



(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 I400238B1

(45)公告日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098119565

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P19/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/13

法國

0803298

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：巴洛尼 馬可 BARONI, MARCO (IT)；包諾 法蘭西斯 (FR)；戴爾巴瑞 高索特

桑黛恩 DELBARY-GOSSART, SANDRINE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I283671

CN 1212690A

US 4617309

WO 2005/054227A1

WO 2005/054229A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 0 頁

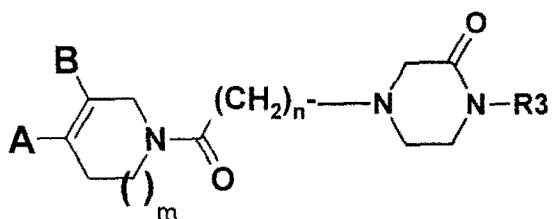
(54)名稱

2-酮基烷基-1-哌嗪-2-酮衍生物、其製備及其治療用途

2-OXOALKYL-1-PIPERAZIN-2-ONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

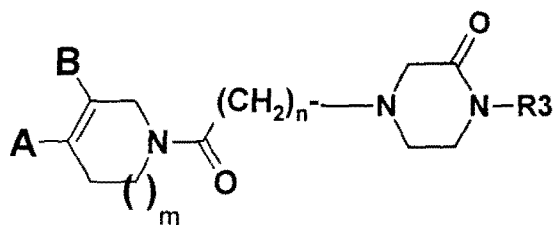
(57)摘要

本發明係關於一種通式(I)之 4-{2-[苯基-3,6-二氫吡啶-1-基]-2-酮基烷基}-1-哌嗪-2-酮及 4-{2-[苯基-2,5-二氫吡咯-1-基]-2-酮基烷基}-1-哌嗪-2-酮衍生物



其中 A、B、m、R3 以及 n 係如在請求項 1 中之定義，其製備及其治療用途。

The present invention relates to 4-{2-[phenyl-3,6-dihydropyridin-1-yl]-2-oxoalkyl}-1-piperazin-2-one and 4-{2-[phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-2-oxoalkyl}-1-piperazin-2-one derivatives, of general formula (I)



in which A, B, m, R3 and n are as defined in Claim 1, to the preparation thereof and to the therapeutic use thereof.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98 11 95 65

C07D40/14 (2006.01)

※ 申請日：98. 6. 1 1

※ IPC 分類：C07D40/16 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P19/10 (2006.01)

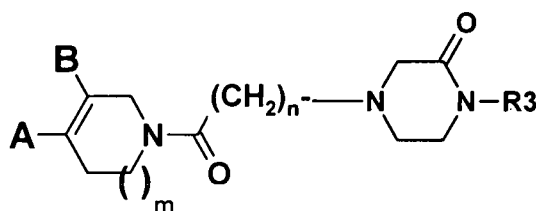
一、發明名稱：(中文/英文)

2-酮基烷基-1-哌嗪-2-酮衍生物、其製備及其治療用途

2-OXOALKYL-1-PIPERAZIN-2-ONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

二、中文發明摘要：

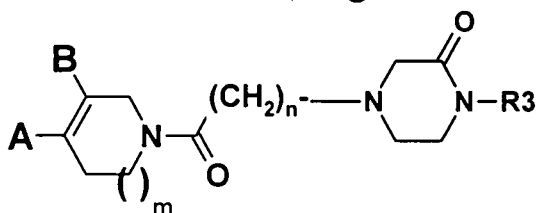
本發明係關於一種通式(I)之4-{2-[苯基-3,6-二氫吡啶-1-基]-2-酮基烷基}-1-哌嗪-2-酮及4-{2-[苯基-2,5-二氫吡咯-1-基]-2-酮基烷基}-1-哌嗪-2-酮衍生物



其中 A、B、m、R3 以及 n 係如在請求項 1 中之定義，其製備及其治療用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to 4-{2-[phenyl-3,6-dihydropyridin-1-yl]-2-oxoalkyl}-1-piperazin-2-one and 4-{2-[phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-2-oxoalkyl}-1-piperazin-2-one derivatives, of general formula (I)



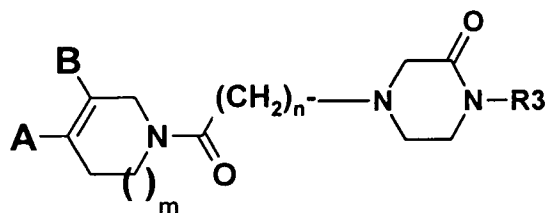
in which A, B, m, R3 and n are as defined in Claim 1, to the preparation thereof and to the therapeutic use thereof.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

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】

本發明係關於一種通式(I)之4-{2-[苯基-3,6-二氫吡啶-1-基]-2-酮基烷基}-1-哌啶-2-酮及4-{2-[苯基-2,5-二氫吡咯-1-基]-2-酮基烷基}-1-哌啶-2-酮衍生物其製備及其治療用途。

【先前技術】

根據本發明之化合物對 $p75^{NTR}$ 神經營養素受體具有親和力。

神經營養素屬於蛋白質中之一族，其生物效應特別在於細胞存活與分化。

所有神經營養素之受體， $p75^{NTR}$ 受體係腫瘤壞死因子(TNF)受體家族之穿細胞膜醣蛋白(W. J. Friedman and L. A. Greene, Exp. Cell. Res., 1999, 253, 131-142)。 $p75^{NTR}$ 受體表現在若干細胞類型中，並且若干生物機能已經歸因於該受體：其一方面調節神經營養素對酪胺酸激酶(trk)受體之親合力；另一方面，在沒有trk存在下，誘導細胞凋亡造成細胞死亡的信號。此外，神經營養素前驅物：神經營養素原能夠以高親和力結合 $p75^{NTR}$ ，並且被認為在神經元及某些細胞系中為細胞凋亡作用之依賴 $p75^{NTR}$ 之強力誘導劑。

在中樞神經系統層面，許多研究顯示細胞凋亡作用發生在若干病症中，諸如肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、阿爾茨海默氏病、帕金森氏症以及亨丁頓疾病以及朊病毒疾

病。亦已知 $p75^{NTR}$ 過度表現在各種型式的神經變性疾病中，諸如阿爾茨海默氏病及肌萎縮性側索硬化 (ALS) (Longo F. M. 等人，*Curr. Alzheimer Res.* 2007; 4: 503-506; Lowry K.S. 等人之 *Amyotroph. Lateral. Scler. Other. Motor. Neuron. Disord.* 2001; 2: 127-34)。

有結果顯示 $p75^{NTR}$ 可能在導致缺血後細胞凋亡之神經元死亡之機制中扮演主要作用 (P. P. Roux 等人之 *J. Neurosci.*, 1999, 19, 6887-6896)。

有結果 (V. Della-Bianca 等人之 *J. Biol. Chem.*, 2001, 276: 38929-33)，(S. Rabizadeh 等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 10703-10706) 支持假設： $p75^{NTR}$ 在由朊病毒蛋白質感染 (可傳染的海綿狀腦病變) 或由 β -澱粉樣蛋白質 (阿爾茨海默氏病) 誘導之神經元死亡中扮演重要角色。

$p75^{NTR}$ 受體亦與 Nogo 受體有關聯並且涉及此等骨髓磷脂蛋白質在軸突生長上之抑制效果的信號中。因此 $p75^{NTR}$ 受體在調整神經元可塑性及在神經元-神經膠質交互作用中扮演重要角色，並且因此代表促進神經再生可選擇的治療目標。

除了神經系統及神經變性的疾病之外，已經建議 $p75^{NTR}$ 可在心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化以及心肌局部缺血中具有重要作用 (M. L. Bochaton-Pialat 等人之 *Am. J. Pathol.*, 1995, 146, 1-6; H. Perlman, *Circulation*, 1997, 95, 981-987)。近代研究顯示，動脈粥樣硬化損害中出現 $p75^{NTR}$ 及神經營養素之表現增加，及大量的細胞凋亡。

若干研究亦建議p75^{NTR}係一種炎症介質(Rihl M.等人之Ann. Rheum. Dis. 2005; 64(11): 1542-9; Raychaudhuri S.P.等人之Prog. Brain. Res. 2004; 146: 433-7, Tokuoka S.等人之Br. J. Pharmacol. 2001, 134: 1580-1586)。

p75^{NTR}亦在腫瘤生物學中具有基本作用。

已知許多化合物會與trkA/NGF/p75^{NTR}系統交互作用或具有NGF型(神經生長因子)活性。因此專利申請案WO 00/59893描述經取代之嘧啶衍生物，其具有NGF型活性及/或提高NGF對PC12細胞之活性。

專利申請案WO 03/104225描述對p75^{NTR}受體具有親和力之化合物。此等化合物可高度代謝，並且對hERG基因(人類醚-a-go-go相關基因)具有高度之抑制百分率。

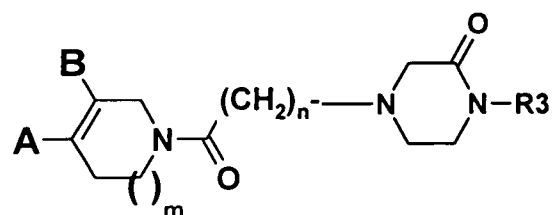
hERG基因編碼鉀離子通道之K_v11.1.蛋白質。已知此蛋白質會影響心臟之電活性。當通道傳導電流通過細胞膜之能力被藥劑之作用抑制時，其可能導致稱為QT症候群之潛在致命紊亂。某些藥劑已經抑制此蛋白質，產生突然死亡的伴隨風險，成為不良副作用。此點使得hERG抑制作用在藥劑之調整及其發展中已經成為中心問題(Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (March 2006). 「hERG potassium channels and cardiac arrhythmia」. Nature 440 (7083): 463-9)。

【發明內容】

本發明之主題係一種對p75^{NTR}受體具有親合力且不具有先前技術化合物之高度代謝性及強hERG抑制作用之缺點

的新穎化合物。因此提供一種新穎藥劑之發展的優點。

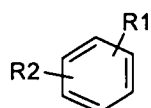
本發明之主題相當於通式(I)化合物：



其中

- m為0或1；

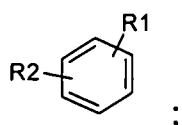
- A為：



且B為氫原子

或

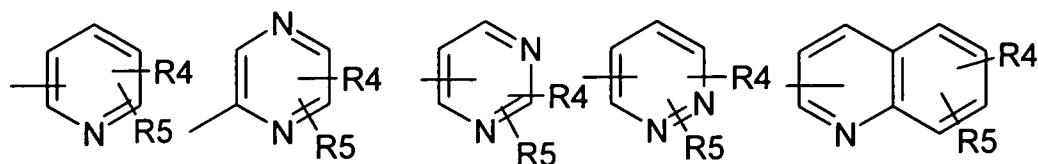
A為氫原子且B為：



- R1及R2可相同或不同且為分別獨立為氫或鹵素原子、
C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟烷基、C₁-C₂全氟烷基或C₁-C₄烷氧基
或三氟甲氧基；

- n為1或2；

- R3為下式基團：



其中R4及R5可相同或不同且為位於任何可利用之位置並

[S]

且分別獨立為氫或鹵素原子、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_2 全氟烷基或 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、氰基或 $COOH$ 、 COO 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONR_6R_7$ 或 $NHCOR$ 基團；

- R 、 R_6 以及 R_7 為 C_1 - C_6 烷基。

通式(I)化合物可包括一或多個不對稱碳原子。其可因此出現對映異構物或非對映異構物形式。此等對映異構物及非對映異構物及其混合物，包括消旋混合物，均形成本發明之部分。

通式(I)化合物可呈鹼形式或與酸形成之鹽加成之形式存在。該加成鹽形成本發明之部分。

此等鹽可使用藥理學可接受之酸製備，但其他適用於例如用於純化或單離通式(I)化合物之酸的鹽亦形成本發明之部分。

在本發明之上下文中：

- 術語「鹵素原子」意指：氟、氯、溴或碘；
- 術語「烷基」意指：線性或分支、飽和脂系基。舉例來說，可提及 C_1 - C_4 烷基，其可代表甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或第三丁基；
- 術語「氟烷基」意指：其中一或多個氫原子已經被氟原子取代之烷基；
- 術語「全氟烷基」意指：其中所有氫原子已經被氟原子取代之烷基；
- 術語「烷氧基」意指：O-烷基，其中烷基係如上述

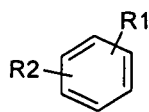
定義。

作為本發明主題的通式(I)化合物中，化合物之另一群組係由彼等式中可相同或不同之R₄以及R₅係位於任何可利用之位置上，並且分別獨立為CONH₂、CONR₆R₇、或NHCOR，其中R、R₆以及R₇係如上述定義之化合物組成；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

作為本發明主題的通式(I)化合物中，化合物之另一群組係由通式(I)化合物構成，其中：

- m為1；

- A為：

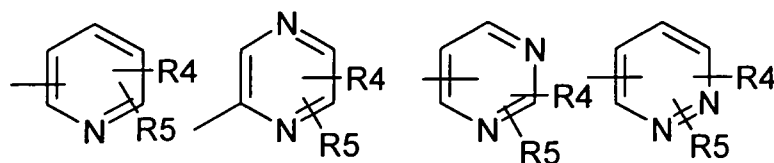


且B為氮原子；

- R₁及R₂可相同或不同且係分別獨立為氫或鹵素原子、C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟烷基、C₁-C₂全氟烷基或C₁-C₄烷氧基或三氟甲氧基；

- n為1或2；

- R₃為下式基團：



其中R₄及R₅可相同或不同且位於任何可利用之位置並且分別獨立為氫或鹵素原子、羥基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄氟烷基、C₁-C₂全氟烷基或C₁-C₄烷氧基、三氟甲氧基、氰基或

[S]

COOH、COO烷基；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

作為本發明主題的通式(I)化合物中，化合物之另一組群係由彼等其中R1不為H，而R2如上述定義之化合物所構成；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

作為本發明主題的通式(I)化合物中，化合物之另一群組係由該化合物構成，其中：

R1為位於苯基之-2-、-3-或-4-位置上且為鹵素原子或更特定言之為氯原子、或CF₃基團，且R2為氫或3-或4-鹵素原子，更特定言之為3-或4-Cl；或者R1位於2-、3-或4-位置上且為氯原子或CF₃基團且R2為氫原子；或者R1位於苯基之3-位置上且為CF₃基團，並且R2位於苯基之4-位置上且為氯原子；或者R1位於苯基之2-位置上且為氯原子，並且R2位於苯基之3-位置上且為氯原子；及/或

R3為2-吡啶基或2-嘧啶基，其分別經如上述定義之R4及R5取代；及/或

n=1；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

在後述一群化合物中，可提及由通式(I)化合物組成之化合物，其中：

R1為3-CF₃；

R2為4-氯；

R3為5-經CF₃取代之2-吡啶基；且

$n=1$;

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

作為本發明主題的通式(I)化合物中，可特別提及以下化合物：

- 第一化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第二化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第三化合物：4-{2-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第四化合物：4-{2-酮基-2-[4-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-吡啶-2-基哌啶-2-酮；

- 第五化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-吡啶-2-基哌啶-2-酮；

- 第六化合物：4-{2-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-吡啶-2-基哌啶-2-酮；

- 第七化合物：4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第八化合物：4-{2-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第九化合物：4-{2-[4-(3-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-

[S]

1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第十化合物：4-{2-[4-(4-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第十一化合物：4-{2-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第十二化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-吡啶-3-基哌啶-2-酮；

- 第十三化合物：1-(6-氯吡啶-3-基)-4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}哌啶-2-酮；

- 第十四化合物：4-{2-酮基-2-[5-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第十五化合物：4-{2-酮基-2-[4-(3-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-吡啶-2-基哌啶-2-酮；

- 第十六化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-2,5-二氫-吡咯-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第十七化合物：4-{2-[4-(3,5-雙三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第十八化合物：4-{2-[4-(3-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-

[3]

吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第十九化合物：4-{2-[4-苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第二十化合物：4-{2-酮基-2-[5-(2,3-二氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

- 第二十一化合物：4-{2-酮基-2-[5-(3-甲氧基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

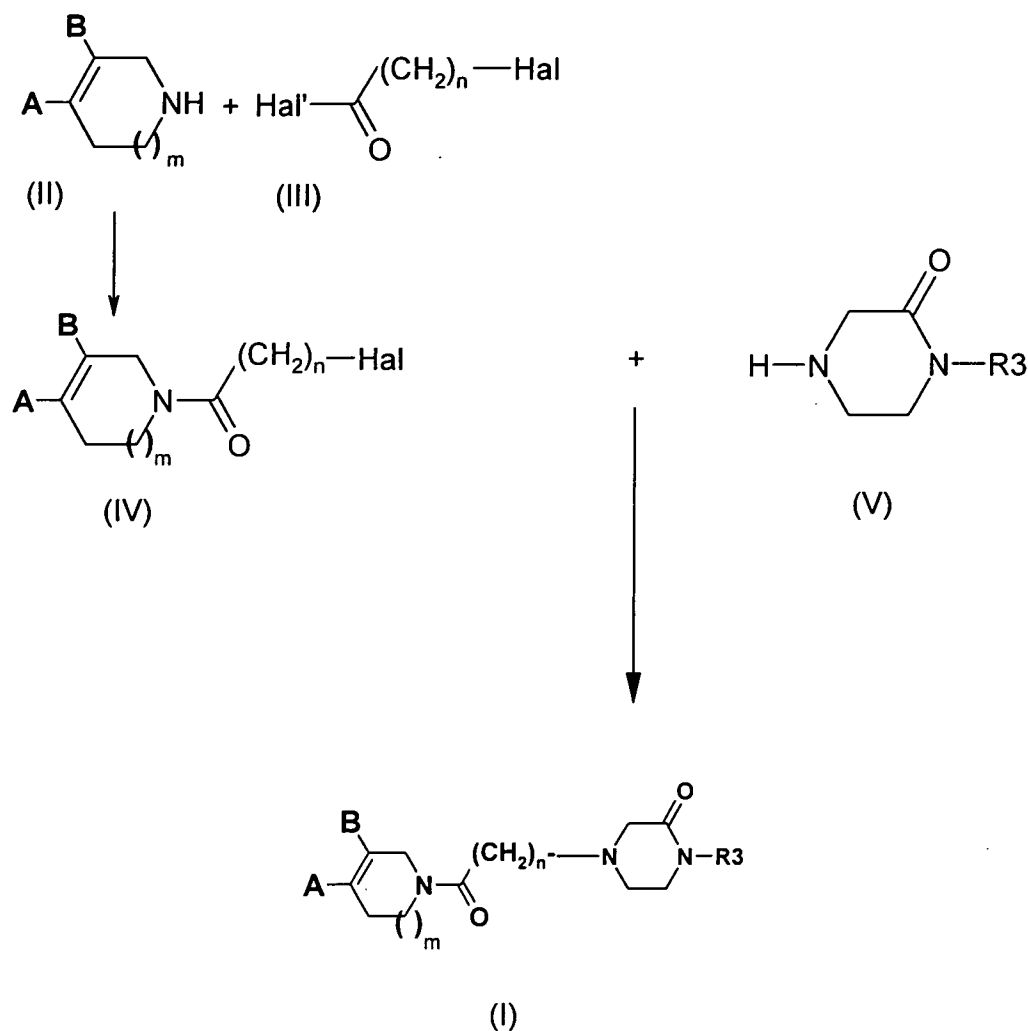
呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

在下文中，術語「保護基Pg」意指一種一方面可在合成期間保護反應性官能基(例如羥基或胺)，且另一方面可在合成結束時再生成完整的反應性官能基之基團。保護基團與保護之方法以及脫除保護基之實例係在「有機合成中之保護性基團(Protective Groups in Organic Synthesis)」，Green等人，第二版(John Wiley & Sons, Inc., New York)中說明。

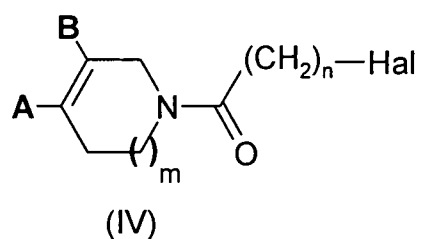
【實施方式】

根據本發明，通式(I)化合物根據以下方法製備：

反應圖 1：



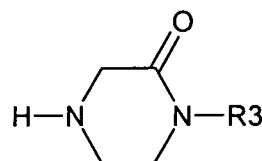
通式(I)化合物，其中A、B、m、n及R₃如上定義，其製法係根據熟悉此項技術者所熟知說明於WO 03/104225中之方法，可由如上所示之通式(IV)化合物與如上所示之通式(V)化合物反應製備。更特定言之，用於製備通式(I)化合物之方法包括由通式(IV)化合物：



其中A、B、m以及n如通式(I)之定義且Hal代表鹵素原子，

例如氯，

與通式(V)化合物反應：



(V)

其中 R3 如通式 (I) 中定義，其係在鹼的存在下，在 WO 03/104225 中所闡述之溶劑中進行。因此，可提及之鹼為在鹼金屬碘化物(例如碘化鉀或碘化鈉)的存在或者不存在下之有機鹼，例如三乙胺、N,N-二異丙胺、二異丙基乙胺 (DPEA) 或 N-甲基嗎啉或鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽，諸如碳酸鉀、碳酸鈉或碳酸氫鈉。此反應宜在室溫至溶劑回流溫度之間的溫度下，在某種溶劑中進行，例如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、甲苯或丙-2-醇。術語「室溫」意指在 5 與 25°C 之間。舉例來說，反應可在碳酸氫鈉以及碘化鈉之存在下，在諸如 DMF 之溶劑中實施。反應較佳在微波反應器中實施。

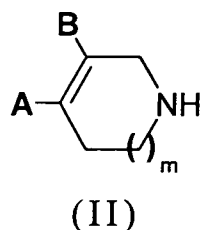
在因此獲得之通式 (I) 之產物中，R、R1、R2、R4、R5、R6 以及 R7 可採用該等熟悉此項技術者利用常用之處理方法修飾，例如，水解酯基，得到羧基。

通式 (I) 化合物與酸形成的加成鹽可藉由添加適當的酸至呈游離鹼的形式的通式 (I) 化合物中獲得。

通式 (IV) 化合物，其中 R1 以及 R2 如通式 (I) 化合物中所定義，根據熟悉此項技術者所熟知之方法，在例如在鹼之存

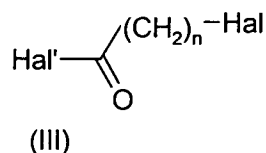
在下，於溶劑中，依 WO 03/104225 中所闡述，由通式(II)化合物與通式(III)化合物反應而製備。

更特定言之，通式(IV)化合物的製得可藉由對應的通式(II)化合物：



其中 A、B 以及 m 如通式(I)中所定義；視情況呈與酸形成加成鹽之形式，

與通式(III)化合物反應：

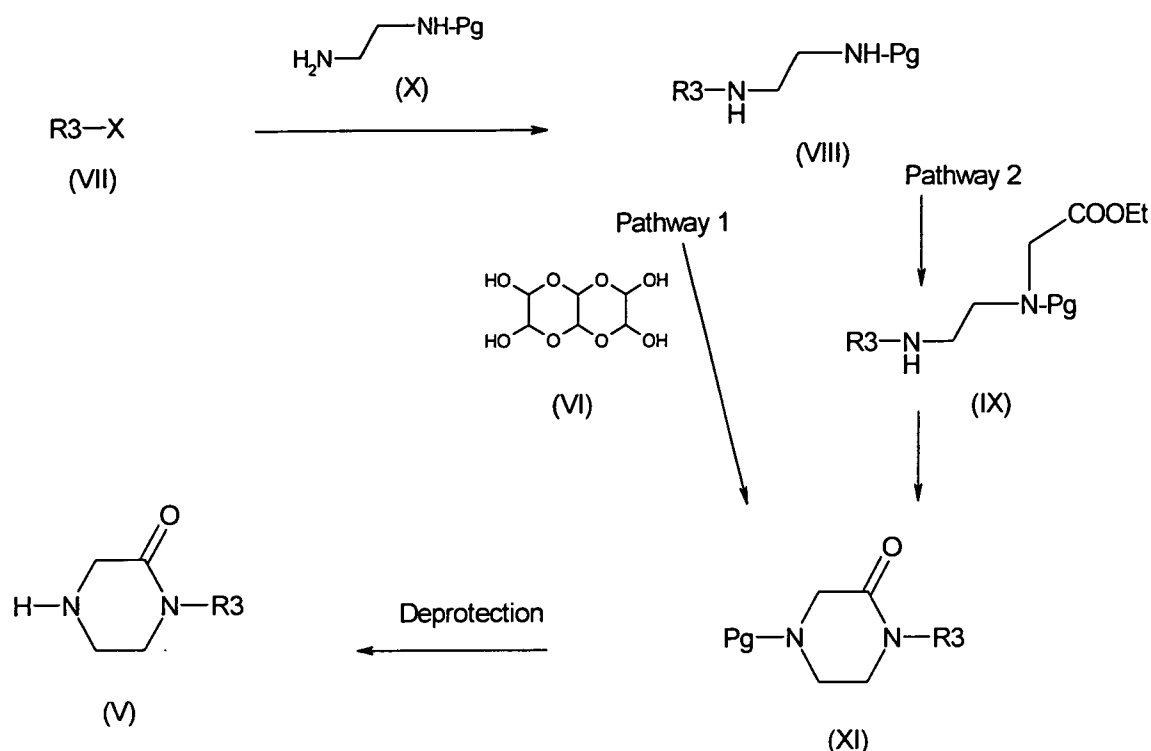


其中 n 與 Hal 如通式(IV)中所定義且 Hal' 為鹵素原子，其可相同或不同。Hal' 較佳為氯原子。

此反應通常在鹼的存在下，例如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺或 N-甲基嗎啉的存在下，在諸如二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃或二氧雜環己烷或此等溶劑之混合物的溶劑中，且在溫度為 0°C 與室溫之間的條件下實施。通式(II)與(III)化合物通常為可自商品購得且可根據熟悉此項技術者所知之方法製備。

通式(V)化合物，其中 R3 如在通式(I)之定義，根據熟悉此項技術者所知之方法製備。其可根據以下方法製備例如：

反應圖 2：



更特定言之，通式(V)化合物可由對應之通式(XI)化合物製備，其中 R^3 如通式(I)之定義且Pg為氮原子之保護基，例如苯甲基。此反應可採用或擷用熟悉此項技術者所知之任何方法進行；通常，此反應係在酸性介質中，在催化劑的存在下(例如Pd/C)執行。

通式(XI)化合物可在通式(VI)化合物的存在下，由通式(VIII)化合物獲得，其中 R^3 係如在通式(I)中之定義，且Pg為保護基。通常此反應係在周溫至可包含水之反應混合物的沸點之間的溫度下進行。

或者，通式(XI)化合物可由通式(IX)化合物與鹼金屬氮化物在惰性溶劑，例如甲苯、二甲基甲醯胺或二甲亞碲中，在周溫至反應混合物之沸點之間的溫度下反應獲得。

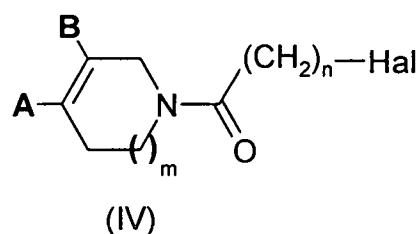
通式(IX)化合物可由通式(VIII)化合物與溴乙酸乙酯或

氯乙酸乙酯，在溶劑例如丁醇或丙酮中，在鹼例如碳酸鉀的存在下，在周溫至反應混合物之沸點之間的溫度下反應獲得。

通式(VIII)化合物可由通式(VII)化合物，其中R³如通式(I)之定義，且X為鹵素原子，例如氯，其係在通式(X)化合物的存在下獲得，其中Pg為如通式(VIII)定義之保護基。通常此反應係在周溫至反應混合物沸點之間的溫度下實施。

視情況而定，根據本發明之方法包括隨後單離所得期望產物之步驟。

根據另一態樣，本發明之主題亦為通式(IV)化合物



其中，A、B、m以及n如通式(I)中所定義且Hal為鹵素原子例如氯；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。此等化合物作為用於合成通式(I)化合物之中間物。

反應圖1及2中之初始化合物與反應物當未說明其製備方法時，可自商品購得或在文獻中有闡述，或者可另外根據其所述之方法或熟悉此項技術者所知之方法製備。

下列實例闡述與本發明相對應之某些化合物的製備。此等化合物不受限制且僅闡釋本發明。此等實施例化合物之編號對應於後面表格中之化合物編號，其係闡述某些根據

本發明化合物的化學結構及物理特性。

HPLC已經在配備有質譜分析離子捕捉檢測器及二極管陣列檢測器之ThermoElectron LCQ Deca XP Max系統中實施。

由液相色譜法與質譜分析法(LC/UV/MS)串聯用於分析的條件如下：

- 色譜系統A

- 洗脫液A= H_2O +0.01% TFA
- 洗脫液B= CH_3CN
- 在10分鐘內由98% A至95% B之梯度變化，然後用95% B洗脫5分鐘。
- 流速0.5 ml/分鐘；溫度40°C
- 注射2 μL 溶液(以0.1 mg/ml在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=9:1$ 之混合物中)

- 色譜系統B

- 洗脫液A= H_2O +0.05% TFA
- 洗脫液B= CH_3CN +0.035% TFA
- 在12分鐘內由98% A至93% B之梯度變化，然後使用93% B洗脫3分鐘。
- 流速0.7 ml/分鐘；溫度40°C
- 注射2 μL 溶液(以0.1 mg/ml在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=9:1$ 之混合物中)

- 色譜系統C

- 洗脫液A=醋酸銨緩衝溶液5 mM pH 6.5

- 洗脫液 B=CH₃CN
- 在 10 分鐘內由 98% A 至 95% B 之梯度變化，然後使用 95% 的 B 洗脫 5 分鐘。
- 流速 0.5 ml/分鐘；溫度 40℃
- 注射 2 μL 溶液 (以 0.1 mg/ml 在 CH₃CN:H₂O=9:1 之混合物中)
- 由 UV 在 220 nm 檢測產物。
- 所使用之管柱為 C18 管柱，其粒徑在 2 與 4 μm 之間，以 3.5 μm 較佳。

質譜分析法部分：

- 電離模式：正電噴灑 (API-ES-極性+)
- 從 120 至 1500 uma 掃描

在下列條件下紀錄質子核磁共振 (¹H NMR) 光譜：

- a) 在配備 Avance III 控制臺之 Bruker 機器上，500 MHz；
- b) 在裝備 Avance I 控制臺之 Bruker 機器上，400 MHz。

關於 TMS 頻率之化學位移以 ppm 記錄。

用於表示特徵訊號之縮寫如下：s=單峰、bs=寬單峰、m=多峰、bm=寬多峰、d=雙峰、bd=寬雙峰、t=參峰、q=肆峰。

*=因為水干擾寬峰而不能進行積分。

**=因為 NMR 溶劑干擾波峰而無法進行積分。

2Xm=兩個部分重疊之多重峰。

製法 1

1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮鹽酸鹽

在圓底燒瓶中，由 10 g 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(通式(VII)化合物)與 40.5 ml N-苄基乙二胺(通式(X)化合物)於 135°C 下加熱 6 小時。將混合物倒入水中，且將所得到的混合物用乙酸乙酯萃取。將獲得之產物乾燥且蒸發至乾；用快速色譜法純化因此獲得之粗產物。將 14 g 單離產物(通式(VIII)化合物)溶於 200 ml 2 N HCl 溶液中。加入 30 g 乙二醛二水化合物三聚體(化合物 VI)且在室溫下攪拌混合物 72 小時。用乙酸乙酯萃取。乾燥所得到的產物且蒸發至乾；將因此獲得的粗產物用快速色譜法純化。將 10 g 單離產物(通式(IX)化合物)溶於 450 ml 乙醇中，然後加入 15 ml 經 HCl 飽和之異丙醇溶液與 3 g 10% 的 Pd/C。混合物在溫度為 40°C 之氫氣流下反應 4 小時。過濾所得到之產物並蒸發至乾，得到 3 g 標題化合物(通式(V)化合物)熔點為 205-207°C。

製法 2

1-(5-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮鹽酸鹽

在圓底燒瓶中，由 4.7 g 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(通式(VII)化合物)與 27.5 ml N-苄基乙二胺(通式(X)化合物)於 135°C 下加熱 5 小時。將混合物倒入水中且將所得到的混合物用乙酸乙酯萃取。將獲得之產物乾燥且蒸發至乾；用快速色譜法純化因此獲得的粗產物。得到單離之產物 3.6 g(通式(VIII)化合物)。

將 1.5 g 此產物溶於 3 ml 丁醇中。加入 0.85 g 碳酸鉀及 1.05 g 溴乙酸乙酯且在回流溫度下加熱混合物 3 小時。將其倒入水中且用乙酸乙酯萃取。乾燥所得到之產物且蒸發至

乾；因此獲得的粗產物(2 g)用快速色譜法將純化。將1 g 單離之產物(通式(IX)化合物)溶於甲苯中，然後在氮氣流下緩慢添加此溶液至0.25 g 氫化鈉(60% NaH)之25 ml 甲苯懸浮液中。在回流溫度下加熱混合物2小時。將混合物倒入水中且將所得到的混合物用乙酸乙酯萃取。在真空下乾燥所得之產物且蒸發至乾。

將獲得之0.6 g 油狀粗產物(通式(IX)化合物)溶於25 ml 乙醇中，然後加入1.5ml 經HCl飽和之異丙醇溶液與3 g 10% Pd/C。混合物在溫度為40°C之氮氣流下反應4小時。過濾所得產物並蒸發至乾，得到0.3 g 標題化合物(通式(V)化合物)熔點為205-207°C。

製法3

2-氯-1-[4-[3-三氟甲基-4-氯苯基]-1-[3,6-二氫-1(2H)吡啶基]]-1-乙酮

將4-[3-(三氟甲基)-4-氯苯基]-3,6-二氫-1(2H)-鹽酸吡啶(通式(II)化合物)(3.94 g)與3.8 ml 三乙胺在33.5 ml 二氯甲烷中冷卻至0°C。逐滴加入2-氯乙醯氯(通式(III)化合物)並攪拌混合物1小時30分鐘。加水並用二氯甲烷萃取所得之混合物。將有機相在Na₂SO₄上乾燥，在真空中過濾並蒸發。

獲得4.2 g 呈非晶形固體之化合物(通式(IV)化合物)。

實例1：

第一化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-

酮及其鹽酸鹽

由含製法3之化合物(0.49 mg)、製法1之化合物(0.4 mg)、碳酸鉀(0.41 g)及碘化鈉(0.45 g)之7 ml二甲基甲醯胺之混合物在180℃之微波反應器中加熱30分鐘。將混合物倒入水中，且將所得到的混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相在Na₂SO₄上乾燥，過濾且蒸發，得到呈油之形式的粗產物700 mg。用矽膠管柱色譜法純化產物，使用環己烷/乙酸乙酯=1/1之混合物進行洗脫。在異丙醇中加入鹽酸溶液而製成鹽酸鹽。獲得標題化合物200 g。

$$M+H^+=m/z\ 547$$

δ (ppm, dmso-d₆): 2.55 (bs, **); 2.63 (m, **); 3.43-3.54 (m, 2H); 3.65 (m, *); 3.75 (m, 1H); 3.96 (bs, 2H); 4.18 (m, 6H); 6.40 (bs, 1H); 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.21 (d, J=9 Hz, 1H); 8.26 (dd, J₁=9 Hz, J₂=2 Hz, 1H); 8.88 (s, 1H)。

實例2：

第二化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮及其鹽酸鹽

依實施例1中所述之製程，但改用製法2之化合物替代製法1之化合物，獲得標題化合物。

$$M+H^+=m/z\ 493$$

(Machine a). (ppm, dmso-d₆): 2.32 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.10-3.60 (m, *), 3.64 (m, 1H), 3.77 (m, 1H),

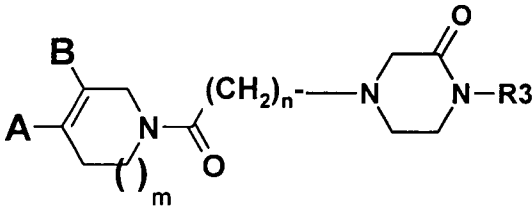
{S}

3.98 (m, 2H), 4.05-4.51 (m, 6H), 6.41 (m, 1H), 7.69 (dd, J=8.4及 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, 8.5 Hz, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.83 (bd, J=9.3 Hz, 1H), 8.31 (bd, J=2 Hz, 1H)。

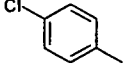
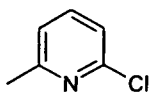
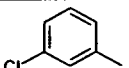
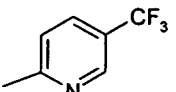
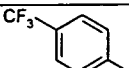
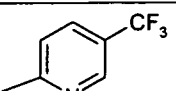
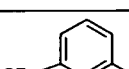
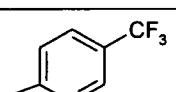
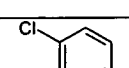
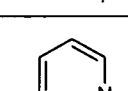
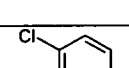
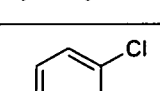
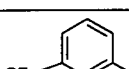
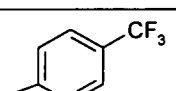
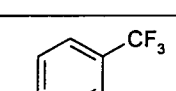
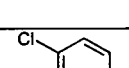
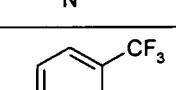
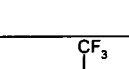
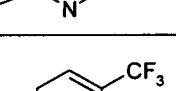
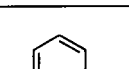
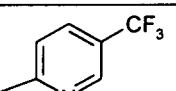
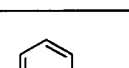
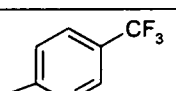
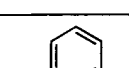
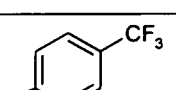
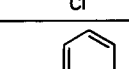
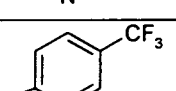
下表闡述據本發明之化合物的某些實例之化學結構及物理特性。在此表中：

在「鹽」這欄中，「-」表示呈游離鹼形式之化合物，而「HCl」表示呈鹽酸鹽形式之化合物。

表



No.	A	B	m	R3	n	Salt	Mp	LCMS
1		H	1		1	HCl	210-211	MH+ 547 r.t. 7.6 方法A
2		H	1		1	HCl	236-239	MH+ 493 r.t. 6.5 方法A
3		H	1		1	--	141-143	MH+ 479 r.t. 7.9 方法C
4		H	1		1	--	104-106	MH+ 445 r.t. 5.4 方法A
5		H	1		1	HCl	160-163	--
6		H	1		1	--	112-115	MH+ 411 r.t. 5.4 方法A
7		H	1		1	--	145-146	MH+ 513 r.t. 6.9 方法A

8		H	1		1	HCl	180-181	MH+ 445 r.t. 7.2 方法A
9		H	1		1	HCl	147-151	MH+ 479 r.t. 7.3 方法A
10		H	1		1	--	150-152	MH+ 513 r.t. 7.9 方法C
11		H	1		1	草酸鹽	161-163	MH+ 513 r.t. 6.8 方法A
12		H	1		1	--	--	M+=479 r.t. 5.7 方法A
13		H	1		1	富馬酸鹽	--	M+=513 r.t. 6.5 方法A
14	H		1		1	草酸鹽	172-173	M+=513 r.t. 6.9 方法B
15		H	1		1	草酸鹽	165-166	M+=529 r.t. 7.1 方法A
16		H	0		1	--	210-211	M+=533 r.t. 7.0 方法A
17		H	1		1	草酸鹽	160-161	M+=581 r.t. 8.1 方法C
18		H	1		1	--	130-131	M+=459 r.t. 7.2 方法C
19		H	1		1	--	140-142	M+=445 r.t. 6.0 方法A
20	H		1		1	草酸鹽	177-178	M+=513 r.t. 6.6 方法A
21	H		1		1	草酸鹽	194-195	M+=475 r.t. 5.9 方法A

根據本發明之化合物為生物化學研究的主題。

細胞培養：

SH-SY-5Y 菌株(人類神經母細胞瘤)依習知方式在含有 FCS(5%)(胎牛血清)(德國 Boehringer Mannheim)、丙酮酸鈉(1 mM)及麩醯胺(4 mM)的 DMEM 培養基中，於已塗佈膠原蛋白(法國 Becton Dickinson)之培養瓶中培養。

依習知方式，由穩定表現人類 p75^{NTR} 受體(SK-N-BE Bep 75)之完整形式的 SK-N-BE 母株(人類神經母細胞瘤)及 Bep 75 克隆株在含有 FCS(5%)、丙酮酸鈉(1 mM)以及麩醯胺(4 mM)的培養基中培養。對於 SK-N-BE Bep 75 細胞，添加潮黴素(200 µl/20 ml 培養基)作為選拔劑。

¹²⁵I NGF 與 p75^{NTR} 受體之結合性研究

NGF 結合性研究(用碘-125 放射性同位素標記神經生長因子，Amersham-2000 Ci/mmol)係在 SK-N-BE Bep 75 菌株之細胞懸液中，依據 Weskamp(Neuron, 1991, 6, 649-663)闡述之方法進行。非特異性結合性係由細胞在未標記放射性同位素的 NGF(1 µM)的存在下，在 37°C 下預培養一小時後，測量總結合量而確定。由所測量的總結合量與非特異性結合量之間的差值來計算特異性結合性。競爭性實驗係使用濃度為 0.3 nM 的標記碘的 NGF(¹²⁵I NGF)進行。根據本發明化合物抑制 ¹²⁵I NGF 與 p75^{NTR} 受體結合達 50% 時之濃度(IC₅₀)低，且在 10⁻⁶ 至 10⁻¹¹ M 之間變化。

通式(I)化合物在此試驗中顯示活性，其 IC₅₀ 值變化範圍為 10⁻⁶ 至 10⁻¹¹ M。

例如，實例 3 與 1 之化合物顯示 IC₅₀ 值分別為 0.1 nM 及 5.2 nM。

p75^{NTR}受體不依賴其配位體之二聚合作用之研究

p75^{NTR}受體二聚合作用之研究係在SK-N-BE 75菌株之細胞懸浮液上進行。將細胞(2.5×10^4 細胞/孔)置於孔(96-孔盤)中24 h，然後在根據本發明化合物的存在或不存在條件下，於37°C下，預培養1 h。之後加入上清液，此上清液源自人類腎原始表現之HEK293細胞培養物，在轉染48 h之後，並分泌可溶形式之p75^{NTR}受體(受體細胞外部份)，可與鹼性磷酸鹽耦合，其最終濃度為10 nM。可溶性p75^{NTR}受體與存在SK-N-BE Bep 75細胞上之受體的特異性結合性定量法係在37°C下，在上清液的存在下，培養細胞1小時後，測量鹼性磷酸酶活性來確定。在過濾及將過濾器移至24-孔板中後，添加CDP-Star化學發光基質(現成可用，Roche)，來確定鹼性磷酸酶活性。根據本發明化合物抑制p75^{NTR}受體之二聚合作用達50%時之濃度(IC₅₀)低且在 10^{-6} 至 10^{-11} M之間變化。

例如，實例編號1、2及3之化合物分別顯示1.34 nM、3.88 nM以及0.11 nM之IC₅₀值。

細胞凋亡之測量

將細胞(人類神經母細胞瘤菌株SH-SY-5Y以及SK-N-BE Bep 75)置於直徑為35 mm(Biocoat膠原I)、(10^5 細胞/孔)且含有5% FCS之合適培養基之培養皿中培養24 h。然後移除培養基，用PBS(Dulbecco's磷酸鹽緩衝生理食鹽水)沖洗細胞，之後添加包含5% FCS之新鮮培養基或包含NGF(濃度為10 ng/ml)或包含 β -澱粉樣肽(A β 1-40)(濃度為10 μ M)之培

養基，這些都在根據本發明化合物存在或不存在下進行。細胞凋亡程度的測定係定量與DNA片斷相關的細胞質組蛋白(細胞死亡檢測法ELISA，Boehringer Mannheim，德國)，若針對SH-SY-5Y菌株，在處理後48小時進行，若針對SK-N-BEBep 75菌株，則在處理後24小時進行。用寡核小體數量/ 10^5 個細胞來表示細胞凋亡程度。各值相當於經過3個獨立實驗中9個實驗點之平均值。

通式(I)化合物對NGF所誘導細胞凋亡展現抑制活性，其 IC_{50} 值的變化範圍為 10^{-6} 至 10^{-11} M。例如，實例1化合物顯示的 IC_{50} 值為1.61 nM且實例5化合物顯示的 IC_{50} 值為52 nM。

因此，根據本發明之化合物與 $p75^{NTR}$ 受體的結合性一方面在生物化學層面上，藉由抑制神經營養素(或者不需依賴配位體)所誘導受體的二聚合作用來反映；另一方面，在細胞層面上，藉由抑制 $p75^{NTR}$ 受體所調節之細胞凋亡效應來反映。

因此，根據本發明主題之一，通式(I)化合物對 $p75^{NTR}$ 受體(不需依賴其配位體)之二聚合作用上顯示非常有利的抑制活性。

因此，根據本發明化合物可用於藥物之製備，特別係用於預防或治療任何涉及 $p75^{NTR}$ 受體之病症的藥物之製備。

因此，根據其另一態樣，本發明之主題為一種包括通式(I)化合物或其藥理學可接受酸之加成鹽的藥劑。

根據其另一態樣，本發明之主題為包括通式(I)化合物或

其藥理學可接受酸之加成鹽之藥劑，其可用於預防或治療下文所示之病症。

因此，如本發明之化合物可用於人或動物中，預防或治療各種不同依賴 p75^{NTR} 的病症，如：中樞及周邊神經變性疾病，例如老年性癡呆、癲癇症、阿爾茨海默氏病、帕金森氏症、亨廷頓氏舞蹈病、唐氏症候群、朊病毒病、健忘症、精神分裂症、抑鬱症、躁鬱症；肌萎縮性側索硬化、多發性硬化；心血管疾病，例如缺血後心臟損害、心肌疾病、心肌梗塞、心力衰竭、心臟缺血、腦梗塞；周邊神經病變(糖尿病患者，由於外傷或醫源性所引起)；視神經以及視網膜的損壞(視網膜色素退化，青光眼)；視網膜缺血；視網膜黃斑變性；脊髓創傷以及頭蓋骨創傷；動脈粥樣硬化；血管狹窄；結癥異常；脫髮。

根據本發明之化合物亦可用於治療癌症例如肺癌、甲狀腺癌、胰癌、前列腺癌、小腸癌以及結腸癌或乳腺癌，或用於治療腫瘤、轉移及白血病。

根據本發明之化合物亦可用於治療呼吸道疾病，例如肺炎、過敏、哮喘以及慢性阻塞性肺病。

根據本發明之化合物亦可用於治療皮膚疼痛(在皮膚、皮下組織以及相關器官中)、軀體疼痛、內臟疼痛(在循環系統、呼吸系統、消化系統或泌尿生殖系統中)以及神經性疼痛。

根據本發明之化合物可用於治療慢性的神經性及發炎性疼痛且可用於治療自體免疫性疾病，例如風濕性關節炎。

[S]

根據本發明之化合物亦可用於治療某些疾病例如僵直性脊柱關節炎、牛皮癬性關節炎及斑塊狀牛皮癬。

根據本發明之化合物亦可用於治療骨折，或用於預防或治療骨類疾病，例如骨質疏鬆症。

因此，本發明之主題係如本發明之通式(I)化合物，用於防止或處理任何涉及p75^{NTR}受體的病理狀況，或更特定言之，如上所示之病症。

根據另一態樣，本發明係關於一種藥物組合物，其包括作為活性成分的根據本發明化合物。此等藥物組合物包含有效劑量之至少一種根據本發明化合物、或該化合物之藥理學可接受鹽，以及至少一種藥理學可接受的賦形劑。

根據其藥物劑型及所希望之給藥方法，該等賦形劑選自熟悉此項技術者所知之一般賦形劑。

在用於經口、舌下、皮下、肌內、靜脈內、表面、局部、氣管內、鼻內、穿皮或直腸給藥之本發明藥物組合物中，上述通式(I)之活性成分及其鹽可呈單位形式給藥，其與常用之藥物賦形劑形成混合物給藥於動物及人類，用於預防或治療上述病變或疾病。

適合單位給藥之方式包括口服形式(例如藥片、硬或軟明膠膠囊、粉末、顆粒及口服之溶液或懸浮液)、舌下、經頰、氣管內、眼內以及鼻內給藥方式、藉由吸入給藥的形式、局部給藥方式、非腸道(例如穿皮式)給藥方式、皮下、肌內或靜脈內給藥方式、直腸給藥方式及植入物。對於表面施用時，根據本發明化合物可用於乳霜、凝膠、軟

膏或洗液中。

舉例來說，根據本發明化合物之單位給藥方式係呈藥片形態，其可包含下列組分：

根據本發明之化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交聯羧甲纖維素鈉	6.0 mg
玉米澱粉	15.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.25 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg

活性成分之每日投藥劑量範圍可在0.01至100 mg/kg，可投藥一次或多次，以0.02至50 mg/kg較佳。通常，本發明之化合物的每日劑量為能夠產生治療效果之化合物的最低有效劑量。

在特別情況時，可能需要較高或較低劑量才合適；該劑量並不背離本發明之上下文。根據慣例，對每個病人合適的劑量將由醫生根據給藥方式及病人體重與反應來決定。

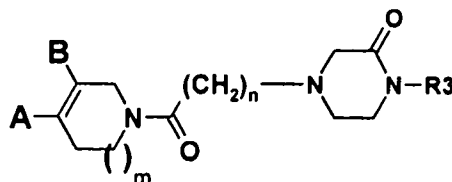
根據另一態樣，本發明亦關於一種治療如上所述之病症之方法，其包括對病人投與有效劑量之根據本發明化合物或其藥理學可接受鹽。

七、申請專利範圍：

102年2月6日修(更)正本

公告本

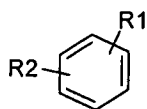
1. 一種通式(I)化合物：



其中：

- m 為 0 或 1；

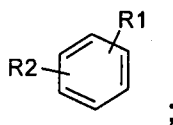
- A 為：



且 B 為 氫 原 子

或

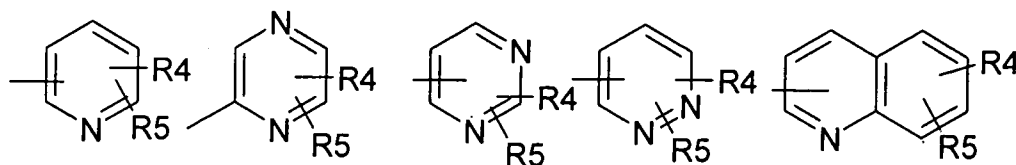
A 為 氫 原 子 且 B 為：



- R1 及 R2 可 相 同 或 不 同 且 為 分 別 獨 立 為 氫 或 鹵 素 原 子、C₁-C₄ 烷 基、C₁-C₄ 氟 烷 基、C₁-C₂ 全 氟 烷 基 或 C₁-C₄ 烷 氧 基 或 三 氟 甲 氧 基；

- n 為 1 或 2；

- R3 為 下 式 基 團：



其中 R4 及 R5 可 相 同 或 不 同 且 為 位 於 任 何 可 利 用 之 位 置 並

且分別獨立為氫或鹵素原子、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_2 全氟烷基或 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、
 氰基或 $COOH$ 、 COO 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONR_6R_7$ 或 $NHCOR$
 基團；

- R 、 R_6 以及 R_7 為 C_1 - C_6 烷基；

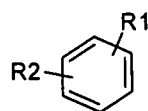
呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

2. 如請求項1之化合物， R_4 及 R_5 可相同或不同而位於任何
 可利用之位置並且分別獨立為 $CONH_2$ 、 $CONR_6R_7$ 或
 $NHCOR$ ；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

3. 如請求項1之化合物，其使得：

- m 為1；

- A 為：

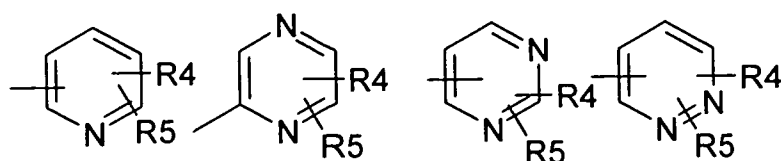


且 B 為氮原子；

- R_1 及 R_2 可相同或不同且分別獨立為氫或鹵素原子、
 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_2 全氟烷基或 C_1 - C_4 烷氧基
 或三氟甲氧基；

- n 為1或2；

- R_3 為下式基團：



其中 R_4 及 R_5 可相同或不同且位於任何可利用之位置並且

分別獨立為氫或鹵素原子、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_2 全氟烷基或 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、氟基或 $COOH$ 、 COO 烷基；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其使得R1不為H；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。
5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其使得R1位於-2-、-3-或-4-位置上且為氟原子或 CF_3 基團，且R2為氫或3-或4-Cl；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。
6. 如請求項4之化合物，其使得R1位於-2-、-3-或-4-位置上且為氟原子或 CF_3 基團，且R2為氫或3-或4-Cl；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物，其使得R3為2-吡啶基或2-嘧啶基，其分別經如請求項1所定義之R4及R5取代；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。
8. 如請求項4之化合物，其使得R3為2-吡啶基或2-嘧啶基，其分別經如請求項1所定義之R4及R5取代；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。
9. 如請求項5之化合物，其使得R3為2-吡啶基或2-嘧啶基，其分別經如請求項1所定義之R4及R5取代；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。
10. 如請求項1至3中任一項之化合物，其使得 $n=1$ ；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。
11. 如請求項4之化合物，其使得 $n=1$ ；呈鹼形式或與酸形成

之加成鹽的形式。

12. 如請求項5之化合物，其使得 $n=1$ ；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

13. 如請求項7之化合物，其使得 $n=1$ ；呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

14. 如請求項1或3之化合物，其使得：

R1為3- CF_3 ；

R2為4-氯；

R3為5-經 CF_3 取代之2-吡啶基；且

$n=1$ ；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

15. 如請求項4之化合物，其使得：

R1為3- CF_3 ；

R2為4-氯；

R3為5-經 CF_3 取代之2-吡啶基；且

$n=1$ ；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

16. 如請求項5之化合物，其使得：

R1為3- CF_3 ；

R2為4-氯；

R3為5-經 CF_3 取代之2-吡啶基；且

$n=1$ ；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

17. 如請求項7之化合物，其使得：

R1 為 3-CF₃；

R2 為 4-氯；

R3 為 5-經 CF₃取代之 2-吡啶基；且

n=1；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

18. 如請求項 10 之化合物，其使得：

R1 為 3-CF₃；

R2 為 4-氯；

R3 為 5-經 CF₃取代之 2-吡啶基；且

n=1；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

19. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其係選自：

第一化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第二化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第三化合物：4-{2-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第四化合物：4-{2-酮基-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-吡啶-2-基哌啶-2-酮；

第五化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-吡啶-2-基哌啶-2-酮；

第六化合物：4-{2-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-吡啶-2-基-哌啶-2-酮；

第七化合物：4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第八化合物：4-{2-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第九化合物：4-{2-[4-(3-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第十化合物：4-{2-[4-(4-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第十一化合物：4-{2-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第十二化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-吡啶-3-基哌啶-2-酮；

第十三化合物：1-(6-氯吡啶-3-基)-4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}哌啶-2-酮；

第十四化合物：4-{2-酮基-2-[5-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第十五化合物：4-{2-酮基-2-[4-(3-三氟甲氧基苯基)-

3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-吡啶-2-基哌啶-2-酮；

第十六化合物：4-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-2,5-二氫-吡咯-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第十七化合物：4-{2-[4-(3,5-雙三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第十八化合物：4-{2-[4-(3-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

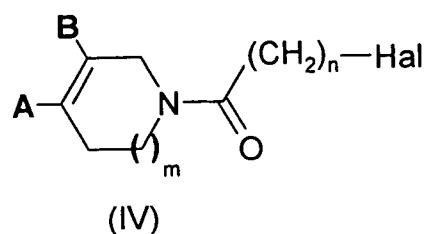
第十九化合物：4-{2-[4-苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-酮基乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

第二十化合物：4-{2-酮基-2-[5-(2,3-二氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

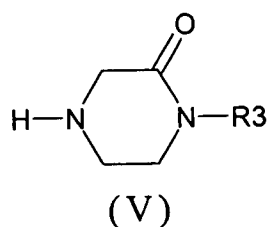
第二十一化合物：4-{2-酮基-2-[5-(3-甲氧基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙基}-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)哌啶-2-酮；

呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

20. 一種製備如請求項1至19中任一項之通式(I)化合物之方法，其中A、B、m、n、R₃係如上定義，其包括由通式(IV)化合物

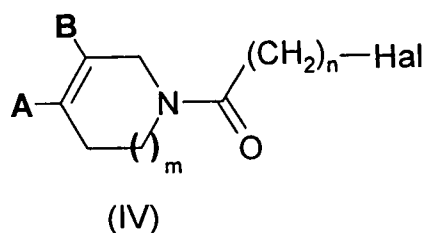


其中 A、B、m 以及 n 係如式 (I) 之定義且 Hal 為鹵素原子，
與通式 (V) 化合物在鹼的存在下反應之步驟：



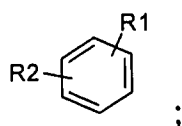
其中 R3 如通式 (I) 所定義。

21. 一種通式 (IV) 化合物：



其中

A 為氫原子且 B 為：



R1、R2、m 以及 n 如請求項 1 至 19 中任一項所定義且 Hal 為鹵素原子；

其係呈鹼形式或與酸形成之加成鹽的形式。

22. 一種藥劑，其特徵在於包含如請求項 1 至 19 中任一項之
通式 (I) 化合物或此化合物與藥理學可接受酸形成之鹽。

23. 一種藥物組合物，其特徵在於包含如請求項 1 至 19 中任

一項之通式(I)化合物或其藥理學可接受的鹽，及至少一種藥理學可接受賦形劑。

24. 一種如請求項1至19中任一項之化合物之用於製備預防或治療下列疾病的藥劑之用途：中樞及周邊神經變性疾病、老年性癡呆、癲癇症、阿爾茨海默氏病、帕金森氏症、亨廷頓氏舞蹈病、唐氏症候群、朊病毒病、健忘症、精神分裂症、抑鬱症、躁鬱症、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、心血管疾病、缺血後心臟損害、心肌疾病、心肌梗塞、心力衰竭、心臟缺血、腦梗塞、周邊神經病變、視神經以及視網膜的損壞、視網膜色素退化、青光眼、視網膜缺血、視網膜黃斑變性、脊髓創傷以及頭蓋骨創傷、動脈粥樣硬化；血管狹窄、結癥異常、脫髮、癌症、腫瘤、轉移及白血病、呼吸道疾病、肺炎、過敏、哮喘、慢性阻塞性肺病、皮膚疼痛、軀體疼痛、內臟疼痛以及神經性疼痛、風濕性關節炎、僵直性脊柱關節炎、牛皮癬性關節炎、斑塊狀牛皮癬、骨折、骨類疾病及骨質疏鬆症。

25. 如請求項24之用途，其中該化合物不依賴配位體即有能力抑制p75^{NTR}受體之二聚合作用。