



(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 I542592 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：099119242

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D498/04 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61P13/02 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/15 日本

2009-142673

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：佐佐木茂和 SASAKI, SHIGEKAZU (JP)；楠本友和 KUSUMOTO, TOMOKAZU (JP)；野村泉 NOMURA, IZUMI (JP)；前崎博信 MAEZAKI, HIRONOBU (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

EP 2018863A1

WO 2009/063991A1

審查人員：官速貞

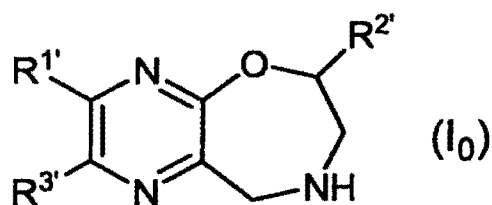
申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 203 頁

(54)名稱

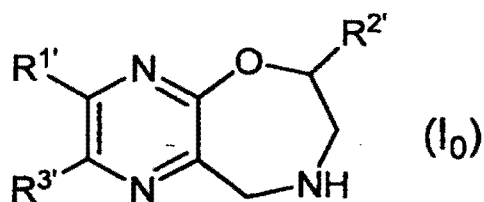
吡嗪並氮雜氧雜環庚烯衍生物

PYRAZINOOXAZEPINE DERIVATIVES

(57)摘要

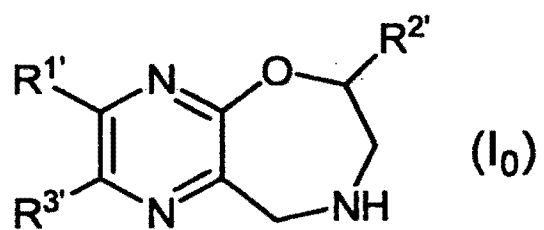
本發明提供一種血清素 5-HT_{2C} 受體活化作用之化合物。式(I₀)所示化合物或其鹽如下：

式中，各符號如說明書中所定義。

Provided is a compound having a serotonin 5-HT_{2C} receptor activating action.A compound represented by the formula (I₀):

wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof.

特徵化學式：



公 告 本

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： 99119242

C07D 498/04 (2006.01)

※ 申請日： 99.6.14

※IPC 分類：

A61K 31/553 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

吡嗪並氮雜氧雜環庚烯衍生物

A61P 13/02 (2006.01)

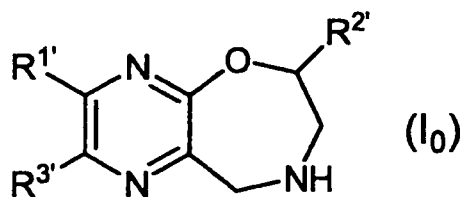
PYRAZINOOXAZEPINE DERIVATIVES

A61P 3/04 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明提供一種血清素 5-HT_{2C} 受體活化作用之化合物。

式(I₀)所示化合物或其鹽如下：

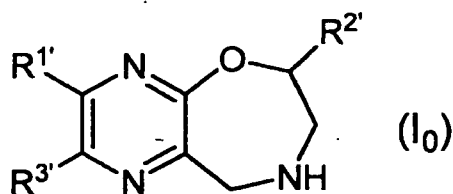


式中，各符號如說明書中所定義。

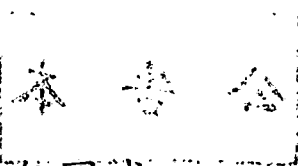
三、英文發明摘要：

Provided is a compound having a serotonin 5-HT_{2C} receptor activating action.

A compound represented by the formula (I₀):



wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof.

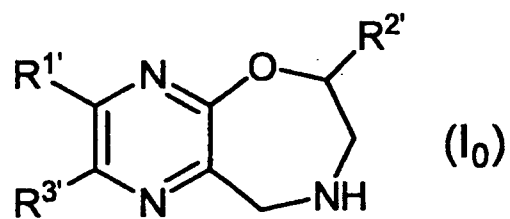


四、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有優異之血清素 5-HT_{2c} 受體活化作用且適用於作為預防或治療下泌尿道症狀、肥胖症及/或器官脫垂等等之藥劑的吡啶並氮雜氧雜環庚烯衍生物。

【先前技術】

血清素 5-HT_{2c} 受體為生物傳遞物質血清素的其中一種受體，主要分布於中樞神經系統並控制許多體內的生理功能。代表性的例子就是對食慾的控制。在使用齧齒動物之研究中，已顯示對中樞血清素 5-HT_{2c} 受體的刺激會減少攝食行為，造成體重減輕。同樣的也有報告指出對人類投予血清素 5-HT_{2c} 受體活化劑能壓抑食慾並減輕體重(參見非專利文件 1)。此外，於使用血清素 5-HT_{2c} 受體活化劑之大鼠試驗中已顯示，對中樞血清素 5-HT_{2c} 受體的刺激會壓制憂鬱相關行為(參見非專利文件 2)，並且，也有報告指出，其對許多中樞神經之疾病例如焦慮等有效(參見非專利文件 3)。血清素 5-HT_{2c} 受體在薦髓之副交感神經核及運動神經元中也有高度表現，且被認為係控制周邊神經功能(參見非專利文件 4)。有報告指出對大鼠投予血清素 5-HT_{2c} 受體活化劑時，會引起陰莖勃起(參見非專利文件 5)，並增加尿道阻力(參見專利文件 1)；所有此等作用皆是由於對薦髓中之血清素 5-HT_{2c} 受體的刺激所致。血清素 5-HT_{2c} 受體活化劑可能在臨床上有能有許多應用，特別期待為抗肥胖症藥物、抗憂鬱藥物、抗焦慮藥物、雄性勃起功能障礙治

療藥物及應力性尿失禁治療藥物等。

此外，血清素 5-HT_{2C} 受體活化劑，適用於作為預防或治療因骨盆底肌肉無力造成器官自正常位置脫垂所導致的疾病，例如器官脫垂（如：骨盆腔器官脫垂、生殖器脫垂、子宮脫垂、膀胱脫垂、直腸脫垂、尿道脫垂、尿道過度移動、腸膨出(enterocele)、直腸膨出(rectocele)、膀胱膨出、會陰體裂傷、骨盆底疝氣(pelvic floor hernia)等)(參見，例如專利文件 2)。

"骨盆腔器官脫垂"是陰道前壁、陰道後壁、子宮、子宮切除術後殘留子宮或膀胱下降及突出陰道口外的疾病，而直腸脫垂的特徵為自直腸臀脈域下降及突出的症狀。此外，膀胱膨出及腸膨出為膀胱及小腸下降及突出陰道口外的疾病(參見，例如非專利文件 6 及非專利文件 7)。當因緊繃或承重造成腹壓等而瞬間升高時，此下降現象會變得更顯著。此等疾病係常見於女性，而分娩、老化及肥胖症為已知的危險因子，且其提出的可能原因之一為支撐包括膀胱等的骨盆腔器官之骨盆底肌肉、筋膜及圍臟結締組織的弱化。骨盆底肌肉係骨肌，其與骨盆聯合形成吊床的方式，以持續維持部分收縮及由下支撐骨盆內器官。報告指出在骨盆腔器官脫垂、直腸脫垂、膀胱膨出及腸膨出中，因此等骨盆底肌肉無力使得器官重量變得無法承受，而造成骨盆腔器官及直腸下降(參見，例如非專利文件 6 及非專利文件 7)；且認為尤其是當腹壓升高時，增加的壓力變得無法承受而突出會更顯著。另一方面，報告指出當腹壓升

高，膀胱受壓迫，經由膀胱-脊髓-骨盆底肌肉以及尿道的反射造成骨盆底肌肉及尿道括約肌的收縮，而增加尿道內部壓力，以避免尿失禁(參見，例如非專利文件 8)。同樣地，當腹壓升高，骨盆底肌肉反射性收縮，不只避免尿失禁，且能避免包括膀胱、小腸之骨盆腔器官的下降(參見，例如專利文件 2)。當此反射途徑或骨盆底肌肉出現異常，便無法獲得骨盆底肌肉的足夠收縮，且無法充分支撐包括膀胱、小腸之骨盆腔器官。器官脫垂是因骨盆底肌肉收縮力量不足造成骨盆底器官(尿道、膀胱、子宮、小腸、直腸等)等等自子宮口或直腸口突出到外面的疾病。依凸出之器官種類，器官脫垂有直腸脫垂、子宮脫垂、尿道脫垂、膀胱膨出及腸膨出等形式。

已知具有血清素 5HT_{2c} 受體活化作用之稠合雜環化合物(參見，例如專利文件 3 及 4)。此外，已知會與血清素 5-HT_{2c} 受體結合的化合物適用於治療應力性尿失禁等等(例如，參見專利文件 5-9)。

再者，稠合雜環化合物，例如苯並二氮雜環庚烷(benzodiazepine)化合物、吡啶並氮雜氧雜環庚烯(pyridooxazepine 氮雜氧雜環庚烯)化合物等也為習知的(參見，例如專利文件 10 及 11)。

[先前技術]

[專利文件]

專利文件 1：W004/096196

專利文件 2：W007/132841

專利文件 3 : W002/040457

專利文件 4 : W008/108445

專利文件 5 : W002/083863

專利文件 6 : W003/097636

專利文件 7 : W004/000829

專利文件 8 : W004/000830

專利文件 9 : W002/008178

專利文件 10 : W004/067008

專利文件 11 : JP-A-2006-056881

[非專利文件]

非專利文件 1 : Expert Opinion on Investigational
Drugs, 2006, vol. 15, p. 257-266

非專利文件 2: J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, vol.
286, p. 913-924

非專利文件 3: Pharmacology Biochemistry Behavior,
2002, vol. 71, p. 533-554

非專利文件 4: Neuroscience, 1999, vol. 92, p.
1523-1537

非專利文件 5: Eur. J. Pharmacol., 2004, vol. 483,
p. 37-43

非專利文件 6: Lancet, 2007, vol. 369, p. 1027-38

非專利文件 7: European Urology, 2007, vol. 51,
p. 884-886

非專利文件 8: American Journal of Physiology

Renal Physiology, 2004, vol. 287, p. F434-441

【發明內容】

本發明欲解決之問題

需要研發具有血清素 5-HT_{2c} 受體活化作用的化合物，其適用於作為預防或治療下泌尿道症狀、肥胖症及/或器官脫垂等之藥劑，且於下列特性表現優異：受體選擇性、有效性、作用時間、特異性及較低的毒性等。

本發明目標為提供具有血清素 5-HT_{2c} 受體活化作用等之吡啶並氮雜氧雜環庚烯衍生物，其化學結構與已知化合物(包括前述化合物)所具者相異，以及提供含有該吡啶並氮雜氧雜環庚烯衍生物之藥劑以預防或治療例如下泌尿道症狀、肥胖症及/或器官脫垂等疾病。

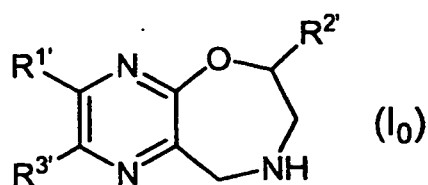
解決問題的手段

本案發明人已進行密集研究，企圖解決上述問題，並且發現下式(I₀)所示之化合物或其鹽具有優異之血清素 5-HT_{2c} 受體活化作用，並進行了進一步的研究以完成本發明。

【實施方式】

因此，本發明係關於

[1]式(I₀)所示之化合物或其鹽[後文中有時稱為化合物(I₀)]



其中，

$R^{1'}$ 為

- (1) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基，
- (2) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，
- (3) 視需要由視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基取代的吡咯啶基，
- (4) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代之吡咯基，
- (5) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基，
- (6) 視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基
 - (a) 視需要經選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基，以及
 - (b) C_{3-6} 環烷基，
- (7) C_{1-6} 烷基硫基(alkylsulfanyl group)，
- (8) 視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基，
- (9) C_{3-6} 環烷基，或
- (10) C_{3-6} 環烯基；

$R^{2'}$ 為氫原子或視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基；以及

$R^{3'}$ 為氫原子、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；

[2] 上述[1]之化合物或其鹽，其中， $R^{1'}$ 為

- (1) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基，
- (2) 經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，
- (3) 由視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基所取代的吡咯啶基，

(4)經 C_{1-6} 烷基取代之吡咯基，

(5)經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基，

(6)視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，以及

(b) C_{3-6} 環烷基，

(7) C_{1-6} 烷基硫基，

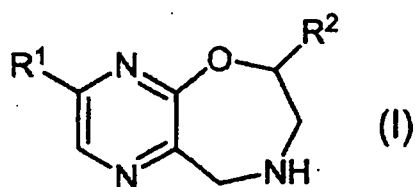
(8)視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基，

(9) C_{3-6} 環烷基，或

(10) C_{3-6} 環烯基；

[3]式(I)所示之化合物或其鹽[後文中有時稱為化合物

(I)]



其中，

R^1 為視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 N-嗎啉基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烯基；以及

R^2 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

[4]上述[3]之化合物或其鹽，其中， R^1 為視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 N-嗎啉基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷基；

[5]上述[3]之化合物或其鹽，其中， R^1 為視需要經選自甲

基及乙基、N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基、異丙氧基或環丙基之取代基所取代之 N-嗎啉基；以及

R² 為氫原子或甲基；

[6] 3-(1-甲基乙氧基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽；

[7] 3-(3-甲基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽；

[8] 6-甲基-3-(嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽；

[9] 6-甲基-3-(3-甲基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽；

[10] N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯-3-胺或其鹽；

[11] 3-(3-乙基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽；

[12] 3-環丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽；

[13] 3-(2-甲基哌啶-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽；

[14] 3-(2-甲基吡咯啶-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽；

[15] 上述[1]-[14]中任一者之化合物或其鹽之前藥；

[16] 包含上述[1]-[14]中任一者之化合物或其鹽或其前藥的藥劑；

[17]上述[16]之藥劑，係血清素 5-HT_{2c} 受體活化劑；

[18]上述[16]之藥劑，係預防或治療下泌尿道症狀、肥胖症及/或器官脫垂之藥物；

[19]用於預防或治療哺乳類之下泌尿道症狀、肥胖症及/或器官脫垂的方法，其係包含對該哺乳類投予有效量之上述[1]至[14]中任一者之化合物或其鹽或其前藥者；

[20]上述[1]至[14]中任一者之化合物或其鹽或其前藥之用途，係用以製造預防或治療下泌尿道症狀、肥胖症及/或器官脫垂的藥物；

等等。

本發明之效果

由於化合物(I₀)或其前藥具有優異的血清素 5-HT_{2c} 受體活化作用，其適用於作為預防或治療任何血清素 5HT_{2c} 相關疾病，例如，下泌尿道症狀、肥胖症及/或器官脫垂等等的安全藥物。

【實施方式】

式(I₀)中各符號的定義詳釋如下。

除非另有指明，本案說明書中，"C₁₋₆ 烷基"係指甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。

除非另有指明，本案說明書中，"C₁₋₆ 烷氧基"係指甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、

第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、異己氧基、1,1-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基等等。

除非另有指明，本案說明書中，" C_{3-6} 環烷基"係指環丙基、環丁基、環戊基及環己基等。

$R^{1'}$ 之"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基"中的"嗎啉基"可經選自上述" C_{1-6} 烷基"之任何數量的取代基所取代。" C_{1-6} 烷基"的數量並不受限，只要該取代係可能的即可，且較佳為 1 至 3 (更佳為 1 或 2，特佳為 1)。當出現兩個或更多個" C_{1-6} 烷基"，其可相同或互不相同。

作為"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基"，較佳為視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基，更佳為視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基、乙基)取代之嗎啉基(較佳為 N-嗎啉基)，且以 N-嗎啉基、甲基 N-嗎啉基(較佳為 3-甲基 N-嗎啉基)及乙基 N-嗎啉基(較佳為 3-乙基 N-嗎啉基)為更佳。

於其他具體實施例中，作為"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基"者，以視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 N-嗎啉基為佳。

$R^{1'}$ 之"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基"中的"哌啶基"可經選自上述" C_{1-6} 烷基"之任何數量的取代基所取代。" C_{1-6} 烷基"的數量並不受限，只要該取代係可能的即可，且較佳為 1 至 3 (更佳為 1 或 2，尤佳為 1)。當出現兩個或更多個" C_{1-6} 烷基"，其可相同或互不相同。

作為"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基"，較佳為視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，更佳為視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之哌啶基(較佳為 N-哌啶基)，又更佳為甲基 N-哌啶基(較佳為 2-甲基 N-哌啶基)。

於其他具體實施例中，作為"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基"者，較佳為經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，更佳為經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，且以經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之哌啶基(較佳為 N-哌啶基)為更佳。

R^1 之"視需要由視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基所取代的吡咯啶基"中的"吡咯啶基"可經選自"視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基"之任何數量的取代基所取代。文中，"視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基"係上述" C_{1-6} 烷基"視需要經選自上述" C_{1-6} 烷氧基"之任何數量(較佳為 1 至 3，更佳為 1 或 2，又更佳為 1)的取代基所取代。當出現兩個或更多個" C_{1-6} 烷氧基"，其可相同或互不相同。

"吡咯啶基"中可能具有之"視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基"的數量並不受限，只要該取代係可能的即可，較佳為 1 至 3(更佳為 1 或 2，尤佳為 1)。當出現兩個或更多個"視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基"，其可相同或互不相同。

作為"視需要由視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基所取代的吡咯啶基"，較佳為視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或

2，更佳為 1)"視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基"取代之吡咯啉基，更佳為視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)"視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄ 烷氧基(較佳為甲氧基)取代之 C₁₋₄ 烷基(較佳為甲基)"取代之吡咯啉基(較佳為 1-吡咯啉基)，且以甲基吡咯啉基(較佳為 2-甲基吡咯啉-1-基)及(甲氧基甲基)吡咯啉基(較佳為 2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)為更佳。

於其他具體實施例中，作為"視需要由視需要經 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基所取代的吡咯啉基"者，較佳為由視需要經 C₁₋₆ 烷氧基取代之經 C₁₋₆ 烷基所取代的吡咯啉基，更佳為經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)"視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基"取代的吡咯啉基，且以經 1 或 2 個(較佳為 1)"視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄ 烷氧基(較佳為甲氧基)取代之 C₁₋₄ 烷基(較佳為甲基)"取代之吡咯啉基(較佳為 1-吡咯啉基)。

R^{1'} 之"視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之吡咯基"中的"吡咯基"可經選自上述"C₁₋₆ 烷基"之任何數量的取代基所取代。"C₁₋₆ 烷基"的數量並不受限，只要該取代係可能的即可，較佳為 1 至 3 (更佳為 1 或 2)。當出現兩個或更多個"C₁₋₆ 烷基"，其可相同或互不相同。

作為"視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之吡咯基"，較佳為視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2)C₁₋₆ 烷基取代之吡咯基，更佳為視需要經 1 或 2 個 C₁₋₄ 烷基(較佳為甲基)取代之吡咯基

(較佳為 1-吡咯基)，且以二甲基吡咯基(較佳為 2,5-二甲基吡咯-1-基)為更佳。

於其他具體實施例中，作為"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之吡咯基"者，較佳為經 C_{1-6} 烷基取代之吡咯基，更佳為經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2) C_{1-6} 烷基取代之吡咯基，又更佳為經 1 或 2 個 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之吡咯基(較佳為 1-吡咯基)。

$R^{1'}$ 之"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基"中的"咪唑基"，可經選自上述" C_{1-6} 烷基"之任何數量的取代基所取代。" C_{1-6} 烷基"的數量並不受限，只要該取代係可能的即可，較佳為 1 至 3(更佳為 1 或 2，特佳為 1)。當出現兩個或更多個" C_{1-6} 烷基"，其可相同或互不相同。

作為"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基"，較佳為視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之咪唑基，更佳為視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之咪唑基(較佳為 1-咪唑基)，更佳為甲基咪唑基(較佳為 2-甲基咪唑-1-基)。

於其他具體實施例中，作為"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基"者，較佳為經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基，更佳為經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之咪唑基，且以經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之咪唑基(較佳為 1-咪唑基)為更佳。

$R^{1'}$ 之"視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基：(a)視需要經選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代

之 C_{1-6} 烷基，以及(b) C_{3-6} 環烷基"中的"胺基"，可經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代：(a)視需要經選自上述" C_{3-6} 環烷基"及苯基之任何數量(較佳為 1 至 3，更佳為 1 或 2，且更佳為 1)的取代基所取代之上述" C_{1-6} 烷基"，及上述(b)" C_{3-6} 環烷基"。當出現兩個取代基時，其可相同或互不相同。

作為"視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基：(a)視需要經選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，以及(b) C_{3-6} 環烷基"，較佳為視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基：(a)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，以及(b) C_{3-6} 環烷基；更佳為視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基：(a)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)選自 C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)及苯基之取代基所取代之 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、第二丁基)，以及(b) C_{3-6} 環烷基(較佳為環丁基)；且以胺基、N-(1-甲基乙基)胺基、N-甲基-N-丙基胺基、N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基、N-甲基-N-(1-甲基丙基)胺基、N-乙基-N-(1-甲基乙基)胺基、N-環丙基甲基-N-甲基胺基、N-(1-甲基乙基)-N-(苯基甲基)胺基及 N-環丁基-N-甲基胺基為更佳。

於其他具體實施例中，作為"視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基：(a)視需要經選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，以及(b) C_{3-6} 環烷基"，

較佳為"二(C₁₋₆烷基)胺基"。

R^{1'}之"C₁₋₆烷基硫基"的實例包括甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、異丁基硫基、第二丁基硫基、第三丁基硫基、戊基硫基、異戊基硫基、新戊基硫基、1-乙基丙基硫基、己基硫基、異己基硫基、1,1-二甲基丁基硫基、2,2-二甲基丁基硫基、3,3-二甲基丁基硫基、2-乙基丁基硫基等等。

作為"C₁₋₆烷基硫基"，較佳為C₁₋₄烷基硫基，更佳為異丙基硫基。

R^{1'}之"視需要經C₃₋₆環烷基取代之C₁₋₆烷氧基"中的"C₁₋₆烷氧基"可經選自上述"C₃₋₆環烷基"之任何數量的取代基所取代。"C₃₋₆環烷基"的數量並不受限，只要該取代係可能的即可，較佳為1至3（更佳為1或2，特佳為1）。當出現兩個或更多個"C₃₋₆環烷基"，其可相同或互不相同。

作為"視需要經C₃₋₆環烷基取代之C₁₋₆烷氧基"者，較佳為視需要經1至3個（較佳為1或2，特佳為1）C₃₋₆環烷基取代之C₁₋₆烷氧基，更佳為視需要經1或2個（較佳為1）C₃₋₆環烷基（較佳為環丙基）取代之C₁₋₄烷氧基（較佳為乙氧基、異丙氧基），且以環丙基乙氧基（較佳為1-環丙基乙氧基）及異丙氧基為更佳。

作為R^{1'}之"C₃₋₆環烷基"，較佳為環丙基及環戊基。

R^{1'}之"C₃₋₆環烯基"的實例包括環丙烯基（例如，1-環丙烯-1-基、2-環丙烯-1-基）、環丁烯基（例如，1-環丁烯-1-基、2-環丁烯-1-基）、環戊烯基（例如，1-環戊烯-1-基、

2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基)、環己烯基(例如, 1-環己烯-1-基、2-環己烯-1-基、3-環己烯-1-基)等等。

作為" C_{3-6} 環烯基", 較佳為環戊烯基, 更佳為1-環戊烯-1-基。

$R^{1'}$ 較佳為

(1)視需要經1至3個(較佳為1或2, 更佳為1) C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基,

(2)視需要經1至3個(較佳為1或2, 更佳為1) C_{1-6} 烷基取代之哌啶基,

(3)視需要經1至3個(較佳為1或2, 更佳為1)"視需要經1至3個(較佳為1或2, 更佳為1) C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基"取代的吡咯啶基,

(4)視需要經1至3個(較佳為1或2) C_{1-6} 烷基取代之吡咯基,

(5)視需要經1至3個(較佳為1或2, 更佳為1) C_{1-6} 烷基取代之咪唑基,

(6)視需要經1或2個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經1至3個(較佳為1或2, 更佳為1)選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基, 以及

(b) C_{3-6} 環烷基,

(7) C_{1-6} 烷基硫基,

(8)視需要經1至3個(較佳為1或2, 更佳為1) C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基,

(9) C_{3-6} 環烷基, 或

(10)C₃₋₆環烯基，

更佳為

(1)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄烷基(較佳為甲基、乙基)取代之嗎啉基(較佳為 N-嗎啉基)，

(2)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄烷基(較佳為甲基)取代之哌啶基(較佳為 N-哌啶基)，

(3)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)"視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄烷氧基(較佳為甲氧基)取代之 C₁₋₄烷基(較佳為甲基)"取代的吡咯啶基(較佳為 1-吡咯啶基)，

(4)視需要經 1 或 2 個 C₁₋₄烷基(較佳為甲基)取代之吡咯基(較佳為 1-吡咯基)，

(5)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄烷基(較佳為甲基)取代之咪唑基(較佳為 1-咪唑基)，

(6)視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)選自 C₃₋₆環烷基(較佳為環丙基)及苯基之取代基所取代之 C₁₋₄烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、第二丁基)，以及

(b)C₃₋₆環烷基(較佳為環丁基)，

(7)C₁₋₄烷基硫基，

(8)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₃₋₆環烷基(較佳為環丙基)取代之 C₁₋₄烷氧基(較佳為乙氧基、異丙氧基)，

(9)C₃₋₆環烷基，或

(10)C₃₋₆環烯基，

更佳為

- (1) N-嗎啉基、甲基 N-嗎啉基(較佳為 3-甲基 N-嗎啉基)或乙基 N-嗎啉基(較佳為 3-乙基 N-嗎啉基)，
- (2) 甲基 N-哌啶基(較佳為 2-甲基 N-哌啶基)，
- (3) 甲基吡咯啶基(較佳為 2-甲基吡咯啶-1-基)或(甲氧基甲基)吡咯啶基(較佳為 2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)，
- (4) 二甲基吡咯基(較佳為 2,5-二甲基吡咯-1-基)，
- (5) 甲基咪唑基(較佳為 2-甲基咪唑-1-基)，
- (6) 胺基、N-(1-甲基乙基)胺基、N-甲基-N-丙基胺基、N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基、N-甲基-N-(1-甲基丙基)胺基、N-乙基-N-(1-甲基乙基)胺基、N-環丙基甲基-N-甲基胺基、N-(1-甲基乙基)-N-(苯基甲基)胺基或 N-環丁基-N-甲基胺基，
- (7) 異丙基硫基，
- (8) 環丙基乙氧基(較佳為 1-環丙基乙氧基)或異丙氧基，
- (9) 環丙基或環戊基，或
- (10) 環戊烯基(較佳為 1-環戊烯-1-基)。

於另一具體實施例中， $R^{1'}$ 較佳為

- (1) 經 C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基，
- (2) 經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，
- (3) 由視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基所取代的吡咯啶基，
- (4) 經 C_{1-6} 烷基取代之吡咯基，
- (5) 經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基，
- (6) 視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，以及

(b) C_{3-6} 環烷基，

(7) C_{1-6} 烷基硫基，

(8)視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基，

(9) C_{3-6} 環烷基，或

(10) C_{3-6} 環烯基，

更佳為

(1)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基，

(2)經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，

(3)經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)"視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基"所取代的吡咯啶基，

(4)經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2) C_{1-6} 烷基取代之吡咯基，

(5)經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之咪唑基，

(6)視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，以及

(b) C_{3-6} 環烷基，

(7) C_{1-6} 烷基硫基，

(8)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1) C_{3-6} 環烷基

取代之 C_{1-6} 烷氧基，

(9) C_{3-6} 環烷基，或

(10) C_{3-6} 環烯基，

更佳為

(1) 視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基、乙基)取代之嗎啉基，

(2) 經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之哌啶基(較佳為 N-哌啶基)，

(3) 經 1 或 2 個(較佳為 1)"視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷氧基(較佳為甲氧基)取代之 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)"所取代的吡咯啶基(較佳為 1-吡咯啶基)，

(4) 經 1 或 2 個 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之吡咯基(較佳為 1-吡咯基)，

(5) 經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之咪唑基(較佳為 1-咪唑基)，

(6) 視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a) 視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)選自 C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)及苯基之取代基所取代之 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、第二丁基)，以及

(b) 以及 C_{3-6} 環烷基(較佳為環丁基)，

(7) C_{1-4} 烷基硫基，

(8) 視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)取代之 C_{1-4} 烷氧基(較佳為乙氧基、異丙氧基)，

(9) C_{3-6} 環烷基，或

(10)C₃₋₆環烯基。

此外，於另一具體實施例中，R^{1'}較佳為視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之 N-嗎啉基、二(C₁₋₆烷基)胺基、視需要經 C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基或 C₃₋₆ 環烯基取代之 C₁₋₆ 烷氧基。

R^{2'} 之 "視需要經 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基" 中的 "C₁₋₆ 烷基"，可經選自上述 "C₁₋₆ 烷氧基" 之任何數量的取代基所取代。"C₁₋₆ 烷氧基" 的數量並不受限，只要該取代係可能的即可，較佳為 1 至 3 (更佳為 1 或 2，特佳為 1)。當出現兩個或更多個 "C₁₋₆ 烷氧基"，其可相同或互不相同。

作為 "視需要經 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基"，較佳為視需要經 1 至 3 個 (較佳為 1 或 2，更佳為 1) C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基，更佳為視需要經 1 或 2 個 (較佳為 1) C₁₋₄ 烷氧基 (較佳為甲氧基) 取代之 C₁₋₄ 烷基 (較佳為甲基)，且以甲基及甲氧基甲基為更佳。

R^{2'} 較佳為氫原子或視需要經 1 至 3 個 (較佳為 1 或 2，尤佳為 1) C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基，更佳為氫原子或視需要經 1 或 2 個 (較佳為 1) C₁₋₄ 烷氧基 (較佳為甲氧基) 取代之 C₁₋₄ 烷基 (較佳為甲基)，且以氫原子、甲基或甲氧基甲基為更佳。

於另一具體實施例中，R^{2'} 較佳為氫原子或 C₁₋₆ 烷基。

R^{3'} 較佳為氫原子、鹵素原子 (較佳為氯原子、溴原子) 或 C₁₋₄ 烷基 (較佳為甲基)，更佳為氫原子。

作為化合物(I₀)之化合物或其鹽，較佳為其中 R^{1'} 為 (1) 視需要經 1 至 3 個 (較佳為 1 或 2，更佳為 1) C₁₋₆ 烷基取

代之嗎啉基，

(2)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2,更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，

(3)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2,更佳為 1)"視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2,更佳為 1) C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基"取代的吡咯啶基，

(4)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2) C_{1-6} 烷基取代之吡咯基，

(5)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2,更佳為 1) C_{1-6} 烷基取代之咪唑基，

(6)視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2,更佳為 1)選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，以及

(b) C_{3-6} 環烷基，

(7) C_{1-6} 烷基硫基，

(8)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2,更佳為 1) C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基，

(9) C_{3-6} 環烷基，或

(10) C_{3-6} 環烯基

{較佳為

(1)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基、乙基)取代之嗎啉基(較佳為 N-嗎啉基)，

(2)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之哌啶基(較佳為 N-哌啶基)，

(3)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)"視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷氧基(較佳為甲氧基)取代之 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)"取代的吡咯啉基(較佳為 1-吡咯啉基)，

(4)視需要經 1 或 2 個 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之吡咯基(較佳為 1-吡咯基)，

(5)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)取代之咪唑基(較佳為 1-咪唑基)，

(6)視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)選自 C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)及苯基之取代基所取代之 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、第二丁基)，以及

(b) C_{3-6} 環烷基(較佳為環丁基)，

(7) C_{1-4} 烷基硫基，

(8)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)取代之 C_{1-4} 烷氧基(較佳為乙氧基、異丙氧基)，

(9) C_{3-6} 環烷基，或

(10) C_{3-6} 環烯基，

[更佳為

(1)N-嗎啉基、甲基 N-嗎啉基(較佳為 3-甲基 N-嗎啉基)或乙基 N-嗎啉基(較佳為 3-乙基 N-嗎啉基)，

(2)甲基 N-哌啶基(較佳為 2-甲基 N-哌啶基)，

(3)甲基吡咯啉基(較佳為 2-甲基吡咯啉-1-基)或(甲氧基甲基)吡咯啉基(較佳為 2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)，

(4)二甲基吡咯基(較佳為 2,5-二甲基吡咯-1-基)，

- (5) 甲基咪唑基(較佳為 2-甲基咪唑-1-基),
- (6) 胺基、N-(1-甲基乙基)胺基、N-甲基-N-丙基胺基、N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基、N-甲基-N-(1-甲基丙基)胺基、N-乙基-N-(1-甲基乙基)胺基、N-環丙基甲基-N-甲基胺基、N-(1-甲基乙基)-N-(苯基甲基)胺基或 N-環丁基-N-甲基胺基,
- (7) 異丙基硫基,
- (8) 環丙基乙氧基(較佳為 1-環丙基乙氧基)或異丙氧基,
- (9) 環丙基或環戊基, 或
- (10) 環戊烯基(較佳為 1-環戊烯-1-基)]},

$R^{2'}$ 氫原子或視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2, 更佳為 1) C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基{較佳為氫原子或視需要經 1 或 2 個(較佳為 1) C_{1-4} 烷氧基(較佳為甲氧基)取代之 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)[更佳為氫原子、甲基或甲氧基甲基]} , 以及

$R^{3'}$ 較佳為氫原子、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基[較佳為氫原子、鹵素原子(較佳為氯原子、溴原子)或 C_{1-4} 烷基(較佳為甲基)]。

於另一具體實施例中, 作為化合物(I₀)之化合物或其鹽, 較佳為其中 $R^{1'}$ 為

- (1) 經 C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基,
- (2) 經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基,
- (3) 由視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基所取代的吡咯啶基,

(4)經 C₁₋₆ 烷基取代之吡咯基，

(5)經 C₁₋₆ 烷基取代之咪唑基，

(6)視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經選自 C₃₋₆ 環烷基及苯基之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基，以及

(b)C₃₋₆ 環烷基，

(7)C₁₋₆ 烷基硫基，

(8)視需要經 C₃₋₆ 環烷基取代之 C₁₋₆ 烷氧基，

(9)C₃₋₆ 環烷基，或

(10)C₃₋₆ 環烯基，

{較佳為

(1)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)C₁₋₆ 烷基取代之嗎啉基，

(2)經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)C₁₋₆ 烷基取代之哌啶基，

(3)經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)"視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基"所取代的吡咯啶基，

(4)經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2)C₁₋₆ 烷基取代之吡咯基，

(5)經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)C₁₋₆ 烷基取代之咪唑基，

(6)視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，尤佳為 1)選自 C₃₋₆ 環烷基及苯基之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基，以及

(b)C₃₋₆ 環烷基，

(7)C₁₋₆ 烷基硫基，

(8)視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)C₃₋₆ 環烷基取代之 C₁₋₆ 烷氧基，

(9)C₃₋₆ 環烷基，或

(10)C₃₋₆ 環烯基，

[更佳為

(1)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄ 烷基(較佳為甲基、乙基)取代之嗎啉基，

(2)經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄ 烷基(較佳為甲基)取代之哌啶基(較佳為 N-哌啶基)，

(3)經 1 或 2 個(較佳為 1)"視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄ 烷氧基(較佳為甲氧基)取代之 C₁₋₄ 烷基(較佳為甲基)"所取代的吡咯啶基(較佳為 1-吡咯啶基)，

(4)經 1 或 2 個 C₁₋₄ 烷基(較佳為甲基)取代之吡咯基(較佳為 1-吡咯基)，

(5)經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄ 烷基(較佳為甲基)取代之咪唑基(較佳為 1-咪唑基)，

(6)視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基

(a)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)選自 C₃₋₆ 環烷基(較佳為環丙基)及苯基之取代基所取代之 C₁₋₄ 烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、第二丁基)，以及

(b)C₃₋₆ 環烷基(較佳為環丁基)，

(7)C₁₋₄ 烷基硫基，

(8)視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₃₋₆環烷基(較佳為環丙基)取代之 C₁₋₄烷氧基(較佳為乙氧基、異丙氧基)，

(9)C₃₋₆環烷基，或

(10)C₃₋₆環烯基]]，

R^{2'} 為氫原子或視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2，更佳為 1)C₁₋₆烷氧基取代之 C₁₋₆烷基{較佳為氫原子或視需要經 1 或 2 個(較佳為 1)C₁₋₄烷氧基(較佳為甲氧基)取代之 C₁₋₄烷基(較佳為甲基)[更佳為氫原子、甲基或甲氧基甲基]]，以及

R^{3'} 較佳為氫原子、鹵素原子或 C₁₋₆烷基[較佳為氫原子、鹵素原子(較佳為氯原子、溴原子)或 C₁₋₄烷基(較佳為甲基)]。

作為化合物(I₀)，較佳為下列實施例 1 至 35 所述之化合物或其鹽，特佳為

3-(1-甲基乙氧基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽(實施例 2)，

3-(3-甲基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯(較佳為，3-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯)或其鹽(實施例 5)，

6-甲基-3-(嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯(較佳為，(6S)-6-甲基-3-(嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯)或其鹽(實施例 6)，

6-甲基-3-(3-甲基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並
 [2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯(較佳為, (6S)-6 甲基
 -3-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2,
 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯)或其鹽(實施例 7),
 N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並
 [2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯-3-胺或其鹽(實施例 8),
 3-(3-乙基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]
 氮雜氧雜環庚烯(較佳為, 3-[(3R)-3-乙基嗎啉-4-
 基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯)
 或其鹽(實施例 9),
 3-環丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環
 庚烯或其鹽(實施例 10),
 3-(2-甲基哌啶-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]
 氮雜氧雜環庚烯或其鹽(實施例 12), 以及
 3-(2-甲基吡咯啶-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-
 f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽(實施例 13)。

再者, 於另一具體實施例中, 作為化合物(I₀), 較佳
 為化合物(I)。

式(I)中各符號的定義詳釋如下。

R¹之"視需要經 C₁₋₆烷基取代之 N-嗎啉基"中的"N-嗎
 啉基"可經選自上述"C₁₋₆烷基"之任何數量的取代基所取
 代。"C₁₋₆烷基"的數量並不受限, 只要該取代係可能的即
 可, 較佳為 1 至 3 (更佳為 1 或 2, 特佳為 1)。當出現兩
 個或更多個"C₁₋₆烷基", 其可相同或互不相同。

作為"視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 N-嗎啉基"，較佳為視需要經選自甲基及乙基之取代基所取代之 N-嗎啉基，更佳為 N-嗎啉基、甲基 N-嗎啉基(例如，3-甲基 N-嗎啉基)及乙基 N-嗎啉基(例如，3-乙基 N-嗎啉基)。

R^1 之二(C_{1-6} 烷基)胺基的實例包括經選自上述" C_{1-6} 烷基"之取代基所二-取代之胺基。兩個" C_{1-6} 烷基"可相同或互不相同。

作為"二(C_{1-6} 烷基)胺基"，較佳為經相同或不相同之 C_{1-3} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基)所二-取代之胺基，更佳為 N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基。

作為 R^1 之"視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基"中的" C_{1-6} 烷氧基"，較佳為乙氧基、異丙氧基等。

" C_{1-6} 烷氧基"可經選自上述" C_{3-6} 環烷基"之任何數量的取代基所取代。" C_{3-6} 環烷基"的數量並不受限，只要該取代係可能的即可，較佳為 1 至 3 (更佳為 1 或 2，特佳為 1)。當出現兩個或更多個" C_{3-6} 環烷基"，其可相同或互不相同。

作為 R^1 之"視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基"者，較佳為乙氧基及異丙氧基，其可分別經環丙基取代；更佳為 1-環丙基乙氧基及異丙氧基。

作為 R^1 之" C_{3-6} 環烷基"，較佳為環丙基及環戊基。

R^1 之" C_{3-6} 環烯基"的實例包括環丙烯基(例如，1-環丙烯-1-基、2-環丙烯-1-基)、環丁烯基(例如，1-環丁烯-1-基、2-環丁烯-1-基)、環戊烯基(例如，1-環戊烯-1-基、2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基)、環己烯基(例如，1-環

己烯-1-基、2-環己烯-1-基、3-環己烯-1-基)等等。較佳為環戊烯基，更佳為1-環戊烯-1-基。

較佳地， R^1 為視需要經選自甲基及乙基之取代基所取代之 N-嗎啉基；經選自 C_{1-3} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基)之取代基所二-取代之胺基；乙氧基或異丙氧基，其各自係視需要經環丙基所取代；環丙基；環戊基；或環戊烯基。

更佳地， R^1 為 N-嗎啉基、甲基 N-嗎啉基(較佳為，3-甲基 N-嗎啉基)、乙基 N-嗎啉基(較佳為，3-乙基 N-嗎啉基)、N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基、1-環丙基乙氧基、異丙氧基、環丙基、環戊基或環戊烯基(較佳為，1-環戊烯-1-基)。

於另一具體實施例中，較佳地， R^1 為視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 N-嗎啉基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷基。

更佳地， R^1 為視需要經選自甲基及乙基之取代基所取代之 N-嗎啉基、N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基、異丙氧基或環丙基。

作為 R^2 之 " C_{1-6} 烷基"，較佳為甲基。

R^2 較佳為氫原子或甲基。

作為化合物(I)之化合物或其鹽，其中較佳地 R^1 為視需要經選自甲基及乙基之取代基所取代之取代之 N-嗎啉基；經選自 C_{1-3} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基)之取代基所二-取代之胺基；乙氧基或異丙氧基，其各自係

視需要經環丙基所取代；環丙基；環戊基；或環戊烯基[較佳為，N-嗎啉基、甲基 N-嗎啉基(較佳為，3-甲基 N-嗎啉基)、乙基 N-嗎啉基(較佳為，3-乙基 N-嗎啉基)、N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基、1-環丙基乙氧基、異丙氧基、環丙基、環戊基、環戊烯基(較佳為，1-環戊烯-1-基)]；以及 R^2 為氫原子或甲基。

於另一具體實施例中，作為化合物(I)之化合物或其鹽，其中較佳地， R^1 為視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 N-嗎啉基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷基[較佳為，視需要經選自甲基及乙基之取代基所取代之 N-嗎啉基、N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基、異丙氧基或環丙基]；以及 R^2 為氫原子或甲基。

作為化合物(I)，較佳為下列實施例 1 至 11 所述之化合物或其鹽，特佳為

3-(1-甲基乙氧基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯或其鹽(實施例 2)，

3-(3-甲基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯(較佳為，3-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯)或其鹽(實施例 5)，

6-甲基-3-(嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯(較佳為，(6S)-6-甲基-3-(嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯)或其鹽(實施例 6)，

6-甲基-3-(3-甲基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並
 [2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯(較佳為, (6S)-6 甲基
 -3-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並[2,
 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯)或其鹽(實施例 7),
 N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並
 [2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯-3-胺或其鹽(實施例 8),
 3-(3-乙基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並[2, 3-f][1, 4]
 氮雜氧雜環庚烯(較佳為, 3-[(3R)-3-乙基嗎啉-4-
 基]-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯)
 或其鹽(實施例 9), 以及
 3-環丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環
 庚烯或其鹽(實施例 10)。

當(I₀)或(I)為鹽, 鹽的實例包括與無機鹼形成之鹽、
 銨鹽、與有機鹼形成之鹽、與無機酸形成之鹽、與有機酸
 形成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸形成之鹽等。

與無機鹼形成之鹽的較佳實例包括鹼金屬鹽, 例如鈉
 鹽、鉀鹽等; 鹼土金屬鹽, 例如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等; 及
 鋁鹽等。

與有機鹼形成之鹽的實例包括與三甲胺、三乙胺、吡
 啶、甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、
 N, N' -二苄基伸乙二胺等形成之鹽。

與無機酸形成之鹽的較佳實例包括與鹽酸、氫溴酸、
 硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。

與有機酸形成之鹽的較佳實例包括與甲酸、乙酸、三

氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。

與鹼性胺基酸形成之鹽的較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等形成之鹽。

與酸性胺基酸形成之鹽的較佳實例包括與天冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽。

其中，以醫藥上可接受之鹽為佳。

化合物(I₀)或(I)可為水合物(hydrate)、非水合物、溶劑化物(solvate)及非溶劑化物中任一者。

化合物(I₀)及(I)也包含以同位素(例如，²H、³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I 等等)標記之化合物。

此外，化合物(I₀)或(I)之氘交換化合物(其中 ¹H 轉換成 ²H(D))亦涵蓋於化合物(I₀)或(I)中。

以下闡釋本發明之化合物(I₀)及(I)之製造方法。

於各下列製造方法中，起始材料化合物及製造中間物可以鹽的形式使用。此等鹽的實例包括相似於前述化合物(I₀)及(I)之鹽者等等。

此外，各製造方法中所獲之製造中間物亦可以反應混合物的形式或作為粗產物的形式而直接使用。然而，其可根據習知方法(例如相轉移、濃縮、溶劑萃取、分餾、液轉換(liquid conversion)、結晶、再結晶、層析等)於使用前進行單離或純化。

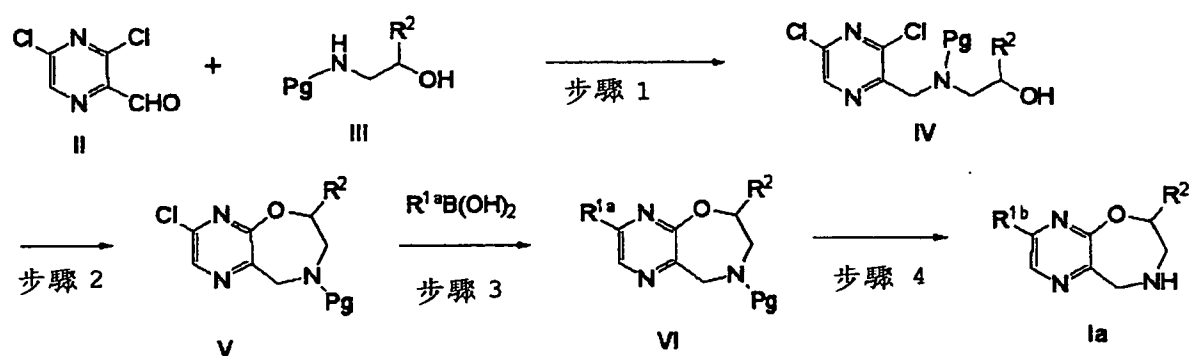
再者，當各通式化合物為市面上可購得者，可直接使

用市售產品。

可根據例如下列之方法 A、方法 B、方法 C、方法 D 或類似之方法，製造本發明之化合物(I)。

可根據例如以下所示之方法 A 或類似之方法，製造在化合物(I)中由下式(Ia)所示之化合物或其鹽，其中， R^1 為 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烯基(後文中有時稱作化合物(Ia)，此舉亦應用於其他通式)。

[方法 A]



其中，Pg 為保護基； R^{1a} 為 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烯基； R^{1b} 為 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烯基；以及 R^2 係如前所定義。

Pg 的"保護基"為一般用於胜肽合成等之胺基-保護基，它並不會對如下所釋之各步驟等的反應進程有不良影響(例如，苄基、對甲氧基苄基)，較佳為苄基。

步驟 1

此步驟中，令化合物(II)及化合物(III)進行還原胺化反應，以製造化合物(IV)。

可根據本質上已知的方法[例如，4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 14, page 370 等所述的方法]進行此反應，但其通常在還原劑的存在下進行，必要時於對反應

無不良影響之溶劑中進行。可根據本質上已知的方法 [Journal of Organometallic Chemistry, 1991, vol. 412, (No. 3), page 301 所述的方法] 或類似方法製造化合物 (II)。可根據本質上已知的方法 [Synthetic Communications, 1994, vol. 24, (No. 10), page 1415 所述的方法] 或類似方法製造化合物 (III)。

化合物 (III) 之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 莫耳 (mol) 的化合物 (II) 使用約 1 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

還原劑的實例包括鋁試劑 (例如氫化鋁鋰 (LiAlH_4)、氫化二異丁基鋁 (DIBAL-H)、二氫雙 (2-甲氧基乙氧基) 鋁酸鈉 (Red-Al)、鋁烷 (AlH_3) 等)、硼試劑 (例如硼烷 (BH_3)、9-硼二環 [3.3.1] 壬烷 (9-BBN)、硼氫化鈉 (NaBH_4)、氰基硼氫化鈉 (NaBH_3CN)、三乙醯氧硼氫化鈉 ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) 等) 等等。其中以硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉及三乙醯氧硼氫化鈉較佳。

還原劑之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 mol 的化合物 (II)，使用約 1 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括醇類 (例如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇、異丁醇、第三丁醇等)、烴類 (例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、鹵化烴類 (例如二氯甲烷、氯仿等)、醚類 (例如二乙醚、二異丙基醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、腈類 (乙腈等)、羧酸類 (例如乙酸、三氟乙酸等) 等等。可依

合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -80°C 至約 200°C ，較佳為約 -80°C 至約 100°C 。

反應時間通常為約0.1小時至約100小時，較佳為約0.5小時至約24小時。

如此獲得之化合物(IV)，可藉由已知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(IV)可不需單離而用於下個反應。

步驟 2

此步驟中，令化合物(IV)進行分子內環化反應以製造化合物(V)。此反應可依本質上已知之方法進行，但其通常在鹼的存在下進行，必要時，於對反應無不良影響之溶劑中進行。

鹼的實例包括金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)、無機鹼類(例如，鹼金屬氫氧化物如：氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼金屬碳酸氫鹽如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；鹼金屬碳酸鹽如：碳酸鈉、碳酸鉀等；鹼金屬醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；等等)、有機鹼類(例如：三甲胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺、嗒吡、4-二甲基胺基吡啶等)、鹼金屬二矽胺化物(alkali metal disilazide)(例如六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)等等。其中較佳

為金屬氫化物如氫化鉀、氫化鈉等；鹼金屬醇鹽如：第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等等等。

鹼之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(IV)，使用約 0.1 mol 至約 10 mol，較佳為約 0.1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、醚類(例如二乙醚、二異丙基醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、腈類(例如乙腈等)、醯胺類(例如 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺等)，亞砷類(例如二甲亞砷等)等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -50°C 至約 200°C ，較佳為約 -20°C 至約 100°C 。

反應時間依化合物(IV)種類、反應溫度等改變。通常為約 0.1 小時至約 100 小時，較佳為約 0.5 小時至約 24 小時。

如此獲得之化合物(V)可藉由已知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 3

此步驟中，令化合物(V)及下式所示之化合物或其鹽(後文中有時簡稱為 $\text{R}^{\text{Ia}}\text{-B(OH)}_2$)進行偶合反應以製造化合物(VI)： $\text{R}^{\text{Ia}}\text{-B(OH)}_2$ 其中 R^{Ia} 係如前所定義。

可根據本質上已知方法[例如，Chemical Reviews,

1995, vol. 95, page 2457 等所述的方法]進行此反應，例如在過渡金屬催化劑及鹼的存在下進行，必要時，於對反應無不良影響之溶劑中進行。

$R^{1a}-B(OH)_2$ 之用量通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 1 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

可使用鈮催化劑(例如乙酸鈮、氯化鈮、肆(三苯基膦)鈮等)、鎳催化劑(氯化鎳等)等作為過渡金屬催化劑。必要時，可添加配位體(例如三苯基膦、三-第三丁基膦、三環丙基膦等)，或可使用金屬氧化物(例如氧化銅、氧化銀等)等作為助催化劑。

過渡金屬催化劑之用量係依催化劑種類而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.0001 mol 至約 1 mol，較佳為約 0.01 mol 至約 0.5 mol。配位體之用量通常為，每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.0001 mol 至約 4 mol，較佳為約 0.01 mol 至約 2 mol。助催化劑之用量通常為，每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.0001 mol 至約 4 mol，較佳為約 0.01 mol 至約 2 mol。

鹼的實例包括有機胺類(例如三甲胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺等)，鹼金屬鹽(例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、磷酸鈉、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等)，鹼金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)，鹼金屬醇鹽(例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等)，鹼金屬二矽胺化物(例如六甲基二矽

胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)等。其中以鹼金屬鹽如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鈉、磷酸鉀等；鹼金屬醇鹽例如：第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；有機胺類如：三乙胺、二異丙基乙基胺等；等較佳。

鹼之用量通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.1 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)，鹵化烴類(例如氯仿、1,2-二氯乙烷等)，腈類(例如乙腈等)，醚類(例如二甲氧乙烷、四氫呋喃等)，醇類(例如甲醇、乙醇等)，非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲亞砷、六甲基磷醯胺等)，水等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -10°C 至約 200°C ，較佳為約 0°C 至約 150°C 。

反應時間通常為約 0.5 小時至約 48 小時，較佳為約 0.5 小時至約 16 小時。

如此獲得之化合物(VI)可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(VI)可不需單離而用於下個反應。

步驟 4

於此步驟中，自化合物(VI)移除保護基以獲得化合物(Ia)。

可利用為保護基移除法或類似方法之已知反應移除

保護基。

例如，當 Pg 為苄基，可藉由催化氫化反應移除保護基。通常在氫氣氛中、催化劑存在下，於對反應無不良影響的溶劑中進行催化氫化反應。當 R^{1a} 為 C₃₋₆ 環烯基時，藉由催化氫化反應將其還原為 C₃₋₆ 環烷基。

催化劑的實例包括鈀(例如鈀碳、氫氧化鈀-碳、氧化鈀等)、鎳化合物(例如研發鎳催化劑等)、鉑(例如氧化鉑、鉑碳等)，銻(例如銻碳等)等。

催化劑之用量通常為每 1 mol 的化合物(VI)，使用約 0.001 mol 至約 1 mol，較佳為約 0.01 mol 至約 0.5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括醇類(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)，烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)，鹵化烴類(例如二氯甲烷、氯仿等)，醚類(例如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃等)，酯類(例如乙酸乙酯等)，鹽胺類(例如 N,N-二甲基甲鹽胺等)，羧酸類(例如乙酸等)，水等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

進行反應的氫氣壓通常為約 1 大氣壓(atm)至約 50 atm，較佳為約 1 atm 至約 10 atm。

反應溫度通常為約 0°C 至約 150°C，較佳為約 20°C 至約 100°C。

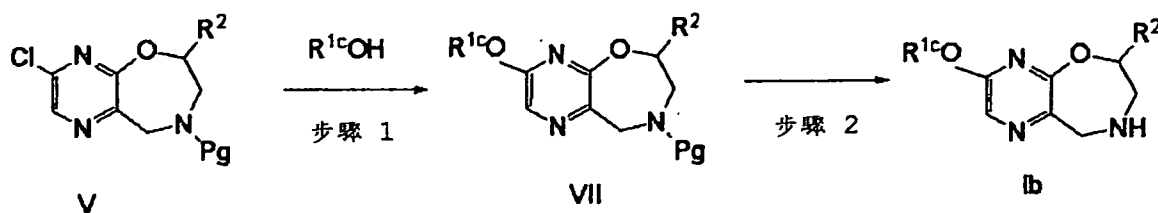
反應時間通常為約 5 分鐘至約 72 小時，較佳為約 0.5 小時至約 40 小時。

如此獲得之化合物(1a)可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、

再結晶、相轉移、層析等。

可根據例如以下所示之方法 B 或類似之方法，製造在化合物(I)中的化合物(Ib)(其中， R^1 為視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基)。

[方法 B]



其中， R^1 為視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基。

步驟 1

此步驟中，令前述方法 A，步驟 1、2 所得之化合物(V)進行置換反應以轉變成化合物(VII)，該反應係使用了下式所示之化合物： R^1cOH ，其中 R^1c 係如前所定義(後文中有時簡稱為 R^1cOH)。

可根據本質上已知的方法[例如 J. Am. Soc. Chem., 1997, vol. 119, page 3395 等所述的方法]進行此反應，可例如在過渡金屬催化劑及鹼的存在下，於對反應無不良影響之溶劑中進行。

R^1cOH 之用量通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 1 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

可使用例如鈀催化劑(例如醋酸鈀(II)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、氯化鈀(II)、肆(三苯基膦基)鈀(0)等)等作為過渡金屬催化劑。必要時，可添加配位體(例如 2, 2'-雙(二苯基膦基)-1, 1'-聯萘、2, 2'-雙(二-對甲苯基膦

基)-1,1'-聯萘、2-環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯萘、三苯基膦、三-第三丁基膦等)。

過渡金屬催化劑之用量係依催化劑種類而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.0001 mol 至約 1 mol，較佳為約 0.01 mol 至約 0.5 mol。配位體之用量通常為，每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.0001 mol 至約 4 mol，較佳為約 0.01 mol 至約 0.2 mol。

鹼的實例包括有機胺類(例如三甲胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺等)、鹼金屬鹽類(例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、磷酸鈉、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等)、金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)、鹼金屬醇鹽(例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等)、鹼金屬二矽胺化物(例如六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)等。其中以金屬氫化物如氫化鉀、氫化鈉等；鹼金屬醇鹽如：第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；等較佳。

鹼之用量通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.1 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)，鹵化烴類(例如氯仿、1,2-二氯乙烷等)，腈類(例如乙腈等)，醚類(例如二甲氧乙烷、四氫呋喃等)，非質子性極性溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、六甲基磷醯胺等)等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合

物。

反應溫度通常為約 -10°C 至約 200°C ，較佳為約 0°C 至約 150°C 。

反應時間通常為約 0.5 小時至約 48 小時，較佳為約 0.5 小時至約 16 小時。

如此獲得之化合物(VII)可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(VII)可不需單離而用於下個反應。

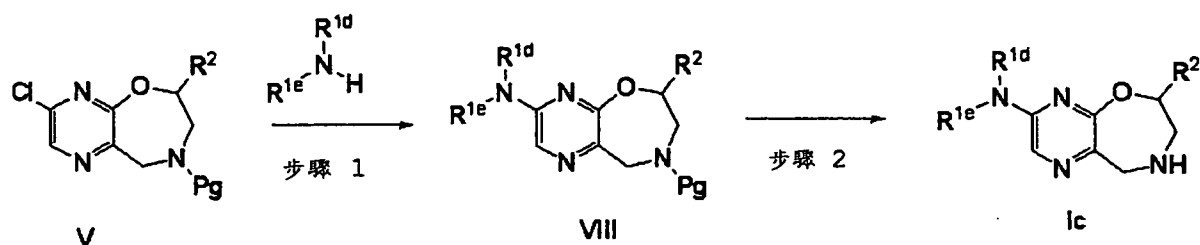
步驟 2

於此步驟中，自化合物(VII)移除保護基以獲得化合物(Ib)。可利用與前述方法 A，步驟 4 相同的方式進行此步驟。

如此獲得之化合物(Ib)可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

可根據例如以下所示之方法 C 或類似之方法，製造在化合物(I)中的化合物(Ic)(其中 R^1 為視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 N-嗎啉基)；或化合物(Ic)(其中 R^1 為 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基)胺基)。

[方法 C]



其中， $\text{R}^{1\text{d}}$ 及 $\text{R}^{1\text{e}}$ 係相同或互不相同，且其各自為 C_{1-6} 烷基，或者， $\text{R}^{1\text{d}}$ 及 $\text{R}^{1\text{e}}$ 可與相鍵結之氮原子共同形成視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 N -嗎啉基；其他符號係如前所定義。

步驟 1

此步驟中，令前述方法 A，步驟 1、2 所得之化合物(V)與下式所示之化合物或其鹽進行反應以獲得化合物(VIII)： $\text{R}^{1\text{d}}\text{R}^{1\text{e}}\text{NH}$ ，其中各符號係如前所定義(後文中有時簡稱為 $\text{R}^{1\text{d}}\text{R}^{1\text{e}}\text{NH}$)。可根據本質上已知的方法[例如 the method described in J. Am. Chem. Soc., 2003, vol. 125, page 6653 or J. Org. Chem., 2000, vol. 65, page 1174 等所述的方法]進行此反應，可例如在過渡金屬催化劑及鹼的存在下，於對反應無不良影響之溶劑中進行。

$\text{R}^{1\text{d}}\text{R}^{1\text{e}}\text{NH}$ 之用量通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 1 mol 至約 100 mol，較佳為約 1 mol 至約 3 mol。

過渡金屬的實例包括鈀催化劑(例如醋酸鈀(II)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、氯化鈀(II)、肆(三苯基膦基)鈀(0)等)、鎳催化劑(例如氯化鎳等)等。必要時可添加配位體(例如 2-環己基膦基-2', 4', 6'-三異丙基-1, 1'-聯苯, 三苯基膦、(R)(-)-1-[(S)-2-(二環己基膦)二茂鐵]乙基二-第三丁基膦、三-第三丁基膦等)。

過渡金屬催化劑之用量係依其種類而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.0001 mol 至約 1 mol，較佳為約 0.01 mol 至約 0.5 mol。配位體之用量通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.0001 mol 至約 4 mol，較佳為約 0.01 mol 至約 0.2 mol。

鹼的實例包括有機胺類(例如三甲胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺等)，鹼金屬鹽(例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、磷酸鈉、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等)，鹼金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)，鹼金屬醇鹽(例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等)，鹼金屬二矽胺化物(例如六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)等。其中以鹼金屬鹽如：碳酸鉀、碳酸鈹、磷酸鈉、磷酸鉀等；鹼金屬醇鹽例如：第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；有機胺類如：三乙胺、二異丙基乙基胺等；等較佳。

鹼之用量通常為每 1 mol 的化合物(V)，使用約 0.1 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)，鹵化烴類(例如氯仿、1,2-二氯乙烷等)，腈類(例如乙腈等)，醚類(例如二甲氧乙烷、四氫呋喃等)，非質子性極性溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、六甲基磷醯胺等)等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -10°C 至約 200°C ，較佳為約 0°C 至約 150°C 。

反應時間通常為約0.5小時至約48小時，較佳為約0.5小時至約16小時。

如此獲得之化合物(VIII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(VIII)可不需單離而用於下個反應。

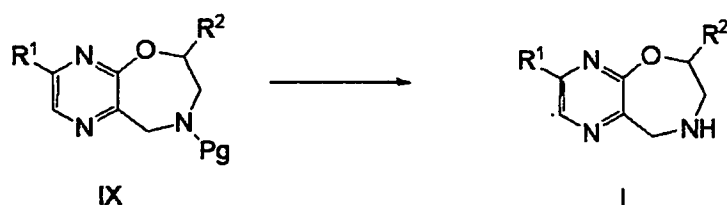
步驟 2

於此步驟中，自化合物(VIII)移除保護基以獲得化合物(Ic)。可利用與前述方法 A，步驟 4 相同的方式進行此步驟。

如此獲得之化合物(Ic)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

可根據例如以下所示之方法 D 或類似之方法，製造化合物(I)。

[方法 D]



其中各符號係如前所定義。

於此方法中，自化合物(IX)移除保護基以獲得化合物(I)。

可根據為保護基移除法或類似方法之本質上已知反應於本方法中進行保護基的移除。

當 Pg 為苄基，保護基移除法的實例包括使用酸性鹵化物等之處理方法。較佳使用氯甲酸 1-氯乙酯、氯甲酸 2,2,2-三氯-1,1-二甲基乙酯、氯甲酸 β -三甲基矽基乙酯等作為酸性鹵化物。其中，較佳為使用氯甲酸 1-氯乙酯。藉由本方法，當 R^1 為 C_{3-6} 環烯基時，可不需還原環烯基便能進行去保護。

使用氯甲酸 1-氯乙酯時，其用量通常為每 1 mol 的化合物(IX)，使用約 1 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 2 mol。通常於對反應無不良影響之溶劑中進行反應。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)，鹵化烴類(例如二氯甲烷、氯仿等)，醚類(例如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃等)，酯類(例如乙酸乙酯等)，鹽胺類(例如 N,N-二甲基甲鹽胺等)，腈類(例如乙腈等)，等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -80°C 至約 150°C ，較佳為約 0°C 至約 100°C 。

反應時間通常為約 5 分鐘至約 72 小時，較佳為約 0.5 小時至約 20 小時。

使用氯甲酸 1-氯乙酯時，令化合物(IX)與氯甲酸 1-氯乙酯反應，且使用醇類(例如甲醇、乙醇等)、水溶液(例如氫氧化鈉水溶液等)或水處理所得化合物，以獲得化合物(I)。

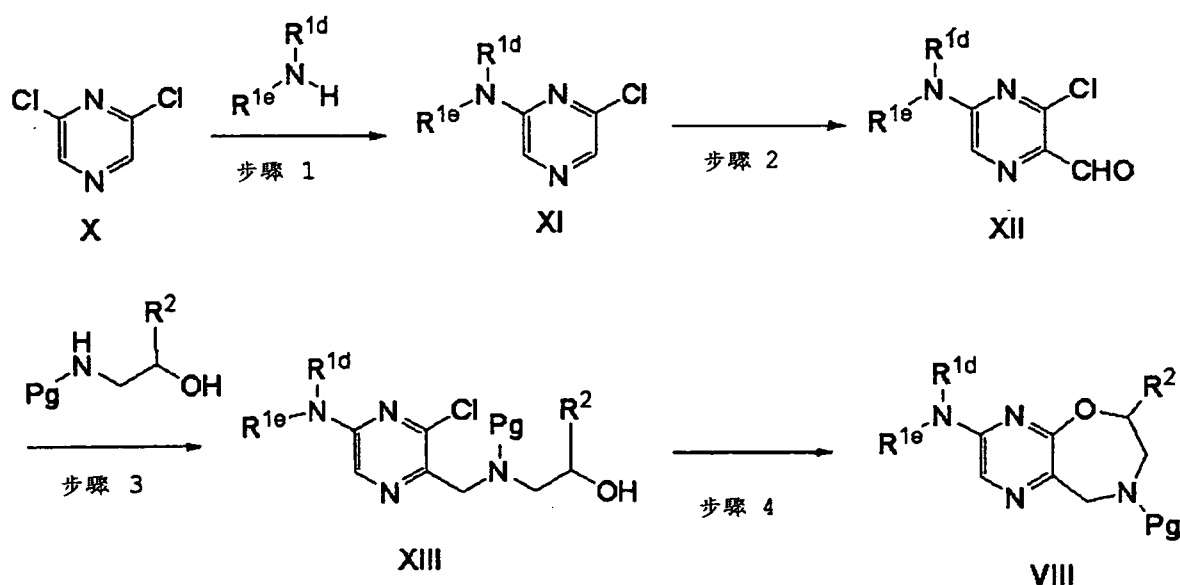
反應溫度通常為約 0°C 至約 150°C，較佳為約 5°C 至約 100°C。

反應時間通常為約 5 分鐘至約 24 小時，較佳為約 0.5 小時至約 5 小時。

如此獲得之化合物(I)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

也可使用下列之方法 E 或類似之方法，製造方法 C 中的化合物(VIII)。

[方法 E]



其中各符號係如前所定義。

步驟 1

此步驟中，令化合物(X)與 $R^{1d}R^{1e}NH$ 反應以製造化合物(XI)。本反應通常於鹼的存在下進行，必要時，於對反應無不良影響之溶劑中進行。

$R^{1d}R^{1e}NH$ 的用量通常為每 1 mol 的化合物(X)使用約 1

mol 至約 100 mol，較佳為約 1 mol 至約 3 mol。

鹼的實例包括鹼金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)、無機鹼類(例如，鹼金屬氫氧化物如：氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼金屬碳酸氫鹽如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；鹼金屬碳酸鹽如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等；鹼金屬醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉等；等等)、有機鹼類(例如：三甲基胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺、嗒吡、4-二甲基胺基吡啶等)，等等。其中較佳為鹼金屬碳酸鹽如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等。

鹼之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(X)，使用約 0.1 mol 至約 10 mol，較佳為約 0.1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、醚類(例如二乙醚、二異丙基醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、腈類(例如乙腈等)、醯胺類(例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等)，亞砷類(例如二甲亞砷等)等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -50°C 至約 300°C ，較佳為約 0°C 至約 200°C 。

反應時間依化合物(X)種類、反應溫度等改變。通常為約 0.1 小時至約 100 小時，較佳為約 0.5 小時至約 36 小時。

如此獲得之化合物(XI)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XI)可不需單離而用於下個反應。

步驟 2

於此步驟中，令化合物(XI)進行甲醯化反應以製造化合物(XII)。

可依習知方法[例如，4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 21, page 110 等所述的方法]進行此反應，通常使用維爾斯邁爾錯合物(Vilsmeier complex，可由甲醯胺(例如N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基甲醯胺苯等)製備)及鹵化劑(例如氯化磷醯、光氣、草醯氯、亞硫醯氯、三苯基膦溴化物錯合物等)等進行反應，且必要時，於對反應無不良影響之溶劑中進行。

甲醯胺之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(XI)，使用約 1 mol 至約 100 mol，較佳為約 1 mol 至約 10 mol。或者，甲醯胺可作為溶劑使用。

鹵化劑之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(XI)，使用約 1 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、醚類(例如二乙醚、二異丙基醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙

烷等)、甲醯胺類(例如 N, N-二甲基甲醯胺、N-甲基甲醯胺、
苯等)等。

製備維爾斯邁爾錯合物，使用之反應溫度通常為約
-50°C 至約 50°C，較佳為約 -20°C 至約 10°C。

反應時間通常為約 0.1 小時至約 10 小時，較佳為約
0.2 小時至約 1 小時。

使用維爾斯邁爾錯合物及化合物(XI)的反應，反應溫
度通常為約 -50°C 至約 300°C，較佳為約 0°C 至約 200°C。

反應時間依化合物(XI)種類、反應溫度等改變。通常
為約 0.1 小時至約 100 小時，較佳為約 0.5 小時至約 36
小時。

如此獲得之化合物(XII)，可藉由習知的分離及純化
方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結
晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XII)可不需
單離而用於下個反應。

步驟 3

於此步驟中，由化合物(XII)製造化合物(XIII)。此
反應可依前述方法 A，步驟 1，或類似方法進行。

如此獲得之化合物(XIII)，可藉由習知的分離及純化
方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結
晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XIII)可不
需單離而用於下個反應。

步驟 4

於此步驟中，由化合物(XIII)製造化合物(VIII)。此

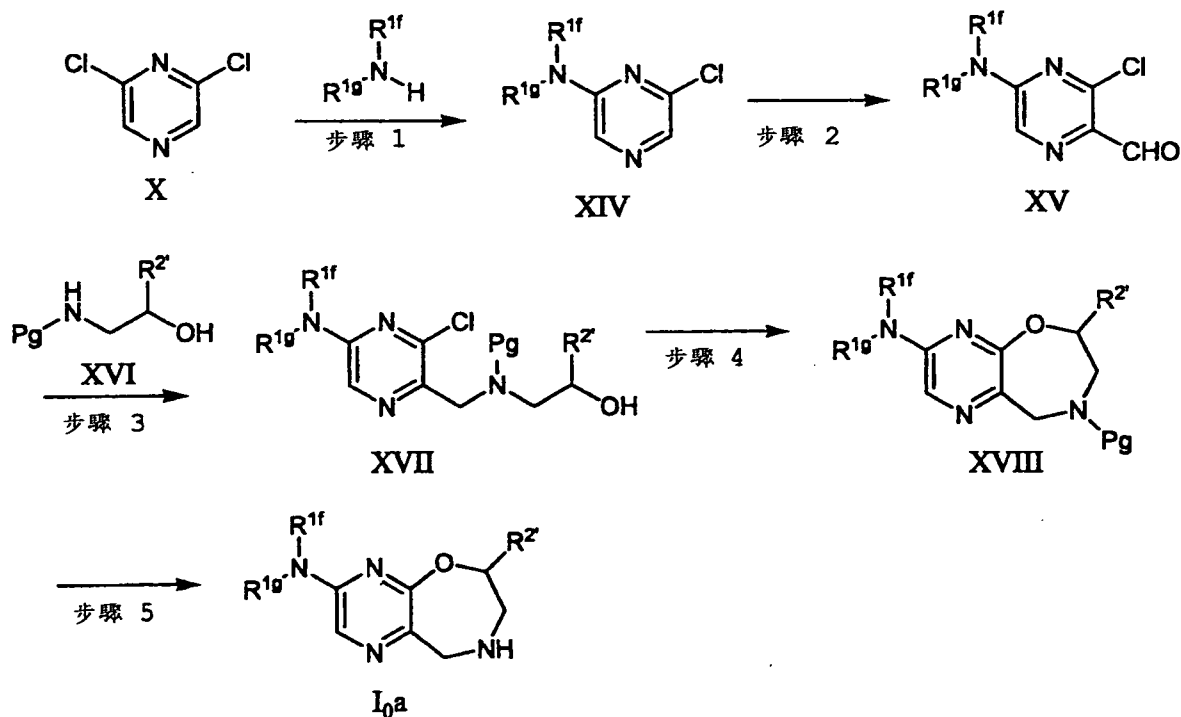
反應可依前述方法 A，步驟 2，或類似方法進行。

如此獲得之化合物(VIII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(VIII)可不需單離而用於下個反應。

以下闡釋本發明之化合物(I₀)之製造方法。

本發明之化合物(I₀)可依例如下列之方法 F、方法 G、方法 H、方法 I、方法 J、方法 K、方法 L、方法 M、方法 N 或類似方法而製造。化合物(I₀)涵蓋由各方法獲得之化合物(I_{0a})、(I_{0b})、(I_{0c})、(I_{0d})、(I_{0e})、(I_{0f})、(I_{0g})、(I_{0h})、(I_{0i})、(I_{0j})及(I_{0k})。

[方法 F]



其中 R^{1f} 及 R^{1g} 係相同或互不相同，且各自為(a)視需要經選自 C₃₋₆ 環烷基及苯基之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基或(b)C₃₋₆

環烷基，或者 R^{1f} 及 R^{1g} 與相鍵結之氮原子共同形成視需要經 C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基、視需要經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基、由視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基所取代的吡咯啶基；其他符號係如前所定義。

步驟 1

於此步驟中，令化合物(X)與下式所示之化合物或其鹽反應以製造化合物(XIV)： $R^{1f}R^{1g}NH$ (後文中有時簡稱為 $R^{1f}R^{1g}NH$)。此反應通常於鹼的存在下進行，且必要時，於對反應無不良影響之溶劑中進行。

$R^{1f}R^{1g}NH$ 可為市面上可獲得之產品，或可利用本質上已知的方法由相應起始化合物製得。

$R^{1f}R^{1g}NH$ 的用量通常為每 1 mol 的化合物(X)使用約 0.5 mol 至約 100 mol，較佳為約 1 mol 至約 10 mol。

鹼的實例包括鹼金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)、無機鹼類(例如鹼金屬氫氧化物如：氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼金屬碳酸氫鹽如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；鹼金屬碳酸鹽如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鉍等；鹼金屬醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉等；等等)、有機鹼類(例如三甲胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺、嗒吡、4-二甲基胺基吡啶等)，等等。其中較佳為鹼金屬碳酸鹽如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鉍等。

鹼之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(X)，使用約 0.1 mol 至約 10 mol，

較佳為約 0.1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、醚類(例如二乙醚、二異丙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、腈類(例如乙腈等)、醯胺類(例如 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺等)、亞砷類(例如二甲亞砷等)等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -50°C 至約 300°C ，較佳為約 0°C 至約 200°C 。

反應時間依 $\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}\text{NH}$ 種類、反應溫度等改變。通常為約 0.1 小時至約 100 小時，較佳為約 0.5 小時至約 36 小時。

如此獲得之化合物(XIV)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XIV)可不需單離而用於下個反應。

步驟 2

於此步驟中，令化合物(XIV)進行甲醯化反應以製造化合物(XV)。

可依本質上已知的方法[例如，4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 21, page 110 等所述的方法]進行此反應，通常使用維爾斯邁爾錯合物(可由甲醯胺(例如 N, N-二甲基甲醯胺、N-甲基甲醯胺苯等)製備)及鹵化劑(例如氯化磷醯、光氣、草醯氯、亞硫醯氯、三苯基磷溴化物錯合物等)等進行反應，且必要時，於對反應無不良影響之溶劑

中進行。

甲醯胺之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(XIV)，使用約 0.5 mol 至約 100 mol，較佳為約 1 mol 至約 10 mol。或者，甲醯胺可作為溶劑使用。

鹵化劑之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 mol 的化合物(XIV)，使用約 0.5 mol 至約 10 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、醚類(例如二乙醚、二異丙基醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、甲醯胺類(例如 N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基甲醯胺苯等)等。

製備維爾斯邁爾錯合物，使用之反應溫度通常為約 -50°C 至約 50°C ，較佳為約 -20°C 至約 10°C 。

反應時間通常為約 0.1 小時至約 10 小時，較佳為約 0.2 小時至約 1 小時。

使用維爾斯邁爾錯合物及化合物(XIV)的反應，反應溫度通常為約 -50°C 至約 300°C ，較佳為約 0°C 至約 200°C 。

反應時間依化合物(XIV)種類、反應溫度等改變。通常為約 0.1 小時至約 100 小時，較佳為約 0.5 小時至約 36 小時。

如此獲得之化合物(XV)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、

再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XII)可不需單離而用於下個反應。

步驟 3

於此步驟中，由化合物(XV)及化合物(XVI)製造化合物(XVII)。此反應可依前述方法 A，步驟 1，或類似方法進行。

如此獲得之化合物(XVII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XVII)可不需單離而用於下個反應。

步驟 4

於此步驟中，由化合物(XVII)製造化合物(XVIII)。此反應可依前述方法 A，步驟 2，或類似方法進行。

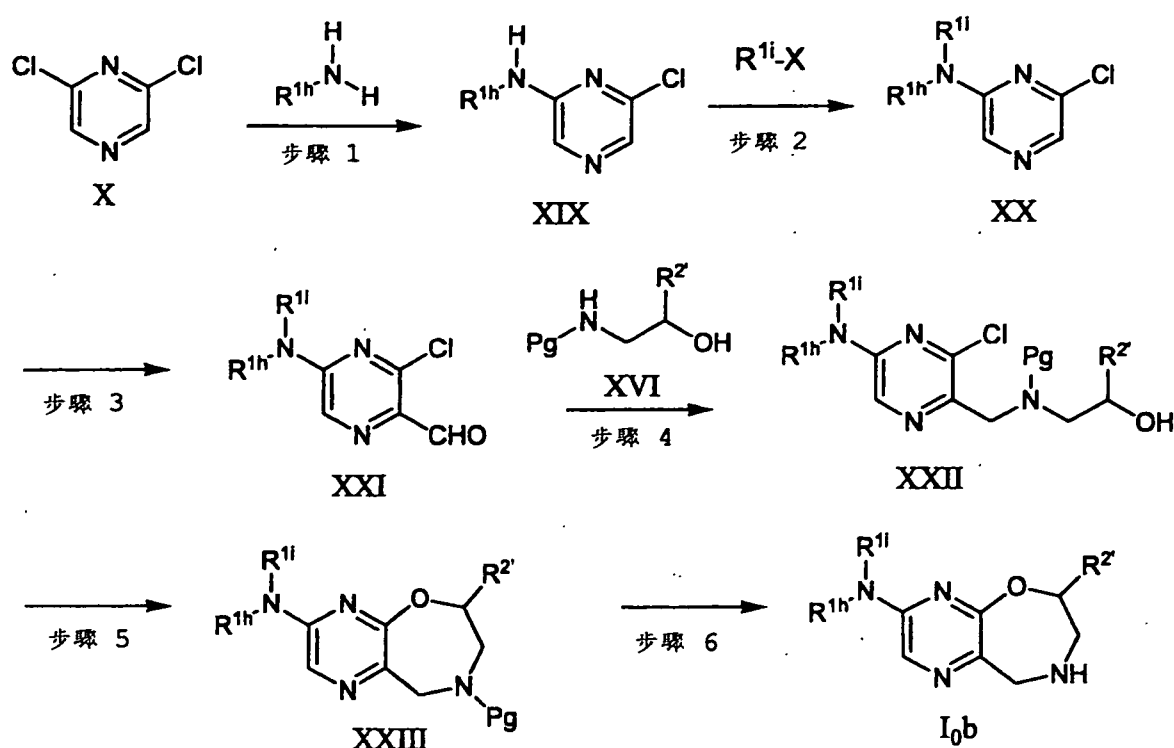
如此獲得之化合物(XVIII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XVIII)可不需單離而用於下個反應。

步驟 5

於此步驟中，藉由移除化合物(XVIII)之保護基獲得化合物(I_{0a})。此步驟可依與前述方法 A，步驟 4 相同之方法進行。

如此獲得之化合物(I_{0a})，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

[方法 G]



其中 R^{1h} 為 (a) 視需要經選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基或 (b) C_{3-6} 環烷基； R^{1i} 為 C_{1-6} 烷基；X 為鹵素原子 (如氯原子、溴原子、碘原子等)；其他符號係如前所定義。

步驟 1

於此步驟中，令化合物 (X) 與下式所示之化合物或其鹽反應以製造化合物 (XIX)： $R^{1h}NH_2$ 。此反應可依前述方法 F，步驟 1，或類似方法進行。

如此獲得之化合物 (XIX)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物 (XIX) 可不需單離而用於下個反應。

步驟 2

於此步驟中，令化合物(XIX)進行烷化反應以製造化合物(XX)。可依習知方法，在鹼及式： $R^{Li}-X$ (後文中有時簡稱為 $R^{Li}-X$)所示之烷基鹵化物的存在下，於對反應無不良影響之溶劑中進行烷化反應。

鹼的實例包括鹼金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)、無機鹼類(例如鹼金屬氫氧化物如：氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼金屬碳酸氫鹽如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；鹼金屬碳酸鹽如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等；鹼金屬醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉等；等等)、有機鹼類(例如：三甲胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺、嗒吡、4-二甲基胺基吡啶等)、有機鋰試劑(例如正丁基鋰、第三丁基鋰、甲基鋰等)、鹼金屬二矽胺化物(例如六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)等。

$R^{Li}-X$ 可為市面上可獲得之產品，或可利用本質上已知的方法由相應起始化合物製得。

$R^{Li}-X$ 的用量通常為每 1 mol 的化合物(XIX)使用約 0.5 mol 至約 20 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括醚類如四氫呋喃等；鹵化烴類如氯仿等；芳香烴類如甲苯等；醯胺類如N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類如二甲亞砷等，己烷等；等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -78°C 至約 250°C ，較佳為約 -78°C

至約 120°C。反應時間通常為約 0.5 小時至約 24 小時。

如此獲得之化合物(XX)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XX)可不需單離而用於下個反應。

步驟 3

於此步驟中，令化合物(XX)進行甲醯化反應以製造化合物(XXI)。此步驟可依前述方法 F，步驟 2，或類似方法進行。如此獲得之化合物(XXI)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XXI)可不需單離而用於下個反應。

步驟 4

於此步驟中，令化合物(XXI)及化合物(XVI)進行還原胺化反應以製造化合物(XXII)。此步驟可依前述方法 A，步驟 1，或類似方法進行。如此獲得之化合物(XXII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XXII)可不需單離而用於下個反應。

步驟 5

於此步驟中，由化合物(XXII)製造化合物(XXIII)。此步驟可依前述方法 A，步驟 2，或類似方法進行。如此獲得之化合物(XXIII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、

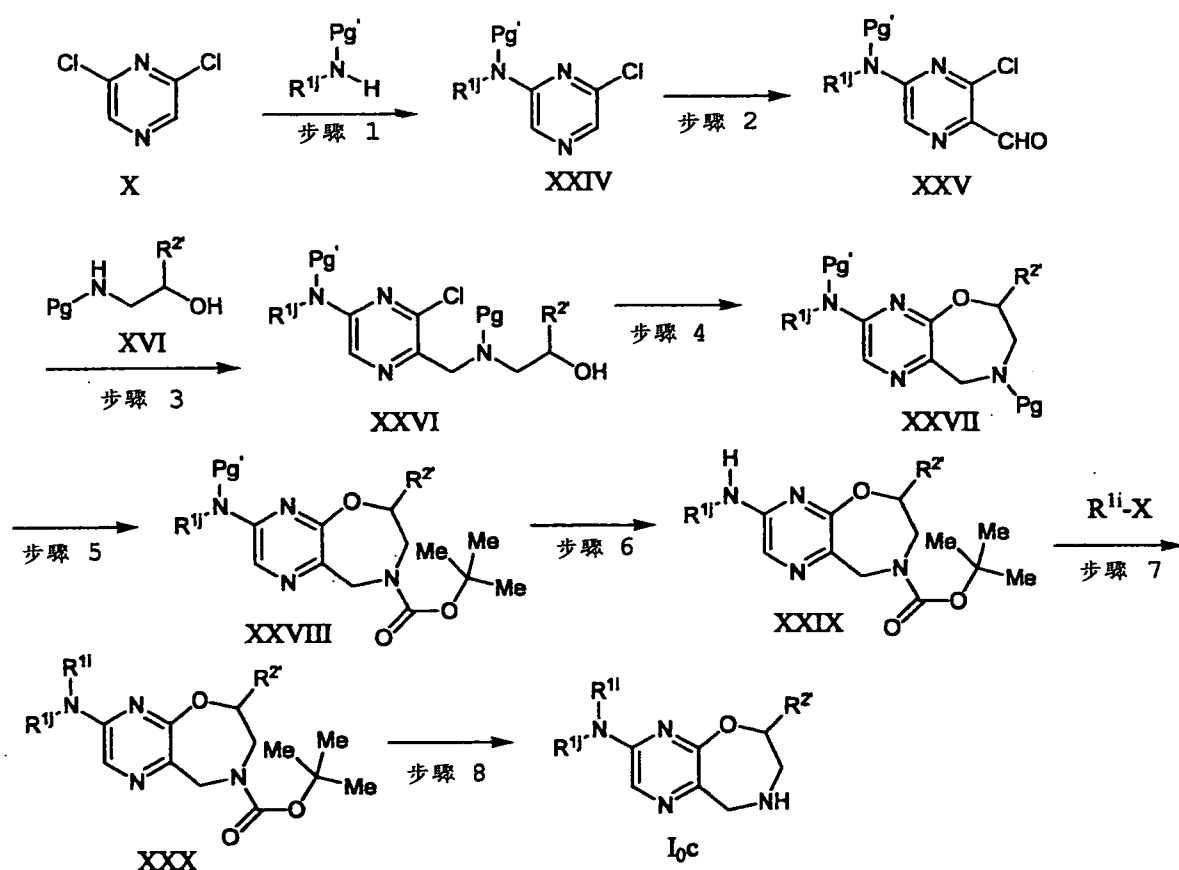
相轉移、層析等。或者，化合物(XXIII)可不需單離而用於下個反應。

步驟 6

於此步驟中，由化合物(XXIII)移除保護基以獲得化合物(Iob)。此步驟可依前述方法 A，步驟 4 進行。

如此獲得之化合物(Iob)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

[方法 H]



其中 R^{1j} 為 C_{1-6} 烷基； Pg' 為保護基；其他符號係如前所定義。

Pg' 之"保護基"的實例包括一般用於胜肽合成等之胺

基-保護基，它並不會對如下所釋之反應各步驟等的進程有不良影響(例如，苄基、對甲氧基苄基)，較佳為苄基。

步驟 1

於此步驟中，令化合物(X)與式： R^1PgNH 所示之化合物或其鹽反應以製造化合物(XXIV)。此步驟可以與前述方法 F，步驟 1 相同方法進行。

如此獲得之化合物(XXIV)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 2

於此步驟中，令化合物(XXIV)進行甲醯化反應以製造化合物(XXV)。此步驟可以與前述方法 F，步驟 2 相同方法進行。

如此獲得之化合物(XXV)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 3

此步驟中，由化合物(XXV)及化合物(XVI)製造化合物(XXVI)。此步驟可依前述方法 A，步驟 1，或類似方法進行。

如此獲得之化合物(XXVI)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 4

此步驟中，由化合物(XXVI)製造化合物(XXVII)。此

步驟可依前述方法 A，步驟 2，或類似方法進行。

如此獲得之化合物(XXVII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 5

於此步驟，自化合物(XXVII)移除保護基(Pg)，並將第三丁氧基羰基導入以獲得化合物(XXVIII)。於此步驟，以與前述方法 A，步驟 4 相同的方式移除保護基(Pg)，並根據習知方法導入第三丁氧基羰基。

依據習知方法，使用二碳酸二-第三丁酯，在鹼存在下，於對反應無不良影響的溶劑中進行第三丁氧基羰基化反應。

鹼的實例包括三乙胺、三丁胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀、碳酸鈉、氫化鈉、氫化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等。鹼的用量通常為每 1 mol 的化合物(XXVII)使用約 0.5 mol 至約 20 mol，較佳為約 1 mol 至約 5 mol。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括醚類如四氫呋喃等；鹵化烴類如氯仿等；芳香烴類如甲苯等；鹽胺類如 N,N-二甲基甲鹽胺等；亞砷類如二甲亞砷等；等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -50°C 至約 250°C，較佳為約 0°C 至約 120°C。反應時間通常為約 0.5 小時至約 24 小時。

如此獲得之化合物(XXVIII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、

結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 6

於此步驟，自化合物(XXVIII)移除保護基(Pg)，以獲得化合物(XXIX)。此步驟可以與前述方法 A，步驟 4 相同方法進行。

如此獲得之化合物(XXIX)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 7

於此步驟中，令化合物(XXIX)進行烷化反應並轉化為化合物(XXX)。此步驟可以與前述方法 G，步驟 2 相同方法進行。

如此獲得之化合物(XXX)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 8

於此步驟，自化合物(XXX)移除第三丁氧基羰基，以獲得化合物(Ioc)。可依本質上已知的方法進行反應，但通常使用酸，於對反應無不良影響的溶劑中進行反應。

酸的實施例包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸、氯化氫等。酸的用量通常為每 1 mol 的化合物(XXX)使用約 0.5 mol 至約 200 mol，較佳為約 1 mol 至約 100 mol。

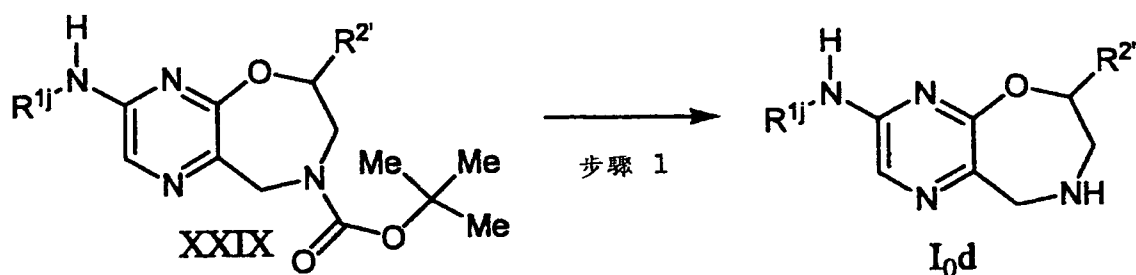
對反應無不良影響之溶劑的實例包括醇類(例如甲醇

等)、醚類(例如四氫呋喃等)、鹵化烴類(例如氯仿等)、芳香烴類(例如甲苯等)、醯胺類(例如 N, N-二甲基甲醯胺等)、亞砷類(例如二甲亞砷等)、酯類(例如乙酸乙酯等)等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -50°C 至約 250°C ，較佳為約 0°C 至約 120°C 。反應時間通常為約 0.5 小時至約 24 小時。

如此獲得之化合物(I₀c)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

[方法 I]



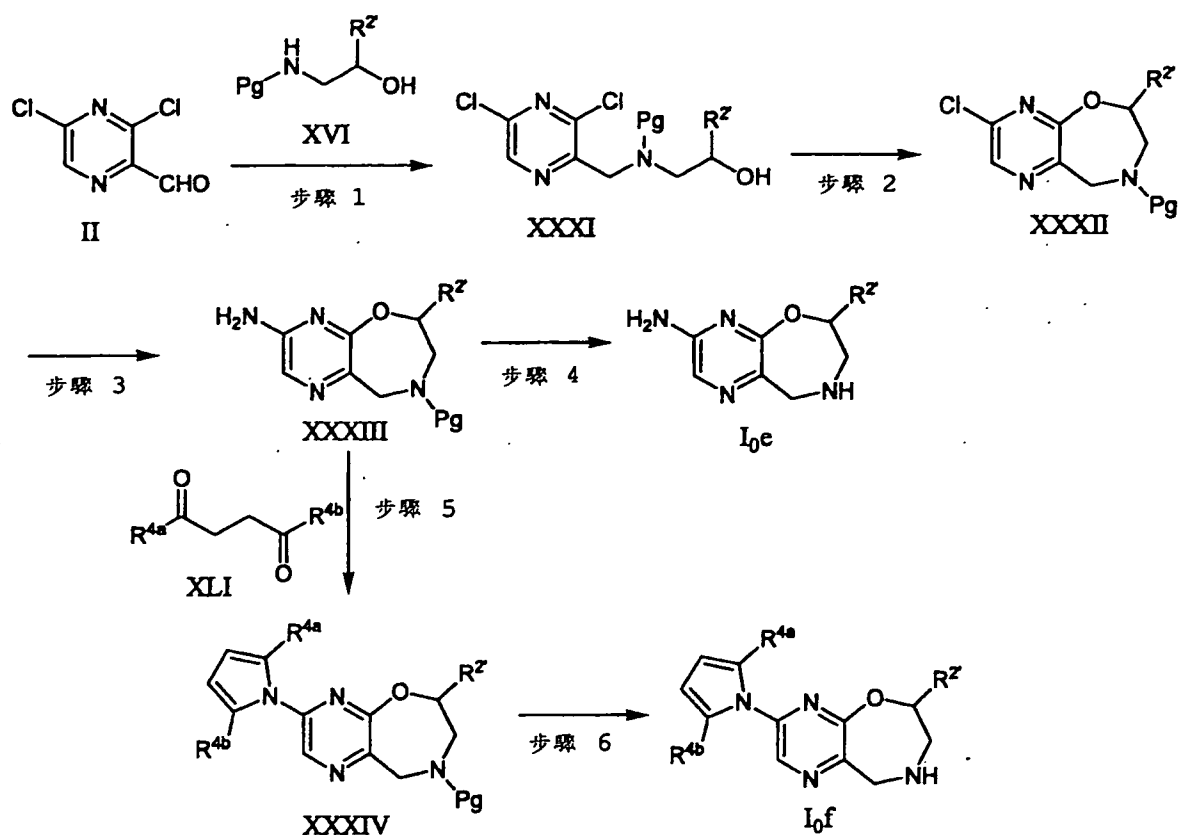
其中各符號係如前所定義。

步驟 1

於此步驟，自化合物(XXIX)移除第三丁氧基羰基，以獲得化合物(I₀d)。此步驟可以與前述方法 H、步驟 8 相同方法進行。

如此獲得之化合物(I₀d)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

[方法 J]



其中 R^{4a} 及 R^{4b} 各自獨立地為 C_{1-6} 烷基；其他符號係如前所定義。

步驟 1

於此步驟，由化合物(II)及化合物(XVI)製得化合物(XXXI)。此步驟可依前述方法 A、步驟 1，或類似方法進行。

如此獲得之化合物(XXXI)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 2

於此步驟，由化合物(XXXI)製得化合物(XXXII)。此步驟可依前述方法 A、步驟 2，或類似方法進行。

如此獲得之化合物(XXXII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、

結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 3

於此步驟，令化合物(XXXII)與氨等效物(ammonia equivalent)反應，並接著與酸或氟試劑反應，以製造化合物(XXXIII)。

可依習知方法[例如，Organic Letters, 2001, vol. 3, page 3417 等所述方法]進行此反應，也可藉由例如，在過渡金屬催化劑及鹼的存在下，於對反應無不良影響的溶劑中，令化合物(XXXII)與氨等效物反應，接著與酸或氟試劑反應。

氨等效物的實例包括二苯基酮亞胺、胺基三苯基矽胺、鹼金屬二矽胺化物(例如六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)等等。

氨等效物的用量通常為每 1 莫耳的化合物(XXXII)使用約 0.5 莫耳至約 20 莫耳，較佳為約 1 莫耳至約 5 莫耳。

過渡金屬催化劑的實例包括鈀催化劑(例如醋酸鈀(II)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、氯化鈀(II)、肆(三苯基膦基)鈀(0)等)、鎳催化劑(例如氯化鎳等)等。必要時，可添加配位體(例如 2-環己基膦基-2', 4', 6'-三異丙基-1, 1'-二苯基，三苯基膦、2-(二環己基膦基)聯苯、三(第三丁基)膦等)。

過渡金屬催化劑之用量溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 莫耳的化合物(XXXII)，使用約 0.0001 莫耳至約 1 莫耳，較佳為約 0.01 莫耳至約 0.5 莫耳。配位

體之用量通常為，每 1 莫耳的化合物(XXXII)，使用約 0.0001 莫耳至約 4 莫耳，較佳為約 0.01 莫耳至約 0.2 莫耳。

鹼的實例包括有機胺類(例如三甲基胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺等)，鹼金屬鹽(例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鈉、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等)，鹼金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)，鹼金屬醇鹽(例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等)，鹼金屬二矽胺化物(例如六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)等。其中以鹼金屬鹽如：碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鈉、磷酸鉀等；鹼金屬醇鹽例如：第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；有機胺類如：三乙胺、二異丙基乙基胺等；等較佳。

鹼之用量通常為，每 1 莫耳的化合物(XXXII)，使用約 0.1 莫耳至約 10 莫耳，較佳為約 1 莫耳至約 5 莫耳。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)，鹵化烴類(例如氯仿、1,2-二氯乙烷等)，腈類(例如乙腈等)，醚類(例如二甲氧乙烷、四氫呋喃等)，非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲亞砷、六甲基磷醯胺等)等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -10°C 至約 200°C ，較佳為約 0°C 至約 150°C 。

反應時間通常為約 0.5 小時至約 48 小時，較佳為約

0.5 小時至約 16 小時。

與氨等效物反應後，令反應混合物與酸或氟試劑反應，以獲得化合物(XXXIII)。

酸的實施例包括礦酸如鹽酸、磷酸、硫酸等，有機酸如甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸等。其中較佳為鹽酸。

酸的用量通常為每 1 莫耳的化合物(XXXII)使用約 0.1 莫耳至約 100 莫耳，較佳為約 1 莫耳至約 50 莫耳。

使用鹼金屬二矽胺化物(例如六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)作為氨等效物時，可使用氟試劑(例如氟化四丁基銨(tetrabutylammoniumfluoride)、吡啶-氟化氫複合物、四氟硼酸鋰)。其中較佳為氟化四丁基銨。

氟試劑的用量通常為每 1 莫耳的化合物(XXXII)使用約 0.5 莫耳至約 100 莫耳，較佳為約 1 莫耳至約 10 莫耳。

反應溫度通常為約 -10°C 至約 200°C ，較佳為約 0°C 至約 150°C 。

反應時間通常為約 0.5 小時至約 48 小時，較佳為約 0.5 小時至約 16 小時。

如此獲得之化合物(XXXIII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(XXXIII)可不需單離而用於下個反應。

步驟 4

於此步驟中，自化合物(XXXIII)移除保護基以獲得化

合物(I_{0e})。此步驟可依與前述方法 A、步驟 4 相同之方法進行。

如此獲得之化合物(I_{0e})，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 5

於此步驟中，令化合物(XXXIII)與二酮形式者(XLI)反應以製得化合物(XXXIV)。必要時，可添加酸(例如礦酸如鹽酸、磷酸、硫酸等，有機酸如甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸等)，添加量為，每 1 莫耳的化合物(XXXIII)使用約 0.1 莫耳至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 莫耳至約 10 莫耳。

二酮形式者(XLI)的用量通常為每 1 莫耳的化合物(XXXIII)使用約 0.5 莫耳至約 20 莫耳，較佳為約 1 莫耳至約 10 莫耳。

本反應最好不使用溶劑，或使用對反應為惰性之溶劑。此等溶劑並無特別限制只要反應能夠進行，較佳為例如，醇類如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、第三丁醇等；鹵化烴類如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等；醚類如二乙醚、二異丙基醚、二苯基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等；芳香烴類如苯、甲苯等；飽和烴類如環己烷、己烷等；醯胺類如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷醯三胺等；有機酸如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、甲磺酸等，等等，或其等之混合溶劑。

反應時間依所使用之試劑及溶劑而改變，但通常為約

10 分鐘至約 100 小時，較佳為約 30 分鐘至約 50 小時。

反應溫度通常為約 -20°C 至約 150°C ，較佳為約 0°C 至約 100°C 。

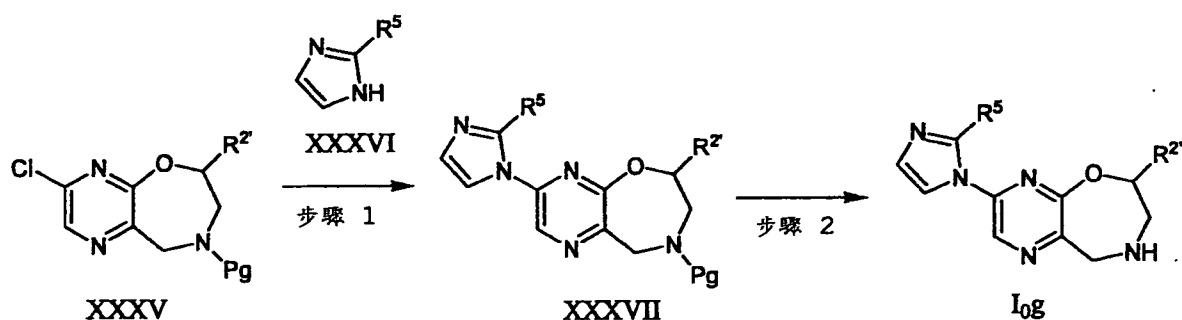
如此獲得之化合物(XXXIV)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 6

於此步驟中，自化合物(XXXIV)移除保護基以獲得化合物(1of)。可利用與前述方法 A、步驟 4 相同的方式進行此步驟。

如此獲得之化合物(1of)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

[方法 K]



步驟 1

於此步驟，令化合物(XXXV)與化合物(XXXVI)反應以製得化合物(XXXVII)。

可在鹼的存在下，且必要時在銅鹽的存在下，於對反應無不良影響的溶劑中進行此反應。

化合物(XXXVI)之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 莫耳的化合物(XXXV)，使用約 0.5 莫耳至約 50 莫耳，較佳為約 1 莫耳至約 10 莫耳。

鹼的實例包括金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)、無機鹼類(例如，鹼金屬氫氧化物如：氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼金屬碳酸氫鹽如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；鹼金屬碳酸鹽如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等；鹼金屬醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；等等)、有機鹼類(例如：三甲基胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺、嗒吡、4-二甲基胺基吡啶等)、鹼金屬二矽胺化物(例如六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)等等。其中較佳為鹼金屬碳酸鹽如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等，等等。

鹼之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 莫耳的化合物(XXXV)，使用約 0.1 莫耳至約 10 莫耳，較佳為約 0.1 莫耳至約 5 莫耳。

銅鹽的實例包括銅鹵化物(例如氯化銅、溴化銅、碘化銅等)、銅氧化物、銅硫化物、醋酸銅、三氟甲磺酸銅等。其中較佳為銅鹵化物如氯化銅、溴化銅、碘化銅等。

銅鹽之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 莫耳的化合物(XXXV)，使用約 0.01 莫耳至約 50 莫耳，較佳為約 0.1 莫耳至約 10 莫耳。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、

甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、醚類(例如二乙醚、二異丙基醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、腈類(例如乙腈等)、醯胺類(例如 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯胺苯等)、亞碲類(例如二甲亞碲等)等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -50°C 至約 300°C ，較佳為約 -20°C 至約 150°C 。

反應時間依化合物(XXXV)種類、反應溫度等改變。通常為約 0.1 小時至約 100 小時，較佳為約 0.5 小時至約 24 小時。

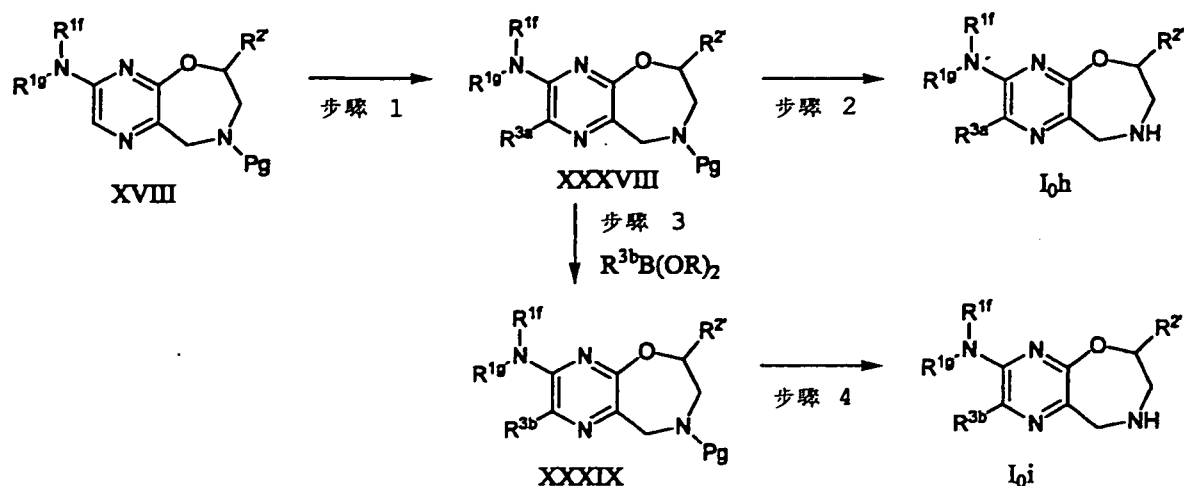
如此獲得之化合物(XXXVII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 2

於此步驟中，自化合物(XXXVII)移除保護基以獲得化合物(I_{0g})。此步驟可依與前述方法 A、步驟 4 相同之方法進行。

如此獲得之化合物(I_{0g})，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

[方法 L]



其中， R^{3a} 為鹵素原子； R^{3b} 為 C_{1-6} 烷基；其他符號係如前所定義。

步驟 1

於此步驟，鹵化化合物(XVIII)以獲得化合物(XXXVIII)。

此反應可於對反應無不良影響之溶劑中進行並使用鹵化劑(例如，氯、溴、碘)、N-鹵化琥珀醯亞胺(例如 N-氯琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、N-碘琥珀醯亞胺)。

鹵化劑或鹵化琥珀醯亞胺之用量通常為約每 1 莫耳的化合物(XVIII)，使用約 0.5 莫耳至約 10 莫耳，較佳為約 1 莫耳至約 3 莫耳。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、醚類(例如二乙醚、二異丙基醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、腈類(例如乙腈等)、醯胺類(例如 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺等)、亞砷類(例如二甲亞砷等)、有機酸類(例如甲酸、乙酸、丙酸)等等。可依合適比例使用

此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -50°C 至約 300°C ，較佳為約 0°C 至約 200°C 的範圍。反應時間依化合物(XVIII)種類、反應溫度等改變，通常為約0.1小時至約100小時，較佳為約0.5小時至約36小時。

如此獲得之化合物(XXXVIII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 2

於此步驟中，自化合物(XXXVIII)移除保護基以獲得化合物(Ioh)。此步驟可依與前述方法D相同之方法進行。

如此獲得之化合物(Ioh)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 3

於此步驟中，令化合物(XXXVIII)與式： $\text{R}^{3b}-\text{B}(\text{OR})_2$ 所示之化合物(後文中有時簡稱為 $\text{R}^{3b}-\text{B}(\text{OR})_2$)進行偶合反應以製造化合物(XXXIX)。

可根據習知方法[例如 Chemical Reviews, 1995, vol. 95, page 2457 等所述者]進行此反應，可例如在過渡金屬催化劑及鹼的存在下，於對反應無不良影響之溶劑中進行。

$\text{R}^{3b}-\text{B}(\text{OR})_2$ 之用量通常為每1莫耳的化合物(XXXVIII)，使用約0.5莫耳至約10莫耳，較佳為約1莫耳至約5莫耳。

可使用鈹催化劑(例如醋酸鈹(II)、氯化鈹(II)、肆(三苯基膦基)鈹(0)等)、鎳催化劑(例如氯化鎳等)等作為過渡金屬催化劑。必要時可添加配位體(例如三苯基膦、三-第三丁基膦、三-(環丙基)膦等),且可使用金屬氧化物(氧化銅、氧化銀等)等作為助催化劑。

過渡金屬催化劑之用量係依催化劑種類而改變,但通常為每 1 莫耳的化合物(XXXVIII),使用約 0.0001 莫耳至約 1 莫耳,較佳為約 0.01 莫耳至約 0.5 莫耳。配位體之用量通常為,每 1 莫耳的化合物(XXXVIII),使用約 0.0001 莫耳至約 4 莫耳,較佳為約 0.01 莫耳至約 2 莫耳。助催化劑之用量通常為,每 1 莫耳的化合物(XXXVIII),使用約 0.0001 莫耳至約 4 莫耳,較佳為約 0.01 莫耳至約 2 莫耳。

鹼的實例包括有機胺類(例如三甲基胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺等),鹼金屬鹽(例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、磷酸鈉、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等),鹼金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等),鹼金屬醇鹽(例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等),鹼金屬二矽胺化物(例如六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀等)等。其中以鹼金屬鹽如:碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、磷酸鈉、磷酸鉀等;鹼金屬醇鹽例如:第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等;有機胺類如:三乙胺、二異丙基乙基胺等;等較佳。

鹼之用量通常為,每 1 莫耳的化合物(XXXVIII),使

用約 0.1 莫耳至約 10 莫耳，較佳為約 1 莫耳至約 5 莫耳。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)，鹵化烴類(例如氯仿、1,2-二氯乙烷等)，腈類(例如乙腈等)，醚類(例如二甲氧乙烷、四氫呋喃等)，醇類(例如甲醇、乙醇等)，非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲亞砷、六甲基磷醯胺等)，水等等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -10°C 至約 200°C ，較佳為約 0°C 至約 150°C 。

反應時間通常為約 0.5 小時至約 48 小時，較佳為約 0.5 小時至約 16 小時。

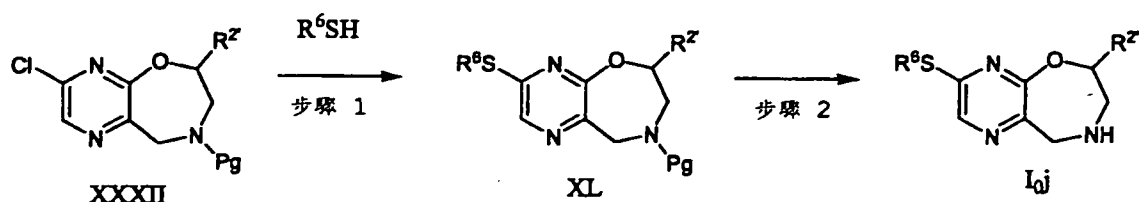
如此獲得之化合物(XXXIX)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 4

於此步驟中，自化合物(XXXIX)移除保護基以獲得化合物(Ioi)。此步驟可依與前述方法 H、步驟 8 相同之方法進行。

如此獲得之化合物(Ioi)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。或者，化合物(VI)可不需單離而用於下個反應。

[方法 M]



其中， R^6 為 C_{1-6} 烷基；其他符號係如前所定義。

步驟 1

於此步驟中，令化合物(XXXII)與式： R^6-SH 所示之化合物(後文中有時簡稱為 R^6-SH)反應以進行硫化反應而製造化合物(XL)。可根據習知方法進行此反應，但通常在鹼的存在下，且必要時於對反應無不良影響之溶劑中進行。

R^6-SH 之用量通常為每 1 莫耳的化合物(XXXII)，使用約 0.5 莫耳至約 100 莫耳，較佳為約 1 莫耳至約 3 莫耳。

鹼的實例包括金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)、無機鹼類(例如，鹼金屬氫氧化物如：氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼金屬碳酸氫鹽如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；鹼金屬碳酸鹽如：碳酸鈉、碳酸鉀等；醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉等；等等)、有機鹼類(例如：三甲基胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺、嗒吡、4-二甲基胺基吡啶等)，等等。其中較佳為金屬氫化物例如氫化鈉等。鹼之用量係依溶劑種類及其他反應條件而改變，但通常為每 1 莫耳的化合物(XXXII)，使用約 0.1 莫耳至約 10 莫耳，較佳為約 0.1 莫耳至約 5 莫耳。

對反應無不良影響之溶劑的實例包括烴類(苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、醚類(例如二乙醚、二異丙基醚、

第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、腈類(乙腈等)、醯胺類(N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等),亞砷類(二甲亞砷等)等。可依合適比例使用此等溶劑之混合物。

反應溫度通常為約 -50°C 至約 300°C ,較佳為約 0°C 至約 200°C 。

反應時間依 $\text{R}^6\text{-SH}$ 種類、反應溫度等改變。通常為約0.1小時至約100小時,較佳為約0.5小時至約36小時。

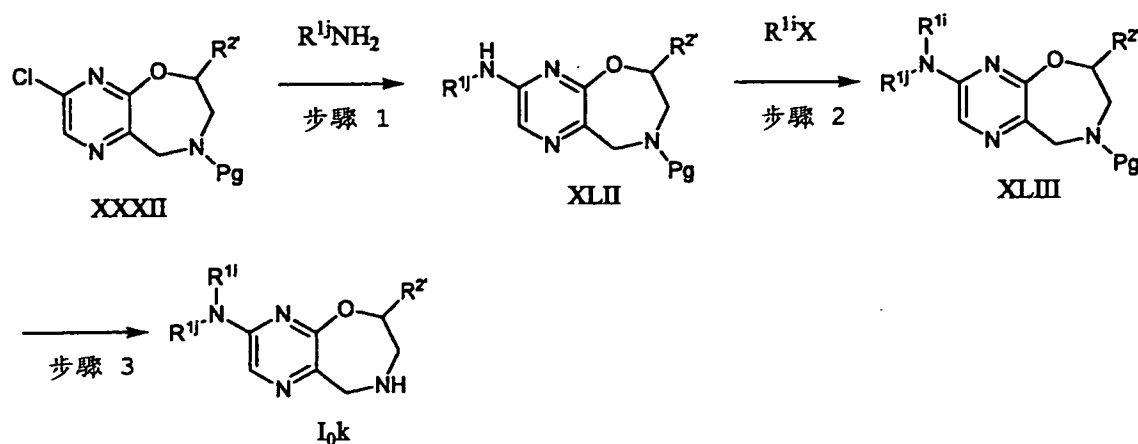
如此獲得之化合物(XL),可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化,例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 2

於此步驟中,自化合物(XL)移除保護基以獲得化合物(I_{0j})。此步驟可依與前述方法D相同之方法進行。

如此獲得之化合物(I_{0j}),可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化,例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

[方法 N]



其中各符號係如前所定義。

步驟 1

於此步驟中，令化合物(XXXII)與式： $R^{1j}NH_2$ 所示之化合物或其鹽反應以製造化合物(XLII)。此反應可依前述方法 C、步驟 1，或類似方法進行。

如此獲得之化合物(XLII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 2

於此步驟中，令化合物(XLII)與式： $R^{1i}-X$ 所示之化合物反應以製造化合物(XLIII)。此反應可依前述方法 G、步驟 2，或類似方法進行。

如此獲得之化合物(XLIII)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

步驟 3

於此步驟中，自化合物(XLIII)移除保護基以獲得化合物(I₀k)。此步驟可依與前述方法 A、步驟 4 相同之方法進行。

如此獲得之化合物(I₀k)，可藉由習知的分離及純化方法來單離及純化，例如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

化合物(I₀)及化合物(I)可藉由習知的方法來單離及純化，例如相轉移、濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、

再結晶、層析等。獲得的化合物(I_0)及化合物(I)為游離形式時，可根據習知方法或類似的方法轉換成標的鹽類。然若獲得的化合物(I_0)及化合物(I)為鹽類時，可根據習知方法或類似的方法轉換成游離形式或其他標的鹽類。

當化合物(Is)或(I)含有異構物如光學異構物、立體異構物、位向異構物及旋轉異構物時，化合物(Is)或(I)也涵蓋此等異構物及其混合物。此外，可藉立體構形以形成異構物，且化合物(Is)或(I)也涵蓋此等異構物及其混合物。藉由習知的合成法或分離法(例如濃縮、溶劑萃取、管柱層析、再結晶等)所獲之異構物可為單一產物。例如，當化合物(Is)或(I)具有光學異構物時，化合物(Is)或(I)也涵蓋由此化合物分出之光學異構物。

可藉習知方法製造光學異構物。具體而言，根據習知方法使用光學活性合成中間物，或令最終消旋產物進行旋光性分離，以獲得光學異構物。

該光學異構物可依本身已知方法製造。明確言之，可使用光學活性合成中間物製造，或由最終消旋產物依據習知方法進行光學離析而得到光學異構物。

旋光性分離的方法，可為習知的方法，例如分化再結晶法(fractional recrystallization method)、對掌性管柱法(chiral column method)、非鏡像異構物法(diastereomer method)等。

1) 分化再結晶法

該方法中，消旋物與光學活性化合物(例如：(+)-扁

桃酸、(-)-扁桃酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙基胺、(-)-1-苯乙基胺、辛可寧、(-)-辛可啉、番木鱉鹼等)形成鹽，再利用分化再結晶法分離，若有需要，可利用中和步驟得到游離光學異構物。

2) 對掌性管柱法

該方法中，添加消旋物或其鹽至分離光學異構物之管柱(對掌性管柱)中，進行分離。若進行液相層析時，例如：取光學異構物之混合物加至對掌性管柱例如：ENANTIO-OVM (Tosoh 公司製造)、CHIRAL 系列(Daicel Chemical Industries, Ltd. 公司製造)等，使用水、各種不同緩衝液(磷酸鹽緩衝液等)與有機溶劑(乙醇、甲醇、異丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙基胺等)，單獨使用或混合使用進行展開，以分離光學異構物。若進行氣相層析時，可使用例如：對掌性管柱如：CP-Chirasil-DeX CB(GL Sciences Inc. 公司製造)等進行分離。

3) 非鏡像異構物法

該方法中，由消旋混合物與已藉由典型分離法(例如分化再結晶法、層析法等)等製成單一物質之光學活性試劑進行化學反應，製成非鏡像異構性混合物，然後進行化學處理例如：水解等，分離出光學活性試劑部份(moiety)，得到光學異構物。例如：當化合物(I₀)或(I)分子中包含羥基或一級或二級胺基時，令化合物與光學活性有機酸(例如 MTPA[α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸]、(-)-甲氧基乙酸等)等進行縮合反應，分別產生酯型或醯胺型之非鏡像異

構物。當化合物(I_0)或(I)具有羧酸基團時，由此化合物與光學活性胺或光學活性醇基團進行縮合反應，以分別產生醯胺型或酯型非鏡像異構物。所分離之非鏡像異構物再經酸水解或鹼水解，轉化成原化合物之光學異構物。

化合物(I_0)或(I)可為結晶，且單一結晶型及結晶型混合物二者均涵蓋於化合物(I_0)及(I)中。

可根據習知的結晶方法藉由令化合物(I_0)或(I)進行結晶來製造化合物(I_0)或(I)的結晶。

結晶法的實例包括溶液結晶法、氣相結晶法、熔融結晶法等。

"溶液結晶法"典型地為一種藉由改變涉及化合物溶解度之因子(溶劑組成、pH、溫度、離子強度、氧化還原狀態等)或溶劑量，使不飽和態轉移至過飽和態之方法。其具體實例包括：濃縮法、緩冷卻法、反應法(擴散法、電解法)、水熱生長法(hydrothermal growth method)、水流加熱法(flux method)等。所使用溶劑之實施例包括芳香烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)，鹵化烴類(例如二氯甲烷、氯仿等)，飽和烴類(例如己烷、庚烷、環己烷等)，醚類(例如二乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷等)，腈類(例如乙腈等)，酮類(例如丙酮等)，亞砷類(例如二甲亞砷等)，酸性醯胺類(例如N,N-二甲基甲醯胺等)，酯類(例如乙酸乙酯等)，醇類(例如甲醇、乙醇、異丙醇等)，水等。此等溶劑可單獨使用或依合適比例(例如：1:1至1:100(體積比))混合其中二種或多種使用。必要時可使用種晶。

"氣相結晶法"為例如：汽化法(密封管法、氣流法)、氣相反應法、化學轉運法等。

"熔融結晶法"為例如：正常冷凍法(拉晶法(pulling method)、溫度梯度法與柏格曼(Bridgman)法等)、區域熔融法(區熔致勻法(zone leveling method)與浮動區熔法(floating zone method)等)、特殊生長法(VLS法與液相磊晶法等)等。

結晶法之較佳實施例包括包含使化合物(I₀)或(I)於20°C至120°C，溶於合適溶劑(例如，醇類如：甲醇、乙醇等，醚類如二乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷等，等)中，並冷卻所得溶液至不高於該溶解溫度之溫度(例如：0至50°C，較佳為0至20°C)等的方法。此例中，可放氮氣以揮發溶劑。

如此所得之本發明化合物(I₀)或(I)結晶可以利用例如：過濾法等單離。

分析所得結晶的方法通常為透過粉末X-射線繞射之結晶分析方法。可使用機械方法或光學方法等作為檢測晶體定向的方法。

由上述製造方法獲得之化合物(I₀)或(I)的結晶(後文中有時簡稱為"本發明之結晶")具有高純度、高品質及低吸濕能力，即使在一般條件下長期保存後也不會變性，並具有極優異之安定性。此外也具優異的生物性質(例如藥物動力學(吸收、分佈、代謝、排泄)、效力表現等)，相當適於作為醫藥組成物。

本說明書中，熔點係使用例如：微熔點測定計(Yanako, MP-500D)或 DSC(差示掃描比熱計)裝置(SEIKO, EXSTAR6000)等測定者。

化合物(I₀)及化合物(I)可為醫藥上可接受之共結晶(cocrystal)或共結晶鹽。本文中，共結晶或共結晶鹽意指由二或更多種獨特的固體於室溫所構成之結晶物質，該固體各自具有特殊的物理特性(例如結構、熔點、融合熱、吸濕能力、溶解度及安定性等)。可依據各自本身習知的共結晶法獲得共結晶或共結晶鹽。

化合物(I₀)及化合物(I)可以前藥來使用。化合物(I₀)或(I)之前藥意指於活體內、生理條件下，利用與酵素或胃酸之反應，轉化為化合物(I₀)或(I)之化合物。亦即，利用酵素性氧化、還原、水解等轉化為化合物(I₀)或(I)之化合物；或是利用與胃酸之水解反應轉化為化合物(I₀)或(I)之化合物。

化合物(I₀)或(I)之前藥可為令化合物(I₀)或(I)中之胺基進行醯化、烷化或磷酸化所得之化合物(例如，令化合物(I₀)或(I)中之胺基進行花生醯基化、丙胺醯基化、戊胺基羰基化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯氧基甲基化或第三丁基化等所得之化合物)；令化合物(I₀)或(I)中之羥基進行醯化、烷化、磷酸化或硼酸化(borated)所得之化合物(例如，令化合物(I₀)或(I)中之羥基進行乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀

醯基化、反丁烯二醯基化、丙胺醯基化或二甲基胺基甲基羰基化等所得之化合物)；令化合物(I₀)或(I)中之羧基進行酯化或醯胺化所得之化合物(例如使化合物(I₀)或(I)中之羧基進行乙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲胺基甲酯化、三甲基乙醯氧基甲酯化、乙氧羰基氧基乙酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己氧基羰基乙酯化或甲基醯胺化等所得之化合物)等。此等化合物可利用習知之方法由化合物(I₀)或(I)製得。

化合物(I₀)或(I)之前藥亦可為如 IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990)中所敘述的在生理條件下轉化為化合物(I₀)或(I)者。

化合物(I₀)或(I)或其前藥(本發明說明書之後文中有時簡稱)"本發明之化合物"具有優異的血清素 5-HT_{2c}受體活化作用。

此外，因為優異的口吸收性、低毒性，及安全性，本發明化合物適於作為藥劑。

本發明化合物適於作為預防或治療哺乳類(例如，人類、猴、牛、馬、豬、小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、綿羊、山羊等)所有與血清素 5-HT_{2c}相關疾病的改良藥物，例如下列(1)-(19)所述之疾病：

(1)下泌尿道疾病[例如：膀胱過度活動症、良性攝護腺肥大、間質性膀胱炎、慢性攝護腺炎、貯積症候群(例如日間

頻尿、夜尿症、尿急症、尿失禁、應力性尿失禁、急迫性尿失禁、混合性尿失禁、遺尿症、夜遺尿、滿溢性尿失禁、其他尿失禁、膀胱知覺加強、下降或消失等)，排尿症候群(例如尿流速變慢、尿流分段(split urinary stream)、噴尿、尿流中斷(intermittent urinary stream)、滯尿性排尿困難(voiding postponement)、壓迫性解尿(straining at urination)、終末滴瀝(terminal dribbling)等)，排尿後症候群(例如感覺餘尿、排尿後滴瀝等)，因性交引起之症候群(例如性交疼痛、陰道乾燥、尿失禁等)，骨盆腔器官脫垂引起之症狀(例如異物感、腰痛等)，生殖器官疼痛或下泌尿道疼痛(例如膀胱痛、尿道疼痛、陰部疼痛、陰道痛、陰囊疼痛、會陰疼痛、骨盆腔疼痛等)，生殖器官或尿道疼痛症候群(膀胱痛症候群、尿道疼痛症候群、陰部疼痛症候群、陰道症候群、陰囊疼痛症候群、會陰疼痛症候群、骨盆腔疼痛症候群等)，出現下泌尿道功能障礙之症狀症候群(例如膀胱過度活動症候群、出現膀胱出口阻塞之下泌尿道症候群等)，多尿、尿路結石(例如輸尿管結石、尿道結石)]]；

(2)代謝疾病[例如：糖尿病(例如胰島素-依賴型糖尿病、糖尿病性併發症、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性微血管病變、糖尿病性神經病變等)，葡萄糖耐受性受損、肥胖症(例如惡性肥大細胞增生症、外因性肥胖症、胰島功能亢進性肥胖症、原生質增生性肥胖症(hyperplasmic obesity)、垂體性肥胖症、原生質減少性肥胖症(hypoplastic

obesity)、甲狀腺低能性肥胖、下視丘性肥胖、症狀性肥胖、嬰幼兒肥胖(infantile obesity)、上半身肥胖、飲食性肥胖(alimentary obesity)、性腺低能性肥胖、全身性肥大細胞增生症、單純性肥胖、軀幹肥胖)、良性攝護腺肥大、性功能障礙等];

(3)中樞神經系統疾病[例如：神經退化性疾病(例如：阿茲海默氏症、唐氏症、巴金森氏症、庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、亨丁頓氏舞蹈症、糖尿病性神經病變、多發性硬化症等)，精神疾病(例如：精神分裂症、抑鬱症、躁狂症、焦慮神經病症、強迫性神經病症、恐慌症、癲癇、酒精依賴、藥物依賴、焦慮症候群、焦慮精神狀態、情緒失常(emotional abnormality)、更替性精神病(cyclothymia)、神經性過度興奮(nervous erethism)、自閉症、衰弱、性冷感(low sex drive)等)，中樞神經系統與周邊神經系統異常(例如：頭部創傷、脊髓損傷、腦水腫、感覺功能異常(disorders of sensory function)、感覺功能失常(abnormality of sensory function)、自律神經功能異常與自律神經功能失常、馬鞭式創傷等)，記憶力異常(例如：老年癡呆症、失憶症、腦血管癡呆等)，腦血管異常(例如：腦內出血、腦梗塞等及其後遺症或併發症、無症狀腦血管意外、暫時性腦缺血發作、高血壓性腦病變、血腦屏障異常等)，腦血管異常之復發與後遺症(例如：神經症候群、精神症候群、主觀症候群、日常生活活動異常等)，腦血管

阻塞後之中樞神經系統機能減退，腦循環或腎循環之自體調節異常或失常，睡眠異常]；

(4)性功能障礙疾病[例如，雄性勃起功能障礙、射精障礙、雌性性功能障礙]；

(5)消化器官疾病(例如：刺激性腸症候群、發炎性腸部疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏疾病(Crohn's disease)、螺旋尿素酶-陽性革蘭陰性菌(例如幽門螺旋桿菌)造成的疾病(例如胃炎、胃潰瘍等)、胃癌、胃造口術後異常(postgastrostomy disorder)、消化不良、食道潰瘍、胰臟炎、結腸息肉、膽結石、痔瘡、消化性潰瘍(peptic ulcer)、境遇性迴腸炎(situational ileitis)、暴食、便秘、下痢、腹鳴(borborygmus)等)；

(6)發炎或過敏疾病[例如：過敏性鼻炎、結膜炎、胃腸過敏、花粉症、全身性過敏反應、皮膚炎、皰疹、乾癬、氣管炎、咳嗽、視網膜炎、手術後與創傷後發炎、消退浮腫(regression of puffiness)、咽頭炎、膀胱炎、腦膜炎、發炎性眼睛疾病等]；

(7)骨關節疾病[例如：類風濕關節炎(例如：類風濕關節炎)、變形性關節炎(arthritis deformans)、類風濕性脊髓炎、骨質疏鬆症、細胞異常生長、骨折、重覆骨折、軟骨病、骨量減少、骨之柏哲德氏症(Paget's disease of bone)、僵直性脊髓炎、變形性膝關節炎或類似疾病造成之關節組織破壞]；

(8)呼吸疾病[例如：感冒症候群、肺炎、氣喘、肺部高血

壓、肺栓塞(thrombi)/肺閉塞(embolism)、肺部類肉瘤、肺結核、間質性肺炎、矽肺症、成人呼吸困難症候群、慢性阻塞性肺病、咳嗽]；

(9)感染病[例如：HIV 感染病，下列者引起之病毒感染病：巨細胞病毒、流感病毒、皰疹病毒等，立克次體感染病、細菌感染病、性傳播疾病、卡氏肺炎(carinii pneumonia)、幽門螺旋桿菌感染病、全身性真菌感染病、肺結核、侵入性葡萄球菌感染病、急性病毒腦炎、急性細菌性腦膜炎、AIDS 腦炎、敗血病(septicemia)、敗毒症(sepsis)、重度敗毒症(sepsis gravis)、敗毒性休克(septic shock)、內毒素休克、中毒休克症候群]；

(10)癌症[例如：原發性、轉移性或復發性乳癌、攝護腺癌、胰癌、胃癌、肺癌、結腸直腸癌(例如結腸癌、直腸癌、肛門癌)、食道癌、十二指腸癌、頭頸癌(例如舌癌、咽癌、喉癌)、腦腫瘤、許旺氏細胞瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝癌、腎癌、膽管癌、子宮癌(例如子宮體癌(uterine body cancer)、子宮頸癌)、卵巢癌、膀胱癌、皮膚癌、血管瘤、惡性淋巴瘤、惡性黑色素瘤、甲狀腺癌、骨腫瘤、血管纖維瘤、視網膜肉瘤、陰莖癌、兒童實體癌、卡波西氏肉瘤、因後天免疫缺乏症候群(AIDS)引起之卡波西氏肉瘤、頷腫瘤、纖維組織細胞瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肉瘤、子宮纖維瘤、骨原細胞瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、癌性中皮瘤、腫瘤如：白血病等、何杰金氏症(Hodgkin's disease)]；

- (11)循環疾病 [例如：急性冠狀動脈症候群(例如：急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛等)、周邊動脈阻塞、雷諾氏症(Raynaud's disease)、柏格式症(Buerger's disease)、冠狀動脈手術(例如：經皮冠狀動脈血管成形術(PTCA)、導向性冠狀動脈切除術(DCA)、支架置放等)後之再狹窄、冠狀動脈繞道手術後之再狹窄、侵入性療法(例如：血管成形術、動脈切除術、支架置放等)或其他周邊動脈之繞道手術後之再狹窄、缺血性心臟病(例如：心肌梗塞、心絞痛等)、心肌炎、間歇性跛行、腔隙性腦梗塞、動脈硬化(例如：動脈粥狀硬化等)、心臟衰竭(例如：急性心臟衰竭、慢性心臟衰竭包括：鬱血性心臟衰竭)、心律不整、動脈粥狀硬化斑之發展、血栓、高血壓、高血壓性耳鳴、低血壓]；
- (12)疼痛[例如：頭痛、偏頭痛、神經痛、骨盆腔器官疼痛(包括膀胱疼痛)]；
- (13)自體免疫疾病[例如：膠原疾病、全身性紅斑性狼瘡、硬皮症、多發性動脈炎、重症肌無力、多發性硬化、修格蘭氏(Sjogren's)症候群、貝塞特氏症(Behcet's Disease)]；
- (14)肝臟疾病[例如：肝炎(包括：慢性肝炎)、硬化、間質性肝臟疾病等]；
- (15)胰臟疾病[例如：胰臟炎(包括：慢性胰臟炎)]；
- (16)腎臟疾病[例如：腎炎、腎小球性腎炎、腎小球硬化、腎臟衰竭、血栓性微血管病變、洗腎併發症、器官異常包括：輻射造成之腎病變、糖尿病性腎病變]；

(17)內分泌疾病[例如：愛迪生氏症(Addison's disease)、庫興氏症候群(Cushing's syndrome)、黑色素細胞瘤、原發性多醛酮症]；

(18)婦科疾病[例如：器官脫垂(例如骨盆腔器官脫垂、生殖器脫垂、膀胱脫垂、直腸脫垂、尿道脫垂、尿道過度移動、腸膨出、直腸膨出、膀胱膨出、會陰裂傷、骨盆底疝氣(pelvic floor hernia)等)、更年期疾病、妊娠中毒、子宮內膜異位、子宮肌瘤、卵巢疾病、乳房疾病、經前症候群等]；以及

(19)其他疾病[例如：

(a)移植排斥(例如：移植後排斥、移植後紅血球增多症、高血壓、器官異常、血管肥厚或移植物抗宿主疾病)、

(b)血液與/或血液成份特性異常(例如：血小板凝集增加、紅血球變形能力異常、白血球黏著增加、血液黏度提高、紅血球增多症、血管紫斑症、自體免疫溶血性貧血、瀰漫性血管內凝血症候群(DIC)、多發性脊髓病)、

(c)皮膚疾病(例如：疤痕疣、血管瘤、乾癬、皮膚搔癢等)、

(d)眼睛疾病(例如：青光眼、眼高壓疾病)、

(e)耳鼻喉科疾病(例如：曼紐(Menue)症候群、耳鳴、味覺異常、眩暈、不平衡(disequilibrium)、吞嚥障礙)、

(f)環境及/或職業因素引起之疾病(例如：輻射病變、紫外線/紅外線/雷射引起之病變、高山症)、

(g)運動失調症、僵硬、震顫、動作損傷(motion impairment)、運動不能、

- (h)慢性疲勞症候群、
- (i)嬰兒猝死症、
- (j)不確定原因非再現問題(hiccup)以及
- (k)疾病造成心悸、暈眩、胃灼熱(heartburn)等。

本發明之化合物特別適用於作為血清素 5-HT_{2c} 受體活化劑；改善、預防或治療下泌尿道症狀的藥物、預防或治療肥胖的藥物；以及，預防或治療器官脫垂的藥物。當標的疾病為泌尿道症狀時，本發明之化合物特別適用於作為改善、預防或治療應力性尿失禁的藥物。

含有本發明化合物的藥劑(後文中簡稱為"本發明之藥劑")可製備為各種型式例如：錠劑(包括糖衣錠劑、膜衣錠劑、舌下錠劑、口腔崩解錠劑(orally disintegrable tablet)及口頰錠劑(buccal tablet)等)、丸劑、粉劑、粒劑、膠囊(包括軟膠囊及微膠囊)、片劑(troche)、糖漿、液體劑型、乳劑、懸浮劑、控制釋放製劑(controlled-release preparation)(例如，快速釋放製劑、持續釋放製劑、持續釋放微膠囊)、噴霧劑、膜劑(例如，口腔崩解膜劑、用於口腔粘膜之貼膜劑(patch film))、注射劑(例如，皮下注射、靜脈注射、肌內注射、腹膜內注射)、點滴用注射液(drip infusion)、經皮吸收型製劑(transdermal absorption type preparation)、軟膏劑、洗劑、黏著劑(adhesive preparation)、栓劑(例如，直腸栓劑、陰道栓劑)、小丸劑、鼻製劑(nasal preparation)、肺製劑(pulmonary preparation)(吸入劑)、眼藥水等。

本發明之藥劑可依製劑型式，使用習知方式製備，例如：摻合、捏拌、製粒、壓錠、包覆、殺菌處理、乳化等。製造製劑時，可參考例如：日本製藥通則(Japanese Pharmacopoeia Preparation General Rules)各項目等。此外，本發明之製劑可調配成包含活性成份與生物可降解性聚合物之持續釋放製劑。持續釋放製劑可依據 JP-A-9-263545 所述之方式製造。

本發明藥劑中，本發明化合物之含量係隨製劑型式改變，但通常為占整個製劑的約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，更佳為約 0.5 至 20 重量%。

可單獨使用本發明化合物作為本發明之藥劑，或者依據一般方法混合合適之醫藥上可接受之載劑，例如：賦形劑(例如：澱粉、乳糖、蔗糖、碳酸鈣、磷酸鈣等)，結合劑(例如：澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、結晶纖維素、藻酸、明膠、聚乙烯吡咯啉酮等)，潤滑劑(例如：硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石等)、崩解劑(例如：羧甲基纖維素鈣、滑石等)、稀釋劑(例如：注射用水、生理食鹽水等)，且必要時，使用添加劑(例如：安定劑、防腐劑、著色劑、香料、溶解劑、乳化劑、緩衝劑、等張性劑等)等。可經口或經腸道外(例如，靜脈內、肌肉內、皮下、器官內、鼻內、皮內、眼睛滴注、腦內、直腸內、陰道內、腹膜內及腫瘤內投予，投予至腫瘤鄰近處等，直接投予至損傷處)的途徑安全投予。本發明藥劑亦可形成為局部投予製劑並直接投予至關節疾病的患部。此例中以注

射劑為佳。

例如，為調製成注射劑，本發明化合物可與分散劑(例如，表面活性劑如 Tween 80、HCO-60 等，多醣類如羧甲基纖維素、海藻酸鈉、玻尿酸等，聚山梨醇酯等)、防腐劑(例如羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯等)、等張性劑(例如氯化鈉、甘露醇、山梨糖醇、葡萄糖等)、緩衝劑(例如碳酸鈣)、pH 調節劑(例如磷酸鈉、磷酸鉀等)等調製成水性懸浮劑，以獲得可注射之實用製劑。此外，本發明化合物可與植物油如芝麻油、玉米油等或其混合物一起，利用磷脂質如卵磷脂等或中鏈三酸甘油脂來分散以得到油性懸浮劑，藉以獲得實用之注射劑。

本發明化合物可與其他藥劑一起使用。

可使用下列藥物等作為可與本發明化合物摻合或合併的藥物(後文中簡稱為併用藥物(concomitant drug))。

(1) 治療應力性尿失禁的其他藥物

腎上腺素 α_1 受體促效劑(例如鹽酸麻黃鹼、鹽酸邁妥林(midodrine hydrochloride))、腎上腺素 β_2 受體促效劑(例如克倫特羅(Clenbuterol))、正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素及血清素再吸收抑制劑(例如度洛西汀(duloxetine))、三環抗鬱劑(例如鹽酸伊米胺(imipramine hydrochloride))、抗膽鹼作用藥劑或平滑肌刺激劑(例如鹽酸奧昔布寧(oxybutynin hydrochloride)、鹽酸丙維林(propiverine hydrochloride)、鹽酸席林馬林(celimeverine hydrochloride))、女性荷爾蒙藥物(例如

共軛雌激素(普力馬林(premarin))、雌三醇)等。

(2) 糖尿病治療劑

胰島素製劑(例如：自牛或豬之胰臟中萃取之動物胰島素製劑；使用大腸桿菌(*EscherichiColi*)或酵母經基因工程技術合成之人類胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素之片段或衍生物(例如：INS-1等)等)、胰島素增敏劑(例如：皮利酮(pioglitazone)鹽酸鹽、特格塔松(trosiglitazone)、洛格塔松(rosiglitazone)或其馬來酸鹽、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011等)、 α -糖苷酶抑制劑(例如：弗格布斯(voglibose)、阿卡布斯(acarbose)、米格利特(miglitol)、恩格利特(emiglitate)等)、雙胍類(例如：苯弗明(phenformin)、二甲雙胍(metformin)、布弗明(buformin)等)、磺醯基脲類(例如：特本醯胺(tolbutamide)、格本醯胺(glibenclamide)、格賽(gliclazide)、氯丙醯胺(chlorpropamide)、特賽醯胺(tolazamide)、乙醯己醯胺(acetohexamide)、糖普醯胺(glyclopyramide)、格皮理得(glimepiride)等)、與其他胰島素促分泌素(例如：拉普格林奈(repaglinide)、賽格林奈(senaglinide)、米格奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物、GLP-1、納格林奈(nateglinide)等)、二肽基肽酶 IV 抑制劑(例如：維格列汀(vildagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、賽格列汀(saxagliptin)、吡格列汀(alogliptin)、NVP-DPP-728、PT-100、P32/98等)、 β 3 促效劑(例如：CL-316243、

SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140 等)、澱粉狀蛋白質促效劑(例如：普靈肽(pramlintide)等)、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如：釩酸等)、糖生成作用抑制劑(例如：肝醣磷酸酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、升糖素拮抗劑等)、SGLT(鈉-葡萄糖共同運輸劑)抑制劑(例如：T-1095 等)等。

(3) 糖尿病併發症治療劑

醛糖還原酶抑制劑(例如：特洛抑制劑(tolrestat)、依帕抑制劑(epalrestat)、森納抑制劑(zenarestat)、索普抑制劑(zopolrestat)、菲達抑制劑(fidarestat)(SNK-860)、明納抑制劑(minalrestat)(ARI-509)、CT-112 等)、神經營養因子(例如：NGF、NT-3 等)、AGE 抑制劑(例如：ALT-945、皮美啖(pimagedine)、普特新(pyratoxanthine)、N-苯醯甲基噻唑鎘溴化物(ALT766)、EXO-226 等)、活性氧清除劑(例如：硫辛酸等)、腦血管鬆弛劑(例如：特普瑞(tiapride)等)等。

(4) 抗高血脂劑

抑制膽固醇合成之抑制素(statin)化合物(例如：普瓦抑制素(pravastatin)、辛瓦抑制素(simvastatin)、洛瓦抑制素(lovastatin)、亞特瓦抑制素(atorvastatin)、弗瓦抑制素(fluvastatin)、色瓦抑制素(cerivastatin)或其鹽(例如：鈉鹽等)等)、鯊烯合成酶抑制劑、具有降低三酸甘油酯作用之祛脂抑制劑(fibrate)化合物(例如：苯祛脂抑制劑(bezafibrate)、克洛祛脂抑制劑

(clofibrate)、辛弗祛脂抑制劑(simfibrate)、克諾祛脂抑制劑(clinofibrate)等)等。

(5) 降血壓劑

血管收縮素轉化酵素抑制劑(例如：卡特利(captopril)、安拉普(enalapril)、狄拉普(delapril)等)、血管收縮素 II 拮抗劑(例如：喀斯丹(losartan)、甘達斯丹(candesartan cilexetil)等)、鈣拮抗劑(例如：曼得平(manidipine)、吩得平(nifedipine)、默得平(amlodipine)、抑得平(efonidipine)、尼克得平(nicardipine)等)、克尼定(clondine)等。

(6) 抗肥胖劑

作用在中樞神經系統之抗肥胖藥物(例如：狄吩弗胺(Dexfenfluramine)、弗氛胺(fenfluramine)、吩特明(phentermine)、希特胺(sibutramine)、安普蒙(amfepramone)、狄噻胺(dexamphetamine)、麻辛得(Mazindole)、苯基丙醇胺、克苯利(clobenzorex)等)、胰脂酶抑制劑(例如：羅氏鮮(orlistat)等)、 $\beta 3$ 促效劑(例如：CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、肽類降食慾劑(例如：肥胖蛋白、CNTF(纖毛神經營養因子)等)、縮膽囊肽促效劑(例如：靈特利(lintitript)、FPL-15849 等)等。

(7) 利尿劑

黃嘌呤素衍生物(例如：可可鹼水楊酸鈉、可可鹼水楊酸鈣等)、噻吡類製劑(例如：乙噻吡(ethiazide)、環戊

噻吡(cyclopenthiiazide)、三氯甲基噻吡(trichlormethiazide)、氫氯噻吡(hydrochlorothiazide)、氫氟噻吡(hydroflumethiazide)、苄基氫氯噻吡、戊氟噻吡(penflutizide)、聚噻吡(polythiazide)、甲基氯噻吡(methyclothiazide)等)、抗醛固酮製劑(例如：螺旋內酯固醇(spironolactone)、胺苯喋啶(triamterene)等)、碳酸脫水酶抑制劑(例如：乙醯唑醯胺(acetazolamide)等)、氯苯磺醯胺製劑(例如：氯塔酮(chlortalidone)、美弗賽(mefruside)、印達醯胺(indapamide)等)、唑噻醯胺(azosemide)、異色普(isosorbide)、伊塔酸(ethacrynic acid)、普丹奈(piretanide)、布丹奈(bumetanide)、弗色胺(furosemide)等。

(8) 化療劑

烷化劑(例如：環磷醯胺、抑弗醯胺(ifosfamide)等)、代謝拮抗劑(例如：胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶等)、抗腫瘤抗生素(例如：絲裂黴素、亞德理亞黴素等)、植物衍生之抗腫瘤劑(例如：長春新鹼、長春地辛、紫杉醇等)、順鉑(cisplatin)、碳鉑(carboplatin)、抑特賽(etoposide)等。其中以5-氟尿嘧啶衍生物例如：弗特隆(Furtulon)及新弗特隆(Neo-Furtulon)為佳。

(9) 免疫治療劑

微生物或細菌衍生之成分(如：胞壁醯二肽(muramyl dipeptide)衍生物、必醫你舒(Picibanil)等)；免疫增強劑多醣體(如：香菇多醣體(lentinan)、裂褶菌多醣體

(schizophyllan)、雲芝多醣體(krestin)等)；基因工程細胞激素(如：干擾素、介白素(IL)等)；聚落刺激因子(如：顆粒球聚落刺激因子、紅血球生成素等)；及類似物。在此當中，以 IL-1、IL-2 及 IL-12 為佳。

(10)可辨識動物模型或臨床實務中改良惡病質(cachexia)的治療劑

黃體激素衍生物 (如：醋酸甲羥孕酮(megestrol acetate)) [Journal of Clinical Oncology, vol.12, pp. 213-225, 1994]；美多科拉醯胺(metoclopramide)製劑；四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol)製劑(上述參考文獻適用於兩者)；改善脂肪代謝藥物(如：二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid)等) [British Journal of Cancer, vol. 6.8, pp. 314-318, 1993]；生長激素；IGF-1；惡病質誘導因子例如：TNF- α 、LIF、IL-6 和抑瘤素(oncostatin M)的抗體；及類似物。

(11)抗發炎劑

類固醇(如：糖皮質類固醇(dexamethasone)等)；玻尿酸鈉；環氧酶(cyclooxygenase)抑制劑(如：引朵美洒辛(indomethacin)、可多普洛菲(ketoprofen)、洛索洛芬(loxoprofen)、美洛昔康(meloxicam)、安吡昔康(ampiroxicam)、希樂可舒葆(celecoxib)、偉克適錠(rofecoxib)等)；及類似物。

(12)雜項

糖化抑制劑(如：ALT-711 等)；促進神經再生藥物

(如：Y-128、VX853、鞘脂激活肽(prosaptide)等)；作用於中樞神經系統之藥物(如：抗憂鬱劑例如：去甲丙咪吡(desipramine)、阿米曲替林(amitriptyline)、伊米胺(imipramine)、氟西汀(flvoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、多慮平(doxepin)等)；抗癲癇劑(如：拉莫三吡(lamotrigine)、癲通(carbamazepine))；抗心律不整藥物(如：美希律(mexiletine))；乙醯膽鹼受體配位體(如：ABT-594)；內皮素受體拮抗劑(如：ABT-627)；單胺吸收抑制劑(如：特拉嗎竇(tramadol))；吲哚胺吸收抑制劑(如：氟西汀、帕羅西汀)；麻醉藥品止痛劑(如：嗎啡)；GABA 受體促效劑(如：加巴潘汀(gabapentin))；GABA 吸收抑制劑(如：加賓(tiagabine))； α_2 受體促效劑(如：可尼丁(clonidine))；局部止痛劑(如：辣椒鹼(capsaicin))；蛋白質激酶 C 抑制劑(如：LY-333531)；抗焦慮藥物(如：苯二氮平類(benzodiazepines))；磷酸二酯酶抑制劑(如：昔多芬(sildenafil))；多巴胺受體促效劑(如：阿朴嗎啡(apomorphine))；多巴胺受體拮抗劑(如：易寧優(haloperidol))；血清素受體促效劑(如：檸檬酸坦度螺酮(tandospirone citrate)、舒馬曲坦(sumatriptan))；血清素受體拮抗劑(如：鹽酸塞浦希他啶(cyproheptadine hydrochloride)、恩丹西酮(ondansetron))；血清素吸收抑制劑(如：馬來酸氟伏沙明(flvoxamine maleate)、氟西汀、帕羅西汀)；安眠藥(如：三唑侖(triazolam)、左沛眠(zolpidem))；抗膽鹼劑； α_1 受體阻斷劑(如：坦索洛新

(tamsulosin)、西洛多辛(silodosin)、萘哌地爾(naftopidil)); 肌肉鬆弛劑(如: 巴克樂芬(baclofen)); 鉀離子通道開啟劑(如: 尼可地爾(nicorandil)); 鈣離子通道阻斷劑(如: 硝苯比啉(nifedipine)); 預防及/或治療阿茲海默症的藥劑(如: 冬尼培唑(donepezil)、卡巴拉汀(rivastigmine)、加蘭他敏(galanthamine)); 治療帕金森症的藥劑(如: 左旋多巴(L-dopa)); 預防及/或治療多發性硬化症的藥劑(如: 干擾素 β -1a); 組織胺 H₁ 受體抑制劑(如: 鹽酸普美苯噻肼(promethazine hydrochloride)); 蛋白質幫浦抑制劑(如: 蘭素拉唑(lansoprazole)、奧美拉唑(omeprazole)); 抗血栓劑(如: 阿司匹靈、西洛他唑(cilostazol)); NK-2 受體拮抗劑(如: 哌啉衍生物(GR159897、GR149861、SR48968(沙瑞度坦(saredutant))、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281 等); 全氫化異吲哚(perhydroisoindole)衍生物(如: RPR-106145 等); 喹啉衍生物(如: SB-414240 等); 吡咯嘧啶衍生物(如: ZM-253270 等); 類肽衍生物(如: MEN11420(奈帕坦特(nepadutant))、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、MEN10376、S16474 等); 其他等(GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376、MEN10627)、或其鹽等); 治療 HIV 感染的藥劑(如: 沙奎那維(saquinavir)、齊多夫定(zidovudine)、拉脈優錠(lamivudine)、衛滋(nevirapine)); 治療慢性阻塞

性肺病的藥劑(如：沙美特羅(salmeterol)、噻托溴銨(thiotropium bromide)、西洛司特(cilomilast))等。

抗膽鹼劑例如包括：阿托品(atropine)、東莨菪鹼(scopolamine)、升阿托品(homatropine)、托品醯胺(tropicamide)、環戊苯胺酯(cyclopentolate)、

保賜康(butylscopolamine bromide)、溴化普泮夕林(propanteline bromide)、溴甲貝那替秦(methylbenactyzium bromide)、溴玫若雷(mepenzolate bromide)、黃酮哌酯(flavoxate)、哌侖西平(pirenzepine)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、三己苯尼迪(trihexyphenidyl)、奧昔布寧(oxybutynin)、丙維林(propiverine)、達菲那新(darifenacin)、托特羅定(tolterodine)、替米維林(temiverine)、曲司氯銨(trospium chloride)或其鹽(如：阿托品硫酸鹽、東莨菪鹼氫溴酸鹽、升阿托品氫溴酸鹽、環戊苯胺酯鹽酸鹽、黃酮哌酯鹽酸鹽、哌侖西平鹽酸鹽、三己苯尼迪鹽酸鹽、奧昔布寧鹽酸鹽、托特羅定酒石酸鹽等)及類似物，以奧昔布寧、丙維林、達菲那新、托特羅定、替米維林、曲司氯銨或其鹽(如：奧昔布寧鹽酸鹽、托特羅定酒石酸鹽等)為佳。此外，亦可使用乙醯膽鹼酶(acetylcholinesterase)抑制劑(如：地斯的明(distigmine)等)及類似物。

副腎上腺素再吸收抑制劑，例如可使用：倍他尼定(Betanidine)、特索芬辛(Tesofensine)、卓度奎明(Trodesquamine)、PSN-602 及類似物。副腎上腺素及血清

素再吸收抑制劑，例如可使用：杜洛西汀(duloxetine)、煩清錠(venlafaxine)及類似物。

在本發明之化合物及伴隨藥物(concomitant drug)之組合中，本發明之化合物及伴隨藥物之投藥時間並無限制，並且本發明之化合物或其製藥組成物以及伴隨藥物及其製藥組成物可同時投藥，或可在不同時間投藥至投藥標的。伴隨藥物的劑量可依臨床使用的劑量而決定，並且可依投藥標的、投藥途徑、疾病、組合及類似者而適當選擇。

伴隨投藥模式並無特別限制，惟本發明之化合物和伴隨藥物在投藥時能充分結合。投藥模式的例子包括下列方法：

(1)同時製造本發明化合物和伴隨藥物，以得到投藥的單一製劑；

(2)分別製造本發明之化合物和伴隨藥物，以得到可藉由相同投藥途徑同時投藥的兩種製劑；

(3)分別製造本發明之化合物和伴隨藥物，以得到可藉由相同投藥途徑在不同時間投藥的兩種製劑；

(4)分別製造本發明之化合物及伴隨藥物，以得到藉由不同投藥途徑同時投藥的兩種製劑；

(5)分別製造本發明之化合物和伴隨藥物，以得到藉由不同投藥途徑在不同時間投藥的兩種製劑(如：依本發明之化合物、伴隨藥物此順序或相反的順序投藥)。

在使用本發明之化合物與伴隨藥物之組合的藥劑(以下簡稱為"本發明之組合試劑")中，本發明之化合物和伴隨

藥物之混合比例可依投藥標的、投藥途徑、疾病及類似者而適當決定。

舉例而言，在本發明之組合試劑中本發明之化合物之含量依製備的形式而異，相對於全部的製劑，其通常為 0.01 至 100 重量%左右，以 0.1 至 50 重量%左右為佳，以 0.5 至 20 重量%左右為較佳。

當本發明之組合試劑中伴隨藥物之含量依製備的形式而異，相對於全部的製劑，其通常為 0.01 至 100 重量%左右，以 0.1 至 50 重量%左右為佳，以 0.5 至 20 重量%左右為較佳。

當本發明之組合試劑中之添加物例如：載劑及類似物之含量依製備的形式而異，相對於全部的製劑，其通常為 1 至 99.99 重量%左右，以 10 至 90 重量%左右為佳。

本發明之化合物和伴隨藥物各自調配時可套用類似的含量。

當劑量依本發明之化合物或其製藥可相容之鹽的種類、投藥途徑、症狀、病患年齡及類似者而異時，舉例而言，以口服投藥至罹患應力性尿失禁、肥胖症及/或骨盆腔器官脫垂之成年病患時，為每公斤體重每天 0.005 至 50mg 左右，以 0.05 至 10mg 左右為佳，以 0.2 至 4mg 為較佳，可投藥 1 至 3 份左右。

當本發明的組合試劑為持續釋放製劑時，劑量依本發明之化合物的種類及含量、劑量形式、持續釋放藥物期間、投藥標的動物(如：哺乳類例如人類、大鼠、小鼠、貓、狗、

兔子、牛、天鵝及類似者)及投藥目的而異。舉例而言，僅需在一週內自投藥製劑中釋放約 0.1 至 100mg 之本發明之化合物作為非口服投藥。

伴隨藥物的劑量設定在某範圍內以避免造成副作用的問題。伴隨藥物的每日劑量依症狀的嚴重度、年齡、性別、體重及投藥標的之敏感度、時間及投藥間隔、特性、配方及製藥製劑之種類、活性成分之種類等而異，並且無特別限定。若為口服投藥，就每日劑量而言，對於每 1 公斤體重之哺乳類，通常為 0.001 至 2000mg 之等級，以 0.01 至 500mg 左右為佳，並以 0.1 至 100mg 左右為較佳，可以一天一次或一天分 2 至 4 份投藥。

當投藥本發明之組合試劑時，本發明之化合物和伴隨藥物可同時投藥，或以交錯方式投藥。在交錯投藥之情況下，時間間隔依投藥之活性成分、配方和投藥途徑而異。舉例而言，當伴隨藥物先投藥，本發明之化合物可在投藥伴隨藥物後 1 分鐘至 3 天內投藥，以 10 分鐘至 1 天內投藥為佳，以 15 分鐘至 1 小時內投藥為較佳。當本發明之化合物先投藥，伴隨藥物可在投藥本發明之化合物後 1 分鐘至 1 天內投藥，以 10 分鐘至 6 小時內投藥為佳，以 15 分鐘至 1 小時內投藥為較佳。

本發明之藥劑為低毒性並且可安全使用。特別是，下列實施例之化合物藉由口服投藥時具有優異的被吸收性，並且適合作為口服製劑使用。

實施例

藉由參考例、實施例、配方例及實驗例更加詳細描述本發明，但並非用以限定本發明，且在不悖離本發明之範疇下可適度修改。

在參考例及實施例中，使用購自 MORITEX 之 Purif-8 或 Purif- α 2 並在 UV 偵測下進行管柱層析。用於管柱層析的矽膠為由 MORITEX 製造之 Purif-Pack。室溫一般意指 10°C 至 30°C 左右的溫度。

實施例及參考例中的縮寫意指如下，

LC: 液相層析

MS: 質譜光譜(mass spectrometry spectrum)

ESI: 電噴灑法(electrospray method)

m/z: 分子離子波峰(molecular ion peak)

NMR: 核磁共振光譜

Hz: 赫茲

J: 耦合常數(coupling constant)

m: 多重態

q: 四重態

t: 三重態

d: 二重態

dd: 雙二重態

s: 單重態

br: 帶寬(broad)

dt: 雙三重態

dq: 雙四重態

td: 三二重態

brs: 寬單重態

Ac: 乙醯基

^tBu: 第三丁基

Boc: 第三丁氧羰基

Et: 乙基

Ph: 苯基

N: 標準濃度(normal concentration)

CDCl₃: 氘化(deuterated)氯仿

DMF: N, N-二甲基甲醯胺

THF: 四氫呋喃

DMSO: 二甲亞砜

DMA: N, N-二甲基乙醯胺

DME: 二甲氧乙烷

TFA: 三氟乙酸

Boc₂O: 二碳酸二第三丁酯

XPhos: 二環己烷(2', 4', 6'-三異丙基聯苯 2-基)

膦

Pd₂(dba)₃: 參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)

10%Pd/C: 10%鈀/碳

20%Pd(OH)₂/C: 20%氫氧化鈀/碳

BINAP: 2, 2'-雙(二苯基膦基)-1, 1'-聯萘

實施例及參考例之 LC-MS 係在下列條件下所測定。

LC-MS 之分析

測量裝置：Waters LC-MS 系統。

HPLC：Agilent HP1100。

MS：Micromass ZQ。

HPLC 條件

管柱：CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μ m, 1.5x35mm
(Shiseido Co., Ltd.)。

溶劑：溶液 A：0.05% 含水之三氟乙酸，溶液 B：0.05% 含乙腈之三氟乙酸。

梯度循環：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)，2.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)，2.75 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)，2.76 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)，3.60 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)。

注入容量：2 μ L，流速：0.5mL/分鐘，偵測方法：UV220nm。

MS 條件

離子化方法：ESI。

實施例和參考例中藉由製備型 HPLC 液相層析儀在下列條件下進行純化。

裝置：Gilson Inc. 之高通量純化系統。

管柱：CombiPrep ODS-A S-5 μ m, 50x20mm (YMC)。

溶劑：溶液 A：含 0.1% 三氟乙酸之水，溶液 B：含 0.1% 三氟乙酸之乙腈。

梯度循環：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)，1.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)，5.20 分鐘(溶液 A/溶液

B=5/95)，6.40 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)，6.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)，6.60 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)。

流速：25mL/分鐘，偵測方法：UV220nm。

以下之實施例在下列條件下藉由高解析度製備型 HPLC 進行純化。

儀器：Gilson 高通量純化系統。

管柱：Combiprep Hydrosphere C18，50x20mm (YMC)。

溶劑：溶液 A：含 0.1% 三氟乙酸之水，溶液 B：含 0.1% 三氟乙酸之乙腈。

梯度循環：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)，1.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)，5.20 分鐘(溶液 A/溶液 B=60/40)，5.40 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)，6.40 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)，6.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)，6.60 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)。

流速：20mL/分鐘，偵測方法：UV 220nm。

實施例中粉末 X 射線晶體繞射(powder X ray crystal diffraction)在下列條件下進行。

測量裝置：Rigaku corporation，RINT Ultima⁺2100。

輻射來源：Cu-K α 輻射($\lambda = 1.5418\text{\AA}$)。

管電壓：40 kV

管電流：50 mA。

掃描速度：6°/分鐘。

繞射角 (2θ)：2 至 35°。

參考例 1

2-{ 苯甲基[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]胺基}乙醇

在 3,5-二氯吡啶-2-甲醛(1.194g)、N-苯甲基乙醇胺(1.02g)和醋酸(2.0mL)於 THF(50mL)之溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(2.87g)，並且在室溫下攪拌混合物過夜。反應溶液以醋酸乙酯稀釋，並且以飽和碳酸氫鈉溶液鹽基化。將有機層分離，並以水和飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→25%醋酸乙酯/己烷)純化以得到無色油質之標題化合物(1.47g, 70%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.77-2.89 (m, 2H), 3.42 (brs, 1H), 3.63 (t, $J=4.90$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 7.17-7.36 (m, 5H), 8.46 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 312 ($M+H$) $^+$.

參考例 2

8-苯甲基-3-氯-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷

在 2-{ 苯甲基[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]胺基}乙醇(3.425g)於 THF(100mL)之溶液中在冰浴下加入第三丁醇鉀(1.48g)，並將混合物在冰浴下攪拌 1 小時。將水加入其中並以醋酸乙酯萃取混合物。將有機層以水和飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→25%醋酸乙酯/己烷)純化以得到淺黃色油質之標題化合物(2.59g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.00-3.17 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H), 8.23 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 3

(2S)-1-{ 苯甲基[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]胺基}丙-2-醇

在 3,5-二氯吡啶-2-甲醛(3.0g)、(2S)-1-(苯甲基胺基)丙-2-醇(3.36g)和醋酸(4.9mL)於 THF(50mL)之溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(7.18g),並將混合物在室溫下攪拌過夜。該反應溶液以醋酸乙酯稀釋,並以飽和碳酸氫鈉溶液鹽基化。將有機層分離,以水和飽和食鹽水清洗,以無水硫酸鎂乾燥,並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:5 $\rightarrow$ 25%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(3.48g, 63%)。

ESI-MS: m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

參考例 4

(6S)-8-苯甲基-3-氯-6-甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷

在(2S)-1-{ 苯甲基[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]胺基}丙-2-醇(3.48g)於 THF(50mL)之溶液中,在冰浴下加入氫化鈉(513mg),且將混合物在冰浴下攪拌 2 小時。將水加入其中並以醋酸乙酯萃取混合物。將有機層以水和飽和食鹽水清洗,以無水硫酸鎂乾燥,並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度: 5 $\rightarrow$ 20%醋酸乙酯/

己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(1.60g, 52%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.40 (d, $J=6.44$ Hz, 3H), 2.86-3.03 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.84-3.95 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 4.28-4.52 (m, 1H), 7.03-7.46 (m, 5H), 8.21 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 290 ($M+H$) $^+$.

參考例 5

8-苯甲基-3-環丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷

將 8-苯甲基-3-氯-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(493mg)、環丙基硼酸(280mg)、醋酸鈮(20mg)、三環丙基磷(51mg)和第三丁醇鉀(663mg)於甲苯(8mL)之懸浮液，在氬氣環境及加熱至 100°C 下攪拌 2 小時。在反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取水層，並將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，接著在減壓下濃縮。所得之殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度: 5 $\rightarrow$ 25%醋酸乙酯/己烷)純化而得到無色油質之標題化合物(79.9mg, 16%)。

ESI-MS: m/z 282 ($M+H$) $^+$ 。

參考例 6

8-苯甲基-3-(環戊-1-烯-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷

在 8-苯甲基-3-氯-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(559mg)、環戊-1-烯-1-基硼酸(273mg)、肆(三苯磷)鈮(0)(118mg)和碳酸鈉水溶液(2M, 2mL)於 DME(10mL)之溶液中，在氬氣環境並加熱至 100°C 下攪拌 2 小

時。於反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取水層，並將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，接著在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到無色油質之標題化合物(424mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.05 (quintet, 2H), 2.50-2.69 (m, 2H), 2.70-2.88 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.20-4.39 (m, 2H), 6.61-6.78 (m, 1H), 7.12-7.47 (m, 5H), 8.28 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 308 ($M+H$) $^+$.

參考例 7

8-苯甲基-3-(1-甲基乙氧基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3--f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷

在異丙醇(83 μ L)於甲苯(2mL)之溶液中，在室溫下加入氫化鈉(87mg)，並攪拌混合物 15 分鐘。將 8-苯甲基-3-氯-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(297mg)和 BINAP(30mg)於甲苯(2mL)之溶液加入反應混合物中。再以氫氣置換後，加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg)，且混合物在氫氣環境及 100 $^\circ\text{C}$ 下攪拌 1 小時。將水加入反應溶液中，並以醋酸乙酯萃取混合物。將有機層以水和飽和食鹽水清洗並乾燥，然後在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度: 5→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到無色油質之標題化合物(137mg, 42%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.35 (d, $J=6.06$ Hz, 6H), 2.91-3.11 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.19-4.35 (m, 2H), 5.26 (septet, $J=6.18$ Hz, 1H), 7.12-7.45 (m, 5H), 7.82 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 300($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 8

8-苯甲基-3-[(1R)-1-環丙基乙氧基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷

在(1R)-1-環丙基乙醇(130mg)於甲苯(3mL)之溶液中加入氫化鈉(120mg)，並在氮氣環境及室溫下攪拌混合物 15 分鐘。然後，加入 8-苯甲基-3-氯-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(415mg)、BINAP(41mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28mg)和甲苯(3mL)之混合物，並在氮氣環境及 100°C 下攪拌混合物 3 小時。將水加入反應溶液中，以醋酸乙酯萃取所得之產物。將有機層以水和飽和食鹽水清洗並乾燥，並在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度：5 $\rightarrow$ 50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到黃色油質之標題化合物(329mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.25-0.35 (m, 1H), 0.36-0.48 (m, 1H), 0.48-0.60 (m, 2H), 1.02-1.20 (m, 1H), 1.39 (d, $J=6.06$ Hz, 3H), 2.91-3.13 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.19-4.30 (m, 2H), 4.59 (dq, $J=8.52, 6.25$ Hz, 1H), 7.09-7.43 (m, 5H), 7.86 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 326($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 9

8-苯甲基-3-(嗎啉 4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷

將 8-苯甲基-3-氯-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]

氮雜氧雜環庚烷(322mg)、嗎啉(0.13mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22mg)、XPhos(45mg)和第三丁醇鈉(282mg)於甲苯(10mL)之懸浮液，在氬氣環境及 100°C 下攪拌 3 小時。在反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取水層，將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:16→100%醋酸乙酯/己烷)純化而得到無色油質之標題化合物(259mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.97-3.08 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.77-3.87 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.17-4.32 (m, 2H), 7.17-7.41 (m, 5H), 7.74 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 10

8-苯甲基-3-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡嘰並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷

將 8-苯甲基-3-氯-6, 7, 8, 9-四氫吡嘰並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(208mg)、(3R)-3-甲基嗎啉(115mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21mg)、XPhos(44mg)和第三丁醇鈉(145mg)於甲苯(5mL)之懸浮液，在氬氣環境及加熱至 100°C 下攪拌 3 小時。在反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取水層，將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:9→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(126mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.28 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 2.97–3.05 (m, 2H), 3.25 (td, $J=12.49$, 3.79 Hz, 1H), 3.60 (td, $J=11.74$, 3.03 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.74–3.86 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.00 (dd, $J=11.36$, 3.79 Hz, 1H), 4.20–4.34 (m, 3H), 7.27–7.37 (m, 5H), 7.69 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 341($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 11

(6S)-8-苯甲基-6-甲基-3-(嗎啉 4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡
啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷

將(6S)-8-苯甲基-3-氯-6-甲基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶
並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(301mg)、嗎啉(0.11mL)、
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19mg)、XPhos(40mg)和第三丁醇鈉(250mg)於甲
苯(5mL)之懸浮液，在氫氣環境並加熱至 100°C 下攪拌 2 小
時。在反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取水層，並將
有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓
下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度: 9
→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到無色油質之標題化合物
(70mg, 20%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.37 (d, $J=6.06$ Hz, 3H), 2.77–3.00 (m, 2H), 3.48–3.58 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.78–3.89 (m, 5H), 3.96–4.05 (m, 1H), 4.27–4.42 (m, 1H), 7.27–7.36 (m, 5H), 7.72 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 341($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 12

(6S)-8-苯甲基-6-甲基-3-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-
6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷

將(6S)-8-苯甲基-3-氯-6-甲基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶

並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷(313mg)、(3R)-3-甲基嗎啉(164mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg)、XPhos(62mg)和第三丁醇鈉(208mg)於甲苯(5mL)之懸浮液，在氬氣環境並加熱至100°C下攪拌3小時。在反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取水層，將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:9→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(233mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.27 (d, $J=6.78$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J=6.78$ Hz, 3H), 2.78-2.98 (m, 2H), 3.25 (td, $J=12.43, 3.77$ Hz, 1H), 3.59 (td, $J=11.68, 3.01$ Hz, 1H), 3.69-3.79 (m, 4H), 3.83 (d, $J=14.69$ Hz, 2H), 3.93-4.04 (m, 2H), 4.21-4.40 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 5H), 7.66 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 13

8-苯甲基-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

將 8-苯甲基-3-氯-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷(498mg)、N-甲基丙烷-2-胺(0.29mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50mg)、XPhos (104mg)和第三丁醇鈉(348mg)於甲苯(5mL)之懸浮液，在氬氣環境並加熱至100°C下攪拌3小時。在反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取水層，並將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:9→50%醋酸乙酯/己烷)純化，並進一步以製備型 HPLC 純化

而得到淺黃色油質之標題化合物(79mg, 14%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.18 (d, $J=6.78$ Hz, 6H), 2.87 (s, 3H), 2.95-3.12 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.18-4.30 (m, 2H), 4.76 (quintet, $J=6.78$ Hz, 1H), 7.15-7.42 (m, 5H), 7.63 (s, 1H)
ESI-MS: m/z 313($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 14

8-苯甲基-3-[(3R)-3-乙基嗎啉 4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷

將 8-苯甲基-3-氯-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(308mg)、(3R)-3-乙基嗎啉(193mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31mg)、XPhos(64mg)和第三丁醇鈉(216mg)於甲苯(6mL)之懸浮液。在氬氣環境並加熱至 100°C 下攪拌 2 小時。在反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取水層，並將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度: 5 $\rightarrow$ 33% 醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(132mg, 33%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.93 (t, $J=7.54$ Hz, 3H), 1.56-1.77 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 3.01 (dt, $J=4.52, 2.26$ Hz, 2H), 3.24 (td, $J=12.72, 3.96$ Hz, 1H), 3.51-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.87-4.02 (m, 6H), 4.23 (dd, $J=4.90, 3.01$ Hz, 2H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.67 (s, 1H)
ESI-MS: m/z 355($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 15

3-氯-5-[甲基(1-甲基乙基)胺基]吡啶-2-甲醛
(步驟 1)

將 2,6-二氯吡啶(10g)、N-甲基丙烷-2-胺(10.5mL)、碳酸鉀(13.9g)和 DMA(40mL)之混合物在 80°C 下攪拌 5 小時。將水(80mL)加入其中並以醋酸乙酯萃取混合物。以醋酸乙酯再度萃取水層。將結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。為了接下來反應之使用此者未進行純化。

(步驟 2)

將氯化磷醯(phosphoryl chloride)(12.3mL)在 0°C 下逐滴加入至 DMF(40mL)中。攪拌反應物 15 分鐘，將步驟 1 所得之殘餘物於 DMF(10mL)之溶液逐滴加入其中。在 80°C 下攪拌混合物 5 小時，在 0°C 加入水(100mL)，混合物在室溫下攪拌 1 小時並以醋酸乙酯萃取。以醋酸乙酯再度萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→30%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色粉末之標題化合物(11.9g，兩步驟 83%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.27 (d, $J=6.59$ Hz, 6H), 3.06 (s, 3H), 4.96 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 10.15 (s, 1H)
ESI-MS: m/z 214 ($M+H$) $^+$.

參考例 16

2-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(1-甲基乙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇

將三乙醯氧基硼氫化鈉(12.8g)加入至 3-氯-5-[甲基(1-甲基乙基)胺基]吡啶-2-甲醛(8.6g)、N-苯甲基乙醇胺

(7.3g)和醋酸(6.9mL)於乙腈(86mL)之溶液中，並將混合物在室溫下攪拌 5 小時。於反應混合物中加入醋酸乙酯和 2M 碳酸鉀水溶液(86mL)，並以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→30%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(15.1g，定量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.19 (d, $J=6.59$ Hz, 6H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.52-3.64 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.59-4.78 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 5H), 7.85 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 349(M+H) $^+$.

參考例 17

8-苯甲基-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在第三丁醇鉀(5.8g)於 DMF(45mL)之溶液中，於 0°C 逐滴加入 2-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(1-甲基乙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇(15.1g)於 DMF(30mL)中之溶液，並攪拌混合物 1.5 小時。將水(150mL)加入其中，混合物以醋酸乙酯萃取。以醋酸乙酯再度萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，然後以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(洗析液: 10%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(11g，87%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.17 (d, $J=6.59$ Hz, 6H), 2.87 (s, 3H), 2.99-3.02 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.18-4.30 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.15-7.42 (m, 5H), 7.63 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 313(M+H) $^+$.

參考例 18

3-氯-5-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶-2-甲醛

(步驟 1)

將 2,6-二氯吡啶(40g)、(3R)-3-甲基嗎啉 對甲苯磺酸(91g)、碳酸鉀(112g)和 DMSO(300mL)之混合物在 80°C 攪拌過夜。反應混合物以醋酸乙酯稀釋，並將有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。為了接下來反應之使用此者未進行純化。

(步驟 2)

將氯化磷醯(64mL)在 -10°C 至 0°C 逐滴加入至 DMF (200mL)中。攪拌混合物 10 分鐘，並將步驟 1 所得之殘餘物於 DMF(100mL)之溶液逐滴加入其中。在 60°C 攪拌混合物過夜，在 0°C 加入水(300mL)，接著在室溫下攪拌混合物 3 小時。以醋酸乙酯萃取混合物。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以再結晶(醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色粉末之標題化合物(26.7g，兩步驟 41%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.41 (d, $J=6.40$ Hz, 3H), 3.31-3.52 (m, 1H), 3.61 (td, $J=11.96$, 2.83 Hz, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.79-3.90 (m, 1H), 4.07 (dd, $J=11.68$, 3.77 Hz, 1H), 4.15 (d, $J=12.06$ Hz, 1H), 4.38-4.55 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

參考例 19

2-[苯甲基({3-氯-5-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇

將三乙醯氧基硼氫化鈉(1.37g)加入至 3-氯-5-

[(3R)-3-甲基嗎啉 4-基]吡啶-2-甲醛(1.04g)、N-苯甲基乙醇胺(0.78g)和醋酸(0.74mL)於乙腈(20mL)之溶液中，並在室溫下攪拌混合物過夜。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→40%醋酸乙酯/己烷)純化而得到無色油質之標題化合物(1.65g，定量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.27 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.69-2.81 (m, 2H), 3.26 (td, $J=12.7, 3.8$ Hz, 1H), 3.50-3.66 (m, 3H), 3.68-3.92 (m, 7H), 4.01 (dd, $J=11.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.90 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 377 ($M+H$) $^+$.

參考例 20

8-苯甲基-3-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷

將第三丁醇鉀(0.59g)在 0°C 加入至 2-[苯甲基({3-氯-5-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇(1.65g)於 DMF(50mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將水加入其中後，並以醋酸乙酯萃取混合物。有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色固體之標題化合物(1.32g，89%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.25 (td, $J=12.5$, 4.0 Hz, 1H), 3.60 (td, $J=11.7$, 3.0 Hz, 1H), 3.68-3.86 (m, 5H), 3.92 (s, 2H), 4.00 (dd, $J=11.3$, 3.4 Hz, 1H), 4.18-4.34 (m, 3H), 7.16-7.42 (m, 5H), 7.69 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 341 ($M+H$) $^+$.

參考例 21

2-氯-6-(2-甲基哌啶-1-基)吡啶

將 2,6-二氯吡啶(1.49g)、2-甲基哌啶(1.76mL)、碳酸鉀(2.07g)和 DMA(10mL)之混合物,在 80°C 攪拌 22 小時。加入水(10mL)並以醋酸乙酯萃取混合物。以醋酸乙酯萃取水層。有機層以水和飽和食鹽水清洗,以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→20%醋酸乙酯/己烷)純化而得到暗黃色油質之標題化合物(1.85g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.20 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.61-1.87 (m, 5H), 2.98 (td, $J=12.9$, 3.0 Hz, 1H), 4.06-4.25 (m, 1H), 4.51-4.67 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 213 ($M+H$) $^+$.

參考例 22

3-氯-5-(2-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-甲醛

在 0°C 將氯化磷鹽(1.62mL)逐滴加入至 DMF(5mL)中。攪拌混合物 15 分鐘,並將 2-氯-6-(2-甲基哌啶-1-基)吡啶(1.85g)於 DMF(1mL)之溶液逐滴加入其中。在 80°C 攪拌混合物 16 小時,在 0°C 加入水(5mL)並在室溫攪拌混合物 1.5 小時。以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗,以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以再結晶(醋酸乙酯-己烷)純化而得到無

色粉末之標題化合物(1.18g, 57%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.30 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.46-1.65 (m, 1H), 1.65-1.92 (m, 5H), 3.13 (td, $J=13.3, 3.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.80 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).
ESI-MS: m/z 240 ($M+H$) $^+$.

參考例 23

2-(苯甲基{[3-氯-5-(2-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基]甲基}胺基)乙醇

將三乙醯氧基硼氫化鈉(1.56g)加入至 3-氯-5-(2-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-甲醛(1.18g)、N-苯甲基乙醇胺(0.83g)和醋酸(0.84mL)於乙腈(8mL)之溶液中，並在室溫下攪拌混合物 21 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(1.63g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.19 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.43-1.83 (m, 7H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.96 (td, $J=13.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.72 (brs, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.49-4.59 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 5H), 7.91 (s, 1H).
ESI-MS: m/z 375 ($M+H$) $^+$.

參考例 24

8-苯甲基-3-(2-甲基哌啶-1-基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷

在第三丁醇鉀(0.65g)於 DMF(4mL)之溶液中，在 0 $^{\circ}\text{C}$ 逐滴加入 2-(苯甲基{[3-氯-5-(2-甲基哌啶-1-基)吡

吡啶-2-基]甲基}胺基)乙醇(1.63g)於 DMF(4mL)之溶液並攪拌混合物 2 小時。加入水(10mL)之後以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→33%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(1.27g, 78%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.17 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.43-1.84 (m, 6H), 2.88-3.03 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.04-4.14 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 2H), 4.53-4.65 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.71 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 339 ($M+H$) $^+$.

參考例 25

3-氯-5-(2-甲基吡咯啶-1-基)吡啶-2-甲醛

(步驟 1)

將 2,6-二氯吡啶(1.12g)、2-甲基吡咯啶(1.14mL)、碳酸鉀(1.55g)和 DMA(7.5mL)之混合物在 80°C 攪拌 18 小時。加入水(10mL)之後以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。為了接下來之反應此者未經純化。

(步驟 2)

將氯化磷鹽(1.39mL)在 0°C 逐滴加入至 DMF(6mL)。攪拌混合物 15 分鐘，並將步驟 1 所得之殘餘物於 DMF(1mL)之溶液逐滴加入至其中。在 50°C 攪拌混合物 20 小時，在 0°C 加入水(5mL)，並在室溫下攪拌混合物 1 小時，接著以醋酸

乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→33%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色粉末之標題化合物(1.49g，兩步驟 88%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.30 (d, $J=6.40$ Hz, 3H), 1.83 (brs, 1H), 2.12 (brs, 4H), 3.54 (brs, 1H), 3.72 (brs, 1H), 7.91 (brs, 1H), 10.15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 226($M+H$) $^+$.

參考例 26

2-(苯甲基{[3-氯-5-(2-甲基吡咯啉-1-基)吡啶-2-基]甲基}胺基)乙醇

將三乙醯氧基硼氫化鈉(2.09g)加入至 3-氯-5-(2-甲基吡咯啉-1-基)吡啶-2-甲醛(1.49g)、N-苯甲基乙醇胺(1.19g)和醋酸(1.13mL)於乙腈(12mL)之溶液中，並在室溫下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:20→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(1.82g，76%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.22 (d, $J=6.44$ Hz, 3H), 1.74 (dt, $J=5.02$, 2.60 Hz, 1H), 1.95-2.17 (m, 3H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.31-3.44 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 3H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 5H), 7.72 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 361($M+H$) $^+$.

參考例 27

8-苯甲基-3-(2-甲基吡咯啉-1-基)-6,7,8,9-四氫吡啶並
[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷

在第三丁醇鉀(0.68g)於 DMF(5mL)之溶液中，在 0°C 逐滴加入 2-(苯甲基{[3-氯-5-(2-甲基吡咯啉-1-基)吡
啶-2-基]甲基}胺基)乙醇(1.82g)於 DMF(5mL)之溶液，並
攪拌混合物 1.5 小時。加入水(10mL)之後以醋酸乙酯萃取
混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和
飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管
柱層析(溶劑梯度:10→33%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺
黃色油質之標題化合物(1.38g, 85%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.22 (d, $J=6.40$ Hz, 3H), 1.73 (dt, $J=4.71$, 2.54
Hz, 1H), 1.91-2.17 (m, 3H), 2.97-3.02 (m, 2H), 3.32-3.44 (m,
1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.13-4.24
(m, 3H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.51 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 325 ($M+H$) $^+$.

參考例 28

6-氯-N-甲基-N-(1-甲基丙基)吡啶-2-胺

將 2,6-二氯吡啶(1.49g)、N-甲基丁-2-胺(1.31mL)、
碳酸鉀(2.07g)和 DMA(10mL)之混合物在 80°C 攪拌 40 小
時，加入水(10mL)之後以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋
酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，
接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯
度:5→20%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題
化合物(1.43g, 72%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.85 (t, $J=7.38$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.49-1.66 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 4.44-4.58 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 200 (M) $^+$.

參考例 29

3-氯-5-[甲基(1-甲基丙基)胺基]吡啶-2-甲醛

將氯化磷醯(1.33mL)在 0°C 逐滴加入至 DMF(5mL)中。攪拌混合物 15 分鐘，並將 6-氯-N-甲基-N-(1-甲基丙基)吡啶-2-胺(1.43g)於 DMF(1mL)之溶液逐滴加入其中。在 80°C 攪拌混合物 18 小時，在 0°C 加入水(5mL)之後於室溫攪拌混合物 1.5 小時。以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(1.43g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.88 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.15-1.32 (m, 3H), 1.59-1.70 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 8.06 (brs, 1H), 10.14 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 228 (M+H) $^+$.

參考例 30

2-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(1-甲基丙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇

將三乙醯氧基硼氫化鈉(2.0g)加入至 3-氯-5-[甲基(1-甲基丙基)胺基]吡啶-2-甲醛(1.43g)、N-苯甲基乙醇胺(1.14g)和醋酸(1.08mL)於乙腈(10mL)之溶液中，在室溫攪拌混合物 5 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽

基化，以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:20→80%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(2.07g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.85 (t, $J=7.38$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.48-1.65 (m, 3H), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.60 (t, $J=4.92$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.45 (sxt, $J=6.97$ Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 5H), 7.85 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 363($M+H$) $^+$.

參考例 31

8-苯甲基-N-甲基-N-(1-甲基丙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在第三丁醇鉀(0.77g)於 DMF(5mL)之溶液中，在 0℃ 逐滴加入 2-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(1-甲基丙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇(2.07g)於 DMF(5mL)之溶液，並攪拌混合物 2.5 小時。加入水(10mL)之後，以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:20→80%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(1.44g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.80-0.89 (m, 3H), 1.14 (d, $J=6.44$ Hz, 3H), 1.46-1.62 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.97-3.02 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.45-4.59 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.64 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 327($M+H$) $^+$.

參考例 32

6-氯-N-(環丙基甲基)吡啶-2-胺

將 2, 6-二氯吡啶(2.99g)、1-環丙基甲胺(cyclopropylmethanamine)(2.14g)、碳酸鉀(4.14g)和 DMA(20mL)之混合物在 80°C 攪拌 23 小時。加入水(15mL)之後並以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。為了接下來反應之使用此者未進行純化。

ESI-MS: m/z 184(M+H)⁺。

參考例 33

6-氯-N-(環丙基甲基)-N-甲基吡啶-2-胺

在 6-氯-N-(環丙基甲基)吡啶-2-胺(0.60g)於四氫呋喃(5mL)之溶液中，在 -78°C 逐滴加入正丁基鋰(n-butyllithium)(3.06mL, 1.6M 己烷溶液)。在 -78°C 攪拌混合物 5 分鐘，並於其中逐滴加入碘甲烷(iodomethane)(1.02mL)。在 -78°C 攪拌混合物 30 分鐘，並進一步在 0°C 攪拌 1 小時。加入飽和硫代硫酸鈉水溶液(10mL)後，以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度: 5→15% 醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(0.46g, 70%)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0.25-0.32 (m, 2H), 0.51-0.59 (m, 2H), 0.93-1.11 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.43 (d, J=6.78 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)。

ESI-MS: m/z 198(M+H)⁺。

參考例 34

3-氯-5-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]吡啶-2-甲醛

將氯化磷醯(0.43mL)在 0°C 逐滴加入至 DMF(1mL)。攪拌混合物 15 分鐘，並將 6-氯-N-(環丙基甲基)-N-甲基吡啶-2-胺(0.46g)於 DMF(1mL)之溶液逐滴加入其中。在 50°C 攪拌混合物 16 小時，在 0°C 加入水(5mL)之後，在室溫攪拌混合物 1.5 小時。以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→20%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(0.37g, 71%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.34 (q, $J=4.92$ Hz, 2H), 0.55-0.68 (m, 2H), 1.01-1.16 (m, 1H), 1.57 (d, $J=4.54$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.55 (d, $J=6.82$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 226($M+H$) $^+$.

參考例 35

2-[苯甲基({3-氯-5-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇

將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.51g)加入至 3-氯-5-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]吡啶-2-甲醛(0.37g)、N-苯甲基乙醇胺(0.29g)和醋酸(0.28mL)於乙腈(5mL)之溶液中，並於室溫攪拌混合物 24 小時。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:20→40%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(0.5g, 86

%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.27 (q, $J=4.92$ Hz, 2H), 0.49-0.59 (m, 2H), 0.96-1.12 (m, 1H), 2.71-2.79 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.40 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=4.92$ Hz, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 7.17-7.37 (m, 5H), 7.88 (s, 1H).
ESI-MS: m/z 361 ($M+H$) $^+$.

參考例 36

8-苯甲基-N-(環丙基甲基)-N-甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在 2-[苯甲基({3-氯-5-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇(0.50g)於 DMF(3mL)之溶液中,在 0°C 逐滴加入第三丁醇鉀(0.19g),並攪拌混合物 2.5 小時。加入水(10mL),並以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗,接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 40%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(0.36g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.26 (q, $J=4.90$ Hz, 2H), 0.44-0.60 (m, 2H), 0.95-1.13 (m, 1H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.67 (s, 1H).
ESI-MS: m/z 325 ($M+H$) $^+$.

參考例 37

6-氯-N-環丁基吡啶-2-胺

將 2,6-二氯吡啶(4.47g)、環丁胺(3.8mL)和碳酸鉀(6.20g)於 DMA(30mL)之水溶液在 80°C 攪拌 14 小時。在反

應混合物中加入水，並以醋酸乙酯萃取混合物。萃取物以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥，在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→15%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(4.42g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.70-1.99 (m, 4H), 2.39-2.53 (m, 2H), 4.16-4.31 (m, 1H), 4.91 (brs, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 184 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 38

6-氯-N-環丁基-N-甲基吡啶-2-胺

在 6-氯-N-環丁基吡啶-2-胺(535mg)於 THF(30mL)之溶液中，在 -78°C 及氬氣流下逐滴加入正丁基鋰(1.6M 己烷溶液, 2.4mL)，並攪拌混合物 30 分鐘。在反應混合物中逐滴加入碘甲烷(542 μL)於 THF(1mL)之溶液，並在室溫攪拌混合物 1.5 小時。在反應混合物中逐滴加入飽和氯化銨溶液，並以醋酸乙酯萃取混合物。萃取物以飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→33%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(492mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.67-1.82 (m, 2H), 2.10-2.35 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 4.58-4.73 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 39

3-氯-5-[環丁基(甲基)胺基]吡啶-2-甲醛

將氯化磷醯(4.3mL)在 0°C 逐滴加入至 DMF(20mL)中，並攪拌混合物 20 分鐘。在反應混合物中加入 6-氯-N-環丁基-N-甲基吡啶-2-胺(4.61g)於 DMF(5mL)之溶液，並在

50°C 攪拌混合物 15 小時。將水加入反應混合物中，並攪拌混合物 2 小時之後，以醋酸乙酯萃取。萃取物以水和飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→50%醋酸乙酯/己烷)純化並由己烷-二異丙醚以再結晶而得到標題化合物(3.46g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.73-1.90 (m, 2H), 2.16-2.42 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 4.79 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 226(M+H) $^+$.

參考例 40

2-[苯甲基({3-氯-5-[環丁基(甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇

將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.71g)加入至 3-氯-5-[環丁基(甲基)胺基]吡啶-2-甲醛(0.50g)、N-苯甲基乙醇胺(0.40g)和醋酸(0.38mL)於乙腈(8mL)之溶液中，並在室溫攪拌混合物 2 小時。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→60%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(0.74g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.66-1.81 (m, 2H), 2.09-2.34 (m, 4H), 2.70-2.77 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.59 (t, $J=5.09$ Hz, 2H), 3.68 (brs, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.55-4.71 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 5H), 7.83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 361(M+H) $^+$.

參考例 41

8-苯甲基-N-環丁基-N-甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在 2-[苯甲基({3-氯-5-[環丁基(甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇(0.74g)於 DMF(4mL)之溶液中，在 0°C 加入第三丁醇鉀(0.28g)，並攪拌混合物 2 小時。加入水(10mL)之後，以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→40%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(0.48g, 71%)。

ESI-MS: m/z 325($M+H$)⁺。

參考例 42

N-苯甲基-6-氯-N-(1-甲基乙基)吡啶-2-胺

將 2,6-二氯吡啶(7.45g)、N-苯甲基丙-2-胺(12.5mL)、碳酸鉀(10.4g)和 DMA(50mL)之混合物在 80°C 攪拌 15 小時。加入水(100mL)後，以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:2→10%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(1.55g, 12%)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ1.23 (d, J=6.78 Hz, 6H), 4.58 (s, 2H), 4.96 (quin, J=6.78 Hz, 1H), 7.18~7.36 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)。

ESI-MS: m/z 262($M+H$)⁺。

參考例 43

5-[苯甲基(1-甲基乙基)胺基]-3-氯吡啶-2-甲醛

將氯化磷鹽(5.6mL)在 0°C 逐滴加入至 DMF(12mL)中。攪拌混合物 15 分鐘，並將 N-苯甲基-6-氯-N-(1-甲基乙基)吡啶-2-胺(3.40g)於 DMF(3mL)之溶液逐滴加入其中。在 100°C 攪拌混合物 13 小時，並在 0°C 加入水(50mL)後，接著在室溫攪拌混合物 1 小時。以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶液梯度:5→20%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(2.42g, 70%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.29 (d, $J=6.78$ Hz, 6H), 4.73 (s, 2H), 4.94-5.26 (m, 1H), 7.16-7.38 (m, 5H), 7.85 (brs, 1H), 10.12 (s, 1H).
ESI-MS: m/z 290 ($M+H$) $^+$.

參考例 44

2-[苯甲基({5-[苯甲基(1-甲基乙基)胺基]-3-氯吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇

將三乙鹽氧基硼氫化鈉(2.65g)加入至 5-[苯甲基(1-甲基乙基)胺基]-3-氯吡啶-2-甲醛(2.42g)、N-苯甲基乙醇胺(1.42g)和醋酸(1.43mL)於乙腈(14mL)之溶液中，並在室溫攪拌混合物 16 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:20→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(3.32g,

94%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.17-1.24 (m, 6H), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.59 (t, $J=5.27$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.80-4.99 (m, 1H), 7.14-7.39 (m, 10H), 7.63 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 425 ($M+H$) $^+$.

參考例 45

N, 8-二苯甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在 2-[苯甲基({5-[苯甲基(1-甲基乙基)胺基]-3-氯吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇(3.32g)於 DMF(12mL)之溶液中, 在 0°C 加入第三丁醇鉀(1.05g), 並攪拌混合物 2 小時。加入水(10mL)之後以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗, 接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度: 10→30% 醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(2.55g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.20 (d, $J=6.78$ Hz, 6H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.20-4.25 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.02 (dt, $J=13.28, 6.73$ Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 10H), 7.41 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 389 ($M+H$) $^+$.

參考例 46

N-苯甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在 N, 8-二苯甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(2.55g)於甲醇

(20mL)之溶液中加入 20%Pd(OH)₂/C(260mg)，並在氫氣環境及 50°C 下攪拌混合物 2 小時。進一步加入 20% Pd(OH)₂/C(500mg)，並在氫氣環境及 50°C 下攪拌混合物 4 小時。將反應混合物過濾後，並將過濾物濃縮而得到無色油質之標題化合物(1.95g，定量)。

ESI-MS: m/z 299(M+H)⁺。

參考例 47

第三丁基 3-[(1-甲基乙基)胺基]-6,7-二氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸酯

將 Boc₂O(1.56g)加入至 N-苯甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(1.15g)和三乙胺(1.10mL)於醋酸乙酯(15mL)之溶液中，並在室溫攪拌混合物 16 小時。反應混合物以 1N 鹽酸中和，並以四氫呋喃萃取。將有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物藉由再結晶(醋酸乙酯-己烷)純化而得到無色粉末。在此者於甲醇(20mL)之溶液中加入 20%Pd(OH)₂/C(400mg)，並在氫氣環境及 50°C 下攪拌混合物 3 小時。再加入 20%Pd(OH)₂/C(400mg)，並在氫氣環境及 50°C 下攪拌混合物 17 小時。將反應混合物過濾，並將過濾物濃縮而得到淺黃色油質之標題化合物(1.24g，79%)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ1.23 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 3.79-3.88 (m, 2H), 3.91-4.03 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 2H), 4.39 (d, J=7.91 Hz, 1H), 4.60 (brs, 2H), 7.49 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 309(M+H)⁺。

參考例 48

第三丁基 3-[(D₃)甲基-(1-甲基乙基)胺基]-6,7-二氫吡
 吡並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸酯

在第三丁基 3-[(1-甲基乙基)胺基]-6,7-二氫吡吡
 並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸酯(150mg)於
 四氫呋喃(3mL)之溶液中，在 0°C 逐滴加入正丁基鋰
 (0.37mL, 1.6M 己烷溶液)。混合物在 0°C 攪拌 5 分鐘並將
 碘甲烷-D₃(90 μL)逐滴加入其中。混合物在 0°C 攪拌 2 小
 時，並在室溫再度攪拌 3 小時。加入飽和硫代硫酸鈉水溶
 液(5mL)，並將混合物以醋酸乙酯萃取。將水層以醋酸乙酯
 萃取。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸
 鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:20→25
 %醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物
 (66mg, 42%)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ1.17 (d, J=6.78 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 3.79-
 3.86 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H), 4.56-4.80 (m, 3H), 7.62 (s,
 1H)。

ESI-MS: m/z 326(M+H)⁺。

參考例 49

第三丁基 3-[乙基(1-甲基乙基)胺基]-6,7-二氫吡吡並
 [2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸酯

在第三丁基 3-[(1-甲基乙基)胺基]-6,7-二氫吡吡
 並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸酯(137mg)於
 四氫呋喃(3mL)之溶液中，在 0°C 逐滴加入六甲基二矽胺鉀
 (potassium hexamethyl disilazide)(1.06mL, 0.5M 甲苯

溶液)。混合物在 0°C 攪拌 15 分鐘，並將碘乙烷(105 μ L)逐滴加入其中。混合物在 0°C 攪拌 1.5 小時，並在室溫再度攪拌過夜。加入水(5mL)，並將混合物醋酸乙酯萃取。水層以醋酸乙酯萃取。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥並乾燥。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 40%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(10mg, 7%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.12-1.28 (m, 9H), 1.43 (s, 9H), 3.37 (q, $J=7.16$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J=4.52$ Hz, 2H), 4.26-4.36 (m, 2H), 4.61 (brs, 2H), 4.74 (dt, $J=13.56, 6.78$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H).
ESI-MS: m/z 337($M+H$) $^+$.

參考例 50

3-氯-5-[甲基(丙基)胺基]吡啶-2-甲醛

將 2,6-二氯吡啶(4.47g)、N-甲基丙-1-胺(4.6mL)和碳酸鉀(6.20g)於 DMA(30mL)之溶液在 80°C 攪拌 16 小時。在反應混合物中加入水，並將混合物以醋酸乙酯萃取。將萃取物以飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發而得到粗製產物。在 0°C 將氯化磷醯(5.5mL)逐滴加入至 DMF(30mL)中，並攪拌混合物 30 分鐘。將所得之粗製產物於 DMF(10mL)之溶液加入反應混合物中，並將混合物在 50°C 攪拌 14 小時。將水加入至反應混合物中並將混合物攪拌 1 小時，接著以醋酸乙酯萃取。萃取物以水和飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物由二異丙醚以再結晶而得到標題化合物(4.76g, 74%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.63-1.79 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.51-3.69 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 10.14 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 51

2-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(丙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇

將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.74g)加入至 3-氯-5-[甲基(丙基)胺基]吡啶-2-甲醛(0.50g)、N-苯甲基乙醇胺(0.42g)和醋酸(0.40mL)於乙腈(8mL)之溶液中，並將混合物在室溫攪拌 6 小時。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取混合物。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 40%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(0.75g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.94 (t, $J=7.54$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J=7.54$ Hz, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 7.15-7.36 (m, 5H), 7.83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 52

8-苯甲基-N-甲基-N-丙基-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在 2-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(丙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]乙醇(0.75g)於 DMF(4mL)之溶液中，在 0 $^{\circ}\text{C}$ 加入

第三丁醇鉀(0.29g)，將混合物攪拌 6 小時。加入水(10mL)，並將混合物以醋酸乙酯萃取。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(50mg, 8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.93 (t, $J=7.38$ Hz, 3H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.97-3.03 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 3H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.19-4.25 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.62 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 313($M+H$) $^+$.

參考例 53

8-苯甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在 8-苯甲基-3-氯-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷(213mg)於 THF(5mL)之溶液中，在室溫於氫氣流下加入 2-(二環己基膦基)聯苯(19mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21mg)和六甲基二矽胺鋰(1MTHF 溶液, 1.16mL)。反應混合物在 60°C 至 70°C 攪拌 1.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，加入 1N 鹽酸(10mL)，並在室溫攪拌混合物 10 分鐘。將水層以飽和碳酸氫鈉溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:20→100%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(97mg, 49%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.93-3.08 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.15-4.29 (m, 2H), 4.43 (brs, 2H), 7.00-7.45 (m, 5H), 7.64 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 257 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 54

8-苯甲基-3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷

將 8-苯甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(100mg)、2,5-己二酮(50 μL)、醋酸(164 μL)和甲苯(3mL)之混合物在 80°C 攪拌 24 小時。混合物在室溫以醋酸乙酯稀釋，並將有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 100%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(60mg, 46%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.17 (s, 6H), 3.05-3.13 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.29-4.36 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 8.19 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 55

8-苯甲基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷

將 8-苯甲基-3-氯-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷(100mg)、2-甲基-1H-咪唑(42mg)、碘化亞銅(14mg)和碳酸鉍(236mg)於 DMF(2mL)之溶液在 100°C 攪拌過夜。將反應混合物過濾，並在濾液中加入水(10mL)，將混合物以醋酸乙酯萃取。再度以醋酸乙酯萃取水層。有

機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:50→100% 醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(18mg, 15%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.63 (s, 3H), 3.07-3.16 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.30-4.43 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 6H), 8.32 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 322 ($M+H$)⁺.

參考例 56

8-苯甲基-2-氯-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

將 8-苯甲基-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(500mg)、N-氯琥珀醯亞胺(N-chlorosuccinimide)(257mg)和乙腈(10mL)之混合物在室溫攪拌 16 小時，並在 50°C 攪拌 24 小時。加入水後將混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:0→40% 醋酸乙酯/己烷)純化而得到黃色油質之標題化合物(437mg, 79%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.20 (d, $J=6.78$ Hz, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.93-3.05 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.18-4.27 (m, 2H), 4.38 (quin, $J=6.59$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H).

ESI-MS: m/z 347 ($M+H$)⁺.

參考例: 57

8-苯甲基-2-溴-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

將 8-苯甲基-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫

吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(500mg)、N-溴琥珀醯亞胺(342mg)和乙腈(10mL)之混合物在室溫攪拌 16 小時，並在 50°C 攪拌 24 小時。加入水後將混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:0→40%醋酸乙酯/己烷)純化而得到無色油質之標題化合物(122mg, 20%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.13-1.24 (m, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.93-3.06 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.19-4.28 (m, 2H), 4.28-4.44 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H).

ESI-MS: m/z 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 58

第三丁基 3-[甲基(1-甲基乙基)胺基]-6,7-二氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸酯

將 8-苯甲基-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(2.0g)、20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (200mg)和甲醇(20mL)之混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2 小時。將不溶物質濾除，並將濾液在減壓下濃縮。加入 Boc_2O (2.1g)、1N 氫氧化鈉水溶液(10mL)和 THF(20mL)，並將混合物在室溫攪拌 16 小時。加入醋酸乙酯，並將有機層分離。有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:3→40%醋酸乙酯/己烷)純化而得到無色油質之標題化合物(2.2g, 定量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.17 (d, $J=6.78$ Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.87 (s, 3H), 3.79-3.92 (m, 2H), 4.26-4.38 (m, 2H), 4.57-4.81 (m, 3H), 7.62 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 323($M+H$) $^+$.

參考例 59

第三丁基 2-溴-3-[甲基(1-甲基乙基)胺基]-6,7-二氫吡
吡並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸酯

將第三丁基 3-[甲基(1-甲基乙基)胺基]-6,7-二氫
吡吡並[2,3-f][1,4]氧氮雜環庚-8(9H)-羧酸酯(1.0g)、N-
溴琥珀醯亞胺(608mg)和乙腈(20mL)之混合物在室溫攪拌
16 小時。加入水後，並以醋酸乙酯萃取混合物。有機層以
水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。
所得之殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:3 $\rightarrow$ 30%醋酸乙
酯/己烷)純化而得到無色油質之標題化合物(915mg, 74
%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.20 (d, $J=6.78$ Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.82 (s, 3H), 3.77-3.92 (m, 2H), 4.25-4.41 (m, 3H), 4.60 (brs, 2H).

ESI-MS: m/z 401($M+H$) $^+$.

參考例 60

第三丁基 2-甲基-3-[甲基(1-甲基乙基)胺基]-6,7-二氫
吡吡並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸酯

將第三丁基 2-溴-3-[甲基(1-甲基乙基)胺基]-6,7-
二氫吡吡並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸
(200mg)、甲基硼酸(119mg)、四(三苯膦)鈹(0)(58mg)、磷
酸三鉀(423mg)和 DME(3mL)之混合物，在氫氣環境及 90 $^{\circ}\text{C}$

下攪拌 16 小時。加入水後，將混合物醋酸乙酯萃取。有機層以水和飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:3→40%醋酸乙酯/己烷)純化而得到淺黃色油質之標題化合物(109mg, 65%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.16 (d, $J=6.82$ Hz, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.79-3.95 (m, 3H), 4.25-4.38 (m, 2H), 4.63 (brs, 2H).

ESI-MS: m/z 337 ($M+H$) $^+$.

參考例 61

8-苯甲基-3-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷

將 8-苯甲基-3-氯-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷(300mg)、異丙硫醇(isopropylthiol)(0.121mL)和碳酸鉀(451mg)於 DMF(5mL)之懸浮液加熱至 100°C 並攪拌 16 小時。在反應混合物中加入水，並以醋酸乙酯萃取混合物。有機層以飽和食鹽水清洗，接著以硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:3→40%醋酸乙酯/己烷)純化，復以製備型 HPLC 純化而得到黃色油質之標題化合物(111mg, 32%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.40 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 2.98-3.12 (m, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.93-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.21-4.32 (m, 2H), 7.28-7.43 (m, 5H), 8.07 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 316 ($M+H$) $^+$.

參考例 62

(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(1-甲基乙基)胺基]吡

吡-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇

在 3-氯-5-[甲基(1-甲基乙基)胺基]吡吡-2-甲醛 (321mg)、(2R)-1-(苯甲基胺基)-3-甲氧基丙-2-醇(351mg) 和醋酸(258 μ L)於乙腈(5mL)之溶液中加入三乙醯氧基硼 氫化鈉(477mg)，並在室溫攪拌混合物 5.5 小時。於反應混 合物中逐滴加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並將混合物以醋酸 乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水清洗，並以硫酸鎂乾燥， 接著將溶劑在減壓下蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯 度:10→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物 (370mg, 70%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.19 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 2.54-2.72 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.28-3.40 (m, 5H), 3.60-3.98 (m, 5H), 4.33 (brs, 1H), 4.61-4.76 (m, 1H), 7.15-7.36 (m, 5H), 7.84 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 393($M+H$) $^+$.

參考例 63

(6R)-8-苯甲基-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-(1-甲基乙 基)-6,7,8,9-四氫吡吡並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷 -3-胺

在(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(1-甲基乙基)胺 基]吡吡-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇(363mg)於 DMF(5mL)之溶液中，在 0°C 加入第三丁醇鉀(124mg)，並將 反應物在室溫攪拌 2.5 小時。在反應混合物中加入水，並 以醋酸乙酯萃取混合物。萃取物以水和飽和食鹽水清洗並 以硫酸鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠 管柱層析(溶劑梯度:10→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到

標題化合物(270mg, 82%)。

ESI-MS: m/z 357 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.17 (dd, $J=7.9, 6.8$ Hz, 6H), 2.87 (3H, s), 2.88-3.10 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.46-3.55 (1H, m), 3.61-3.87 (4H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27-4.37 (1H, m, $J=9.3, 5.4, 5.4, 2.1$ Hz), 4.69-4.84 (1H, m), 7.21-7.36 (5H, m), 7.61 (1H, s).

參考例 64

(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(1-甲基丙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇

在 3-氯-5-[甲基(1-甲基丙基)胺基]吡啶-2-甲醛(342mg)、(2R)-1-(苯甲基胺基)-3-甲氧基丙-2-醇(351mg)和醋酸(258 μ L)於乙腈(5mL)之溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(477mg),並在室溫攪拌反應物 3 小時。於反應混合物中逐滴加入飽和碳酸氫鈉水溶液,並將混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥,將溶劑在減壓下蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(389mg, 64%)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.48-1.69 (m, 3H), 2.54-2.72 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.29-3.40 (m, 5H), 3.61-3.79 (m, 2H), 3.83-3.97 (m, 3H), 4.35-4.52 (m, 1H), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.85 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 407 ($M+H$)⁺.

參考例 65

(6R)-8-苯甲基-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-(1-甲基丙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(1-甲基丙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇(385mg)於DMF(10mL)之溶液中加入第三丁醇鉀(126mg)，並將混合物在室溫攪拌 1.5 小時。在反應混合物中加入水，並將混合物以醋酸乙酯萃取。萃取物以水和飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:20→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(300mg, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.78-0.91 (m, 3H), 1.08-1.19 (m, 3H), 1.47-1.59 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.61-3.87 (m, 4H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 4.44-4.59 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.62 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 66

(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(丙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇

在 3-氯-5-[甲基(丙基)胺基]吡啶-2-甲醛(427mg)、(2R)-1-(苯甲基胺基)-3-甲氧基丙-2-醇(469mg)和醋酸(343 μL)於乙腈(10mL)之溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(636mg)，並將混合物在室溫攪拌 1.5 小時。於反應混合物中逐滴加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並將混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，接著將溶劑在減壓下蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(579mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.53-1.71 (m, 3H), 2.54-2.72 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.28-3.38 (m, 5H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.60-3.79 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 3H), 7.17-7.35 (m, 5H), 7.83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 393 ($M+H$) $^+$.

參考例 67

(6R)-8-苯甲基-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-丙基-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺在(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[甲基(丙基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇(574mg)於 DMF (15mL)之溶液中加入第三丁醇鉀(197mg),並將混合物在室溫攪拌 1.5 小時。在反應混合物中加入水,並以醋酸乙酯萃取混合物。萃取物以水和飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥,接著將溶劑在減壓下蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 33%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(468mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.61-3.87 (m, 4H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.60 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 357 ($M+H$) $^+$.

參考例 68

2-氯-6-[2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]吡啶

將 2,6-二氯吡啶(1.18g)、2(甲氧基甲基)吡咯啶(1.0g)和碳酸鉀(1.64g)於 DMA(15mL)之溶液在 80°C 攪拌 16 小時。在反應混合物中加入水,並將反應物以醋酸乙酯

萃取。萃取物以水和飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，接著在溶劑在減壓下蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→15%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(1.45g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.93-2.19 (m, 4H), 3.33-3.45 (m, 5H), 3.48-3.61 (m, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 69

3-氯-5-[2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]吡啶-2-甲醛

將氯化磷鹽(1.2mL)在 0°C 逐滴加入至 DMF(10mL)中，並攪拌混合物 20 分鐘。於反應混合物中加入 2-氯-6-[2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]吡啶(1.45g)於 DMF(3mL)之溶液，並將混合物在 50°C 攪拌 16 小時。在反應混合物中加入水，並攪拌混合物 2 小時，接著以醋酸乙酯萃取。萃取物以水和飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，並在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:5→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(1.04g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.33 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.38-3.82 (m, 4H), 4.23-4.60 (m, 1H), 8.02 (brs, 1H), 10.15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

參考例 70

(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[2-(甲氧基甲基)-吡咯啉-1-基]吡啶-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇

在 3-氯-5-[2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]吡啶-2-甲醛(511mg)、(2R)-1-(苯甲基胺基)-3-甲氧基丙-2-醇

(469mg)和醋酸(343 μ L)於乙腈(10mL)之溶液中加入三乙
 醯氧基硼氫化鈉(636mg)，並在室溫攪拌混合物 14.5 小
 時。在反應混合物中逐滴加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以
 醋酸乙酯萃取混合物。有機層以飽和食鹽水清洗並以硫酸
 鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠管柱層
 析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化
 合物(583mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.91-2.17 (m, 4H), 2.54-2.72 (m, 2H), 3.27-3.43
 (m, 10H), 3.46-3.79 (m, 4H), 3.82-3.96 (m, 3H), 4.13-4.34 (m,
 2H), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.80 (s, 1H)。

ESI-MS: m/z 435($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

參考例 71

(6R)-8-苯甲基-6-(甲氧基甲基)-3-[2-(甲氧基甲基)吡咯
 啉-1-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環
 庚烷

在(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[2-(甲氧基甲基)吡咯
 啉-1-基]吡啶-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇(578mg)
 於 DMF(10mL)之溶液中加入第三丁醇鉀(179mg)，並將混合
 物在室溫攪拌 2 小時。在反應混合物中加入水，並以醋酸
 乙酯萃取混合物。萃取物以水和飽和食鹽水清洗並以硫酸
 鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠管柱層
 析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化
 合物(467mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.93-2.14 (m, 4H), 2.88-3.10 (m, 2H), 3.28-3.43 (m, 8H), 3.47-4.01 (m, 8H), 4.16-4.35 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 5H), 7.58 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 399(M+H) $^+$.

參考例 72

(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[環丁基(甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇

在 3-氯-5-[環丁基(甲基)胺基]吡啶-2-甲醛 (451mg)、(2R)-1-(苯甲基胺基)-3-甲氧基丙-2-醇(469mg) 和醋酸(343 μL)於乙腈(10mL)之溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(636mg)，並在室溫攪拌混合物 1 小時。在反應混合物中逐滴加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以醋酸乙酯萃取混合物。有機層以飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10 $\rightarrow$ 50% 醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(674mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.65-1.81 (m, 2H), 2.09-2.33 (m, 4H), 2.53-2.72 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.27-3.39 (m, 5H), 3.59-3.79 (m, 2H), 3.81-3.96 (m, 3H), 4.30 (brs, 1H), 4.54-4.69 (m, 1H), 7.16-7.34 (m, 5H), 7.83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 405(M+H) $^+$.

參考例 73

(6R)-8-苯甲基-N-環丁基-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺

在(2R)-1-[苯甲基({3-氯-5-[環丁基(甲基)胺基]吡啶-2-基}甲基)胺基]-3-甲氧基丙-2-醇(670mg)於 DMF

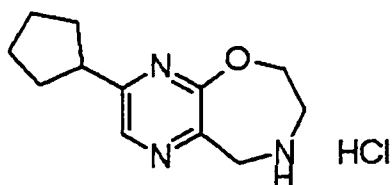
(10mL)之溶液中加入第三丁醇鉀(223mg),並將混合物在室溫攪拌 2 小時。在反應混合物中加入水,並以醋酸乙酯萃取混合物。萃取物以水和飽和食鹽水清洗並以硫酸鎂乾燥,接著在減壓下將溶劑蒸發。殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→50%醋酸乙酯/己烷)純化而得到標題化合物(530mg, 87%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.61-1.79 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 4H), 2.88-3.10 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 3.50 (dd, $J=10.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.60-3.88 (m, 4H), 3.91-4.02 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.65-4.80 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H), 7.60 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 369($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

實施例 1

3-環戊基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



將 8-苯甲基-3-(環戊-1-烯-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(290mg)、10%Pd/C (150mg)和甲醇(3mL)之混合物在清氣環境及 50°C 下攪拌 4 小時。將不溶物濾除並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度:10→100%醋酸乙酯/己烷)純化。在所得之油於甲醇(2mL)之溶液中加入 1N 鹽酸(0.75mL),並在減壓下將混合物濃縮。所得之粗製結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到無色結晶之標題化合物。

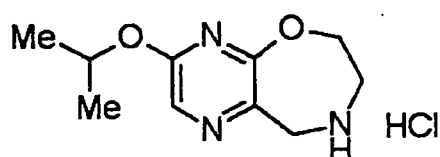
物(165mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.44-1.86 (m, 6H), 1.87-2.13 (m, 2H), 3.07-3.28 (m, 1H), 3.46-3.64 (m, 2H), 4.36-4.63 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 9.87 (brs, 2H)

ESI-MS(free base): m/z 220($M+H$) $^+$.

實施例 2

3-(1-甲基乙氧基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



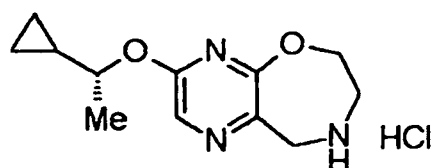
將 8-苯甲基-3-(1-甲基乙氧基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(137mg)、20%Pd(OH) $_2$ /C(100mg)和甲醇(2mL)之混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 1 小時。將不溶物濾除，並將濾液在減壓下濃縮。在所得之油於甲醇(1mL)之溶液中加入 1N 鹽酸(0.42mL)並將混合物在減壓下濃縮。所得之粗製結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到無色結晶之標題化合物(83.7mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.31 (d, $J=6.03$ Hz, 6H), 3.55 (dt, $J=4.57$, 2.52 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.49 (dt, $J=4.52$, 2.45 Hz, 2H), 5.13 (quintet, $J=6.17$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 9.64 (brs, 2H)

ESI-MS(free base): m/z 210($M+H$) $^+$.

實施例 3

3-[(1R)-1-環丙基乙氧基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



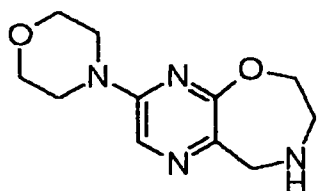
在 8-苯甲基-3-[(1R)-1-環丙基乙氧基]-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷(32.9mg)於甲苯(3mL)之溶液中加入 1-氯甲酸氯乙酯(0.11mL)，並將混合物在 90℃ 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。在所得之殘餘物中加入甲醇(3mL)，並將混合物在 60℃ 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。將濃縮物以醋酸乙酯稀釋，並以飽和碳酸氫鈉水溶液、水和飽和食鹽水清洗。有機層以無水硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度 10→100%醋酸乙酯/己烷)純化。在所得之油於甲醇(1mL)之溶液中加入 1N 鹽酸(0.45mL)，並將混合物在減壓下濃縮。所得之粗製結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到無色結晶之標題化合物(8.6mg, 3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.35 (d, 2H), 0.42-0.60 (m, 2H), 1.01-1.25 (m, 1H), 1.33 (d, $J=6.03$ Hz, 3H), 3.45-3.64 (m, 2H), 4.29-4.67 (m, 5H), 8.01 (s, 1H), 9.55 (brs, 2H)

ESI-MS(free base): m/z 236($M+H$) $^+$.

實施例 4

3-(嗎啉 4-基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷

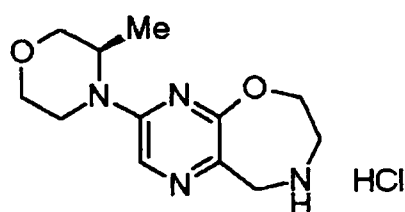


將 8-苯甲基-3-(嗎啉 4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡嘰並 [2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(259mg)、20%Pd(OH)₂/C (300mg)和甲醇(2mL)之混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2 小時。將不溶物濾除，並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度：0→10% 甲醇/醋酸乙酯)和再結晶(醋酸乙酯-己烷)純化而得到無色結晶之標題化合物(54.1mg, 29%)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ3.11-3.35 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 4H), 3.73-3.88 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 4.17-4.34 (m, 2H), 7.71 (s, 1H)

實施例 5

3-[(3R)-3-甲基嗎啉 4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡嘰並 [2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



將 8-苯甲基-3-[(3R)-3-甲基嗎啉 4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡嘰並 [2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(124mg)、20% Pd(OH)₂/C(60mg)和甲醇(3mL)之混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2 小時。將不溶物濾除，並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度：10→100% 醋酸乙酯/己烷)純化。在所得之油於甲醇(1mL)中之溶液加入 1N

鹽酸(0.28mL)，並將混合物在減壓下濃縮。所得之粗製結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到無色結晶之標題化合物(62.6mg, 60%)。

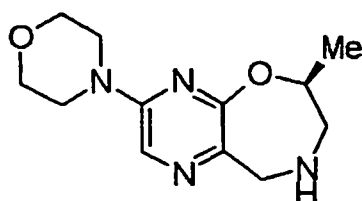
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.15 (d, 3H), 3.12 (td, $J=12.72$, 3.96 Hz, 1H), 3.39-3.55 (m, 3H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.82-3.99 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 3H), 4.38 (dt, $J=4.43$, 2.50 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 9.59 (brs, 2H)

將 8-苯甲基-3-[(3R)-3-甲基嗎啉 4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(733mg)、20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (300mg)和甲醇(5mL)之混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2 小時。將不溶物濾除，並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度：5→100%醋酸乙酯/己烷)純化。在所得之油於甲醇(3mL)中之溶液加入 1N 鹽酸(1.8mL)，並將混合物在減壓下濃縮。所得之粗製結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到結晶之標題化合物(418mg, 68%)。

粉末 X 射線晶體繞射： $2\theta(^{\circ})=5.14, 9.76, 10.36, 12.24, 15.62, 16.14, 16.96, 18.98, 20.66, 20.90, 22.68, 23.74, 24.86$

實施例 6

(6S)-6-甲基-3-(嗎啉 4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷



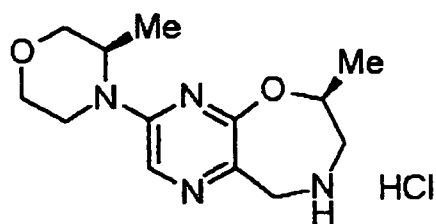
將(6S)-8-苯甲基-6-甲基-3-(嗎啉 4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(70mg)、20% Pd(OH)₂/C(70mg)和甲醇(2mL)之混合物，在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2 小時。將不溶物濾除，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度：20→100% 醋酸乙酯/己烷)和再結晶(醋酸乙酯-己烷)純化而得到無色結晶之標題化合物(11.1mg, 21%)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ1.40 (d, 3H), 3.00 (dd, J=14.20, 9.66 Hz, 1H), 3.13-3.27 (m, 1H), 3.41-3.57 (m, 4H), 3.71-3.85 (m, 4H), 3.90-4.04 (m, 1H), 4.06-4.19 (m, 1H), 4.19-4.33 (m, 1H), 7.69 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 251(M+H)⁺.

實施例 7

(6S)-6-甲基-3-[(3R)-3-甲基嗎啉 4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



將(6S)-8-苯甲基-6-甲基-3-[(3R)-3-甲基嗎啉 4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(233 mg)、20% Pd(OH)₂/C(200mg)和甲醇(4mL)之混合物，在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2 小時。將不溶物濾除，並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度：10→100% 醋酸乙酯/己烷)純化。在所得之油於甲醇(2 mL)中之溶液加入 1N 鹽酸(0.42mL)，並將混合物在減壓

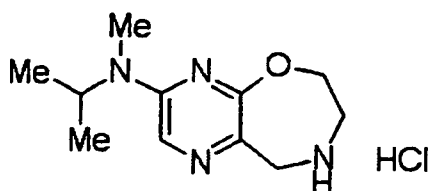
下濃縮。所得之粗製結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到無色結晶之標題化合物(94.7mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.14 (d, $J=6.78$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J=6.40$ Hz, 3H), 3.13 (td, $J=12.62, 3.77$ Hz, 1H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.77-4.02 (m, 3H), 4.18 (d, $J=15.07$ Hz, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.43 (d, $J=14.69$ Hz, 1H), 4.49-4.65 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.79 (brs, 2H)

ESI-MS(free base): m/z 265 ($M+H$) $^+$.

實施例 8

N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



將 8-苯甲基-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(79mg)、20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (80mg)和甲醇(2mL)之混合物，在氫氣環境及 50°C 下攪拌 1 小時。將不溶物濾除，並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度：10→100%醋酸乙酯/己烷)純化。在所得之油於甲醇(2mL)中之溶液加入 1N 鹽酸(0.19mL)，並將混合物在減壓下濃縮。所得之粗製結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到無色結晶之標題化合物(37.3mg, 57%)。

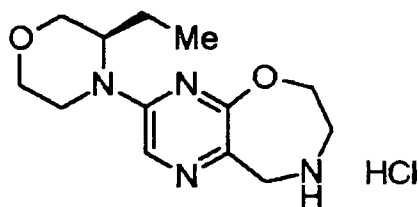
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.12 (d, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.49 (dt, $J=4.52$, 2.26 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.36 (dt, $J=4.52$, 2.26 Hz, 2H), 4.66 (quintet, $J=6.69$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.53 (brs, 2H)
ESI-MS(free base): m/z 223(M+H) $^+$.

將標題化合物(300mg)溶解於甲醇(約 6mL)中，並過濾混合物。在 5°C 及氮氣流下攪拌濾液時將溶劑蒸發，並以過濾收集沈澱之結晶而得到結晶之標題化合物(280mg)。

粉末 X 射線晶體繞射: $2\theta(^{\circ})=8.10, 10.26, 12.90, 16.28, 16.70, 19.98, 23.02, 24.14, 24.60, 26.04$

實施例 9

3-[(3R)-3-乙基嗎啉 4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並
[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



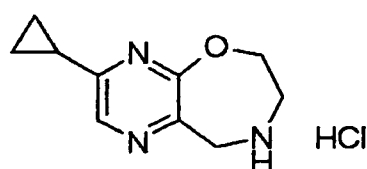
將 8-苯甲基-3-[(3R)-3-乙基嗎啉 4-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(130mg)、20% Pd(OH) $_2$ /C (80mg)和甲醇(2mL)之混合物，在氮氣環境及 50°C 下攪拌 1 小時。將不溶物濾除，並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度：10→100%醋酸乙酯/己烷)純化。在所得之油於甲醇(1mL)中之溶液加入 1N 鹽酸(0.27mL)，並將混合物在減壓下濃縮。所得之粗製結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到無色結晶之標題化合物(66.7mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0.84 (t, $J=4.90$ Hz, 3H), 1.46-1.86 (m, 2H), 3.12 (td, $J=12.72$, 3.96 Hz, 1H), 3.37-3.56 (m, 4H), 3.75-4.02 (m, 3H), 4.05-4.18 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.38 (d, $J=4.14$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 9.53 (brs, 2H)

ESI-MS (free base): m/z 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

實施例 10

3-環丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



在 8-苯甲基-3-環丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷 (79.9mg) 於甲苯 (3mL) 之溶液中加入 1-氯甲酸氯乙酯 (0.033mL), 並將混合物在 100°C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。在所得之殘餘物中加入甲醇 (3mL), 並將混合物在 60°C 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。將濃縮物以醋酸乙酯稀釋, 並以飽和碳酸氫鈉水溶液、水和飽和食鹽水清洗。有機層以無水硫酸鎂乾燥, 並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析 (溶劑梯度: 10 $\rightarrow$ 100% 醋酸乙酯/己烷) 純化。在所得之油於甲醇 (1mL) 之溶液中加入 0.1N 鹽酸 (0.6mL), 並將混合物在減壓下濃縮。所得之粗製結晶以再結晶 (乙醇-二異丙醚) 純化而得到無色結晶之標題化合物 (10.2mg, 16%)。

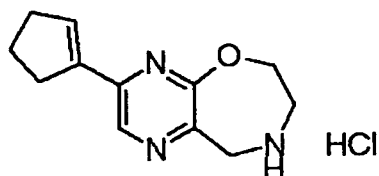
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.81-0.94 (m, 2H), 0.98-1.16 (m, 2H), 1.95-2.26 (m, 1H), 3.53 (dt, $J=4.43, 2.50$ Hz, 2H), 4.29-4.61 (m, 4H), 8.39 (s, 1H), 9.72 (brs, 2H)

ESI-MS (free base): m/z 192 ($M+H$) $^+$.

實施例 11

3-(環戊-1-烯-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]

氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



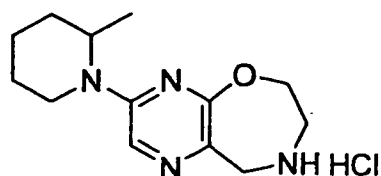
在 8-苯甲基-3-(環戊-1-烯-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(99mg)於甲苯(1mL)之溶液中加入 1-氯甲酸氯乙酯(0.038mL)，並將混合物在 90°C 攪拌 4 小時。復加入 1-氯甲酸氯乙酯(0.038mL)，並將混合物在 90°C 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。在所得之殘餘物中加入甲醇(1mL)，並將混合物在 60°C 攪拌 0.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。將濃縮物以醋酸乙酯稀釋，並以飽和碳酸氫鈉水溶液、水和飽和食鹽水清洗。有機層以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。所得之殘餘物以鹼性矽膠管柱層析(溶劑梯度：10 → 100% 醋酸乙酯/己烷)純化。在所得之油於甲醇(1mL)中之溶液加入 1N 鹽酸(0.18mL)，並將混合物在減壓下濃縮。所得之粗製結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到無色結晶之標題化合物(41.1mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.98 (quintet, 2H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.63-2.79 (m, 2H), 3.56 (dt, $J=4.71$, 2.54 Hz, 2H), 4.36-4.61 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.70 (brs, 2H)

ESI-MS(free base): m/z 218($M+H$) $^+$.

實施例 12

3-(2-甲基哌啶-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡嘰並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



在 8-苯甲基-3-(2-甲基哌啶-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡嘰並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(0.65g)於甲醇(20mL)之溶液中加入 20%Pd(OH) $_2$ /C(0.13g), 並將混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2.5 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(20mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(628 μ L)並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物過濾, 並將所得之結晶以再結晶(甲醇-醋酸乙酯)純化而得到淺黃色粉末之標題化合物(0.40g, 73%)。

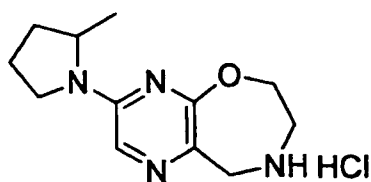
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 1.50-1.80 (m, 5H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 4.12 (dd, $J=13.2$, 2.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.37 (dt, $J=4.5$, 2.3 Hz, 2H), 4.60 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.66 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 249($M+H$) $^+$.

實施例 13

3-(2-甲基吡咯啶-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡嘰並[2, 3-f]

[1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



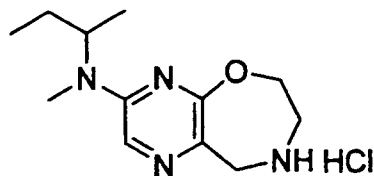
在 8-苯甲基-3-(2-甲基吡咯啉-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(0.51g)於甲醇(15mL)之溶液中加入 20%Pd(OH)₂/C(0.08g)，並將混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物過濾，並將濾液濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(15mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(430μL)，並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物過濾，並將所得之結晶以再結晶(甲醇-醋酸乙酯)純化而得到無色粉末之標題化合物(0.30g, 71%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ1.10-1.20 (m, 3H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.88-2.12 (m, 3H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 3H), 4.12 (quin, J=5.77 Hz, 1H), 4.25-4.31 (m, 2H), 4.31-4.45 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 9.68 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 235 (M+H)⁺.

實施例 14

N-甲基-N-(1-甲基丙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



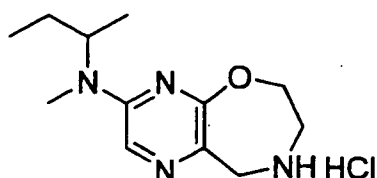
在 8-苯甲基-N-甲基-N-(1-甲基丙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(0.64g)於甲醇

(20mL)之溶液中加入 20% Pd(OH)₂/C(0.13g)，並將混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾，並將濾液濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(20mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(540 μL)，並將混合物攪拌 30 分鐘。將反應混合物過濾，並將所得之結晶以再結晶(甲醇-醋酸乙酯)純化而得到暗黃色粉末之標題化合物(0.44g, 82%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.76 (t, J=7.38 Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.53 (tq, J=13.68, 6.78 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.49 (br.s, 2H), 4.30 (brs, 2H), 4.33-4.41 (m, 2H), 4.41-4.54 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.58 (br.s, 2H).
ESI-MS(free base): m/z 237(M+H)⁺.

實施例 15

N-甲基-N-[(1R 或 S)-1-甲基丙基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



(步驟 1)

在 N-甲基-N-(1-甲基丙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽(0.38g)於四氫呋喃-醋酸乙酯(1:1, 20mL)之溶液中加入 1M 氫氧化鈉水溶液(8.3mL)，並將混合物在室溫攪拌 1 小時。所得之反應混合物以醋酸乙酯萃取。水層以醋酸乙酯萃取。以購自 Daicel Chemical Industries Limited 之 CHIRALPAKAD

JG0001 將所得之粗製產物光學溶解，50mmID×500mmL(溶劑:80%乙醇/己烷)而得到各自為無色油質之化合物 A (147mg, >99.9% ee) 具有滯留時間 12.1 分鐘，和化合物 B (146mg, 99.8% ee) 具有滯留時間 15 分鐘。
(步驟 2)

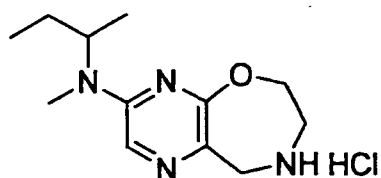
在上述步驟 1 所得之化合物 A(147mg, >99.9% ee)於醋酸乙酯(6mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(170 μ L)，並將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物過濾，並將所得之結晶以再結晶(甲醇-醋酸乙酯)純化而得到無色粉末之標題化合物(0.11g, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.76 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=6.40$ Hz, 3H), 1.53 (dq, $J=13.70, 6.99$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.47 (dt, $J=4.62, 2.40$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.37 (dt, $J=4.33, 2.35$ Hz, 2H), 4.41-4.54 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 9.73 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 237($M+H$) $^+$.

實施例 16

N-甲基-N-[(1R 或 S)-1-甲基丙基]-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



在實施例 15 之步驟 1 所得之化合物 B(146mg, 99.8 % ee)於乙酸乙酯(6mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(170 μ L)，並將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物過濾，並將所得之結晶以再結晶(甲醇-醋酸乙酯)純化而得到無

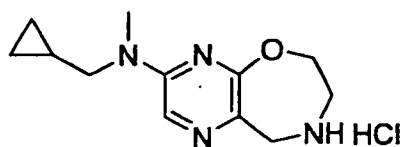
色粉末之標題化合物(0.10g, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.75 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=6.78$ Hz, 3H), 1.45-1.62 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.48 (dt, $J=4.33$, 2.35 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.36 (dt, $J=4.52$, 2.26 Hz, 2H), 4.41-4.54 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.54 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 237($M+H$) $^+$.

實施例 17

N-(環丙基甲基)-N-甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f]
[1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



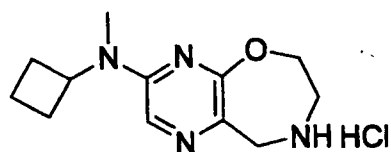
在 8-苯甲基-N-(環丙基甲基)-N-甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(0.36g)於甲醇(10mL)之溶液中加入 20%Pd(OH) $_2$ /C(70mg), 並將混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2.5 小時。將反應混合物過濾, 並將濾液濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(10mL)之溶液中 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(300 μ L), 並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物過濾, 並將所得之結晶以再結晶(甲醇-醋酸乙酯)純化而得到無色粉末之標題化合物(197mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.23-0.32 (m, 2H), 0.40-0.50 (m, 2H), 0.94-1.08 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.41 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 3.48 (dt, $J=4.73$, 2.18 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.37 (dt, 4.54, 2.27 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 9.70 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 235($M+H$) $^+$.

實施例 18

N-環丁基-N-甲基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜
氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



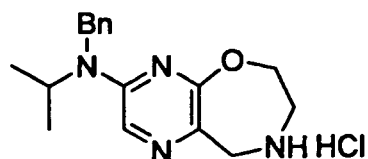
在 8-苯甲基-N-環丁基-N-甲基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並
[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(0.48g)於甲醇(10mL)
之溶液中加入 20%Pd(OH)₂/C(90mg)，並將混合物在氫氣
環境及 50°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物過濾，並將濾液
濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(10mL)之溶液中加入
4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(400 μL)，並將混合物攪拌 30 分
鐘。將反應混合物過濾，並將所得之結晶以再結晶(甲醇-
醋酸乙酯)純化而得到無色粉末之標題化合物(257mg，65
%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ1.56-1.75 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 4H), 2.96-
3.03 (m, 3H), 3.47 (dt, J=4.54, 2.27 Hz, 2H), 4.25-4.32 (m,
2H), 4.38 (dt, J=4.54, 2.27 Hz, 2H), 4.71 (t, J=8.52 Hz, 1H),
7.83 (s, 1H), 9.87 (brs, 2H).

ESI-MS (free base): m/z 235(M+H)⁺.

實施例 19

N-苯甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-
f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



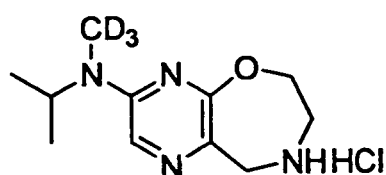
在 N, 8-二苯甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡
啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(2.55g)於甲醇
(20mL)之溶液中加入 20%Pd(OH)₂/C(260mg)，並將混合物
在氫氣環境及 50℃下攪拌 2 小時。復加入 20%Pd(OH)₂/C
(500mg)，並將混合物在氫氣環境及 50℃下攪拌 4 小時。
將反應混合物過濾，並將濾液濃縮而得到無色油(1.95g)。
將 53mg 之該油溶解於醋酸乙酯(1mL)，並加入 4N 鹽酸-醋
酸乙酯溶液(49 μL)，並將混合物攪拌 30 分鐘。將反應混
合物過濾，並將所得之結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化
而得到淺黃色粉末之標題化合物(47mg, 79%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ1.15 (d, J=6.40 Hz, 6H), 3.47 (brs, 2H), 4.28
(brs, 2H), 4.35-4.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.82 (quin, J=6.59
Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 9.67 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 299(M+H)⁺

實施例 20

N-(D₃)甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-
-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



在第三丁基 3-[(D₃)甲基-(1-甲基乙基)胺基]-6, 7-
二氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸

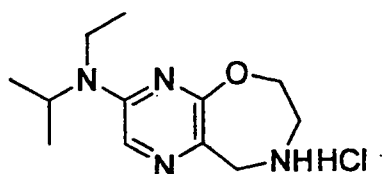
(66mg)於醋酸乙酯(0.5mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(0.5mL)，並將混合物攪拌 1.5 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。在所得之粗製產物於甲醇(1mL)之溶液中加入 1.0N 鹽酸(156 μ L)，並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物濃縮，並將所得之結晶以再結晶(甲醇-醋酸乙酯)純化而得到淺黃色粉末之標題化合物(6mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.12 (d, $J=6.78$ Hz, 6H), 3.48 (dt, $J=4.80$, 2.31 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.35 (dt, $J=4.52$, 2.26 Hz, 2H), 4.66 (quin, $J=6.69$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.48 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 226($M+H$) $^+$.

實施例 21

N-乙基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f]
[1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



在第三丁基 3-[乙基(1-甲基乙基)胺基]-6, 7-二氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸(10mg)於醋酸乙酯(0.1mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(0.5mL)，並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹽基化，並以醋酸乙酯萃取。再度以醋酸乙酯萃取水層。結合之有機層以水和飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥後濃縮。在所得之粗製產物於甲醇(0.5mL)之溶液

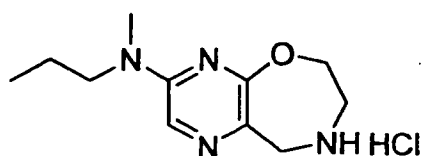
中加入 1.0N 鹽酸(33 μ L)，並攪拌混合物 5 分鐘。將反應混合物濃縮，並將所得之結晶以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到暗黃色粉末之標題化合物(10mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.06-1.22 (m, 9H), 3.40 (q, J =7.03 Hz, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.33-4.40 (m, 2H), 4.61 (dt, J =13.28, 6.73 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.47 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 237($M+H$) $^+$.

實施例 22

N-甲基-N-丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



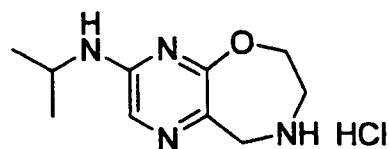
在 8-苯甲基-N-甲基-N-丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(50mg)於甲醇(4mL)之溶液中加入 20% Pd(OH) $_2$ /C(10mg)，並將混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾，並將濾液濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(2mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(44 μ L)，並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物過濾，並將所得之結晶以再結晶(甲醇-醋酸乙酯)純化而得到無色粉末之標題化合物(27mg, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.86 (t, J =7.16 Hz, 3H), 1.54 (dq, J =14.18, 6.83 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.47 (d, J =6.03 Hz, 4H), 4.22-4.44 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 9.68 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 223($M+H$) $^+$.

實施例 23

N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜
氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽

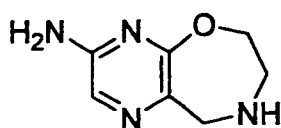


將第三丁基 3-[(1-甲基乙基)胺基]-6, 7-二氫吡啶
並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧酸酯(72mg)和
TFA(2mL)在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑蒸發，在
殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並將混合物以醋酸乙
酯-THF 混合溶液(1:1)萃取。萃取物以水和飽和食鹽水清
洗並以硫酸鎂乾燥，接著在減壓下將溶劑蒸發。將殘餘物
溶解於於甲醇，並將混合物以離子交換樹脂(Argonaut
Inc., SPE 管柱 MP-TsOH)(洗出液:2M 銨/甲醇)純化。在所
得之殘餘物中加入 1N 鹽酸(0.184mL)並將混合物由乙醇-
二乙醚-二異丙醚以再結晶而得到標題化合物(27mg, 48
%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.14 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 3.45 (brs, 2H), 3.79-
3.98 (m, 1H), 4.25 (brs, 2H), 4.31-4.38 (m, 2H), 7.28 (d,
 $J=6.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 9.50 (brs, 2H).

實施例 24

6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷
-3-胺

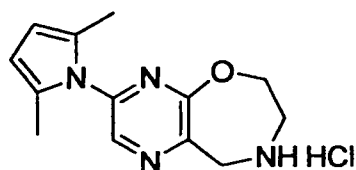


將 8-苯甲基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(87mg)、20%Pd(OH)₂/C(150mg)和甲醇(2mL)之混合物，在氫氣環境及 50°C 下攪拌 1 小時。將不溶物濾除，並將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以再結晶(乙醇-己烷)純化而得到無色結晶之標題化合物(19.7mg, 35%)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ3.08-3.43 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.22 (d, J=9.42 Hz, 2H), 4.44 (brs, 2H), 7.61 (s, 1H).

實施例 25

3-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



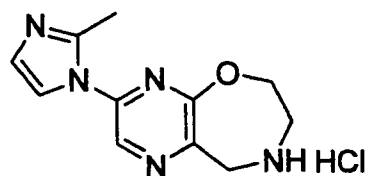
在 8-苯甲基-3-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(60mg)於甲醇(4mL)之溶液中加入 20%Pd(OH)₂/C(10mg)，並將混合物在氫氣環境及 50°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾，並將濾液濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(4mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(50 μL)，並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物過濾而得到棕色粉末之標題化合物(28mg, 56%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ2.11 (s, 6H), 3.30-3.90 (m, 2H), 4.53-4.73 (m, 4H), 5.88 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 10.10 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 245(M+H)⁺.

實施例 26

3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f]
[1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽

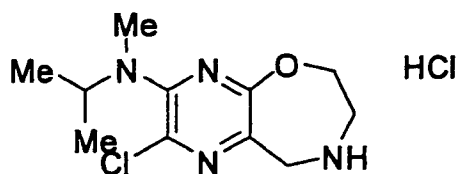


在 8-苯甲基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-6, 7, 8, 9-四
氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷(18mg)於甲醇
(2.5mL)之溶液中加入 20%Pd(OH)₂/C(10mg)，並將混合物
在氫氣環境及 50℃下攪拌 5 小時。將反應混合物過濾，並
將濾液濃縮。在所得之粗製產物於甲醇(0.3mL)之溶液中加入
0.1N 鹽酸(410μL)，並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合
物濃縮，並將所得之結晶以再結晶(甲醇-醋酸乙酯)純化而
得到淺黃色粉末之標題化合物(6mg，61%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ2.59 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 2H), 4.59 (s, 2H),
4.62-4.70 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.81 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.77
(s, 1H), 10.27 (brs, 2H).

實施例 27

2-氯-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並
[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



在 8-苯甲基-2-氯-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-
6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺
(200mg)於甲苯(3mL)之溶液中加入 1-氯甲酸氯乙酯

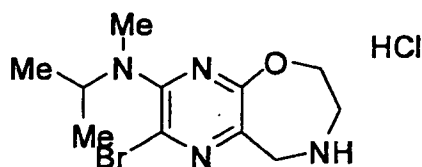
(0.075mL)，並在 80°C 攪拌混合物 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。在所得之殘餘物中加入甲醇(3mL)並在 80°C 攪拌混合物 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。所得之殘餘物經再結晶(甲醇-二異丙醚)而得到淺黃色結晶之標題化合物(102mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.16 (d, $J=6.44$ Hz, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.48-3.61 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 3H), 4.43 (dt, $J=4.54, 2.27$ Hz, 2H), 9.63 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 257 ($M+H$) $^+$.

實施例 28

2-溴-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



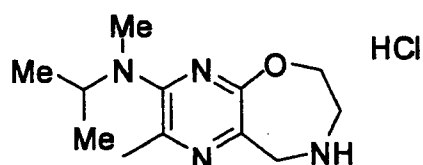
在 8-苯甲基-2-溴-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(122mg)於甲苯(2mL)之溶液中加入 1-氯甲酸氯乙酯(0.040mL)，並將混合物在 80°C 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。在所得之殘餘物中加入甲醇(2mL)，並在 80°C 攪拌混合物 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。所得之殘餘物以再結晶(甲醇-二異丙醚)純化而得到淺黃色結晶之標題化合物(59mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.16 (d, $J=6.82$ Hz, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.53 (brs, 2H), 4.22-4.38 (m, 3H), 4.42-4.50 (m, 2H), 9.61 (brs, 2H).

ESI-MS (free base): m/z 301 ($M+H$) $^+$.

實施例 29

N, 2-二甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並
[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



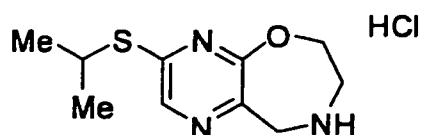
將第三丁基 2-甲基-3-[甲基(1-甲基乙基)胺基]-
6, 7-二氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-8(9H)-羧
酸(109mg)和 2N 鹽酸-醋酸乙酯(4mL)之混合物在室溫攪拌
4 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉鹽基化，並以醋酸乙
酯萃取。有機層以飽和食鹽水清洗，並以硫酸鈉乾燥，接
著在減壓下濃縮。在所得之殘餘物中加入甲醇(5mL)和 1N
鹽酸(0.325mL)，並將混合物在減壓下濃縮。所得之殘餘物
以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到無色粉末之標題化
合物(67mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.13 (d, $J=6.44$ Hz, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.49 (brs, 2H), 3.99 (dt, $J=13.16, 6.48$ Hz, 1H), 4.23-4.41 (m, 4H), 9.66 (brs, 2H).

ESI-MS (free base): m/z 237 ($M+H$) $^+$.

實施例 30

3-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f]
[1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽酸鹽



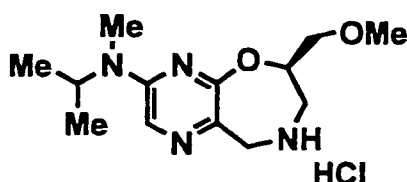
在 8-苯甲基-3-[(1-甲基乙基)磺基]-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷(111mg)於甲苯(3mL)之溶液中加入 1-氯甲酸氯乙酯(0.042mL),並在 80°C 攪拌混合物 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。所得之殘餘物以矽膠管柱層析(溶劑梯度:3→40%醋酸乙酯/己烷)純化。在所得之油中加入甲醇(3mL)並在 80°C 攪拌混合物 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。所得之殘餘物以再結晶(乙醇-二異丙醚)純化而得到淺黃色結晶之標題化合物(19.2mg, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 3.50-3.62 (m, 2H), 3.89 (quin, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.49-4.57 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.65 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 226($M+H$) $^+$.

實施例 31

(6R)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



在(6R)-8-苯甲基-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(261mg)於甲醇(7mL)之溶液中加入 20%

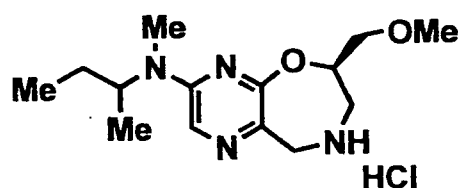
$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (40mg)，並在氫氣環境及 50°C 下攪拌混合物 7 小時。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(10mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(200 μL)，並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物過濾，並以醋酸乙酯清洗所得之結晶，而得到標題化合物(136mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.12 (dd, $J=10.0, 6.6$ Hz, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.24-3.43 (m, 4H), 3.45-3.70 (m, 3H), 4.17 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 4.38-4.75 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 9.66 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 267($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

實施例 32

(6R)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-(1-甲基丙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



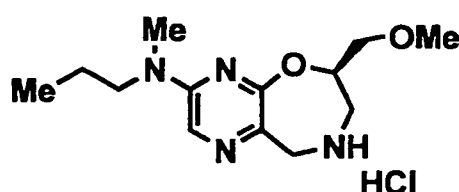
在(6R)-8-苯甲基-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-(1-甲基丙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[2,3-f][1,4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(297mg)於甲醇(10mL)之溶液中加入 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (40mg)，並在氫氣環境及 50°C 下攪拌混合物 4 小時。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(10mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(220 μL)，並攪拌混合物 1 小時。將反應混合物過濾，並以醋酸乙酯清洗所得之結晶而得到標題化合物(141mg, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.69-0.81 (m, 3H), 1.04-1.14 (m, 3H), 1.45-1.63 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 4H), 3.46-3.69 (m, 3H), 4.17 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 4.38-4.63 (m, 3H), 7.80-7.95 (m, 1H), 9.64 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 282($M+H$) $^+$.

實施例 33

(6R)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



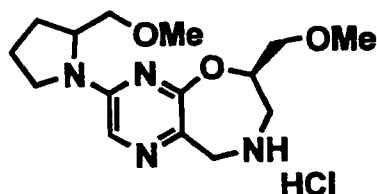
在(6R)-8-苯甲基-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(465mg)於甲醇(10mL)之溶液中加入 20%Pd(OH) $_2$ /C(50mg), 並在氫氣環境及 50°C 下攪拌混合物 3 小時。將反應混合物過濾, 並將濾液在減壓下濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(10mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(359 μ L), 並攪拌混合物 1 小時。將反應混合物過濾, 並以醋酸乙酯清洗所得之結晶而得到標題化合物(223mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.47-1.63 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.23-3.69 (m, 9H), 4.16 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.78 (brs, 2H).

實施例 34

(6R)-6-(甲氧基甲基)-3-[2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-

基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷鹽
酸鹽



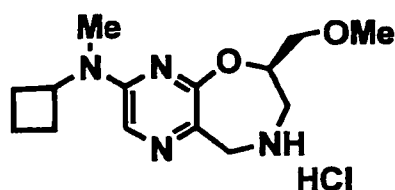
在(6R)-8-苯甲基-6-(甲氧基甲基)-3-[2-(甲氧基甲
基)吡咯啉-1-基]-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜
氧雜環庚烷(329mg)於甲醇(10mL)之溶液中加入 20%
Pd(OH)₂/C(40mg)，並在氫氣環境及 50°C 下攪拌混合物 3
小時。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮。在所
得之粗製產物於醋酸乙酯(10mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋
酸乙酯溶液(227 μ L)，並攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合
物過濾，並以醋酸乙酯清洗所得之結晶而得到標題化合物
(155mg, 54%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.85-2.08 (m, 4H), 3.21-3.45 (m, 10H), 3.45-
3.69 (m, 4H), 4.12-4.25 (m, 2H), 4.43 (d, J=15.1 Hz, 1H),
4.51-4.61 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 9.81 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 309 (M+H)⁺.

實施例 35

(6R)-N-環丁基-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-6, 7, 8, 9-四氫吡
啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺鹽酸鹽



在(6R)-8-苯甲基-N-環丁基-6-(甲氧基甲基)-N-甲

基-6, 7, 8, 9-四氫吡嘐並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烷-3-胺(390mg)於甲醇(10mL)之溶液中加入 20%Pd(OH)₂/C (50mg), 並在氫氣環境及 50°C 下攪拌混合物 6 小時。將反應混合物過濾, 並將濾液在減壓下濃縮。在所得之粗製產物於醋酸乙酯(10mL)之溶液中加入 4N 鹽酸-醋酸乙酯溶液(291μL), 並攪拌混合物 5.5 小時。將反應混合物過濾, 並以醋酸乙酯清洗所得之結晶而得到標題化合物(206mg, 62%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ1.58-1.73 (m, 2H), 2.07-2.27 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 3.28-3.42 (m, 8H), 3.46-3.68 (m, 3H), 4.17 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H), 4.65-4.80 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.82 (brs, 2H).

ESI-MS(free base): m/z 279(M+H)⁺.

配方例 1

(1)實施例 1 之化合物	10mg
(2)乳糖	60mg
(3)玉米澱粉	35mg
(4)羥丙基甲基纖維素	3mg
(5)硬脂酸鎂	2mg

將 10mg 實施例 1 所得之化合物、60mg 乳糖和 35mg 玉米澱粉之混合物以 0.03mL 之 10 重量%羥丙基甲基纖維素水溶液(以 3mg 羥丙基甲基纖維素之形式)磨成顆粒, 並在 40°C 乾燥及過篩。將所得之顆粒和 2mg 硬脂酸鎂混合並壓縮。所得之未覆膜錠劑以蔗糖、二氧化鈦、滑石和阿拉伯膠之水懸浮液形成糖衣。此等經覆膜之錠劑以蜂腊上釉而得到最終覆膜錠劑。

配方例 2

(1)實施例 1 之化合物	10mg
(2)乳糖	70mg
(3)玉米澱粉	50mg
(4)可溶性澱粉	7mg
(5)硬脂酸鎂	3mg

將 10mg 實施例 1 所得之化合物和 3mg 硬脂酸鎂以 0.07mL 可溶性澱粉水溶液(以 7mg 可溶性澱粉之形式)磨成顆粒，乾燥後與 70mg 乳糖和 50mg 玉米澱粉混合。將混合物壓縮而得到錠劑。

參考配方例 1

(1)偉克適錠	5.0mg
(2)氯化鈉	20.0mg
(3)蒸餾水	使總量成為 2.0mL 之量

將偉克適錠(5.0mg)和 20.0mg 氯化鈉溶解於蒸餾水中，並加水至總量為 2.0mL。將溶液過濾，並在無菌狀態下填充至 2mL 安瓿(ampoule)中。將安瓿滅菌然後密封以得到注射溶液。

參考配方例 2

(1)偉克適錠	50mg
(2)乳糖	34mg
(3)玉米澱粉	10.6mg
(4)玉米澱粉(糊料)	5mg
(5)硬脂酸鎂	0.4mg
(6)羧甲基纖維素鈣	20mg
總量	120mg

藉由常見之方法將上述(1)至(6)混合並將混合物以壓錠機壓錠而得到錠劑。

配方例 3

將於配方例 1 或 2 中所製備之配方，和參考例 1 或 2 中所製備之配方結合。

試驗例 1

藉由下述方法依細胞內鈣濃度的變化評估本發明之化合物之血清素 5-HT_{2c} 受體促效劑活性。在轉錄後，5-HT_{2c} 經二次細胞內循環(intracellular loop)之 RNA 編輯(editing)，導致 3 個胺基酸和 14 個受體異構物之改變。使購自 Euroscreen S. A. 穩定表現 5-HT_{2c} 之 CHO 細胞穩定表現 VSV 型異構物，並培養於含有 1% 透析牛血清和 400 µg/mL G418 之 UltraCHO(BioWhittaker)培養基中。以 5000 細胞/每孔之數量將細胞播灑於具 384 孔之黑清底盤(black clear bottom plate)(PE Biosystems)中，並培養於 CO₂ 培養箱中 24 小時，接著使用 Calcium Kit-Fluo 3(Dojindo Laboratories)評估由 5-HT_{2c} 受體所傳達之細胞內鈣濃度變化。製備含有 2.5mM 二丙磺胺苯甲酸(probenecid)、0.04% Pluronic F-127 和 2.5 µg Fluo-3 AM(標示鈣之螢光染劑)之鈣試劑緩衝液，並作為 Fluo-3 載入溶液(包含於 Dojindo Laboratories Calcium Kit)使用。將載入溶液培養在 37°C，將細胞培養皿中每孔之培養基移除，並在每孔中加入 40 µL 載入溶液。在 37°C 使細胞反應 1 小時後以將 Fluo-3 AM 吸收至細胞，然後清洗。

本發明之化合物以鈣試劑緩衝液稀釋，並分配成 384 孔盤(REMP)中每一孔 40 µL，而得到試驗化合物盤。將細

胞培養盤和試驗化合物盤放置於微量盤螢光分光光譜儀 (FLIPR, 分子裝置) 上, 並測得細胞內鈣濃度之變化。Fluo-3 螢光強度之增加與受體所傳達之細胞內鈣濃度之增加相符。以 FLIPR 中之 CCD 攝影機測量每一秒細胞內螢光強度之變化, 在測量 5 秒之後加入化合物之前, 使用 FLIPR 中之自動分配器將本發明化合物之稀釋液以每孔 20 μ L 之量分配至細胞培養盤的每一孔中。

將在加入化合物後之最大螢光強度減去加入化合物前之螢光強度所得之螢光程度之差異而測得促效活性。結果顯示於表 1。試驗化合物之活性以相對於響應 5-HT 最大值之比例(%)表示。

表 1

試驗化合物之試樣編號	相對於響應 5-HT 最大值之比例 (%)(1 μ M)
2	93
5	95
6	102
7	108
8	95
9	103
10	89

試驗例 2

本發明化合物之口服吸收性可藉由如下所示經口服

投藥後之生物有效性(bioavailability)而測得。

本發明之化合物經靜脈注射和口服投藥至 IGS 大鼠。在一系列血液採樣後製備大鼠血漿試樣。使用液相層析串聯質譜(liquid chromatograph-tandem mass spectrometry)(LC/MS/MS)測得血漿濃度，藉由曲線下方區域之比例計算得到經口服投藥之生物有效性。

試驗例 3

藉由下述方法測量在光輻射和無光輻射間之細胞存活率可評估本發明化合物之光毒性(phototoxicity)，或化學測試之 OECD 指南中所描述之方法：432 於體外 3T3 NRU 光毒性測試(April 13, 2004)或其類似之方法。

將小鼠胚胎細胞株 BALB/3T3 純系之 A31 細胞以 2.5×10^3 細胞/每孔之量播灑於含有 10% 胎牛血清之 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)之 384 孔盤中，並培養於 37°C、5%CO₂ 之培養箱中 1 天。將培養液移除，加入將本發明之化合物溶解於含有 10mM HEPES(4-(2-羥乙基)-1-哌啶乙磺酸)緩衝液之 EBSS(Earle's Balanced Salt Solution)，並將混合物在 37°C、5%CO₂ 下培養 1 小時，並使用日光模擬器(SXL-2500V2, Seric)進行光輻射處理。製備無輻射處理組作為對照組。移除化合物，加入含有 10% 胎牛血清之 DMEM，並將混合物培養在 37°C、5%CO₂ 之培養箱中 1 天。使用 ATP Lite-M(PerkinElmer)定量細胞之 ATP 含量，並比較無輻射組和輻射組間之細胞存活率。

試驗例 4

使用下述方法藉由確認由光輻射所引起之皮膚反應存在或不存在，或引用之參考文獻中所示之方法以評估本發明化合物之光毒性(如：(1) Forbes, P.D., Urbach, F. and Davies, R.E. (1977). Phototoxicity Testing of Fragrance Raw Materials. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, Vol. 15, pp. 55 至 60；(2) Sambuco, C.P. and Forbes, P.D. (1984). Quantitative Assessment of Phototoxicity in the Skin of Hairless Mice. *Fd. Chem. Toxic.*, Vol. 22, no. 3, pp. 233 至 236 等)依據工業指南：光安全性測試；於 2003 年 5 月由 U.S. Dept of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER), Rockville (MD) 所發佈。

將本發明之化合物懸浮於甲基纖維素溶液中，並以 2000mg/kg 之劑量經口服投藥至無毛髮之雌性小鼠(Hos:HR-1，約 8 週大，體重約 10 至 30g)。在投藥後，於腹膜內給予水合氯醛(chloral hydrate)水溶液(60mg/mL，每小鼠約 0.15mL)將小鼠麻醉。將小鼠固定成俯式，並將整個身軀以具有 1.3cm(直徑)孔之鋁箔覆蓋。在穿過孔(約 1.3cm 直徑)之背中線(mid-dorsum)上，照射由日光輻射系統(SXL-5009V1, Seric)產生相當於 0.5MED(最低皮膚發紅劑量，minimal erythema dose)之紫外線，在相當於本發明化合物之 Tmax 之時刻開始進行 0.5 小時。觀察於輻射後 3 天內在小鼠輻射部位之皮膚反應的存在或不存在，並評估本發明化合物之光毒性。為了評估以 0.5w/v% 甲基纖維

素溶液經口服投藥組之皮膚反應觀測結果作為陰性控制組，及以經口服投藥 100mg/kg 鹽酸洛美沙星

(lomefloxacin hydrochloride)之組作為陽性控制組。

試驗例 5

本發明化合物對於應力性尿失禁之作用藉由如下所示比較投藥化合物前後之漏尿壓力(leak point pressure)而測得。

SD 雌性大鼠(體重 180 至 350g)以胺甲酸乙酯(urethane)(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)麻醉，並在 T8 至 9 位置切斷脊髓以排除排尿反射。手術期間若需要可加入溴氯三氟乙烷(halothane)(Takeda Pharmaceutical Company Limited)以麻醉。將大鼠固定成俯式，並將兩條導尿管(PE-100;Clay Adams)置入膀胱內。於其中一條導尿管注入染有艾文司藍色染劑(Evans Blue dye)(Merck)之鹽水，並連接 50mL 注射器(TERUMO CORPORATION)透過三通旋塞閥(three-way cock)固定於輸液泵(KD Scientific)。另一條導尿管連接至壓力傳感器(pressure transducer)(DX-100;NIHON KOHDEN CORPORATION)，且傳感器的訊號透過放大器(血壓放大單元 AP-641G;NIHON KOHDEN CORPORATION)和數據分析器(BIOPAC;MP100)傳送至電腦，並記錄於硬碟上。在電腦上使用軟體(BIOPAC;AcqKnowledge)分析數據。使用輸液泵以 360mL/小時之速率將鹽水注射至膀胱，在觀測到液體自尿道導管滲出時停止輸液，並藉由打開三通旋塞閥將膀胱中

的溶液排出。將輸液過程中之最大膀胱內壓當作漏尿壓力，重複測量直到數值穩定為止，並將最後三個數值之平均值當作數據。將本發明之化合物溶解於 DMA/PEG400(1:1) 並以 0.5mL/kg 之量由靜脈投藥。比較投藥前後之漏尿壓力。

試驗例 5a

本發明化合物對於應力性尿失禁之作用可藉由如下所示比較投藥化合物前後之漏尿壓力而測得。

SD 雌性大鼠(體重 200 至 270g)以胺甲酸乙酯(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)麻醉，並在 T8 至 9 位置切斷脊髓以排除排尿反射。在手術期間，若需要可加入愛氟寧(isoflurane)麻醉。將大鼠固定成俯式，並將兩條導尿管(PE-100;Clay Adams)置入膀胱內。在其中一條導尿管注入染有艾文司藍色染劑(Merck)之鹽水，並連接 50mL 注射器(TERUMO CORPORATION)透過三通旋塞閥固定於輸液泵(KD Scientific)。另一條導尿管連接至壓力傳感器(DX-100;NIHON KOHDEN CORPORATION)，且傳感器的訊號透過放大器(血壓放大單元 AP-641G; NIHON KOHDEN CORPORATION)和數據分析器(BIOPAC; MP100)傳送至電腦，並記錄於硬碟上。在電腦上使用軟體(BIOPAC; AcqKnowledge)分析數據。

將 DMA/PEG400(1:1)溶液以 0.5mL/kg 之量由靜脈投藥給大鼠。自經過 10 分鐘後，使用輸液泵以速率 360mL/小時將鹽水注射至膀胱，在觀測到液體自尿道導管滲出時停

止輸液，並藉由打開三通旋塞閥將膀胱中的溶液排出。將輸液過程中之最大膀胱內壓當作漏尿壓力，重複測量直到數值穩定為止，並將最後三個數值之平均值當作數據。將實施例 5 和 8 之化合物溶解於 DMA/PEG400(1:1)，以 0.5mL/kg 之量由靜脈投藥，比較投藥前後之漏尿壓力。使用威廉斯測試(Williams test)作為統計學計算。結果顯示於表 2 和表 3。

表 2

組	劑量 (mg/kg，靜脈注	n	漏尿壓力 (cmH ₂ O) 之 變化
溶劑	0	20	-0.2±0.5
實施例 5 之化 合物	0.03	5	5.2±1.7*
	0.1	5	9.1±1.3*
	0.3	5	13.6±2.4*
	1	5	19.6±1.9*
*P<0.025，藉由比較檢驗溶劑組之差別(單邊測試，威廉斯 測試)			

表 3

組	劑量 (mg/kg, 靜脈注射)	n	漏尿壓力 (cmH ₂ O) 之 變化
溶劑	0	20	-0.2±0.5
實施例 8 之 化合物	0.1	5	5.4±1.6*
	0.3	5	10.8±3.3*
	1	5	17.3±3.4*
	3	5	23.6±3.3*
*P<0.025, 藉由比較檢驗溶劑組之差別(單邊測試, 威廉斯 測試)			

試驗例 6

本發明化合物對於肥胖症之作用可使用如下所示之計算食物消耗量作為指標而測得。

雄性 F344 大鼠 (CLEA Japan, Inc.) 在 5 週大時購入，並以脂肪含量 45kcal% (D12451, Research Diets) 之固態高脂飲食分組飼養。當觀察到有充分之肥胖症產生 (40 至 60 週大) 時，使其各別居住，並在餵食器給予脂肪含量 45kcal% (D12451M, Research Diets) 之粉末高脂飲食。在投藥之前將大鼠以體重和一天之食物消耗量 (18:00 至 8:00) 作為指標分組。將本發明之化合物溶解於 0.5% 甲基纖維素溶液，並在 18:00 以 2mL/kg 之劑量藉由胃管灌食投藥。將 0.5% 甲基纖維素溶液投藥至控制組。在投藥後，將預先秤重之餵食器放置於飼養籠。在投藥後 3、14 和 24 小時將餵食器秤重並計算食物消耗量 (威廉斯測試或 t-測

試)。

試驗例 6a

- 本發明化合物對於肥胖症之作用可使用如下所示之計算食物消耗量作為指標而測得。

雄性 F344 大鼠(CLEA Japan, Inc.)在 5 週大時購入，並以脂肪含量 45kcal%(D12451, Research Diets)之固態高脂飲食分組飼養。當觀察到有充分之肥胖症產生(40 至 60 週大)時，將其單獨飼養，並在餵食器給予脂質含量 45kcal%(D12451M, Research Diets)之粉末高脂飲食。在投藥之前將大鼠以體重和一天之食物消耗量(18:00 至 8:00)作為指標分組。將實施例 5 之化合物以 0.5mg/mL 之濃度溶解於 0.5% 甲基纖維素溶液，並在 18:00 以 2mL/kg 之劑量藉由胃管灌食投藥。將 0.5% 甲基纖維素溶液投藥至控制組。在投藥後，將預先秤重之餵食器放置於飼養籠。在投藥後 24 小時將餵食器秤重以計算食物消耗量。與控制組比較，實施例 5 之化合物抑制 21.8% 食物消耗量。

試驗例 6b

本發明化合物對於肥胖症之作用，依使用高脂飲食餵養之大鼠對體重和食物消耗量之效果而測得。

使用 38 至 60 週大之雄性 F344 大鼠(DIO-F344 大鼠)，自 7 週大開始以 42kcal% 脂肪之高脂飲食(D12451, Research Diets)飼養。將其等按照手術前一天之體重分組。將實施例 8 之化合物溶解鹽水，注入滲透泵(Alzet 滲透泵 2ML2 型)，並在愛氟寧麻醉下進行皮下植入。測量手

術完成後之體重，並在手術後 14 天再次測量。此外，測量剩餘食物之量，並測量 14 天之食物消耗量。使用威廉斯測試作為統計學計算。結果顯示於表 4。

表 4

組	劑量 (mg/kg/天)	n	體重減輕 (%)	食物消耗量/14 天(g)
溶劑	0	10	3.5±0.6	155±5
實施例 8 之化合物	3	10	4.8±0.5	150±7
	10	10	4.9±0.3	140±6
	30	10	7.5±0.3*	110±2*
*P<0.025，藉由比較檢驗溶劑組之差別(單邊測試，威廉斯測試)				

試驗例 7

本發明化合物對於生殖器脫垂之作用可藉由投藥化合物，並檢驗因膀胱內壓增加而引起骨盆底肌肉群(髂骨尾骨肌肉、恥骨尾骨肌等)之尿道閉鎖反應之增加而測得。

雌性 SD 大鼠(體重 200 至 310g)以胺甲酸乙酯(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)麻醉，並在脊髓 T8 至 9 位置橫切以排除排尿反射。在手術期間，若需要可加入溴氯三氟乙烷(Takeda Pharmaceutical Company Limited)以麻醉。在切開腹部後，以縫合線紮緊膀胱頸，接著將下腹神經和陰部神經雙邊橫切。將導尿管(PE-90, Clay Adams)置入膀胱內，且膀胱導尿管之另一端藉由三通旋塞閥連結至壓力傳感器和鹽水儲水槽(60mL 注射器)。將微探頭傳感器導尿管(SCR-524, Millar Instruments Inc.)由尿道口

朝膀胱塞入，使用導尿管表面之刻度調整使傳感器部分由尿道口置入膀胱 10.0 至 15.0mm。

由微探頭傳感器所測得之尿道中局部壓力(以下簡稱為尿道壓力)之變化藉由放大器(血壓放大單元 AP-641G, NIHONKOH DEN)和數據分析器(MP-100; biopack; 在 500Hz 之試樣)傳送至電腦並以硬碟記錄。將鹽水儲水槽設置於高於 50cm 之位置時，在 30 秒內膀胱內壓迅速增加至 50cmH₂O，並觀察到尿道壓力之變化。測量 3 次因膀胱內壓增加所引發之尿道反應，並將最後兩次測量之平均值作為投藥前之數值。此評估項目係反射尿道閉鎖反應，並將在 500 個點記錄之數值經平滑處理(smoothing process)以計算每 1 秒尿道壓力之平均值，將在膀胱內壓增加前即刻之值由膀胱內壓增加之最大值中減去並當作尿道閉鎖反應。在測量投藥前之數值後，將本發明之化合物溶解於 N,N-二甲基甲醯胺/聚乙二醇 400(1:1)並以速率 0.5mL/kg 經靜脈投藥，並在 10 分鐘後再次評估尿道閉鎖反應。

試驗例 7a

本發明化合物對於生殖器脫垂之作用由投藥化合物，並檢驗因膀胱內壓增加而引發骨盆底肌肉群(髂骨尾骨肌肉、恥骨尾骨肌等)之尿道閉鎖反應之增加而測得。

化合物之增強作用對於由膀胱內壓增加所引起之尿道閉鎖反應由使用有下腹神經和陰部神經雙邊橫切之雌性脊髓-橫切大鼠以測量。

SD 雌性大鼠(體重 246 至 298g)以胺甲酸乙酯麻醉，

並在 T8 至 9 位置切斷脊髓以排除排尿反射。在手術期間，若需要可加入愛氟寧麻醉。在切開腹部後，以縫合線紮緊膀胱頸，接著將下腹神經和陰部神經雙邊橫切。將導尿管置入膀胱內，膀胱導尿管之另一端藉由三通旋塞閥連結至壓力傳感器和鹽水儲水槽(60mL 注射器)。將微探頭傳感器導尿管(SPR-524, Millar Instruments Inc.)由尿道口朝膀胱塞入，使用導尿管表面之刻度調整使傳感器部分由尿道口置入膀胱 10.0 至 15.0mm。尿道中局部壓力(以下簡稱為尿道壓力)之變化，以微探頭傳感器測量並藉由放大器和數據輸入裝置傳送至電腦，傳送至電腦並記錄於硬碟。

將鹽水儲水槽設置於高於 50cm 之位置時，在 30 秒內膀胱內壓迅速增加至 50cmH₂O，並觀察到尿道壓力之變化。重複測量因膀胱內壓增加所引起之尿道反應直到數值穩定，並將最後兩次測量之平均值作為投藥前之數值。此評估項目係反射尿道閉鎖反應，並在減去膀胱內壓增加前即刻之值後，計算依據膀胱內壓增加之尿道壓力平均值，並作為尿道閉鎖反應。

在測量投藥前之數值後，將實施例 5 和 8 之化合物溶解於鹽水並以速率 1.0mL/kg 靜脈注射投藥，並在 10 分鐘後再次評估尿道閉鎖反應。投藥本發明化合物組和投藥鹽水之組，由投藥前之數值之尿道閉鎖反應之變化顯示於表 5。

[表 5]

組	劑量 (mg/kg, 靜脈注射)	n	尿道閉鎖反應 (相對於投藥前數值之比例)
鹽水	0	4	94.5±9.4
實施例 5 之化合物	1	3	227±32**
實施例 8 之化合物	1	4	192±13**
** P<0.01, (雙邊測試, Dunnett-測試)			

[產業上之可利用性]

由於本發明之化合物具有極佳血清素 5-HT_{2C} 受體活性作用，該等對於作為預防或治療任何血清素 5-HT_{2C} 相關疾病之藥物有用，舉例而言，下尿道症狀(lower urinary tract symptom)、肥胖症及/或生殖器脫垂及類似者。

本申請案係基於日本提出之專利申請第 2009-142673 號，其內容全部入併本文中。

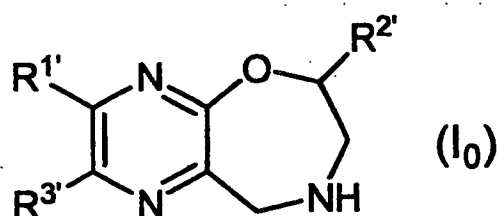
【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I₀)所示之化合物或其鹽：

其中，

R^{1'} 為

- (1) 視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之嗎啉基，
- (2) 視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之哌啶基，
- (3) 視需要由視需要經 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基所取代的吡咯啶基，
- (4) 視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之吡咯基，
- (5) 視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之咪唑基，
- (6) 視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基：
 - (a) 視需要經選自 C₃₋₆ 環烷基及苯基之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基，以及
 - (b) C₃₋₆ 環烷基，
- (7) C₁₋₆ 烷基硫基(alkylsulfanyl group)，
- (8) 視需要經 C₃₋₆ 環烷基取代之 C₁₋₆ 烷氧基，
- (9) C₃₋₆ 環烷基，或
- (10) C₃₋₆ 環烯基；

R^{2'} 為氫原子或視需要經 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基；以及

$R^{3'}$ 為氫原子、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中， $R^{1'}$ 為

(1) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代之嗎啉基，

(2) 經 C_{1-6} 烷基取代之哌啶基，

(3) 由視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基所取代的吡咯啶基，

(4) 經 C_{1-6} 烷基取代之吡咯基，

(5) 經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基，

(6) 視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代之胺基：

(a) 視需要經選自 C_{3-6} 環烷基及苯基之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，以及

(b) C_{3-6} 環烷基，

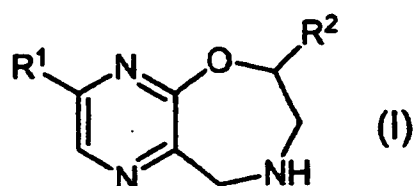
(7) C_{1-6} 烷基硫基，

(8) 視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基，

(9) C_{3-6} 環烷基，或

(10) C_{3-6} 環烯基。

3. 一種式(I)所示之化合物或其鹽：



其中，

R^1 為視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 N-嗎啉基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、視需要經 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環

烷基或 C₃₋₆ 環烯基；以及

R² 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其鹽，其中，R¹ 為視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之 N-嗎啉基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 環烷基。
5. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其鹽，其中，R¹ 為視需要經選自甲基及乙基、N-甲基-N-(1-甲基乙基)胺基、異丙氧基及環丙基之取代基所取代之 N-嗎啉基；以及
R² 為氫原子或甲基。
6. 一種化合物或其鹽，該化合物為 3-(1-甲基乙氧基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯。
7. 一種化合物或其鹽，該化合物為 3-(3-甲基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯。
8. 一種化合物或其鹽，該化合物為 6-甲基-3-(嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯。
9. 一種化合物或其鹽，該化合物為 6-甲基-3-(3-甲基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯。
10. 一種化合物或其鹽，該化合物為 N-甲基-N-(1-甲基乙基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯-3-胺。
11. 一種化合物或其鹽，該化合物為 3-(3-乙基嗎啉-4-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯。

12. 一種化合物或其鹽，該化合物為 3-環丙基-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯。
13. 一種化合物或其鹽，該化合物為 3-(2-甲基哌啶-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯。
14. 一種化合物或其鹽，該化合物為 3-(2-甲基吡咯啶-1-基)-6, 7, 8, 9-四氫吡啶並[2, 3-f][1, 4]氮雜氧雜環庚烯。
15. 一種藥劑，包括如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述之化合物或其鹽。
16. 一種如申請專利範圍第 15 項所述之藥劑的用途，係作為血清素 5-HT_{2c} 受體活化劑使用。
17. 一種如申請專利範圍第 15 項所述之藥劑的用途，係作為預防或治療下泌尿道症狀、肥胖症及/或器官脫垂之藥物使用。
18. 一種如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述之化合物或其鹽之用途，係用以製造預防或治療下泌尿道症狀、肥胖症及/或器官脫垂的藥物。