆分(*R*)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-甲酸。

根據 *Tetrahedron: Asymmetry* **14** (2003) 3779 自(*R*)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-甲酸製備(*R*)-甲烷磺酸(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲酯。

藉由將(R)-2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己二烯-2-甲酸與過量亞硫醯氯於甲苯中回流 3 小時以標準方式製備(*R*)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基氯。蒸發至乾以高產率得到醯氯。

根據 *J.Med.Chem.* **27** (1984) 1535 自 2,3-二氫苯并

[b][1,4]噁噻呯-2-甲酸乙酯製備 2,3-二氫苯并[b][1,4]噁噻呯-2-甲酸。

製備中間物

中間物 A1：2-(4-苄基哌呯-1-基)菸鹼酸乙酯

使 2-氯菸鹼酸乙酯（43.5 g，234 mmol）、1-苄基哌呯（39.8 ml，234 mmol）及 K_2CO_3（35.5 g，257 mmol）於 DMF（200 ml）中之混合物回流 4 小時。冷卻至室溫後，將混合物傾入冰水（800 ml）中。以 EtOAc 萃取水相 3 次且以水及鹽水洗滌合併之有機層。脫水及蒸發得到 75.5 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.36 (t, 3H), 2.54-2.57 (m, 4H), 3.43-3.46 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 6.69-6.72 (dd, 1H), 7.34-7.36 (m, 5H), 7.92-7.96 (dd, 1H), 8.24-8.27 (dd, 1H)。

中間物 A2：(2-(4-苄基哌呯-1-基)吡啶-3-基)甲醇

在 45℃於氮氣氛圍下將 LAH 顆粒（9.3 g，246 mmol）溶於無水 THF（240 ml）中。冷卻至室溫後，添加無水 THF（300 ml）中之 2-(4-苄基哌呯-1-基)菸鹼酸乙酯（40 g，123 mmol）。使混合物回流 2 小時 15 分鐘。向熱反應混合物中緩慢添加 4 M KOH（61.5 ml）且再在 60℃下繼續攪拌 20 分鐘。過濾沈澱物並用 EtOAc 洗滌，且將濾液蒸發至乾得到 33.6 g 標題醇。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.62-2.65 (m, 4H), 3.16-3.19 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.20-4.35 (br s, 1H), 4.73 (s, 2H),

6.97-7.00 (dd, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 7.53-7.55 (dd, 1H), 8.26-8.28 (dd, 1H)。

中間物 A3：1-苄基-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡

在氮氣氛圍下將 NaH（油中 60%，14 g，349 mmol）於無水 THF（170 ml）中之分散液加熱至 60℃。向混合物中逐滴添加無水 THF（170 ml）中之(2-(4-苄基哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇（33 g，116 mmol)。在 60℃下攪拌 3 小時後，將混合物冷卻至 0℃且添加無水 THF（70 ml）中之碘甲烷（9.4 ml，151 mmol)。在室溫下將混合物再攪拌 1 小時且再次冷卻至 0℃。添加水直至起泡停止且隨後添加更多水（300 ml)。以 EtOAc 萃取粗產物並蒸發合併之有機層。向殘餘物中添加水（300 ml)，且用濃 HCl 調節 pH 值至 1 至 2。在 40 至 50℃下將混合物攪拌 1 小時，其後添加 EtOAc 並分離各相。用 1 M HCl（30 ml）將有機相洗滌一次。合併酸性水相，用 5 M NaOH 調節 pH 值至 10，隨後以 EtOAc 萃取（3 次)。用水洗滌合併之有機相，脫水並蒸發得到 26.6 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.59-2.62 (m, 4H), 3.19-3.22 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.90-6.93 (dd, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.65-7.68 (dd, 1H), 8.22-8.24 (dd, 1H)。

中間物 A4：1-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡

在氮氣流下，將 10% Pd/C（5.26 g，20 w-%）及 MeOH（400 ml）裝入 1 公升反應燒瓶中。向混合物中添加 MeOH

（100 ml）中之 1-苄基-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啉（26.3 g，88 mmol）及甲酸銨（16.7 g，265 mmol），隨後回流 2 小時 15 分鐘。在此期間冷凝器內積聚三聚甲醛。經由矽藻土墊濾出 Pd 催化劑，以 DCM 洗滌。蒸發合併之濾液且添加鹽水及 DCM 至殘餘物中。分離有機相，以飽和 $NaHCO_3$ 洗滌，脫水並蒸發至乾，得到 16.5g 標題哌啉。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.03-3.05 (m, 4H), 3.14-3.17 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.92-6.95 (dd, 1H), 7.68-7.70 (dd, 1H), 8.23-8.25 (dd, 1H)。

中間物 A5：2-(哌啉-1-基)菸鹼酸乙酯

如上所述，使 2-(4-苄基哌啉-1-基)菸鹼酸乙酯（14.97 g，46.0 mmol）、甲酸銨（6.38 g，101 mmol）及 10% Pd/C（3 g，46.0 mmol）於甲醇（150 ml）中之混合物回流 2 小時。冷卻後，經由矽藻土過濾混合物。在真空中濃縮濾液得到 10.25 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.39 (t, 3H), 2.95-2.99 (m, 4H), 3.35-3.40 (m, 4H), 4.36 (q, 2H), 6.72-6.74 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H)。

中間物 A6：1-苄基-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啉

如同中間物 A3 之製備，在 60℃下以無水 THF(365 ml)中之 NaH（油中 60%，13 g，0.325 mol）處理(2-(4-苄基哌啉-1-基)苯基)甲醇（30 g，0.106 mol）4 小時。隨後將混合物冷卻至 10℃且添加 THF（96 ml）中之 MeI（8.6 ml，1.3 當量）。20-22℃下攪拌 1 小時後，將混合物冷卻至 10℃且逐

滴添加水直至起泡停止。接著添加更多水（600 ml），隨後以 EtOAc（3×500 ml）萃取。移除來源於 NaH 之礦物油後，獲得 29 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.61 (br s, 4H), 2.96 (t, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 6H), 7.42 (dd, 1H)。

中間物 A7：1-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啉

如同中間物 A4 之製備，使 1-苄基-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)-哌啉（14.0 g，47.2 mmol）、甲酸銨（9.38 g，0.149 mol）及 10% Pd/C（2.3 g）於 MeOH（260 ml）中之混合物回流 1 小時。過濾催化劑，蒸發 MeOH 且向殘餘物中添加水（300 ml）。以 EtOAc（3×100 ml）萃取水相 3 次且以水及 1 M $NaHCO_3$ 洗滌合併之有機層。脫水及蒸發後獲得 7.1 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.57 (br s, 1H), 2.85-2.93 (m, 4H), 2.99-3.06 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.27 (ddd, 1H), 7.44 (dd, 1H)。

中間物 A8：4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯

將 2-(溴甲基)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯（150 mg，0.65 mmol）、1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯（130 mg，0.65 mmol）及 DIPEA（0.4 ml，2.32 mmol）於 DMF（1.5 ml）中之混合物在微波反應器中於 160℃下加熱 10 分鐘，且隨後傾入水中。以 EtOAc（3×20 ml）萃取混合

物。使有機層脫水並蒸發至乾。藉由急驟層析法（庚烷及EtOAc之梯度）純化粗產物得到93.4 mg標題化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.39 (s, 9H), 1.71 (m, 2H), 2.72 (m, 6H), 3.35 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 6.82 (m, 4H)。

中間物 A9：1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷

在室溫下將 4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯（1.68 g，4.82 mmol）及濃HCl（2 ml）之混合物攪拌3小時。混合物傾入冰水中，鹼化至pH 9且以DCM（3×20 ml）萃取。使有機層脫水並蒸發得到0.96 g標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.80 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.60-3.10 (m, 10H), 3.98 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 6.82 (m, 4H)。

中間物 A10：(*R*)-*N,N*-雙(2-氯乙基)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-甲醯胺

在DCM（20 ml）中於三乙胺（3.43 ml，24.4 mmol）存在下使(*R*)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基氯(11.1 mmol)與雙(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(1.89 g，10.6 mmol)反應。水性處理，包括用1 M NaOH及1 M HCl洗滌，得到5.72 g標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.64-3.82 (m, 6H), 3.99-4.01 (m, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 1H), 4.91-4.96 (m,

1H), 6.83-6.95 (m, 4H)。

中間物 A11：(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺鹽酸鹽

將(*R*)-*N*,*N*-雙(2-氯乙基)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-甲醯胺（3.04 g，9.99 mmol）溶於 THF（50 ml）中。添加 1 M BH_3·THF 錯合物（50 ml，50 mmol）且使混合物在惰性氛圍下回流 2 小時。冷卻後，添加 6 M HCl（20 ml）且在 65 C 下將混合物攪拌 20 分鐘。冷卻混合物且藉由添加固體 KOH 使其成鹼性。添加水（50 ml）。以 EtOAc（3×50 ml）萃取混合物，彙集有機層、脫水並蒸發至乾。藉由急驟層析法純化粗產物得到 1.98 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.81-2.88 (m, 1H), 2.91-3.10 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 5H), 4.00-4.25 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 6.81-6.91 (m, 4H)。

製備本發明化合物

經由芳基哌啉與 2-(溴甲基)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯之烷基化作用

實施例 1：2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉-1-基)苯甲酸甲酯

將 2-(溴甲基)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯（0.53 g，2.406 mmol）、2-(哌啉-1-基)苯甲酸甲酯（0.55 g，2.406 mmol）及 K_2CO_3（0.366 g，2.647 mmol）於 DMF（20 ml）中之混合物在微波反應器中於 150℃下加熱 2 小時。向冷卻之混合物中添加水，接著以 EtOAc 萃取 3 次。以水及

鹽水充分洗滌合併之萃取物，脫水並蒸發得到粗產物，其經急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化得到 0.397 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.62-2.82 (m, 6H), 3.05-3.13 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.02 (dd, 1H), 4.29-4.40 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 4H), 7.02 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H)。

實施例 2：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇

在 THF（50 ml）中以 LAH（0.31 g，8.145 mmol）還原 2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲酸甲酯（0.60 g，1.629 mmol）。在室溫下 1 小時後，以 2 M NaOH 處理混合物得到粗產物，其經急驟層析法(庚烷及 EtOAc 之梯度)純化得到 0.476 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.62-2.90 (m, 6H), 3.00-3.06 (m, 4H), 4.04 (dd, 1H), 4.30-4.38 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.26 (br s, 1H), 6.81-6.93 (m, 4H), 7.08-7.32 (m, 4H)。

實施例 3：1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡

首先在 60℃下以無水 THF（2 ml）中之 NaH（60%，126 mg，3.14 mmol）處理(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇（356 mg，1.05 mmol）2 小時。接著，向冷卻（約 10℃）之混合物中添加無水 THF（1 ml）中之碘甲烷（0.08 ml，1.26 mmol）且在

室溫下持續攪拌 1 小時。將混合物傾入冰水中且以 EtOAc 萃取。藉由急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化在脫水及蒸發後獲得之粗產物得到 155 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.62-2.82 (m, 6H), 2.82-3.02 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.03 (dd, 1H), 4.31-4.39 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.81-6.93 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H)。

將上文獲得之化合物（155 mg，0.44 mmol）溶於 EtOAc（3 ml）中，且添加 1 M HCl/Et_2O（0.6 ml）。過濾沈澱物，以少量冷 EtOAc 洗滌且在 30℃下於真空中脫水得到 153 mg 標題化合物之鹽酸鹽。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.17-3.28 (m, 4H), 3.29-3.64 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.77 (br d, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.86-7.00 (m, 4H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 11.27 (br s, 1H)。

實施例 4：2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲腈

將 2-(溴甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯（0.624 g，2.72 mmol）、1-(2-氰基苯基)哌啡（0.510 g，2.72 mmol）及 K_2CO_3（0.414 g，3.00 mmol）於 DMF（20 ml）中之混合物在微波反應器中於 200℃下加熱 7 分鐘。向冷卻之混合物中添加水，以 EtOAc 萃取 3 次。以水及鹽水充分洗滌合併之萃取物，脫水並蒸發得到粗產物，其經急驟層

析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化獲得 0.42 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.67 (dd, 1H), 2.71-2.88 (m, 5H), 3.20-3.30 (m, 4H), 4.03 (dd, 1H), 4.29-4.39 (m, 2H), 6.81-6.93 (m, 4H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H)。

實施例 5：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲胺

在回流之 THF（20 ml）中以 LAH（124 mg，3.28 mmol）還原 2-(4-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲腈（0.55 g，1.640 mmol）（2 小時）。以 2 N NaOH 處理得到粗產物，其經急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化得到 0.285 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.62 (br s, 2H), 2.61-2.85 (m, 6H), 2.91-3.02 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.03 (dd, 1H), 4.30-4.39 (m, 2H), 6.79-6.93 (m, 4H), 7.09 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H)。

實施例 6：1-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)-*N*-甲基甲胺

將(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲胺（240 mg，0.71 mmol）在 DCM（5 ml）及三乙胺（0.15 ml，1.06 mmol）中攪拌。使混合物冷卻至 0℃，隨後添加無水 DCM（1 ml）中之氯甲酸乙酯（0.10 ml）。移除冷卻浴且持續攪拌 30 分鐘。接著添加水，分離 DCM 相且以 DCM 萃取水層一次。在脫水程序後，獲得 231

mg 胺基甲酸酯中間物。在回流之 THF(5 ml)中立即以 LAH（85 mg，2.24 mmol）還原此中間物。以 2 N NaOH 處理得到粗產物，其經急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化得到 91 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.30 (br s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.60-2.73 (m, 6H), 2.91-3.04 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.03 (dd, 1H), 4.30-4.39 (m, 2H), 6.80-6.93 (m, 4H), 7.07 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H)。

實施例 7：1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(乙氧基甲基)苯基)哌啡

類似於實施例 3，以 NaH（3 當量）處理(2-(4-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇（335 mg，0.984 mmol)，隨後與碘乙烷（184 mg，1.181 mmol）反應。藉由急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化粗產物兩次得到 31 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (t, 3H), 2.61-2.83 (m, 6H), 2.90-3.05 (m, 4H), 3.58 (q, 2H), 4.03 (dd, 1H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.80-6.93 (m, 4H), 7.07 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H)。

實施例 8：2-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)丙-2-醇

使 2-(4-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲酸甲酯（370 mg，1.0 mmol）與 3 M MeMgCl/THF（1.5 ml）在無水 THF（7 ml）中回流 3 小時。

藉由小心添加 1 M HCl 破壞過量格林納試劑（Grignard reagent），其後以 1 M NaOH 使混合物成鹼性。添加更多水且以 EtOAc 萃取水相。以水洗滌合併之萃取物，脫水並蒸發得到 380 mg 粗醇產物。藉由急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化獲得純標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.58 (s, 6H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.94-3.16 (m, 6H), 4.04 (dd, 1H), 4.30-4.38 (m, 2H), 6.81-6.92 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 9.12 (br s, 1H)。

實施例 9：1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡

將 2-(溴甲基)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯（1.6 g，6.98 mmol）、1-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡（1.3 g，6.27 mmol）、K_2CO_3（0.87 g，6.30 mmol）及 KI（52 mg，0.31 mmol）於 DMF（35 ml）中之混合物在 120℃下加熱 4.5 小時。向冷卻之混合物中添加水，接著以 EtOAc 萃取。以 1 N HCl 萃取合併之有機層，使酸相成鹼性且以 EtOAc 萃取。脫水並蒸發得到 1.99 g 粗產物，使其自 IPA 中再結晶得到 1.23 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.63-2.82 (m, 6 H), 3.21 (br t, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.03 (dd, 1H), 4.32-4.39 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.80-6.92 (m, 4H), 6.93 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H)。

實施例 10：(*S*)-(2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧

雜環己二烯-2-基)甲基)-哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇

步驟A：(*S*)-2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-哌啡-1-基)菸鹼酸乙酯

將(*R*)-4-甲基苯磺酸(7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲酯（1.23 g，3.6 mmol）、2-(哌啡-1-基)菸鹼酸乙酯（0.85 g，3.6 mmol）及 K_2CO_3（0.55 g，4.0 mmol）於乙腈（10 ml）中之混合物在微波反應器中於 150℃下加熱 40 分鐘。蒸發溶劑並添加水（50 ml）。在脫水及蒸發後以 EtOAc（3×30 ml）萃取得到粗產物混合物，其經急驟層析法（DCM 及 MeOH 之梯度）純化得到 1.12 g 標題化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.30 (t, 3H), 2.52-2.62 (m, 6H), 3.32-3.34 (m, 4H), 3.97 (dd, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H)。

步驟B：(*S*)-(2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇

將(*S*)-2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-哌啡-1-基)菸鹼酸乙酯（1.12 g，2.80 mmol）溶於 THF（10 ml）中且逐滴添加至經冷卻（0-5℃）的 LAH（0.53 g，14.0 mmol）於 THF（10 ml）中之溶液中。接著使混合物升溫至環境溫度且在攪拌 2 小時後，向混合物中小心添加水（10 ml）。添加矽藻土且過濾固體並以 EtOAc 洗滌。將合併之濾液蒸發至乾且與甲苯共蒸發（coevaporated）一次。添加甲苯（20 ml）及 1 M HCl（40 ml），分離各層

並以甲苯（20 ml）萃取水層（water）。用 NaOH 使水相成鹼性且以 EtOAc（2×40 ml）萃取。使有機相脫水並蒸發得到 0.85 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.64-2.79 (m, 6H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 6.52-6.57 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 8.28-8.29 (m, 1H)。

實施例 11：(*S*)-(2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇鹽酸鹽

在加熱下將(*S*)-(2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇（0.76 g，2.1 mmol）溶於 IPA（4 ml）中且添加 8% HCl/EtOAc（4 ml）。過濾沈澱物得到 0.56 g 標題產物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.38-3.46 (m, 4H), 3.57-3.67 (m, 3H), 4.07-4.15 (m, 5H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H)。

實施例 12：(*S*)-1-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡鹽酸鹽

混合(*R*)-4-甲基苯磺酸(7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲酯（1.353 g，4 mmol）、1-(3-(甲氧基甲

基)吡啶-2-基)哌啉（0.829 g，4 mmol）、碳酸鉀（0.608 g，4.40 mmol）及乙腈（10 ml）並在微波反應器中於120℃下加熱60分鐘。蒸發混合物，添加水(50 ml)。以EtOAc(3×20 ml）萃取水性混合物。使有機層脫水並蒸發至乾。急驟層析法（庚烷/EtOAc之梯度）得到純產物，將其溶於10% HCl/EtOH中並蒸發至乾。重複此程序。獲得1.64 g標題化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.49-2.51 (m, 6H), 3.08-3.28 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.40-4.47 (m, 2H), 6.64-6.68 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.67-7-69 (m, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H)。

實施例13：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-((2-氟乙氧基)甲基)吡啶-2-基)哌啉

步驟A：(*S*)-2-((2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉-1-基)吡啶-3-基)甲氧基)乙醇

向(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啉（300 mg，0.88 mmol）及50% NaOH(75 mL)之混合物中添加溴化四正丁基銨(28 mg，0.088 mmol，10 mol%）且將混合物攪拌15分鐘。緩慢添加2-(3-溴乙氧基)四氫-2H-哌喃（0.42 ml，2.64 mmol，300 mol%）且使反應混合物升溫至60℃。2小時後添加鹽水（100 mL）且以甲苯（2×50 mL + 75 mL）萃取混合物。以鹽水（50ml）洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水、過濾

且濃縮至乾。將殘餘物溶於丙酮(10 mL)中且添加 1 M HCl 直至 pH 值約為 3(pH 試紙)。在攪拌隔夜後將 pH 值調節為 1 至 2 且攪拌混合物隔夜。以 50% NaOH 中和(pH 試紙)混合物並蒸發丙酮。添加 DCM(20 mL)且用水(10 mL)、飽和 $NaHCO_3$(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌混合物。有機層經 Na_2SO_4 脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析法(EtOAc:庚烷,3:2-4:1-0:1,v/v)純化得到 253 mg 標題化合物。

步驟 B:(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-((2-氟乙氧基)甲基)吡啶-2-基)哌啡

在氮氣下將(*S*)-2-((2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲氧基)乙醇(250 mg,0.65 mmol)及無水 DCM(8.8 mL)裝入配備磁力攪拌器及溫度計的乾燥 50 mL 圓底燒瓶中。使溶液冷卻至約 0℃且添加 DAST(127 μL,0.97 mmol,150 mol%)。使反應混合物升溫至室溫且 2 小時後添加更多 DAST(42 μL,0.32 mmol,50 mol%)。攪拌反應混合物總計 7.5 小時。在 0℃下添加飽和 Na_2CO_3 溶液(3.9 mL)。使混合物升溫至室溫且添加水(1.5 mL)。分離各層且以 DCM(2×4 mL)萃取水層。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析法(EtOAc:庚烷,1:1-1:0,v/v)純化得到 155 mg 標題化合物。

^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 2.70-2.81 (m, 6H), 3.19-3.22 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.85-98 (m, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H),

4.28-4.46 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.66-4.70 (m, 1H), 6.76-7.84 (m, 4H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H)。

經由還原醯胺中間物

實施例 14：1-(2,3-二氯苯基)-4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡

步驟 A：(4-(2,3-二氯苯基)哌啡-1-基)(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲酮

在 0℃下使 2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基氯（220 mg，1.11 mmol）與 1-(2,3-二氯苯基)哌啡（257 mg，1.11 mmol）及三乙胺（0.23 ml，1.66 mmol）在 DCM（3 ml）中反應。接著，使經攪拌之混合物達到室溫。添加水，分離 DCM 層且以 DCM 萃取水相一次。以水洗滌經合併之有機層，脫水並蒸發得到 330 mg 粗醯胺，其在未經純化下用於下一步驟中。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.98-3.18 (m, 4H), 3.67-3.83 (m, 2H), 3.91-4.04 (m, 2H), 4.36 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.88 (dd, 1H), 6.80-7.25 (m, 7H)。

步驟 B：1-(2,3-二氯苯基)-4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡

在回流之 THF（20 ml）中以 LAH（158 mg，4.17 mmol）還原(4-(2,3-二氯苯基)哌啡-1-基)(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲酮（328 mg，0.834 mmol）（3 小時）。以 2 N NaOH 處理得到粗產物，其藉由急驟層析法（庚烷

/EtOAc/三乙胺，7:3:0.5）純化得到 134 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.63-2.85 (m, 6H), 3.05-3.15 (m, 4H), 4.03 (dd, 1H), 4.30-4.40 (m, 2H), 6.80-7.02 (m, 5H), 7.12-7.18 (m, 2H)。

實施例 15：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇

步驟 A：2-(4-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基)哌啡-1-基)菸鹼酸乙酯

在 7:3 之 THF/水（10 ml）中攪拌 2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基氯（1.032 mmol）。在 0℃下添加 2-(哌啡-1-基)菸鹼酸乙酯（220 mg，0.935 mmol）。接著在室溫下攪拌混合物 4 小時。藉由蒸發移除 THF 且以 DCM(20 ml）萃取剩餘水相。洗滌有機相（水，1 M HCl 及 1 M Na_2CO_3），脫水並蒸發至乾得到 255 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.39 (t, 3H), 3.44-3.78 (m, 4H), 3.86-3.40 (m, 4H), 4.31-4.39 (m, 3H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.84.4.90 (m, 1H), 6.79-6.97 (m, 5H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.29-8.33 (m, 1H)。

步驟 B：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇

將 2-(4-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基)哌啡-1-基)菸鹼酸乙酯（255 mg，0.642 mmol）溶於 THF（3 ml）中且在冰浴上冷卻。添加 LAH（77 mg，2.03 mmol）且攪拌混合物 1 小時，同時使溫度達到室溫。用水中止反

應。混合物經由矽藻土過濾並蒸發至乾。經急驟層析法得到 43 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$)：參見實施例 16。

實施例 16：(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇

步驟 A：(*R*)-2-(4-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基)哌啡-1-基)菸鹼酸乙酯

將 THF（30 ml）中之(*R*)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基氯（10.3 g，52.0 mmol）逐滴添加至 THF（100 ml）、水（40 ml）、2-(哌啡-1-基)菸鹼酸乙酯（10.2 g，43.4 mmol）及 K_2CO_3（5.99 g，43.4 mmol）之冰冷混合物中。使溫度達到室溫。將混合物攪拌 17 小時且在真空中濃縮。添加水（100 ml）。以 EtOAc（2×250 ml）萃取此混合物。彙集有機層、脫水並蒸發至乾得到 14.7g 粗產物。將其一部分（13.7 g）藉由急驟層析法純化得到 10.7 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.39 (t, 3H), 3.44-3.78 (m, 4H), 3.86-3.40 (m, 4H), 4.31-4.39 (m, 3H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.84.4.90 (m, 1H), 6.79-6.97 (m, 5H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.29-8.33 (m, 1H)。

步驟 B：(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇

向 LAH（1.232 g，30.8 mmol）及 THF（120 ml）之冰冷懸浮液中逐滴添加(*R*)-2-(4-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜

環己二烯-2-羰基)哌啡-1-基)菸鹼酸乙酯（3.065 g，7.71 mmol）於 THF（30 ml）中之溶液。使溫度達到室溫且攪拌混合物 3 小時。添加水（20 ml）。混合物經由矽藻土過濾並蒸發至乾。經急驟層析法得到 560 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.6-2.9 (m, 6H), 3.19 (br t, 4H), 4.03 (dd, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.80-6.92 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H)。

實施例 17：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡

步驟 A：(*R*)-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡-1-基)甲酮

如同實施例 14 步驟 A，在 0℃下使(*R*)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基氯（220 mg，1.11 mmol）與 1-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡（229 mg，1.11 mmol）及三乙胺（0.23 ml，1.66 mmol）在 DCM（3.3 ml）中反應得到 300 mg 粗所要醯胺。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.88-3.12 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.66-3.81 (m, 2H), 3.83-3.98 (m, 2H), 4.36 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.88 (dd, 1H), 6.82-6.95 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H)。

步驟 B：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡

在無水 THF（22 ml，回流 2 小時）中以 LAH（188 mg，

4.97 mmol）還原(*R*)-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)-哌啡-1-基)甲酮（366 mg，0.99 mmol)。以 2 N NaOH 處理得到粗產物，其經急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化得到 90 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$)：參見實施例 3。

實施例 18：(*R*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡

類似於上文實施例 17，首先在 DCM（3.3 mL）中於三乙胺(0.23 ml，1.66 mmol)存在下使(*S*)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基氯（220 mg，1.11 mmol）與 1-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡（229 mg，1.11 mmol）反應來製備相應(*R*)-異構體。在回流之 THF 中以 5 當量 LAH（178 mg，4.68 mmol）還原粗醯胺（345 mg，0.94 mmol)，藉由急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化後得到 87 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$)：參見實施例 3。

實施例 19：(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇

步驟 A：(*R*)-2-(4-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基)哌啡-1-基)苯甲酸甲酯

如同實施例 17，在 0℃下於 DCM（8 ml）中使(*R*)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基氯（0.50 g，2.54 mmol）與 2-(哌啡-1-基)苯甲酸甲酯（0.56 g，2.54 mmol）及三乙胺（0.54 ml，3.81 mmol）反應得到 0.87 g 粗醯胺。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.00-3.23 (m, 4H), 3.68-3.83 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.35 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H), 6.82-6.95 (m, 4H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H)。

步驟 B：(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇

在無水 THF（55 ml，回流 2 小時）中以 LAH（0.52 g，13.65 mmol）還原上述醯胺（0.87 g，2.27 mmol）。以 2.5 M NaOH 處理得到粗產物，其經急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化得到 188 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$)：參見實施例 2。

實施例 20：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡

步驟 A：(*R*)-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)(4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡-1-基)甲酮

將 1-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡（25 g，121 mmol）及 K_2CO_3（25 g，181 mmol）溶於水（200 ml）與 THF（300 ml）之混合物中。將先前自(*R*)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-甲酸（28.3 g，157 mmol）製備之粗(*R*)-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基氯溶於無水 THF(100 ml）中且在 20±5℃下隨著有效攪拌在 10 分鐘內添加至混合物中。在室溫下再持續攪拌 30 分鐘，隨後分離各相。用鹽水洗滌有機相、脫水並蒸發得到 42.4 g 標題產物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.17-3.37 (m, 4H), 3.45 (s, 3H),

3.70-3.78 (m, 3H), 3.85-3.96 (m, 2H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.51-4.54 (m, 1H), 4.87-4.89 (dd, 1H), 6.85-7.02 (m, 5H), 7.71-7.73 (dd, 1H), 8.26-8.27 (dd, 1H)。

步驟 B：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡

將 (*R*)-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)(4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡-1-基)-甲酮(42 g，108 mmol) 溶於 THF (420 ml) 中。向經攪拌之溶液中緩慢添加 1 M BH_3·THF 溶液 (397 ml，397 mmol)，同時將溫度保持在 40℃下。在 40℃下持續攪拌 2.5 小時。冷卻至室溫後，添加 MeOH (120 ml) 及水 (65 ml) 並蒸發溶劑。向殘餘物中添加 EtOH (65 ml)、水 (65 ml) 及濃 HCl (63 ml) 且將混合物在 60℃下加熱 1.5 小時。在冷卻下，以 50% NaOH 溶液將混合物之 pH 值調節至 10。添加 DCM 且濾出所形成之沈澱物。分離各相，且用 DCM 洗滌水相。合併之有機層經脫水及蒸發。使粗產物自 IPA 中再結晶得到 29 g 純標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.65-2.79 (m, 6H), 3.20-3.22 (m, 4H), 3.42 (s, 3 H), 4.01-4.06 (dd, 1H), 4.33-4.37 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.83-6.96 (m, 5H), 7.68-7.70 (dd, 1H), 8.23-8.25 (dd, 1H)。

實施例 21：(1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]噁噻啡-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡

步驟 A：(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]噁噻啡-2-基)(4-(2-(甲氧

基甲基)苯基)哌啡-1-基)甲酮

在回流之甲苯中以亞硫醯氯（0.21 ml，2.85 mmol）處理 2,3-二氫苯并[*b*][1,4]噁噻啡-2-甲酸（112 mg，0.48 mmol）1 小時。冷卻後，將混合物蒸發至乾且再溶解於 DCM（2 ml）中。將此溶液添加至 1-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡（100 mg，0.48 mmol）、三乙胺（0.080 ml，0.57 mmol）及 DCM（1 ml）之經攪拌混合物中。在室溫下 30 分鐘後，混合物經 1 M Na_2CO_3 洗滌並蒸發至乾得到 119 mg 粗醯胺。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.89-3.11 (m, 4H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.41-3.55 (m, 4H), 3.64-3.99 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.89-4.92 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H)。

步驟 B：(1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]噁噻啡-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡

在無水 THF（4 ml）中以 LAH（65 mg，1.70 mmol）還原來自步驟 A 之醯胺（119 mg，0.309 mmol），該還原反應首先在室溫下進行 2 小時，接著在回流溫度下進行 30 分鐘。以 1 M NaOH 及水處理，過濾及蒸發後得到粗產物。此粗產物經急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化得到 30 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.63-2.88 (m, 6H), 2.94-3.00 (m, 4H), 3.02-3.10 (m. 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 1H),

7.42-7.45 (m, 1H)。

實施例 22：1-(吭烷-2-基甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡

步驟 A：吭烷-2-基(4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡-1-基)甲酮

如同以上實施例，在 DCM（3.3 ml）中於三乙胺（0.23 ml，1.67 mmol）存在下使自吭烷-2-甲酸（198 mg，1.11 mmol）製備之粗吭烷-2-羰基氯與 1-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡（229 mg，1.11 mmol）反應得到 343 mg 粗醯胺，其以原樣用於下一步驟中。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.29 (m, 2H), 2.82-3.08 (m, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.68-3.95 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.82 (dd, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 7.05-7.17 (m, 2H), 7.29 (ddd, 1H), 7.45 (dd, 1H)。

步驟 B：1-(吭烷-2-基甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡

在回流之 THF（20 ml）中以 LAH（176 mg，4.63 mmol）還原上述醯胺（339 mg，0.925 mmol）（3 小時）。以 2 N NaOH 處理得到粗產物，其經急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化得到 139 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.75-1.88 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.61-2.93 (m, 8H), 2.98 (br t, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 4H), 7.26 (ddd, 1 H), 7.43 (dd, 1H)。

以常見方式用 EtOAc 中之 1 M HCl/Et_2O 處理該化合物形成鹽酸鹽。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.68-1.82 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.72-2.93 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 4H), 3.30-3.65 (m, 8H), 3.72-3.81 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.32 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 10.75 (br s, 1H)。

經由哌啡衍生物與缺電子鹵代芳烴之烷基化作用

實施例 23：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-6-氟苯基)甲醇

步驟 A：2-(4-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基)哌啡-1-基)-6-氟苯甲醛

將(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)(哌啡-1-基)甲酮（0.20 g，0.81 mmol）、2,6-二氟苯甲醛（0.36 g，2.56 mmol）及 K_2CO_3（0.59 g，4.26 mmol）於 DMF（7 ml）中之混合物在微波反應器中於 160℃下加熱 20 分鐘。將混合物傾入水中且以 EtOAc（3×5 ml）萃取。使有機層脫水並蒸發得到 0.35 g 標題醛。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.11 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 10.21 (s, 1H)。

步驟 B：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-6-氟苯基)甲醇

將 THF（5 ml）中之來自上述步驟之粗產物（0.32 g，

0.90 mmol）添加至 LAH（0.17 g，4.46 mmol）於無水 THF（2 ml）中之懸浮液中。反應混合物在微波反應器中於 80℃下加熱 10 分鐘，隨後將其傾入冰水中並以 EtOAc(3×10 ml)萃取。合併之有機層經脫水及蒸發。藉由急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化粗產物得到 36 mg 標題化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.61 (m, 6H), 3.01 (m, 4H), 4.02 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.86 (m, 6H), 7.31 (m, 1H)。

實施例 24：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-3-氟苯基)甲醇

步驟 A：2-(4-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基)哌啡-1-基)-3-氟苯甲醛

將 DMF（3 ml）中之(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)(哌啡-1-基)甲酮（0.20 g，0.81 mmol）、2,3-二氟苯甲醛（0.18 g，1.28 mmol）及 K_2CO_3（0.29 g，2.13 mmol）在微波反應器中於 160℃下加熱 20 分鐘。混合物傾入水中且以 EtOAc(3×5 ml)萃取。脫水及蒸發後獲得 0.14 g 粗醛。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.19 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 6.83 (m, 4H), 7.56 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 10.21 (s, 1H)。

步驟 B：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-3-氟苯基)甲醇

將無水 THF（4 ml）中之以上述方式獲得之產物（0.32 g，0.90 mmol）添加至 LAH（0.17 g，4.46 mmol）於無水

THF（2 ml）中之懸浮液中。反應混合物在微波下於 80℃下加熱 10 分鐘，之後如同實施例 23 步驟 B 對其進行處理。藉由管柱層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化粗產物得到 18.0 mg 標題化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.61 (m, 6H), 3.01 (m, 4H), 4.02 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.85 (m, 6H), 7.30 (m, 1H)。

實施例 25：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-5-氟苯基)甲醇

步驟 A：2-(4-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-羰基)哌啡-1-基)-5-氟苯甲醛

如同前兩個實施例，在微波下 160℃下使(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)(哌啡-1-基)甲酮（0.20 g，0.81 mmol）、2,5-二氟苯甲醛（0.38 g，2.70 mmol）及 K_2CO_3（0.62 g，4.50 mmol）在 DMF（7 ml）中反應 15 分鐘。如上所述進行處理得到 0.27 g 醛中間物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.10 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 10.18 (s, 1H)。

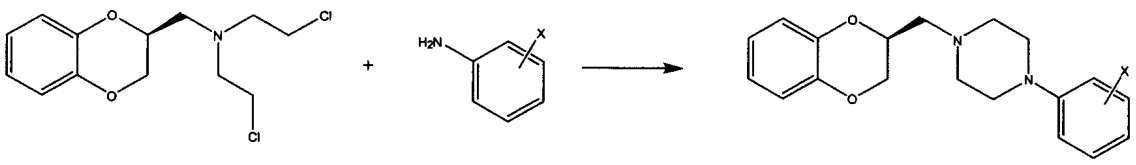
步驟 B：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-5-氟苯基)甲醇

如上所述於無水 THF（5 ml）中以 LAH（0.13 g，3.50 mmol）還原步驟 A 中獲得之產物（0.27 g，0.70 mmol）。藉由急驟層析法（庚烷及 EtOAc 之梯度）純化粗產物得到 13.1

mg 標題化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.61 (m, 6H), 3.01 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.51 (d, 2H), 5.45 (t, 1H), 6.86 (m, 6H), 7.21 (m, 1H)。

經由閉環作用合成芳基哌啡



一般程序：將適當苯胺衍生物（0.2 mmol）、(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*]-[1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺(0.25 mmol)、三乙胺(0.105 ml，0.75 mmol)及ACN(1 ml)混合並於密封小瓶中使用微波反應器在180℃下加熱1至2小時。冷卻後，於矽膠塞上吸收混合物。使用庚烷/EtOAc之梯度進行急驟層析法得到所要化合物。

實施例26：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-丙基苯基)哌啡

使用一般程序，使2-丙基苯胺與(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]-二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺反應得到10.4 mg標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.97 (t, 3H), 1.59-1.71 (m, 2H), 2.58-2.83 (m, 12H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.33-4.38 (m, 2H), 6.82-6.92 (m, 4H), 7.00-7.23 (m, 4H)。

實施例27：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(三氟甲氧基)苯基)哌啡

使用一般程序，使2-(三氟甲氧基)苯胺與(*S*)-2-氯-*N*-(2-

氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺反應得到 2.3 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.60-2.84 (m, 4H), 3.05-3.16 (m, 4H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.30-4.37 (m, 2H), 6.82-6.92 (m, 4H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H)。

實施例 28：(*S*)-1-(聯苯-3-基)-4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡

使用一般程序，使聯苯-3-胺與(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺反應得到 12.9 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.62-2.88 (m, 6H), 3.23-3.35 (m, 4H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 6.78-6.99 (m, 5H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.31-7.50 (m, 4H), 7.56-7.21 (m, 2H).

實施例 29：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(呋喃-2-基)苯基)哌啡

使用一般程序，使 2-(呋喃-2-基)苯胺與(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺反應得到 6.4 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.59-2.89 (m, 6H), 2.90-3.08 (m, 4H), 3.99-4.07 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 2H), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.80-6.93 (m, 4H), 7.08-7.30 (m, 4H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H)。

實施例 30：(*S*)-2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲酸乙酯

使用一般程序，使 2-胺基苯甲酸乙酯與(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺反應得到 5.0 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.39 (t, 3H), 2.61-2.83 (m, 6H), 3.01-3.17 (m, 4H), 3.91-4.06 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 4H), 6.81-6.92 (m, 4H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H)。

實施例 31：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-鄰-甲苯基哌啡

使用一般程序，使鄰甲苯胺與(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺反應得到 27.6 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.30 (s, 3H), 2.59-2.85 (m, 6H), 2.85-3.01 (m, 4H), 3.96-4.10 (m, 1H), 4.28-4.42 (m, 2H), 6.79-6.95 (m, 4H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H)。

實施例 32：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-間-甲苯基哌啡

使用一般程序，使間甲苯胺與(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺反應得到 17.5 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.31 (s, 3H), 2.66-2.85 (m, 6H), 3.15-3.28 (m, 4H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.26-4.42 (m, 2H),

6.65-6.80 (m, 3H), 6.80-6.94 (m, 4H), 7.09-7.23 (m, 1H)。

實施例 33：(*S*)-(3-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)-4-甲基苯基)甲醇

使用一般程序，使(3-胺基-4-甲基苯基)甲醇與(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺反應得到 5.2 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.29 (s, 3H), 2.62-2.85 (m, 6H), 2.92-2.98 (m, 4H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.80-6.94 (m, 4H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H)。

實施例 34：(*S*)-(3-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇

使用一般程序，使(3-胺基苯基)甲醇與(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺反應得到 18.9 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.57-2.87 (m, 6H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.24-4.40 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.80-6.97 (m, 5H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H)。

實施例 35：(*S*)-2-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)乙醇

將 3-(2-胺基苯基)乙-1-醇（24 mg，0.172 mmol）、(*S*)-2-氯-*N*-(2-氯乙基)-*N*-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)乙胺（50 mg，0.172 mmol）、三乙胺（0.060 ml，0.43 mmol）及乙腈（0.5 ml）混合並於密封小瓶中使用微

波反應器在 180℃下加熱 2 小時。冷卻後，於矽膠塞上吸收混合物。使用庚烷/EtOAc 之梯度進行急驟層析法得到 15.0 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.50-3.19 (m, 14H), 3.74-3.19 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 2H), 4.89 (br s, 1H), 6.75-6.96 (m, 4H), 7.07-7.28 (m, 4H)。

高哌啉

實施例 36：2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯甲酸甲酯

將 1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷（0.21 g，0.86 mmol）、2-氟苯甲酸甲酯（0.20 g，1.28 mmol）及 K_2CO_3（0.18 g，1.30 mmol）於 DMF（8 ml）中之混合物在微波反應器中於 220℃下加熱 30 分鐘。混合物傾入水中並以 EtOAc（3×20 ml）萃取。有機層經脫水及蒸發。藉由急驟層析法（DCM 及 MeOH 之梯度）純化粗產物得到 0.20 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.91 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (dd, 1H), 4.33 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.81 (m, 5H), 6.97 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H)。

實施例 37：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基)甲醇

向 LAH（100 mg，2.63 mmol）於無水 THF（2 ml）中之懸浮液中添加無水 THF（5 ml）中之 2-(4-((2,3-二氫苯并

[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯甲酸甲酯（200 mg，0.52 mmol）。將反應混合物在微波反應器中於80℃下加熱10分鐘。反應混合物傾入冰水中且以EtOAc（3×20 ml）萃取。合併之有機相經脫水及蒸發。對粗產物進行急驟層析法（庚烷/EtOAc，40:60）得到41 mg標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.92 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.95 (m, 6H), 3.19 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.89 (m, 4H), 7.07 (t, 1H, 7.18 (m, 3H)。

實施例 38：2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼腈

將 2-(溴甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯（150 mg，0.65 mmol）、2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼腈（131 mg，0.65 mmol）及DIPEA（0.4 ml，2.32 mmol）於DMF（1.5 ml）中之混合物在微波反應器中於160℃下加熱20分鐘。混合物傾入水中且以EtOAc（3×20 ml）萃取。合併之有機層經脫水並蒸發至乾。藉由急驟層析法（DCM及MeOH之梯度）純化粗產物得到97 mg標題化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.91 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 3.08-3.92 (m, 5H), 4.23 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.81 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H)。

實施例 39：2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼醯胺

將 2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)

甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼腈（1.36 g，3.88 mmol）、NaOH（70%，25 ml）於EtOH（25 ml）中之混合物在140℃下加熱10小時。混合物傾入水中且以EtOAc（3×10 ml）萃取。合併之有機層經脫水並蒸發得到0.64 g標題化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.84 (m, 2H), 2.63 (m, 5H), 2.87 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.23 (m, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.10 (d, 1H)。

實施例40：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶-3-基)甲醇

步驟A：2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼酸

將來自上述實驗之水相酸化至pH 5並以EtOAc（3×10 ml）萃取。合併之萃取物經脫水並蒸發得到0.27 g標題產物。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.91 (m, 2H), 2.62 (m, 5H), 2.80 (m, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.25 (m, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.84 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.10 (d, 1H)。

步驟B：(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶-3-基)甲醇

向LAH（0.10 g，2.63 mmol）於無水THF（3 ml）中之懸浮液中添加無水THF（10 ml）中之上文獲得之菸鹼酸

衍生物（0.19 g，0.51 mmol）。將反應混合物在微波反應器中於 80℃下加熱 10 分鐘。反應混合物傾入冰水中且以 EtOAc（3×10 ml）萃取。合併之有機相經脫水及蒸發。藉由急驟層析法(DCM 及 MeOH 之梯度)純化粗產物得到 0.11 g 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.96 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.93 (m, 6H), 3.45 (m, 5H), 4.04 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.83 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 8.20 (d, 1H)。

實施例 41：(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶-3-基)甲醇

步驟 A：(*S*)-2-(4-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼酸甲酯

將(*R*)-甲烷磺酸(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲酯（311 mg，1.27 mmol）、2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼酸甲酯（300 mg，1.27 mmol）、K_2CO_3（194 mg，1.40 mmol）及 KI（12 mg）在 DMF（9 ml）中於 120℃下加熱 2 小時。冷卻之混合物傾入水中，經 EtOAc 萃取。合併之萃取物用水洗滌若干次、脫水並蒸發。藉由急驟層析法（庚烷/EtOAc，1:1）純化粗產物得到 71 mg 標題化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.92-2.02 (m, 2H), 2.60-2.82 (m, 4H), 2.85-3.01 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.95 (dd, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.78-6.88 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H)。

步驟 B：(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二

烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶-3-基)甲醇

於無水 THF（5 ml，回流 2 小時）中以 LAH（28 mg，0.74 mmol）還原上述步驟中獲得之酯（71 mg，0.19 mmol），在以 2.5 M NaOH 進行標準處理後得到 67 mg 標題醇。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.87-2.02 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.82-3.01 (m, 5H), 3.43 (dd, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.01 (dd, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.67 (s, 2H), 6.80-6.90 (m, 5H), 7.55 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H)。

製備經標記之 PET 示蹤物

實施例 42：(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-([^{11}C]-甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡

在 80℃下，於 ACN(0.2 ml)中，1 M 氫氧化四丁銨(0.003 ml）存在下以三氟甲磺酸[^{11}C]甲酯對(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲醇（1 mg）進行甲基化歷時 3 分鐘。經 HPLC 純化得到標題化合物，其適用於調配物且用作經 ^{11}C 標記之 PET 示蹤物。

根據 *Appl. Radiat. Isot.* **43** (1992) 1383 中所述之程序，以[^{11}C]碘甲烷為起始物質製備三氟甲磺酸[^{11}C]甲酯。

根據 *Appl. Radiat. Isot.* **48** (1997) 153 中所述之程序，以迴旋加速器（cyclotrone）產生之[^{11}C]甲烷為起始物製備[^{11}C]碘甲烷。

如上文中已提及，式 I 化合物顯示令人感興趣之藥理學性質，亦即其顯示對於 α2C 腎上腺素受體亞型具有提高之

選擇性及/或提高之效能。下文呈示之藥理學測試證實該等性質。

實驗 1：測定試管內 α2A 及 α2C 拮抗活性

此實驗中使用經表現載體 pCEP-Gα16（Molecular Devices, CA, USA）共轉染的經人類 α2A 或 α2C 受體穩定轉染之中國倉鼠卵巢（CHO）細胞（University of Turku, Finland）。使細胞維持在 37℃下 5% CO_2/95%空氣氛圍中。在補充有 10% FCS、25 mM HEPES、100 IU/ml 青黴素（penicillin）、100 μg/ml 鏈黴素（streptomycin）、500 μg/ml 遺傳黴素（geneticin）及 240 μg/ml 潮黴素 B（hygromycin B）之 HAM F-12 培養基中培養細胞。每週兩次以 0.25%胰蛋白酶及 1 mM EDTA 繼代培養細胞。繼代培養比率為 1:5 至 1:20。每 2 天或 3 天更換生長培養基。所有細胞培養試劑皆來自 Gibco。實驗前一天將細胞以 30,000 至 45,000 個細胞/孔之密度塗鋪於潔淨黑壁 96 孔板中。

移除生長培養基且在黑暗中於 37℃下以測試化合物及 FLIPR 鈣 3 檢定試劑（FLIPR Calcium 3 Assay reagent）（Molecular Devices, CA, USA）培育細胞 1 小時。將測試化合物（細胞中之濃度 100 pM 至 10 μM）溶於丙磺舒-林格氏（Probenecid-Ringer）溶液中，該溶液由 150 mM NaCl、3 mM KCl、1.2 mM $MgCl_2$、1 mM $CaCl_2$、5 mM 葡萄糖、20 mM HEPES 及 2.5 mM 丙磺舒（以 1.0 M NaOH 調節至 pH 7.4）組成。以 Osmostat® OM-6020 滲透計（DIC Kyoto Daiichi Kagagu Co. Ltd, Japan）調節容積滲透濃度至 322 毫滲量

（milliosmole）。使用 FLEX 工作站台式掃描螢光計（FLEXstation benchtop scanning fluorometer）及整合流體轉移工作站（integrated fluid transfer workstation）（Molecular Devices, CA, USA）監測細胞內鈣之變化且使用 SOFTmax PRO 3.2 版軟體顯示。所有實驗皆在 37℃下進行。在第 17 秒時間點以 FLEX 工作站施用溶於丙磺舒-林格氏溶液中之測試化合物。自劑量-反應曲線測定指定測試化合物之 IC_{50} 值，其在 0.01 nM 至 10 μM 之範圍內。為測定拮抗作用，以 100 nM 腎上腺素或 200 nM 去甲腎上腺素刺激細胞，且在實驗前至少 5 分鐘將測試化合物添加至該等細胞中。典型地，對於每一濃度及 7 個不同劑量水準均重複四份。舉例而言，若獲得結果之板數為 3，則因此量測 84（4×7×3）個孔來構建劑量反應關係。在 485 nm 下激發樣本且以 515 nm 截止濾光片在 525 nm 下偵測發射。讀取時間為每孔 60 秒，且光電倍增器敏感值設為 15。在計算中使用自每個孔之最大螢光值減去最小螢光值。使用 SOFTmax PRO 3.2 版本軟體來分析結果。用自由希爾方程式（Hill equation）進行拮抗劑劑量-反應結果之擬合且用米-曼氏方程式（Michaelis-Menten equation）在 Sigma Plot 8.0 中擬合 IC_{50} 值。

結果展示於表 1 中。

化合物	IC_{50}/nM	
	α2A	α2C
實施例 17 之化合物	2175	8.2
實施例 36 之化合物	3900	13.7
實施例 31 之化合物	16929	17.6
實施例 29 之化合物	12703	18.0
實施例 23 之化合物	10741	30.6
實施例 18 之化合物	41061	134.4

表 1.試管內 α2A 及 α2C 拮抗活性。

式 I 化合物之活體內效果可經如 WO 03/082866 中所述之藥理學測試證實。

式 I 化合物顯示 α2C 拮抗活性。本發明因此提供用作藥物的化合物。本發明亦提供用於治療 α2C 拮抗劑指定適用之疾病或病狀的化合物。此外，本發明亦提供一種用於治療 α2C 拮抗劑指定適用之疾病或病狀的方法。在該方法中，向需要該治療之哺乳動物（例如人類）投予有效量的至少一種式 I 化合物。本發明亦提供一種式 I 化合物之用途，其用於製造供治療 α2C 拮抗劑指定適用之疾病或病狀的醫藥品。

在本發明之一具體實例中，上述 α2C 拮抗劑指定適用之疾病或病狀為由壓力引發之精神病症、帕金森氏症（Parkinson's disease）、抑鬱症、精神分裂症、注意力不足過動症、創傷後壓力症、強迫症、妥瑞症候群（Tourette's

syndrome)、瞼痙攣或其他局部張力障礙、伴發精神病之顳葉癲癇、藥物誘發之精神病、亨丁頓氏病（Huntington's disease)、由性激素含量波動引起之病症、恐慌症、阿茲海默氏症（Alzheimer's disease）或輕度認知障礙；例如由壓力引發之精神病症、帕金森氏症、抑鬱症、精神分裂症、注意力不足過動症、強迫症或阿茲海默氏症；諸如由壓力引發之精神病症、抑鬱症或精神分裂症。

藥物誘發之精神病之代表性實例包括（但不限於）由長期使用多巴胺激導劑引起之精神病。

由性激素含量波動引起之病症之代表性實例包括（但不限於）經前症候群及潮熱（hot flash)。

本發明化合物可例如經腸、局部或非經腸投予，該投予藉助於適用於該投藥且包含醫藥學上可接受之量及有效量的至少一種式 I 活性化合物以及此項技術中已知之醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑及/或賦形劑的任何醫藥調配物來進行。此項技術中已知該醫藥調配物之製造。

欲給予需要治療之個體之治療劑量將視所投予之化合物；所治療個體的物種、年齡及性別；所治療之特定病狀；以及投藥途徑及方法而變化，且容易由熟習此項技術者確定。因此，對於成年哺乳動物而言，經口投藥之典型劑量為每天 10 ng/kg 至 100 mg/kg 且非經腸投藥之典型劑量為每天 1 ng/kg 至 10 mg/kg。

本發明化合物係以原樣或與一或多種其他活性成份（各以其自身組成物或者一些或所有活性成份組合於單一

組成物中）及/或適當醫藥賦形劑組合給予個體。適當醫藥賦形劑包括習用賦形劑及調配助劑，諸如填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、溶劑、成凝膠劑、乳化劑、穩定劑、著色劑及/或防腐劑。

可使用通常已知之醫藥生產方法將本發明化合物調配成劑型。劑型可為例如錠劑、膠囊、顆粒劑、栓劑、乳液、懸浮液或溶液。視投藥途徑及蓋倫製劑形式（galenic form）而定，調配物中活性成份之量可典型地在 0.01 重量%與 100 重量%之間變化。

熟習此項技術者應理解可在不脫離本發明概念之情況下修改本申請案中所描述之具體實例。熟習此項技術者亦瞭解本發明不限於所揭示之特定具體實例，而亦意欲涵蓋本發明範疇內之具體實例的修改形式。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

201024282

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：98139249

※ 申請日：98-11-19 ※IPC 分類：C07D405/06 (2006.01)
C07D405/14 (2006.01)
C07D417/06 (2006.01)
A61K31/496 (2006.01)
A61K31/538 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01)

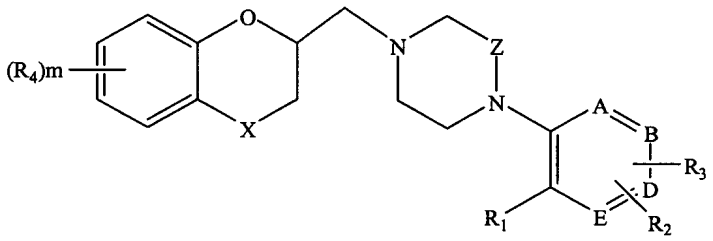
一、發明名稱：（中文/英文）

新穎醫藥化合物

NEW PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種式 I 化合物，

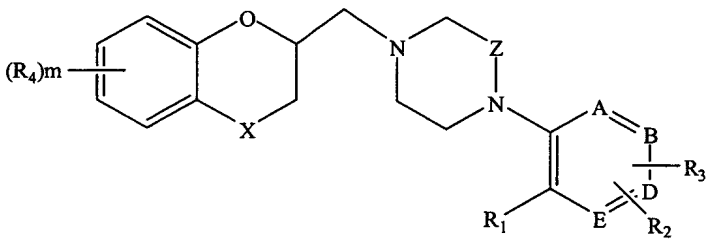


I

其中 X、Z、A、B、D、E、R_1-R_4及 m 係如申請專利範圍中所定義，其顯示 α2C 拮抗活性且因此適用作 α2C 拮抗劑。

三、英文發明摘要：

Compounds of formula I,

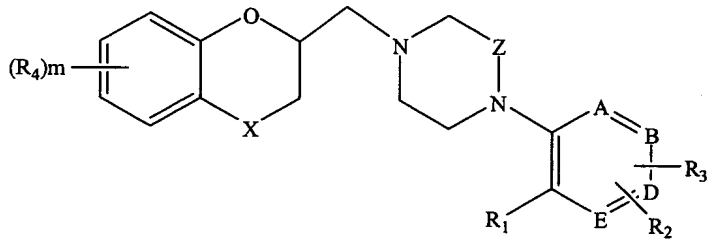


I

wherein X, Z, A, B, D, E, R_1-R_4 and m are as defined in the claims, exhibit alpha2C antagonistic activity and are thus useful as alpha2C antagonists.

七、申請專利範圍：

1.一種式I化合物，



I

其中

X為O、S或CH_2；

Z為$-[CH_2]_n-$；

A、B、D及E獨立地為C或N，限制條件為A、B、D及E中之至少三者為C；

R_1為H、鹵素、羥基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基$-(C=O)-$、CN、$(R_5)_2N-$、$(R_5)_2N-(C_1-C_6)$烷基、$(R_5)_2N-(C=O)-$、$SH-(C_1-C_6)$烷基、羥基(C_1-C_6)烷基$-S-(C_1-C_6)$烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基$-S-(C_1-C_6)$烷基、羥基(C_1-C_6)烷基$-S(Op)-(C_1-C_6)$烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基$-S(Op)-(C_1-C_6)$烷基或呋喃基；

R_2為H、鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3為H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或苯基；

R_4為鹵素、羥基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、CN

或$(R_5)_2N$-；

R_5每次出現時獨立地為H、$(C_1$-$C_6)$烷基或$(C_1$-$C_6)$烷氧基$(C_1$-$C_6)$烷基；

m為0、1或2；

n為1或2；且

p為1或2，

呈經標記或未經標記之形式，或其醫藥學上可接受之鹽或酯，限制條件為

a）R_1、R_2及R_3不同時為H；

b）若A為C且R_1、R_2及R_3中之兩者為H，則R_1、R_2及R_3中之第三者不為鹵素；

b）該化合物不為1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啡或1-(吡烷-2-基甲基)-4-鄰-甲苯基哌啡。

2.如申請專利範圍第1項之化合物，其中X為O。

3.如申請專利範圍第1或2項中任一項之化合物，其中A、B、D及E為C。

4.如申請專利範圍第1或2項中任一項之化合物，其中A為N；且B、D及E為C。

5.如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中n為1。

6.如申請專利範圍第3項之化合物，其中n為1。

7.如申請專利範圍第4項之化合物，其中n為1。

8.如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中n為2。

9.如申請專利範圍第3項之化合物，其中n為2。

10.如申請專利範圍第4項之化合物，其中n為2。

11.如申請專利範圍第1項之化合物，其中

X為O、S或CH_2；

Z為$-[CH_2]_n-$；

A為C或N；

B、D及E為C；

R_1為H、鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基$-(C=O)-$、CN、$(R_5)_2N-(C_1-C_6)$烷基、$(R_5)_2N-(C=O)-$或呋喃基；

R_2為H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3為H、(C_1-C_6)烷基或苯基；

R_5每次出現時獨立地為H或(C_1-C_6)烷基；

m為0；且

n為1或2。

12.如申請專利範圍第11項之化合物，其中

X為O；

Z為$-[CH_2]_n-$；

A為C或N；

B、D及E為C；

R_1為鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基$-(C=O)-$、

CN、$(R_5)_2N$-$(C_1$-$C_6)$烷基、$(R_5)_2N$-(C=O)-或呋喃基；

R_2為H、鹵素、$(C_1$-$C_6)$烷基或羥基$(C_1$-$C_6)$烷基；

R_3為H、$(C_1$-$C_6)$烷基或苯基；

R_5每次出現時獨立地為H或$(C_1$-$C_6)$烷基；

m為0；且

n為1或2。

13.如申請專利範圍第12項之化合物，其中

X為O；

Z為-$[CH_2]_n$-；

A、B、D及E為C；

R_1為$(C_1$-$C_6)$烷基、羥基$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基$(C_1$-$C_6)$烷基、鹵基$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵基$(C_1$-$C_6)$烷氧基$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基-(C=O)-、CN、$(R_5)_2N$-$(C_1$-$C_6)$烷基、$(R_5)_2N$-(C=O)-或呋喃基；

R_2為H或鹵素；

R_3為H；

R_5每次出現時獨立地為H或$(C_1$-$C_6)$烷基；

m為0；且

n為1或2。

14.如申請專利範圍第12項之化合物，其中

X為O；

Z為-$[CH_2]_n$-；

A為N；

B、D及E為C；

R_1 為鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基-(C=O)-、CN、$(R_5)_2N\text{-}(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(R_5)_2N$-(C=O)-或呋喃基；

R_2 為 H 或鹵素；

R_3 為 H；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m 為 0；且

n 為 1 或 2。

15.如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中

X 為 O；

Z 為 $-[CH_2]_n-$；

A 為 N；

B、D 及 E 為 C；

R_1 為鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、鹵基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基-(C=O)-、CN、$(R_5)_2N\text{-}(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(R_5)_2N$-(C=O)-或呋喃基；

R_2 為 H、鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R_3 為 H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或苯基；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m 為 0；且

n 為 1。

16.如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中

X 為 O；

Z 為 -$[CH_2]_n$-；

A 為 N；

B、D 及 E 為 C；

R_1 為鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基-(C=O)-、CN、$(R_5)_2$N-(C_1-C_6)烷基、$(R_5)_2$N-(C=O)-或呋喃基；

R_2 為 H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3 為 H、(C_1-C_6)烷基或苯基；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或(C_1-C_6)烷基；

m 為 0；且

n 為 2。

17.如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中

X 為 O；

Z 為 -$[CH_2]_n$-；

A、B、D 及 E 為 C；

R_1 為鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基-(C=O)-、CN、$(R_5)_2$N-(C_1-C_6)烷基、$(R_5)_2$N-(C=O)-或呋喃基；

R_2 為 H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3 為 H、(C_1-C_6)烷基或苯基；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或(C_1-C_6)烷基；

m 為 0；且

n 為 1。

18.如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中

X 為 O；

Z 為 $-[CH_2]_n-$；

A、B、D 及 E 為 C；

R_1 為鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基-(C=O)-、CN、$(R_5)_2N-(C_1-C_6)$烷基、$(R_5)_2N-(C=O)-$或呋喃基；

R_2 為 H、鹵素、(C_1-C_6)烷基或羥基(C_1-C_6)烷基；

R_3 為 H、(C_1-C_6)烷基或苯基；

R_5 每次出現時獨立地為 H 或(C_1-C_6)烷基；

m 為 0；且

n 為 2。

19.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為 2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯(dioxin)-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲酸甲酯、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲醇、1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)哌啡、2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯甲腈、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)甲胺、1-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)

唪啉-1-基)苯基)-*N*-甲基甲胺、1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(乙氧基甲基)苯基)唪啉、2-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)唪啉-1-基)苯基)丙-2-醇、1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)唪啉、(*S*)-(2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-唪啉-1-基)吡啶-3-基)甲醇、(*S*)-(2-(4-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-唪啉-1-基)吡啶-3-基)甲醇鹽酸鹽、(*S*)-1-((7-氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)唪啉鹽酸鹽、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-((2-氟乙氧基)甲基)吡啶-2-基)唪啉、1-(2,3-二氯苯基)-4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)唪啉、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)唪啉-1-基)吡啶-3-基)甲醇、(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)唪啉-1-基)吡啶-3-基)甲醇、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)唪啉、(*R*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)唪啉、(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)唪啉-1-基)苯基)甲醇、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)唪啉、(1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]噁噻啉-2-基)甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)苯基)唪啉、1-(吭烷-2-基甲基)-4-(2-(甲氧基甲基)

苯基)哌啉、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉-1-基)-6-氟苯基)甲醇、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉-1-基)-3-氟苯基)甲醇、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉-1-基)-5-氟苯基)甲醇、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-丙基苯基)哌啉、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(三氟甲氧基)苯基)哌啉、(*S*)-1-(聯苯-3-基)-4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(2-(呋喃-2-基)苯基)哌啉、(*S*)-2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉-1-基)苯甲酸乙酯、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-鄰-甲苯基哌啉、(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-間-甲苯基哌啉、(*S*)-(3-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉-1-基)-4-甲基苯基)甲醇、(*S*)-(3-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉-1-基)苯基)甲醇、(*S*)-2-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)哌啉-1-基)苯基)乙醇、2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯甲酸甲酯、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基)甲醇、2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼腈、2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯

-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)菸鹼醯胺、(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶-3-基)甲醇或(*S*)-(2-(4-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶-3-基)甲醇。

20.一種經碳同位素標記的如申請專利範圍第1項之式I化合物。

21.如申請專利範圍第20項之化合物，其中該化合物為(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-([^{11}C]-甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡。

22.一種如申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物，其係用作醫藥品。

23.一種如申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物，其係用於治療α2C拮抗劑指定適用之疾病或病狀。

24.如申請專利範圍第23項之化合物，其中該疾病或該病狀為由壓力引發之精神病症、帕金森氏症(Parkinson's disease)、抑鬱症、精神分裂症、注意力不足過動症、創傷後壓力症、強迫症、妥瑞症候群(Tourette's syndrome)、瞼痙攣或其他局部張力障礙、伴發精神病之顳葉癲癇、藥物誘發之精神病、亨丁頓氏病(Huntington's disease)、由性激素含量波動引起之病症、恐慌症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)或輕度認知障礙。

25.一種如申請專利範圍第1項之化合物的用途，其係用於製造供治療α2C拮抗劑指定適用之疾病或病狀的醫藥

品。

26.如申請專利範圍第25項之用途，其中該疾病或該病狀為由壓力引發之精神病症、帕金森氏症、抑鬱症、精神分裂症、注意力不足過動症、創傷後壓力症、強迫症、妥瑞症候群、瞼痙攣或其他局部張力障礙、伴發精神病之顳葉癲癇、藥物誘發之精神病、亨丁頓氏病、由性激素含量波動引起之病症、恐慌症、阿茲海默氏症或輕度認知障礙。

27.一種醫藥組成物，其包含至少一種如申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑。

28.如申請專利範圍第27項之醫藥組成物，其中該組成物進一步包含至少一種其他活性成份。

29.如申請專利範圍第27項之醫藥組成物，其係用於治療 α2C 拮抗劑指定適用之疾病或病狀。

30.如申請專利範圍第29項之醫藥組成物，其中該疾病或該病狀為由壓力引發之精神病症、帕金森氏症、抑鬱症、精神分裂症、注意力不足過動症、創傷後壓力症、強迫症、妥瑞症候群、瞼痙攣或其他局部張力障礙、伴發精神病之顳葉癲癇、藥物誘發之精神病、亨丁頓氏病、由性激素含量波動引起之病症、恐慌症、阿茲海默氏症或輕度認知障礙。

31.一種經標記的如申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物，其係用作動物及人類 PET 研究中之 α2C 受體選擇性 PET 示蹤化合物。

32.一種經 ^{11}C 標記的如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之化合物，其係用作動物及人類 PET 研究中之 α2C 受體選擇性 PET 示蹤化合物。

33.如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中該化合物為(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-([^{11}C]-甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡。

八、圖式：

無

32.一種經 ^{11}C 標記的如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之化合物，其係用作動物及人類 PET 研究中之 α2C 受體選擇性 PET 示蹤化合物。

33.如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中該化合物為(*S*)-1-((2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己二烯-2-基)甲基)-4-(3-([^{11}C]-甲氧基甲基)吡啶-2-基)哌啡。

八、圖式：

無

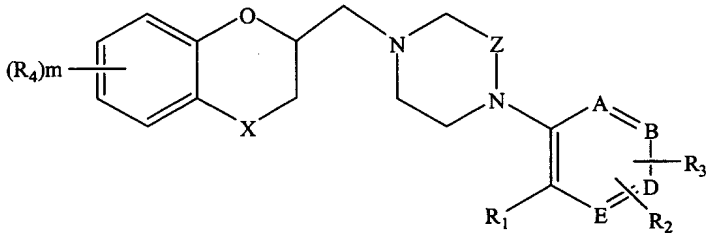
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I