



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201938171 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：107144825

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 12 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/55 (2006.01)

C07D223/06 (2006.01)

C07D223/10 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D487/14 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/15 匈牙利

P1700522

2018/09/28 匈牙利

P1800332

(71)申請人：匈牙利商羅特格登公司 (匈牙利) RICHTER GEDEON NYRT. (HU)

匈牙利

(72)發明人：巴塔 殷雷 BATA, IMRE (HU)；澤爾克奇 梭特 SZELECZKY, ZSOLT (HU)；容

黛柯達斯 克里斯蒂娜 SZONDINE KORDAS, KRISZTINA (HU)；桑圖 蓋伯

SZANTO, GABOR (HU)

(74)代理人：林志剛

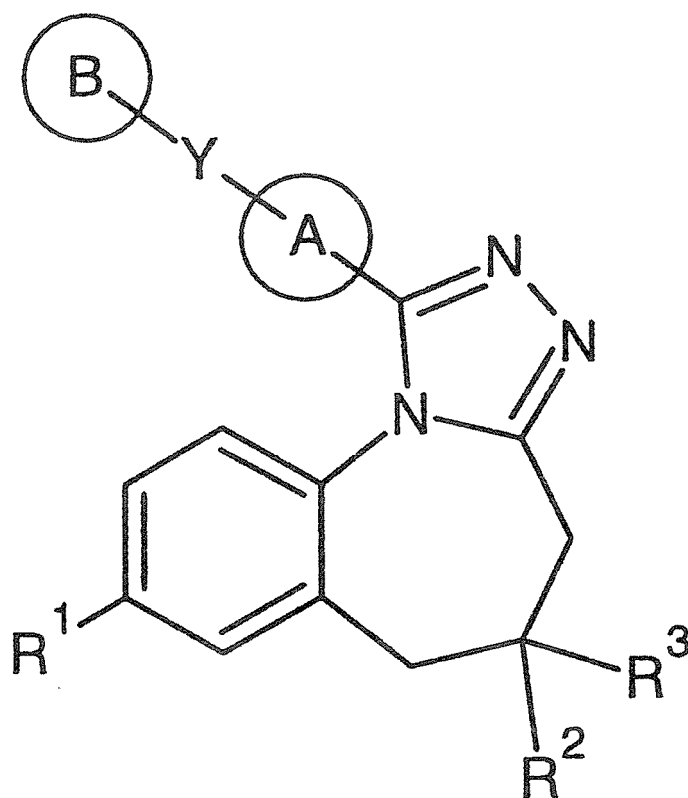
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：0 共 269 頁

(54)名稱

作為血管升壓素 V1a 受體拮抗劑之三環化合物

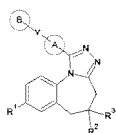
(57)摘要

本發明關於通式(I)之 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶衍生物類及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體，該等係中樞及/或周圍作用性 V1a 受體調節劑，特別是 V1a 受體拮抗劑。本發明之另一標的係製備該等化合物之方法和該製備之過程的中間體。本發明亦關於含有該等化合物或與一或多種其他活性物質之醫藥組成物和該醫藥組成物於治療及/或預防與 V1a 受體功能有關之疾病或病症之用途。



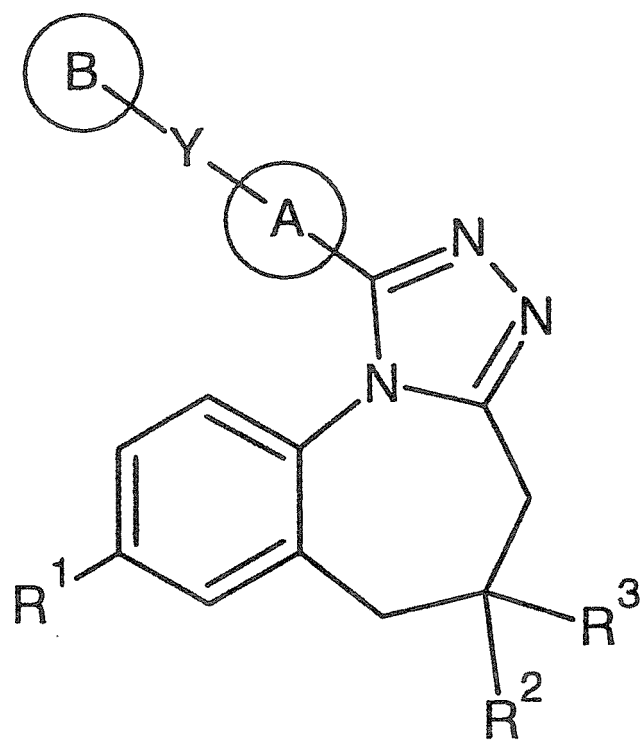
(I)

The present invention relates to 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1] benzazepine derivatives of general formula (I) and/or salts thereof and/or geometric isomers thereof and/or stereoisomers thereof and/or enantiomers thereof and/or racemates thereof and/or diastereomers thereof and/or biologically active metabolites thereof and/or prodrugs thereof and/or solvates thereof and/or hydrates thereof and/or polymorphs thereof which are centrally and/or peripherally acting V1a receptor modulators, particularly V1a receptor antagonists. Additional subject of the present invention is the process for the preparation of the compounds and the intermediates of the preparation process as well. The invention also relates to the pharmaceutical compositions containing the compounds or together with one or more other active substances, as well as to the use in the treatment and/or prophylaxis of a disease or condition associated with V1a receptor function.



(I)

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為血管升壓素 V 1 a 受體拮抗劑之三環化合物

【英文發明名稱】

TRICYCLIC COMPOUNDS AS VASOPRESSIN V1A RECEPTOR
ANTAGONISTS

【技術領域】

本發明關於通式 (I) 之 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶衍生物類及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體，該等係中樞及/或周圍作用性 V1a 受體調節劑，特別是 V1a 受體拮抗劑。本發明之另一標的係製備該等化合物之方法和該製備之過程的中間體。本發明亦關於含有該等化合物之醫藥組成物和該醫藥組成物於治療及/或預防與 V1a 受體功能有關之疾病或病症之用途。

【先前技術】

血管升壓素(抗利尿激素；ADH；CYIQNCPRG)係9個胺基酸肽激素，其係由下視丘之室旁核(PVN)和視上核

(SON)的巨大細胞神經元產製並被直接分泌至腦下垂體之後葉，且血管升壓素被儲存於該後葉直至進入血液。於周圍組織，血管升壓素之主要作用在於血管收縮、葡萄糖代謝及排泄調節。

據此，因血管升壓素之不適當分泌而缺少血管升壓素所引起之病症可導致身體之病理變化，諸如中樞性尿崩症或異常低血壓(hypotension)，而於血管升壓素之濃度升高或外源性給藥之情況下，可觀察到多種型態的攻擊行為之強化(Ferris et al., BMC Neuroscience 2008, 9:111)。

催產素(OXT; CYIQNCPLG)係血管升壓素相關肽激素，其與血管升壓素之差1個胺基酸，且催產素之受體亦與血管升壓素之受體相關。化合物對於催產素受體之作用顯示種屬特異性差異，但是於不同哺乳動物種屬體內的催產素激素本身係相同。同樣地，於所有哺乳動物(除了有袋動物和豬之外)體內的血管升壓素肽係相同且該血管升壓素肽通過彼之受體所顯現之作用亦呈種屬特異性差異。施加於中樞神經系統之催產素的抗焦慮作用係為習知(Neumann ID. J Neuroendocrinol 2008, 20(6): 858-65)，因此對於中樞神經系統之催產素受體的抑制作用可引發為不欲之副作用的焦慮。

可區分3種血管升壓素受體，彼等皆為G蛋白偶合受體。其中，V1a受體(V1aR)主要表現於大腦皮層、海馬及腦下垂體且另周圍地表現於肝、血管平滑肌、肺、子宮及睪丸(Frank et al., Eur J Pharmacol 2008, 583:226-42)。於

皮質、海馬及腦下垂體亦可發現 V1b 受體 (V1bR) 且於周圍組織該 V1bR 於調節胰腺和腎上腺上扮演重要角色。相對地，V2 受體 (V2R) 主要局限於周圍組織且於腎臟內增加水再吸收，因而實現血管升壓素之抗利尿作用 (Robben et al., Am J Physiol Renal Physiol 2007, 292(1): F253-60)。由於水平衡調節之改變，對於該 V2 受體之作用可引起不欲之副作用。

該 V1a 和 V1b 受體之次級訊號傳導途徑包括通過磷脂酸肌醇之細胞內 Ca^{2+} 濃度的變化，而該 V2 受體活化腺苷酸環化酶並影響 cAMP 濃度 (Gouzenes et al., J Physiol 1999, 517(Pt3):771-9; Tahara et al., Pflugers Arch 1999, 437(2):219-26)。

與該 V1a 受體連接之重要作用係調節晝夜節律。視交叉上核 (SCN) 之神經元中 1/3 表現血管升壓素且於該腦區域該 V1a 受體之 mRNA 顯現晝夜波動，其中可於夜晚時間觀察到該 mRNA 之最高值 (de Vries and Miller, Prog Brain Res 1998, 119:3-20)。儘管該 V1aR mRNA 之分佈和量於男性和女性體內並無不同，血管升壓素於引起行為習性上顯現性別差異 (Szot et al., Brain Res Mol Brain Res 1994, 24 (1-4):1-10)。小鼠實驗業已證實：於小鼠睡眠期間之前，藉由該小鼠之體內生理時鐘而非生理需要可引起增加水吸收 (Gizowski et al., Nature 2016, 537(7622):685-8)。睡眠障礙係自閉症之主要伴隨症狀 (Glickman, Neurosci Biobehav Rev 2010, 34(5):755-68)。

血管升壓素於腦內作為神經調節劑，且在壓力下於杏仁核可偵測到升高之血管升壓素濃度(Ebner et al., Eur J Neurosci 2002, 15(2):384-8)。已知壓力/緊張生活狀態會增加發生抑鬱和焦慮之可能性(Kendler et al., Arch Gen Psychiatry 2003, 60(8):789-96；Simon et al., Recent Pat CNS Drug Discov, 2008, 3(2):77-93；Egashira et al., J Pharmacol Sci 2009, 109(1):44-9；Bielsky et al., Neuropsychopharmacology 2004, 29(3):483-93)。V1aR於腦內高度表現，特別是於邊緣系統之某些部分，諸如杏仁核、側隔及海馬，該等部分於焦慮之發展上扮演重要角色。雄性V1aR基因剔除小鼠於舉臂式十字迷宮(elevated plus maze)試驗、曠野試驗及明暗箱試驗顯現焦慮之減輕，但是並未於雌性小鼠觀察到此等差異(Bielsky et al., Behav Brain Res 2005, 164(1):132-6)。

雄性V1aR剔除小鼠於運動表現上未顯現任何表型差異。於一般光暗循環實驗，V1aR剔除小鼠與彼等之野生型同窩小鼠相比較並未顯現差異，然而於連續黑暗下進行之實驗中，該V1a剔除小鼠之晝夜節律明顯改變(Egashira et al., Behav Brain Res 2007, 178(1):123-7)。

該V1aR剔除小鼠於前脈衝抑制(prepulse inhibition)試驗顯現改善之活性，該前脈衝抑制試驗已被接受為於大多數精神分裂症患者所觀察到之感覺性運動缺陷的動物模式。於適合測量該雄性和雌性二者之V1aR剔除小鼠的社會認知行為之社會互動試驗中，Egashira等人業已顯示功

能之降低，但是於經拮抗劑治療後未觀察到該功能之降低 (Bleickard et al., Psychopharmacology (Berl), 2009, 202: 711-18)。

於編碼 V1a 受體之 AVPR1A 基因變異體之案例中，可測量與自閉症有關之 2 個微小多型性 (Kim et al., Mol Psychiatry 2002, 7:503-7 ; Yirmiya et al., Mol Psychiatry 2006, 11: 488-94 ; Yang et al., Psychiatry Res, 2010, 178 (1):199-201 ; Yang et al., Neurosci Lett 2010, 479(3):197-200)。於帶有該 V1aR 基因之 2 個危險等位基因之病患體內可偵測到的改變之杏仁核的活化亦涉及遺傳連接。業已顯示該等經修飾之受體能於情緒臉部認知過程期間改變杏仁核之活化閾值 (Meyer-Lindenberg et al., Mol Psychiatry 2009, 14: 968-75)。

臨床前實驗數據亦支持 V1aR 拮抗劑於自閉症之功效。廣泛被使用且被接受之自閉症的動物模式係研究於子宮內經丙戊酸鹽 (VPA) 處理之大鼠的行為。該經 VPA 處理之動物的降低之社會行為可藉由 V1aR 拮抗劑化合物回復至正常值。於功能性磁共振顯影研究中，亦發現藉由該 V1aR 拮抗劑可回復出生前經 VPA 處理之動物的不同腦區域中降低之灌注值。經該 V1aR 拮抗劑治療可增加皮質、下丘、海馬及下視丘之降低的功能，然而於腹側蓋、紋狀體及上丘，藉由該 V1aR 拮抗劑使增強之灌注正常化 (Grundschober et al., Poster presented at Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, 2014, Phoenix, USA)。

基於此理由，預期能顯現有利於血腦障壁穿透之 V1aR 拮抗劑化合物將會是有優勢的。

使用小分子拮抗劑影響 V1aR 係一種用於治療雌性性器官之多種病理症狀(諸如但不限於痛經和性功能障礙)、血壓控制之持久性病理症狀(諸如但不限於高血壓及/或慢性心臟衰竭)及因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀(諸如但不限於尿崩症、腎衰竭、腎病症候群及肝硬化)的有前景之策略。使用小分子拮抗劑影響 V1aR 可被視為用於治療焦慮、抑鬱、攻擊行為及中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與前述3種疾病有關或與該前述3種疾病顯示合併症)的另一有前景之策略。該等症狀包括但不限於自閉症類群障礙(良好功能自閉症、亞斯伯格(Asperger)症候群、待分類的廣泛性發展障礙(PDD-NOS)、自閉症譜系障礙(ASD)及彼之多種不同症候型：X染色體易裂症、普瑞德威利(Prader-Willi)症候群、蕾特(Rett)氏症及結節性硬化症)、強迫症(OCD)、多種不同類型之唐(Down)氏綜合症及創傷後應激障礙(PTSD)。V1aR拮抗劑亦適用於治療攻擊性行為障礙及/或易怒(諸如但不限於罹患ASD、亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease；HD)或多種不同類型之精神分裂症的病患)、行為過動症(諸如但不限於注意力不足過動症(ADHD))、認知障礙(諸如但不限於癡呆、輕度認知障礙(MCI)、與精神分裂症有關之認知障礙(CIAS)及阿茲海默(Alzheimer)症)及其他神經精神疾病(諸如但不限於精神分裂症和相關疾病)。

許多專利申請案涉及 V1a 受體拮抗劑，例如大塚製藥株式會社 (Otsuka) 揭露苯並雜環衍生物 (WO 95/034540 A1；WO 2009/001968 A1；WO 2011/052519 A1)，安斯泰來製藥公司 (Astellas Pharma；山之內) 揭露稠合之苯並二吡啶和三唑衍生物 (WO 95/03305 A1；WO 01/87855 A1；WO 02/44179 A1)，艾伯維生物製藥公司 (AbbVie) 揭露羥吡啶衍生物 (WO 2006/072458 A2；WO 2006/100082 A2)，拜耳製藥公司 (Bayer Pharma) 揭露芳基或雜芳基三唑衍生物 (WO 2017/191102 A1；WO 2017/191107 A1；WO 2017/191114 A1)。含有苯並萘核之多種不同衍生物 (WO 2005/068466 A1；WO 2006/021213 A2；WO 2006/021882 A1；WO 2011/114109 A1；WO 2011/128265 A1；WO 2011/141396 A1；WO 2014/127350 A1)、螺吡啶酮及吡啶基羰基衍生物 (WO 97/15556 A1；WO 2007/009906 A1；WO 2007/014851 A2) 亦被描述作為 V1a 受體拮抗劑。

首度臨床開發考慮 V1a 受體作為外圍標的，因此低劣之腦穿透性有利於化合物開發。該化合物係賽諾菲製藥廠 (Sanofi) 之吡啶核化合物“瑞考伐普坦 (relcovaptan)” (SR-49059, WO 93/03013 A1)，其被發展至第 2 期臨床試驗。研究之適應症係早產、經期期間觀察到之骨盆疼痛、痛經 (Brouard et al., Br J Obstetr Gynaecol 2000, 107:614-9)、心臟衰竭、高血壓及冠狀動脈痙攣，但亦於小細胞肺癌經測試作為抗腫瘤劑直至於 2003 年中止最後之臨床試驗 (Serradeil-Le Gal et al., Prog Brain Res 2002, 139:197-

210 ; AdisInsight: Relcovaptan - 2006年10月3日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800004942>)。已自1993年起進行瑞考伐普坦之臨床開發且現今為V1aR研究中最常使用之活體外工具(Tahara et al., Br J Pharmacol 2000, 129:131-9)。

基於作為有效之V1aR拮抗劑所測量之數據，輝瑞藥廠(Pfizer)針對痛經研究三唑衍生物PF 00738245 (WO 2005/063754 A1)和三唑並苯並二吡喃核之化合物PF-184563 (WO 2004/074291 A1)之臨床前開發(Russell et al., Eur. J Pharmacol, 2011, 670(2): 347-355 ; Johnson et al., Bioorg Med Chem Lett 2011, 21:5684-7)，但是彼等之開發業已中止。

藉由檢驗對於中樞神經系統所顯現之功效，亦已提出治療抑鬱和焦慮為新治療領域。強生公司(Johnson & Johnson)之螺苯並吡喃核化合物JNJ-17308616係第1個作用於中樞神經系統之V1aR拮抗劑化合物(Bleickard et al., Psychopharmacology (Berl.), 2009, 202:711-18 ; WO 02/02531 A1)，其經證實於用於焦慮研究的多種不同之動物模式中顯現功效：於大鼠幼崽之舉臂式十字迷宮試驗、玻璃球埋藏試驗及分離引起之超聲波發聲中顯現顯著減輕之焦慮行為。雖然該螺苯並吡喃核化合物JNJ-17308616經證實能有效地影響升高之O-迷宮和條件舔反應，但是基於彼於嚙齒動物體內所測量之低劣的代謝安定性，彼之功效不佳且僅可於高劑量下被測量，因此難於進行測試。

艾日凡製藥廠(Azevan)之 V1aR 拮抗劑四氫吡啶酮衍生物 SRX246 和 SRX251(亦稱為 API246 或 API251 ; WO 03/031407 A2)亦達到臨床試驗階段。SRX246之臨床試驗現今亦正在進行以治療攻擊行為、及亨丁頓舞蹈症和創傷後應激障礙之間歇性暴怒和易怒以及焦慮和恐懼之人體行為模式(AdisInsight: SRX 246 - 2017年2月16日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800023656>)。SRX251之臨床試驗治療痛經，但是第1期研究於2016年中止，且同樣地於臨床前開發研究SRX246針對攻擊行為之功效(AdisInsight: SRX 251 - 2017年11月4日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800025117>)。SRX-246和SRX-251對人V1a受體具有活性且該二者化合物於大鼠腦部測量之濃度為彼等於結合分析所測量之有效濃度約100倍(Guillon et al., Bioorg Med Chem 2007, 15:2054-80 ; Fabio et al., J Pharm Sci 2013, 102(6):2033-43)。

凡替拉製藥廠(Vantia)之吡唑並苯並二吡呼核的 V1aR 拮抗劑化合物 VA 111913 (WO 2010/097576 A1 ; AdisInsight: VA 111913-2015年8月25日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800028777>)業已於第2期臨床試驗進行測試以治療痛經，但是自2015年以後無該化合物之開發資料。

大塚製藥株式會社之 V1aR 拮抗劑“喹啉酮衍生物 OPC 21268”(EP 0382185 A2 ; AdisInsight: OPC 21268-2006年10月6日最後資料更新 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800000284>)

於臨床前階段測試對胃黏膜損傷適應症之功效，且於第2期臨床試驗研究對心臟衰竭和高血壓之功效，但是自2015年以後無該化合物之開發資料(Yamamura et al., Science 1991, 252:572；Serradeil-Le Gal et al., J Clin Invest 1993, 92(1):224)。

當於死後人體樣本檢查腦幹時，於前置核(nucleus prepositus)可偵測到與催產素受體無關之V1a受體的選擇性局部化，該前置核於視線安定性上扮演某種角色(Freeman et al., Soc Neurosci 2017, 12(2):113-123)。人類社會行為所需要之基本技能係生物相關資料之認知和眼動追蹤(Klin et al., Nature 2009, 459:257-63；Simion et al., PNAS 2008, 105(2):809-13)。最為積極之V1aR研究藥廠Hoffmann-La Roche的吲哚衍生物RO5028442已進入第1期研究(RG-7713；WO 2007/006688 A1)，其中於人體可偵測到對視線型態取向之正面功效(Umbricht et al., Neuropsychopharmacology 2017, 42 (9):1914-1923；AdisInsight: RG 7713-2015年11月5日最後資料更新<http://adisinsight.springer.com/drugs/800043668>)。具有三唑並苯並二吡啶核之巴羅非田(balovaptan)正進行治療自閉症之第2期臨床試驗(RG-7314, RO5285119；WO 2010/060836 A1；AdisInsight: RG 7314 - 2017年9月10日最後資料更新<http://adisinsight.springer.com/drugs/800035102>)。

儘管許多V1aR拮抗劑化合物和臨床研究，未獲滿足的醫療需求仍然持續以需要開發V1aR拮抗劑，該V1aR拮

抗劑能適合於治療及/或預防雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症(自閉症類群障礙、強迫症、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病。

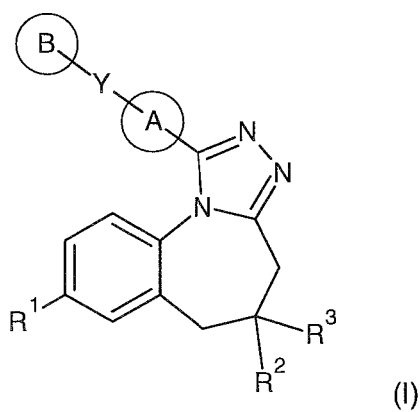
【發明內容】

發明簡述

本發明之目標係合成具有新穎結構之V1a受體拮抗劑，該V1a受體拮抗劑之物理化學性質(例如動力學或熱力學溶解度、離子化、親脂性或滲透性)或藥學性質(例如代謝安定性或CYP-450酶抑制)能提供有利之生物可利用性、ADME(吸收、分佈、代謝及排泄)、膜滲透或血腦障壁穿透。

令人意外地，已製備新穎的通式(I)之5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶衍生物，其顯現V1a受體拮抗活性輪廓。

本發明關於通式(I)化合物：



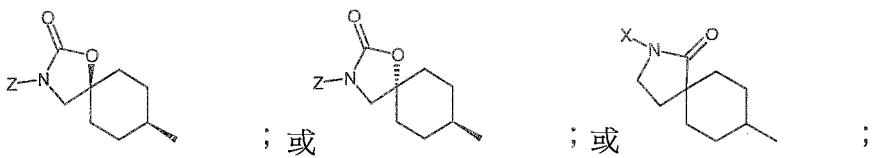
其中

環 A 係環烷基或雜環基；

若環 B 存在，Y 係 -O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH- 或鍵結；
或，若環 B 不存在，Y 係 -N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、
可選擇地經鹵素取代之 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素；

環 B 係可選擇地經取代之雜芳基、芳基或雜環基；

或 B-Y-A- 結合代表 3H-螺 [2- 苯並呋喃 -1,4'- 吡啶 -1'-
基]；或



R¹ 係氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃ 或 CN；

R² 係氫或 C₁₋₄烷基；

R³ 係 (CH₂)_nR⁴、C(O)R⁵ 或可選擇地經 R⁶ 取代之 C₁₋₄烷
基；

或 R² 與 R³ 結合代表 -(CH₂)_p-O-(CH₂)_q- 或 -(CH₂)_r-；

R⁴ 係 CN、疊氮基或 Cy¹；

R⁵ 係 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、OH 或 NR⁷R⁸；

R⁶ 係 OR⁹、NR¹⁰R¹¹、側氧基、-O(CH₂)₂O- 或一或多個

鹵素；

R^7 和 R^8 獨立地氫、 C_{1-4} 烷基或 Cy^2 或 R^7 和 R^8 與彼等連接之N一起形成雜環；

R^9 係氫、可選擇地經 NH_2 或可選擇地經取代之芳基取代之 C_{1-4} 烷基、 $Si(CH_3)_3$ 或 $C(O)R^{12}$ ；

R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫、可選擇地經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基、 Cy^3 或 $C(O)R^{13}$ ，或 R^{10} 和 R^{11} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

R^{12} 係 C_{1-5} 烷基或 $NR^{14}R^{15}$ ；

R^{13} 係 C_{1-4} 烷基、 Cy^1 或 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{14} 和 R^{15} 獨立地氫或可選擇地經取代之芳基，或 R^{14} 和 R^{15} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

R^{16} 和 R^{17} 係 C_{1-4} 烷基，或 R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

Cy^1 係可選擇地經取代之雜芳基；

Cy^2 係可選擇地經取代之芳基或雜芳基；

Cy^3 係可選擇地經取代之環烷基或雜環基；

X係 C_{1-4} 烷基、芳基或雜芳基；

Z係 C_{1-4} 烷基；

n係0或1；

p係1、2或3；

q係1、2或3；

r係4、5或6；

及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立

體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明亦關於醫藥組成物，其含有該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體作為活性物質。

此外，本發明亦關於該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體的製備、該製備之過程的中間體及含有該等化合物之醫藥組成物的化學和醫藥製劑。

本發明亦關於一種治療罹患其中調節且較佳地拮抗該V1a受體可能具有治療益處之中樞及/或周圍疾病的包括人之哺乳動物之方法，其中施予該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體或彼等於組成物之治療有效量。

本發明亦關於該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼

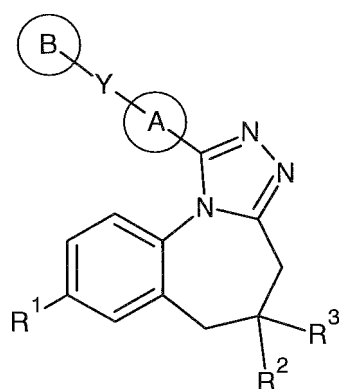
等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體於製造藥物之用途，該藥物用於治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症。

發明詳細說明

本發明關於V1a受體調節劑，特別是V1a受體拮抗劑。本發明之另一目標係提供選擇性V1a受體抑制劑化合物，因為選擇性比較不會引起不欲之副作用。本發明之另一方面係提供具有有利的物理化學性質之化合物，如該有利的物理化學性質被預期能導致該化合物的有益之生物可利用性、ADME(吸收、分佈、代謝及排泄)、膜滲透或血腦障壁穿透。

因此，本發明之通式(I)化合物係V1a受體拮抗劑，其係中樞及/或周圍作用性治療劑以治療及/或預防雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症(自閉症類群障礙、強迫症、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病。

本發明關於通式(I)化合物：



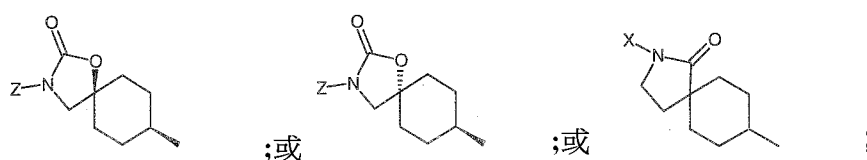
其中

環 A 係環烷基或雜環基；

若環 B 存在，Y 係 -O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH-或鍵結；
或，若環 B 不存在，Y 係 -N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、
可選擇地經鹵素取代之 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素；

環 B 係可選擇地經取代之雜芳基、芳基或雜環基；

或 B-Y-A-結合代表 3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶-1'-
基]；或



R¹係氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃或 CN；

R²係氫或 C₁₋₄烷基；

R³係 (CH₂)_nR⁴、C(O)R⁵或可選擇地經 R⁶取代之 C₁₋₄烷
基；

或 R²與 R³結合代表 -(CH₂)_p-O-(CH₂)_q-或 -(CH₂)_r-；

R⁴係 CN、疊氮基或 Cy¹；

R⁵係 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、OH或 NR⁷R⁸；

R⁶係 OR⁹、NR¹⁰R¹¹、側氧基、-O(CH₂)₂O-或一或多個

鹵素；

R^7 和 R^8 獨立地氫、 C_{1-4} 烷基或 Cy^2 或 R^7 和 R^8 與彼等連接之N一起形成雜環；

R^9 係氫、可選擇地經 NH_2 或可選擇地經取代之芳基取代之 C_{1-4} 烷基、 $Si(CH_3)_3$ 或 $C(O)R^{12}$ ；

R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫、可選擇地經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基、 Cy^3 或 $C(O)R^{13}$ ，或 R^{10} 和 R^{11} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

R^{12} 係 C_{1-5} 烷基或 $NR^{14}R^{15}$ ；

R^{13} 係 C_{1-4} 烷基、 Cy^1 或 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{14} 和 R^{15} 獨立地氫或可選擇地經取代之芳基，或 R^{14} 和 R^{15} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

R^{16} 和 R^{17} 係 C_{1-4} 烷基，或 R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

Cy^1 係可選擇地經取代之雜芳基；

Cy^2 係可選擇地經取代之芳基或雜芳基；

Cy^3 係可選擇地經取代之環烷基或雜環基；

X係 C_{1-4} 烷基、芳基或雜芳基；

Z係 C_{1-4} 烷基；

n係0或1；

p係1、2或3；

q係1、2或3；

r係4、5或6；

及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立

體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本文所使用之一般用語(無論該用語是否被討論)的定義係獨立地或以與其他基團之組合的方式說明如下。

“環烷基”單獨或與其他基團組合係指3至8員(較佳地3至6員)之飽和或未飽和(較佳地飽和)的碳環基。實例包括環丙基、環丁基、環戊基或環己基。於環A和Cy³中，該“環烷基”較佳地係指4至6員飽和碳環基。實例包括環丁基、環戊基或環己基。較佳的是環丁基或環己基。特佳的是環己基。“經取代之環烷基”較佳地係指具有鹼鹵素取代之環烷基。

“芳基”單獨或與其他基團組合係指6至14員(較佳地6至10員)之芳香族碳環基，其包含至少1個芳香族環或含有至少1個芳香族環之稠合環系統。實例包括但不限於苯基、苄基、萘基、聯苯基、蒽基、萘基或二氫萘基。特別較佳的是苯基。

“雜環基”單獨或與其他基團組合係指3至8員(較佳地4至7員)之飽和或未飽和(較佳地飽和)的含有1、2、3或4個選自O、S或N之雜原子的單環、雙環、稠合及/或橋連環。較佳之4至7員單環雜環含有1個N、2個N、1個O、1個N和1個O、或1個N和1個S。實例包括但不限於環氧乙烷、氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、四氫吡啶

(azetidine)、吡咯啉、哌啉、哌嗪、嗎啉、1,3-噁唑烷、1,3-噻唑烷、硫代嗎啉-1,1-二氧化物及類似者。“經取代之雜環基”較佳地係指經C₁₋₄烷基取代之雜環。

當環A係雜環基時，該雜環基較佳地係指4至7員之含有1個N或2個N的飽和雜環基，其中環A係經環氮原子連接Y或該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶(benzazepine)核之三唑環。實例包括但不限於四氫吡啶基、1,3-二(四氫吡啶基)、吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、哌啉基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、1,3-或1,4-二氮雜環庚烷基。較佳的是四氫吡啶基、哌啉基或哌嗪基。

對於Cy³，該雜環較佳地係指4至7員之含有1個O的飽和雜環基，更佳地係指氧雜環丁烷或四氫哌喃。

當環B係雜環基時，該雜環基較佳地係指4至7員之含有1個N或1個N和1個O的飽和雜環基。實例包括但不限於四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基或嗎啉基。

當R⁷和R⁸、R¹⁰和R¹¹、R¹⁴和R¹⁵或R¹⁶和R¹⁷“與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環”時，該雜環較佳地係指4至7員之含有1個N、2個N、1個N和1個O、或1個N和1個S的飽和環。實例包括但不限於嗎啉、4-甲基-哌嗪基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、1,3-噁唑烷、1,3-噻唑烷或硫代嗎啉-1,1-二氧化物。

“雜芳基”單獨或與其他基團組合係指含有單一5至6員環之環狀芳香族基，該5至6員環含有1、2、3或4個雜原子，其中至少1個雜環係芳香族基。“6員單雜芳基”係指單

環芳香族基，其係含有1、2或3個選自O、S或N之雜原子的單一6員環。實例包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁嗪基、噤嗪基及類似者。較佳之單一6員單雜芳基含有1或2個N。較佳之6員環係吡啶基，更佳地係吡啶-2-基和吡啶-3-基。特佳的是吡啶-2-基。“5員單雜芳基”表示含有1、2、3或4個選自O、S或N之雜原子的單一5員環之單環芳香族基。較佳之單一5員單雜芳基含有2個N和1個O、2個N和1個S、4個N、3個N、2個N、1個N或1個S或1個N和1個O。實例包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、四唑基、三唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、異噻唑基、噤二唑基、噻二唑基、1H-吡唑基及類似者。較佳的是異噻唑-3-基、四唑基及1,2,4-噤二唑-5-基。“經取代之雜芳基”較佳地係指經C₁₋₄烷基或鹵素取代之雜芳基。

對於Cy¹，該可選擇地經取代之雜芳基較佳地係指經C₁₋₄烷基(更佳地甲基)取代之含有2個N和1個O或4個N的單一5員單雜芳基。較佳的是四唑基或3-甲基-1,2,4-噤二唑-5-基。

當環B係可選擇地經取代之雜芳基時，該雜芳基係指可選擇地經鹵素(較佳地氯)或C₁₋₄烷基(較佳地甲基)取代之含有1個N、2個N或1個N和1個O的5或6員單雜芳基。實例包括但不限於吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基或5-甲基-異噻唑-3-基。

“鍵結”係指單鍵，其中2個原子共有1對電子。

“C₁₋₄烷基”或“C₁₋₅烷基”，單獨或與其他基團組合，係

指直鏈或支鏈、單一或多個支鏈之烴基且係由1至4個或1至5個碳原子組成。實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、2-丁基(二級丁基)、三級丁基、正戊基、三級戊基、新戊基、異戊基、2-戊基(二級戊基)或3-戊基。較佳之烷基係具有1至3個碳原子者。較佳的是甲基、乙基、異丙基、三級丁基及三級戊基。特別較佳的是甲基。

“C₁₋₄烷氧基”，單獨或與其他基團組合，係指-O-C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基係如上述定義者。實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基或三級丁氧基。較佳之烷氧基係甲氧基、丙氧基或三級丁氧基。特別地 較佳的是甲氧基和三級丁氧基。

“Boc”，單獨或與其他基團組合，係指三級丁氧羰基。

“鹵素”，單獨或與其他基團組合，係指氟、氯、溴或碘，較佳地氟、氯或溴。對於R¹和R⁶，較佳的是氟、氯或溴。對於R¹，更佳的是氯或溴，甚佳的是氯。對於R⁶，更佳的是氟。

於相關基團之任何原子的“可選擇地經取代”係指經一或多個C₁₋₄烷基或鹵素取代。此處，“一或多個”表示1個至最高可能之數目的取代，即自取代1個氫至取代所有的氫。因此，較佳的是給定之原子的1、2或3個取代。甚佳的是1或2個取代或1個取代。對可選擇地經取代之環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，特別較佳的是1個取代。

“可選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基”較佳地係指於 C_{1-4} 烷基之任何原子上具有1、2或3個鹵素取代的 C_{1-4} 烷基，更佳地係指具有3個鹵素取代的甲基。特別較佳的是 CF_3 。

於“經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基”中，該 C_{1-4} 烷基係如上述定義者。於“經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基”中，該經取代之 C_{1-4} 烷基較佳地係由1至4個碳原子組成之支鏈、單一或多個支鏈之烴基。於“經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基”中，該“經取代”係指於相關基團之任何原子上經一或多個 R^6 取代。該“一或多個”表示1個至最高可能之數目的取代，即自取代1個氫至取代所有的氫。當 R^6 係 OR^9 或 $NR^{10}R^{11}$ 時，該“經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基”係例如但不限於 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ ，較佳地 $-CH_2R^6$ 。當 R^6 係側氧基或 $-O(CH_2)_2O-$ 時，該“經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基”係例如但不限於 $-C(R^6)CH_3$ 。當 R^6 係一或多個鹵素時，該“經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基”、“一或多個”及“鹵素”係如上述定義者。此處，該“經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基”係例如但不限於 $-CH_2$ 鹵素、 $-CH(鹵素)CH_3$ 或 $-C(鹵素)_2CH_3$ ，較佳地 $-CH_2$ 鹵素。

“鹽”係指醫藥上可接受及/或醫藥上不可接受之鹽。該醫藥上可接受之鹽係指慣用之酸加成鹽和鹼加成鹽，該等鹽保留該通式(I)化合物之生物功效和性質且可經由適當之非毒性有機或無機酸或有機或無機鹼生成。酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸(諸如但不限於氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及過氯酸)之鹽和衍生自多種有機酸(諸如但不限於乙酸、丙酸、苯甲酸、羥乙酸、苯乙酸、水楊酸、丙二酸、順丁烯二酸、油酸、雙

經萘酸、棕櫚酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、麩胺酸、反丁烯二酸及類似者)之鹽。鹼加成鹽之實例係衍生自氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化四級銨(諸如氫氧化四甲基銨)之鹽。該等鹽通常比用於製備彼等之化合物本身具有較為有利的溶解度性質並因此更適合用於製備例如液體或乳化調製劑。該醫藥上不可接受之鹽可較佳地用於純化和分離該通式(I)化合物並因此亦落於本發明之範疇。

“前藥”係指本發明之通式(I)化合物的衍生物，其本身不具有治療功效但含有經活體內化學或代謝降解(生物轉化)後成為“生物活性代謝物”之基團，該生物活性代謝物承擔該治療功效。與本發明之該通式(I)化合物連接的該分解基團(特別是適合前藥者)係為此技術領域所習知且亦可適用於本發明之化合物(Rautio et al., Nat Rev Drug Discov 2008, 7:255-270)。

該通式(I)化合物可存有多種幾何異構型式。此外，某些通式(I)化合物可含有一或多個不對稱中心並因此可以立體異構物和非鏡像異構物之形式存在。所有該等化合物，諸如順式異構物、反式異構物、非鏡像異構混合物、消旋物、鏡像異構物之非消旋性混合物、實質性純和純鏡像異構物亦落於本發明之範疇。該實質性純鏡像異構物佔對應之相反鏡像異構物的達5重量%，較佳地2重量%且最佳地1重量%。

藉由習知之方法(例如藉由使用光學活性酸或鹼以生

成非鏡像異構性鹽或藉由生成共價非鏡像異構物)解析消旋性混合物，可製備光學異構物。適當之酸包括例如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯甲醯基酒石酸及樟腦磺酸。藉由此技術領域習知之方法(諸如層析或分次結晶)，基於個別非鏡像異構物之物理及/或化學差異，可將非鏡像異構混合物分離成個別之非鏡像異構物。隨後，自該等經分離之非鏡像異構性鹽釋出該光學活性鹼或酸。各種不同之分離光學異構物的方法包括手性層析(例如手性HPLC管柱)，其可選擇地經使用以衍生達到最佳分離鏡像異構物之目標。適當之手性HPLC管柱係Diacel管柱，諸如CHIRALPAK或CHIRALCEL管柱，彼等可如所欲地被常規選用。如適用地，亦可使用衍生化實施之酶催化分離。藉由無消旋反應條件之手性合成且使用光學活性起始物，亦可分離光學活性之通式(I)化合物。

藉由文獻(Freedman et al., Chirality 2003, 15(9):743-58; Stephens et al., Chirality 2008, 20:643-663)描述之振動圓二色性光譜(VCD)方法及/或藉由自手性化合物產生之化合物的非鏡像異構物對之¹H NMR光譜分析(Seco et al., J Org Chem 1999, 64:4669-4675; Seco et al., Tetrahedron Asymmetry 2001, 12:2915-2925; Latypov et al., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4741-4751)，測定手性化合物之絕對構型。

該通式(I)化合物可存有多種多形體型式。如此技術領域所習知者，多形體係化合物結晶成超過一種晶型(即多

形體型式)之能力。藉由相同化學式或組成可定義特定化合物之多形體型式，該等多形體型式之化學結構不同，如同2個不同化合物之結晶結構。

該通式(I)化合物和彼等之鹽亦可以溶劑合物或水合物之形式存在，該等溶劑合物和水合物亦落於本發明之範疇。該“溶劑合物”係指溶劑與溶質之非共價組合。該“水合物”係指水與溶質之非共價組合。

本發明另關於醫藥組成物，其含有該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明亦關於醫藥組成物之化學和醫藥製劑，該醫藥組成物含有該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明之醫藥組成物可經調製成多種不同之醫藥調製劑，彼等係諸如但不限於固體口服劑型，諸如片劑(例如經頰、舌下、發泡、可咀嚼及口服可分散)、膠囊、藥丸、丸劑、口服可分散膜、顆粒及粉末；液體調製劑，諸如溶液、乳劑、懸浮液、糖漿、酏劑及滴劑；非經腸劑型，諸如靜脈注射劑、肌肉注射劑及皮下注射劑；其他醫

藥型式，諸如眼滴劑、半固體眼用製劑、半固體皮膚製劑(諸如藥膏、乳霜及糊劑)、穿皮治療系統、栓劑、直腸膠囊、直腸溶液、乳劑及懸浮液等。

本發明之一實施態樣關於供小兒科使用之醫藥組成物，其係諸如但不限於溶液、糖漿、酏劑、懸浮液、供製備懸浮液之粉末、可分散或發泡之片劑、可咀嚼片劑、可口腔分散片劑、片劑或塗覆片劑、口腔發泡粉末或顆粒、或膠囊。

藉由本身為習知之方法，諸如慣用之混合、溶解、乳化、懸浮、微膠囊化、凍乾、擠出與搓圓、層壓、薄膜塗層、顆粒化、封裝、糖衣化或壓縮，可製備本發明之醫藥組成物。

藉由使用一或多種生理上可接受的賦形劑(其包括結合劑)之慣用方式，可調製本發明之醫藥組成物，該(等)生理上可接受的賦形劑能促進活性物質併入醫藥上可接受之醫藥劑型。適當之調製劑取決於所選擇之投藥模式。可使用此技術領域習知之任何技術和賦形劑。

適用於製備之賦形劑可選自下述範圍，其係諸如但不限於片劑和膠囊之填料、片劑和膠囊之結合劑、改質藥物釋出劑、崩解劑、助流劑、潤滑劑、甜味劑、掩味劑、調味劑、塗料、表面活性劑、安定劑、防腐劑或抗氧化劑、緩衝劑、複合劑、潤濕劑或乳化劑、調整滲透壓之鹽、凍乾賦形劑、微膠囊劑、藥膏料、滲透促進劑、增溶劑、溶劑、栓劑料及懸浮劑。適當之醫藥賦形劑可為例如澱粉、

微晶纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、明膠、二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、纖維素衍生物、氯化鈉、甘油、丙二醇、水、乙醇及類似者。

本發明之另一實施態樣關於使用可改善活性物質之溶解度、溶解性、滲透性、吸收或生物可利用性的特定結合劑，其係諸如但不限於親水性聚合物、熱熔融擠壓賦形劑、表面活性劑、緩衝劑、複合劑、乳化劑、凍乾賦形劑、崩解劑、微膠囊劑、滲透促進劑、增溶劑、共溶劑及懸浮劑。

上述賦形劑和多種不同之製備方法僅是代表性實例。亦可使用此技術領域習知之其他材料和製程技術。

“與 V1a 受體功能有關之疾病或病症”或“與中樞及/或周圍調節(較佳地 V1a 受體拮抗作用)有關之疾病或病症”係指選自雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述 3 種疾病顯示合併症(自閉症類群障礙、強迫症、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病之疾病或病症。

該雌性性器官之多種病理症狀包括但不限於痛經(原始性及/或繼發性)或性功能障礙。

該血壓控制之持久性症狀包括但不限於高血壓及/或

慢性心臟衰竭。

該因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀包括但不限於尿崩症、腎衰竭、腎病症候群或肝硬化。

該中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症)包括但不限於自閉症類群障礙(良好功能自閉症、亞斯伯格症候群、待分類的廣泛性發展障礙(PDD-NOS)、自閉症譜系障礙(ASD)及彼之多種不同症候型：X染色體易裂症、普瑞德威利症候群、蕾特氏症及結節性硬化症)、強迫症(OCD)、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙(PTSD)。

該攻擊性行為障礙及/或易怒包括但不限於ASD、亨丁頓舞蹈症或不同類型之精神分裂症。

該行為過動症包括但不限於注意力不足過動症。

該認知障礙包括但不限於癡呆、輕度認知障礙、與精神分裂症有關之認知障礙或阿茲海默症。

該其他神經精神疾病包括但不限於精神分裂症和相關疾病。

於一實施態樣中，該與V1a受體功能有關之疾病或病症或與中樞及/或周圍調節(較佳地V1a受體拮抗作用)有關之疾病或病症係指自閉症類群障礙。

本發明關於一種治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症之方法，其包含對需要該治療及/或預防之個體(較佳地哺乳動物且更佳地人)投予治療有效量的單獨通

式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體或與至少一種醫藥上可接受之賦形劑以呈醫藥調製劑之型式。

本發明關於一種治療罹患疾病或病症之個體(較佳地哺乳動物且更佳地人)之方法，該疾病或病症選自雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症(自閉症類群障礙、強迫症、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病、或該等疾病之組合。該治療方法包含對需要該治療之個體(較佳地哺乳動物且更佳地人)投予治療有效量的通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。該治療方法可包括對需要該治療之個體(較佳地哺乳動物且更佳地人)投予治療有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物包含通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋

物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明關於該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體於製造藥物之用途，該藥物用於治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症。

該“治療”係指已罹患或經診斷罹患疾病之病患或個體的特定病理症狀之緩和、病症之一或多種症狀之除去或減輕、疾病狀態進展之減緩或消除及病理症狀復發之預防或遲延。若藥物已給予業已發生疾病或病症之病患，一般藉由相同或相似之方法給予該藥物以實施該“預防”(或疾病發生之預防或遲延)。

“治療有效量”係指導致疾病或病理症狀或副作用之治療、治癒、預防或改善的活性物質之量，且與未接受該治療有效量之對應個體相比較，能減緩該疾病或病理症狀之進展。該治療有效量亦包括能增強正常生理功能之有效量。對用於治療，可投予治療有效量之該通式(I)化合物及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體以及彼等之任何醫藥上可接受之鹽作為原料化學品。此外，該活性物質可以醫藥調製劑之方式

提供。該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體的精確之治療有效量取決於許多因素，該等因素包括但不限於被治療之個體(病患)之年齡和體重、需要治療之疾病的確切類型和嚴重程度、醫藥品之本性和投藥途徑。

“哺乳動物”係指“哺乳類”之任何成員，其包括但不限於人。

本發明亦關於適合用於治療與中樞及/或周圍調節(較佳地V1a受體拮抗作用)有關之疾病或病症之醫藥組成物，其包含該通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

本發明之化合物亦可與一或多種本發明之化合物或一或多種其他活性物質(例如精神阻斷劑、精神興奮劑、抗高血壓藥、解痙藥、抗癲癇藥或其他藥劑)組合以用於罹患其中V1a受體之中樞及/或周圍調節且較佳地拮抗可能具有治療益處之中樞及/或周圍疾病的哺乳動物，其包括但不限於人。

精神阻斷劑包括但不限於抗精神病藥、抗焦慮劑及鎮靜催眠藥或麻醉劑。

抗精神病藥包括但不限於典型和非典型之抗精神病藥，諸如具有脂肪族側鏈之吩噻嗪(氯丙嗪、丙嗪、甲氧異丁嗪、乙醯丙嗪、三氟拉嗪、沙美麥嗪(ciamemazine)、氯丙沙嗪、丙泰提(protipendyl))、哌嗪衍生之吩噻嗪(地西拉嗪、氟非那嗪、甲哌丙嗪、羥哌氯丙嗪、丙氯比拉嗪、硫普哌嗪、三氟吡拉嗪、乙醯非那嗪、硫丙拉嗪、布他哌嗪、甲哌丙嗪)、哌啶衍生之吩噻嗪(哌氯嗪、甲硫哌啶、美索噻嗪、哌泊噻嗪)、硫雜蒽(氯丙硫蒽、環戊噻吨(clopenthixole)、氟哌噻吨、甲哌硫丙硫蒽、珠氯噻吨)、丁酸酚酮衍生物(氟哌啶醇、三氟哌啶醇、美哌隆、莫哌隆、匹泮哌隆、溴哌啶醇、苯哌啶酮、氟哌利多、硫咪哌酮、氟阿尼酮)、二苯基丁基哌啶衍生物(氟斯必靈、五氟利多、呱咪清)、二吡呼或氧吡呼或硫吡呼衍生物(氯氮平、奧氮平、氯噻平、喹硫平、洛沙平、阿塞那平)、吲哚衍生物(舍吲哚、齊拉西酮、魯拉西酮、嗎啉吲酮、噁哌亭(oxipertine))、苯甲醯胺衍生物(舒必利、舒妥必利、硫必利、瑞莫必利、胺磺必利、維拉必利、奈莫必利、維硫拉必利)或其他藥劑(利培酮、阿立哌唑、卡利拉嗪、依匹哌唑、美托拉麥、莫沙帕明、伊潘立酮、帕潘立酮、阿莫沙平、安哌匹隆、哌羅匹隆、卡巴咪嗪、氯卡帕明、丁苯那嗪、鋰)。

抗焦慮劑包括但不限於苯並二吡呼(二氮平、氯二氮平、美達氮平、去甲羥氮平、氯氮平酸鉀、樂耐平、阿地唑崙、溴氮平、甲酮氮平、凱他唑侖、環丙氮平、阿普唑

他、三氟氮平、丙炔氮平、卡氮平、原氮平、氟二氮平、氯氟卓乙酯、依替唑仑、氯噻氮平、奥沙唑仑、托菲唑仑(tophizopam))、二苯基甲烷衍生物(羟嗪、丁硫二苯胺)、胺甲酸酯类(胺甲丙二酯、依咪卡美(emilcamate)、甲戊胺酯)、二苯并二环辛二烯衍生物(苯醌)、氮杂螺癸二酮类(丁螺环酮)、其他药剂(美芬噁酮、吉多卡尔、氯乙苯嗪、菲玛唑(fabomotizole)、三甲泰辛(trimethosine))、藉由增加GABA_A介导之抑制作用而作用之衍生物或作用于血清素受体之化合物、及其他GABA神经原性剂(诸如GABA_A α 5 NAMs (例如巴米沙尼)和GABA_A α 5 PAMs (例如RG7816))。

镇静催眠药或麻醉剂包括但不限于巴比妥类药物(戊巴比妥、异戊巴比妥、正丁巴比妥、巴比妥、烯丙异丙巴比妥、司可巴比妥、他布比妥、乙烯比妥、戊烯比妥、环巴比妥、庚巴比妥、西可巴比妥、美索比妥、环己烯巴比妥、硫喷妥钠、依沙比妥、阿洛巴比妥、普西巴比妥(proxibarbital))、醛类(水合氯醛、氯醛已醇、乙醯基甘胺醯胺水合氯醛、二氯醛安替比林、三聚乙醛)、苯并二吡啶类(氟西洋、硝西洋、氟硝西洋、艾司唑仑、三唑仑、氯甲西洋、替马西洋、咪达唑仑、溴替唑仑、夸西洋、氯普唑仑、度氟西洋、西诺西洋)、哌啶二酮衍生物(苯乙哌啶酮、甲乙哌酮、二乙吡啶二酮)、环吡咯酮苯并二吡啶衍生物(佐匹克隆、唑吡坦、札来普隆、艾司佐匹克隆)、褪黑激素受体激动剂(褪黑激素、瑞美替胺)或其他催眠药和镇静剂(甲喹酮、氯美噻唑、溴米索伐、二乙溴乙醯

脲、莨菪胺、丙醯馬嗪、三氯乙磷酸、乙氯戊炔醇、纈草根、己丙胺酯、溴化物、丙烯異丙乙酸尿、戊諾醯胺、甲基戊炔醇、烟胺哌嗪、右美托嘧啶)。

精神興奮劑包括但不限於精神刺激劑或抗抑鬱劑。

精神刺激劑包括但不限於中樞作用性擬交感神經劑(安非他命、右旋安非他命、甲基苯丙胺、哌甲酯、苯異妥英、芬樟胺、莫達非尼、乙苯噁唑酮、阿托莫西汀、芬奈替尼(phenetilline)、右哌甲酯、甲磺酸離胺酸安非他命)、益智劑或其他精神刺激劑(咖啡因、丙戊托菲林、甲氯芬酯、吡硫醇、必舒坦、二甲胺乙醇、非哌西特、胞磷膽鹼、奧拉西坦、吡舒達諾、利諾吡啶、尼唑苯酮、阿尼西坦、乙醯基肉鹼、艾地苯醌、丙苯乙吡咯、哌苯甲醇、普拉西坦、阿屈非尼、長春西汀、他克林、多奈哌齊、卡巴拉汀、加蘭他敏、艾匹達林(ipidachrine)、美金剛、美比卡(mebicar)、非尼布特)。

抗抑鬱劑包括但不限於非選擇性單胺再吸收抑制劑(脫甲丙咪嗪、丙咪嗪、丙咪嗪氧化物、氯米帕明、奧匹哌醇、三甲丙咪嗪、洛非帕明、地本西平、阿米替林、去甲阿米替林、普羅替林、杜使平、伊普叻啉、美利曲辛、丁替林、度硫平、阿莫沙平、二甲他林、安咪奈丁、嗎丙啶、奎紐帕明)、血清素調節劑和刺激劑(維拉唑酮、沃替西汀)、選擇性血清素再吸收抑制劑(齊美定、氟西汀、帕羅西汀、舍曲林、阿拉丙酯、氟伏沙明、依托哌酮、西酞普蘭、立普能)、非選擇性胍衍生之單胺氧化酶抑制劑(異

唑肼、尼亞拉胺、苯乙肼、反苯環丙胺、異菸鹼異丙醯肼、異菸鹼環苷(iprocloside))、非肼之單胺氧化酶抑制劑(嗎氯苯甲醯胺、托洛沙酮)或其他藥劑(羥色胺酸、色胺酸、米安色林、胺苯甲異喹、曲唑酮、奈法唑酮、苯噻嗎啉、二苯美崙、氯苄吡醇、奧沙氟生、米氮平、美地沙明、噻奈普汀、匹伐加賓、文拉法辛、米那普侖、瑞波西汀、噻嗪醇(pyrazidol)、度洛西汀、阿戈美拉汀、去甲文拉法辛、安非他酮、吉哌隆、草金絲桃萃取物)。

抗高血壓藥包括但不限於 β 受體阻斷劑、噻嗪類利尿劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、鈣拮抗劑、血管收縮素受體拮抗劑(氯沙坦)、蘿芙木生物鹼(桂皮利血胺、利血平、去甲氧利血平、美索舍平、比他舍平)、甲基多巴、咪唑啉受體激動劑(可樂寧、氯苯乙脲、托洛尼定、莫索尼定、利美尼定)、神經節阻斷抗腎上腺素劑(鎂衍生性咪噻芬、二級和三級胺四甲基雙環庚胺)、周圍作用性抗腎上腺素劑、 α 腎上腺素受體阻斷劑(哌唑嗪、引哌拉明、曲馬唑嗪、多沙唑嗪、哌胺甲尿酸)、胍衍生物(倍他尼定、胍乙啶、胍生、異喹胍、胍氯酚、胍那佐定、胍羥苯)、小動脈平滑肌作用劑、噻嗪衍生性氯甲苯噻嗪、肼基酞嗪衍生物(肼苯噻嗪、肼屈嗪、恩屈嗪、卡屈嗪)、嘧啶衍生性米諾地爾、硝基鐵氰化物衍生性五氰基亞硝醯基鐵酸、胍衍生性吡那地爾、非蘿芙木生物鹼藜蘆、酪胺酸羥化酶抑制性甲基酪胺酸、MAO抑制劑丙炔甲基苄胺、血清素拮抗劑酮色林或其他抗高血壓藥(波生坦、安倍生坦、西他生

坦、馬西替坦、利奧西呱)及該等藥劑與利尿劑之組合。

解痙藥或抗痙劑包括但不限於周圍肌肉鬆弛劑、箭毒生物鹼、膽鹼衍生物、其他四級銨肌肉鬆弛劑(潘侃朗寧、加拉碘銨、維克羅因、阿屈庫銨、六氟脲、哌庫溴銨、多西環素氯化物、法扎溴銨、羅庫溴銨、米庫溴銨、順式阿屈庫銨、肉毒桿菌毒素)、中樞神經系統肌肉鬆弛劑、胺甲酸酯(苯丙胺酯、異丙基甲西雙脲、美索巴莫、胺甲羥苯乙酯、非巴胺酯)、噁唑衍生物、噻嗪衍生物及三嗪衍生物(氯美紮酮、氯苯噁唑酮)、與抗組織胺藥有關之醚(奧菲那特林、癒瘡木酚)和其他組織胺能藥物(諸如組織胺 H_3 受體拮抗劑/反激動劑，例如沙芬、硫丙咪胺、哌托生特、丙酸倍氯松、ABT-239、可內新、A-349,821、倍他司汀)、其他中樞作用劑(氯苯胺丁酸、阿巴氯芬、替扎尼定、二苯哌丙醇、托哌酮、硫秋水仙苷、甲酚甘油醚、四氫西洋、胺苯庚烯、苯吡胺醇)、直接作用肌肉鬆弛劑丹曲林和彼之衍生物、藉由增加 $GABA_A$ 媒介之抑制作用或減少 Na^+ 傳輸而作用之化合物(二苯妥因、卡巴氯平、拉莫三嗪、VPA)、 γ -胺基丁酸衍生物(胺己烯酸、加巴噴丁)、其他 $GABA$ 作用劑(諸如 $GABA_B$ PAMs，例如 ADX71441)、含有三級胺基之酯(羥苄利明、卡米羅芬、美貝維林、曲美布汀、羅西維林、雙環維林、雙己維林、雙苯美林、二苯哌酯)、四級銨化合物(苯咯銨、葡糖吡咯鎗、奧芬溴銨、噴噻銨、丙胺西林、奧替溴銨、乙胺太林、曲地銨、異丙胺、己環銨、泊利定、甲哌佐酯、苯醇哌酯、哌苯偶

酯、二苯甲哌、艾美碘銨(emetonium iodide)、替莫碘銨、吡芬溴銨、噻哌溴銨及甲苯哌醯胺)、含有三級胺之醯胺(阿斯特拉1397、尼非他胺、苯醯胺桂胺)、罌粟鹼和彼之衍生物(屈他維林、莫沙維林、乙基罌粟鹼)、血清素受體作用劑(阿洛司瓊、替加色羅、西蘭司瓊、普卡比利)、官能性胃腸疾病之其他藥劑(二苯丙哌啶、地索普明、氯苯沙明、匹維銨、非諾維林、依丹帕明、普羅沙唑、阿爾維林、三乙丁酮、異美汀、卡羅維林、間苯三酚、聚矽氧、三甲基二苯基丙胺)、琥珀醯亞胺衍生物(乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺)或顛茄生物鹼類和彼等之衍生物(阿托品、天仙子胺、丁基東莨菪鹼、甲基阿托品、甲基東莨菪鹼、芬托銨、溴氰菊酯)。

抗癲癇藥包括但不限於巴比妥類藥物和彼等之衍生物(甲基苯巴比妥、苯巴比妥、乙苯嘧啶二酮、巴比沙隆、美沙比妥)、乙內醯脲衍生物(乙苯妥英、二苯妥因、胺基(二苯妥因)戊酸、美芬妥因、磷苯妥英)、噁唑烷衍生物(甲乙雙酮帕臘二酮、三甲環二酮、乙唑二酮(ethadion))、琥珀醯亞胺衍生物(乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺)、苯並二吡呼衍生物氯硝西洋、羧醯胺衍生物(卡巴氮平、奧卡西平、盧非醯胺)、脂肪酸衍生物(丙戊酸、丙戊醯胺、胺基丁酸、胺己烯酸、氟柳雙胺、噻加賓)及其他抗癲癇藥(舒噻嗪、苯乙醯脲、拉莫三嗪、非胺酯、托吡酯、加巴噴丁、苯丁醯脲、左乙拉西坦、唑尼沙胺、普瑞巴林、司替戊醇、拉科醯胺、卡立胺酯、瑞替加濱、布瓦西坦、氯丙

醯苳胺)。

其他藥劑包括但不限於醫藥品(益生菌、消化助劑/消化劑、草藥萃取物)、維生素(水溶性和脂溶性二者，諸如但不限於維生素A、D3、E、K、B1、B5、B6、B12、C或彼等之衍生物)及營養補充品(輔酶，例如Q10；黃酮類，例如白藜蘆醇；卵磷脂；不飽和脂肪酸，其包括脂肪酸 ω -3和 ω -6)。

本發明之化合物亦可與磷酸二酯酶5同功酶抑制劑(PDE5)、一氧化氮供體、環氧合酶抑制劑、其他V1a受體拮抗劑(諸如巴羅非田)或L-精胺酸組合以用於治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症。

該組合組成物可於單一劑型中或分開地包含本發明之化合物和另一活性物質。該組合組成物可經同時、分別或依序投予。

適當之劑型包括口服、直腸、黏膜、經皮或經腸投予；非經腸投予包括肌肉、皮下、靜脈內和髓內注射及關節內、鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內或眼內注射和眼滴劑。

可替代地，該化合物可經局部且非全身地投予，例如藉由通常呈改質之釋出調製劑直接注射該化合物至腎臟或心臟。此外，可藉由標的載體系統(例如組織專一性抗體封裝之脂質體)投予藥物。該脂質體選擇性轉移該活性物質至吸收該活性物質之標的器官。

該醫藥組成物可經多種不同之方式和醫藥劑型投予。

本發明之化合物可於單一或多個劑量經單獨或與醫藥上可接受之賦形劑組合投予。達到適當治療功效所需之劑量可廣泛地變化，且考量疾病階段、欲治療之病患的狀態和體重、活性物質之選擇性、劑量配方形式及每日治療次數，該劑量必須適合個體之需要。

對於簡單投予，較佳的是該醫藥組成物係由多個劑量單位組成，該劑量單位含有經一次投予之藥物劑量或少數量之該藥物劑量的多重、 $1/2$ 、 $1/3$ 或 $1/4$ 劑量。該劑量單位係例如片劑，其可具有 $1/2$ 或 $1/4$ 溝槽以提供 $1/2$ 或 $1/4$ 分開之片劑以測定所需之藥物劑量。

含有本發明之活性物質的醫藥組成物通常含有0.01至500 mg活性物質/劑量單位。當然亦為可能的是每一調製劑之活性物質的量超出上述上限或下限。

通式(I)化合物之進一步較佳基團係其中下述環A、環B、X、Y、Z、 R^1 - R^{17} 、 Cy^1 - Cy^3 、n、p、q及r之各個實施態樣的可選擇之組合者。如下述定義之環A、環B、X、Y、Z、 R^1 - R^{17} 、 Cy^1 - Cy^3 、n、p、q及r之較佳實施態樣、更佳實施態樣或最佳實施態樣之任何組合亦為通式(I)化合物之較佳、更佳或最佳基團。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係4至6員飽和碳環。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環A係環丁基或環己基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中

環 A 係環己基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環 A 係含有 1 或 2 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環基，其中環 A 係經由環氮與 Y 連接。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環 A 係含有 1 或 2 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環基，其中環 A 係經由環氮與該 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環 A 係四氫吡啶基、1,3-二(四氫吡啶基)、吡咯啶基、吡啶啶基、咪啶啶基、哌啶基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、1,3-或 1,4-二氮雜環庚烷基，其中環 A 係經由環氮與 Y 連接。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環 A 係四氫吡啶基、1,3-二(四氫吡啶基)、吡咯啶基、吡啶啶基、咪啶啶基、哌啶基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、1,3-或 1,4-二氮雜環庚烷基，其中環 A 係經由環氮與該 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中環 A 係四氫吡啶-1,3-二基、哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基，其中環 A 係經由環氮與 Y 或該 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中環 B 係可選擇地經取代之雜芳基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中

環 B 係可選擇地經取代之含有 1 個 N、2 個 N 或 1 個 N 和 1 個 O 之 5 或 6 員單雜芳基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式 (I) 化合物中環 B 係吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基或 5-甲基-異噁唑-3-基。

於本發明之某些最佳實施態樣中，該通式 (I) 化合物中環 B 係吡啶-2-基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式 (I) 化合物中環 B 係可選擇地經取代之芳基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式 (I) 化合物中環 B 係可選擇地經取代之苯基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式 (I) 化合物中環 B 係可選擇地經取代之雜環基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式 (I) 化合物中環 B 係可選擇地經取代之含有 1 個 N 或 1 個 N 和 1 個 O 之 4 至 7 員雜環基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式 (I) 化合物中環 B 係四氫吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉-4-基。

於本發明之某些實施態樣中，若環 B 存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係 -O-。

於本發明之某些實施態樣中，若環 B 存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係 -C(O)-。

於本發明之某些實施態樣中，若環 B 存在，該通式 (I)

化合物中 Y 係 $-\text{CH}_2-$ 。

於本發明之某些實施態樣中，若環 B 存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係 $-\text{NH}-$ 。

於本發明之某些實施態樣中，若環 B 存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係單鍵。

於本發明之某些實施態樣中，若環 B 不存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、可選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 或鹵素。

於本發明之某些實施態樣中，若環 B 不存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係可選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 B 不存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係 C_{1-3} 烷基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，若環 B 不存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係甲基或乙基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 B 不存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係 C_{1-3} 烷氧基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，若環 B 不存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係甲氧基或乙氧基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 B 不存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係 CF_3 。

於本發明之某些實施態樣中，若環 B 不存在，該通式 (I) 化合物中 Y 係指選自 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、可選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵素中之一

者。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係指選自二甲胺或 CF_3 中之一者。

於本發明之某些實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係指選自可選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵素中之二者。

於本發明之某些較佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係指選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或氟中之二者。

於本發明之某些更佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係指選自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或氟中之二者。

於本發明之某些甚佳實施態樣中，若環 **B** 不存在，該通式 (I) 化合物中 **Y** 係指選自甲基或甲氧基中之二者。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式 (I) 化合物中，環 **A** 係環丁基或環己基，**Y** 係指選自 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 CF_3 或鹵素中之一者，且環 **B** 不存在。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式 (I) 化合物中，環 **A** 係環丁基或環己基，**Y** 係指選自可選擇地經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵素中之二者，且環 **B** 不存在。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式 (I) 化合物中，環 **A** 係環丁基或環己基，**Y** 係 $-\text{O}-$ 或單鍵且環 **B** 係苯基、2-甲基-苯基、四氫吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、嗎啉-4-

基、吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基或5-甲基-異噁唑-3-基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環己基，Y係-O-且環B係吡啶-2-基、吡啶-3-基、3-氯-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、嘧啶-2-基或5-甲基-異噁唑-3-基。

於本發明之某些最佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環己基，Y係-O-，且環B係吡啶-2-基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環己基，Y係單鍵，且環B係嗎啉-4-基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環丁基或環己基，Y係-C(O)-，且環B係四氫吡啶-1-基、吡咯啶-1-基或嗎啉-4-基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環丁基或環己基，Y係-CH₂-，且環B係可選擇地經取代之芳基、雜環基或雜芳基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係環丁基或環己基，Y係-CH₂-，且環B係可選擇地經取代之含有1個N或1個N和1個O之4至7員雜環基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係四氫吡啶-1,3-二基、哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基，其中環A係經由環氮與Y或該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡核之三唑環連接，Y係-O-或單鍵，且環B係苯基、2-甲基-苯基、四氫吡啶-1-基、吡咯啶

-1-基、嗎啉-4-基、吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基或5-甲基-異噁唑-3-基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中，環A係四氫吡啶-1,3-二基，其中環A係經由環氮與Y或該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接，Y係單鍵，且環B係吡啶-2-基、嘧啶-2-基、哌啶基或可選擇地經取代之苯基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中B-Y-A-結合代表3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶-1'-基]、於3位置經C₁₋₄烷基取代之1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮-8-基或於2位置經C₁₋₄烷基、芳基或雜芳基取代之2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮-8-基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中B-Y-A-結合代表3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶-1'-基]、(5S,8S)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮-8-基、(5R,8R)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-2-酮-8-基、(5R,8R)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮或(5S,8S)-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-1-酮。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中R¹係氫。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中R¹係鹵素。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中

R^1 係氯、溴或氟。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係氯。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係 C_{1-4} 烷氧基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係甲氧基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係 CF_3 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中 R^1 係CN。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基， R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ 、 $C(O)R^5$ 或可選擇地經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ 、 $C(O)R^5$ 或可選擇地經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ ，其中 R^4 係CN、疊氮基或可選擇地經取代之含有2個N和1個O或4個N之5員單雜芳基，且n係0或

1。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ ，其中 R^4 係CN，且n係0或1。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ ，其中 R^4 係四唑基或3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基，且n係0或1。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係甲基、乙基、異丙基或三級丁基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 C_{1-4} 烷氧基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係甲氧基、乙氧基、丙氧基或三級丁氧基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係甲氧基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係OH。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 NR^7R^8 ，其中 R^7 和 R^8 獨立地

氫、 C_{1-4} 烷基或 Cy^2 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 NR^7R^8 ，其中 R^7 和 R^8 為氫。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 NR^7R^8 ，其中 R^7 係氫且 R^8 係甲基、乙基、異丙基或三級丁基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 NR^7R^8 ，其中 R^7 和 R^8 獨立地甲基、乙基、異丙基或三級丁基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 NR^7R^8 ，其中 R^7 和 R^8 為甲基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 NR^7R^8 ，其中 R^7 係氫且 R^8 係可選擇地經取代之芳基或雜芳基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 NR^7R^8 ，其中 R^7 和 R^8 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ，其中 R^5 係 NR^7R^8 ，其中 R^7 和 R^8 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之含有1個N、2個N、1個N和1個O或1個N和1個S之4至7員飽和雜環。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2

係氫， R^3 係可選擇地經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 OR^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、側氧基、 $-O(CH_2)_mO-$ 或一或多個鹵素。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係甲基、乙基或異丙基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係異丙基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係經 R^6 取代之單一或多個支鏈之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 OR^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 或一或多個鹵素。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係經 R^6 取代之單一或多個支鏈之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係一或多個鹵素。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2$ 鹵素、 $-CH(鹵素)CH_3$ 或 $-C(鹵素)_2CH_3$ 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2$ 鹵素。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2F$ 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係側氧基或 $-O(CH_2)_2O-$ 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係經 R^6 取代之單一或多個支鏈之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 OR^9 或 $NR^{10}R^{11}$ 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2\text{R}^6$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_3$ ，其中 R^6 係 OR^9 或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2\text{R}^6$ ，其中 R^6 係 OR^9 或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 OR^9 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2\text{R}^6$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係氫。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2\text{R}^6$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係可選擇地經 NH_2 或可選擇地經取代之芳基取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2\text{R}^6$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係經 NH_2 取代之乙基或異丙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2\text{R}^6$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係乙基或異丙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2\text{R}^6$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2

係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2R^6$ 或 $-\text{CH}(R^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 $\text{C}(\text{O})R^{12}$ ， R^{12} 係 C_{1-5} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2R^6$ 或 $-\text{CH}(R^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 $\text{C}(\text{O})R^{12}$ ， R^{12} 係甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2R^6$ 或 $-\text{CH}(R^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 $\text{C}(\text{O})R^{12}$ ， R^{12} 係 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2R^6$ 或 $-\text{CH}(R^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 $\text{C}(\text{O})R^{12}$ ， R^{12} 係 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ，其中 R^{14} 和 R^{15} 係氫。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2R^6$ 或 $-\text{CH}(R^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 $\text{C}(\text{O})R^{12}$ ， R^{12} 係 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ，其中 R^{14} 和 R^{15} 獨立地氫或可選擇地經取代之芳基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2R^6$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 $\text{C}(\text{O})R^{12}$ ， R^{12} 係 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ，其中 R^{14} 係氫， R^{15} 係4-氟-苯基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-\text{CH}_2R^6$ 或 $-\text{CH}(R^6)\text{CH}_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 $\text{C}(\text{O})R^{12}$ ， R^{12} 係 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ，其中 R^{14} 和 R^{15} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之含有1個N、2個N、1個N和1個O或1個N和1個S之4至7員飽和雜環。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物

中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2R^6$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 $C(O)R^{12}$ ， R^{12} 係 $NR^{14}R^{15}$ ，其中 R^{14} 和 R^{15} 與彼等連接之N一起形成嗎啉。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ ， R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 係氫。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ ， R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫或可選擇地經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ ， R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫、甲基、乙基、異丙基、二級丁基或三級丁基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ ， R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫或經甲氧基或乙氧基取代之甲基、乙基或異丙基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ ， R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫或 Cy^3 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ ， R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，

其中 R^{10} 係氫， R^{11} 係含有 1 個 O 之 4 至 7 員飽和雜環基或具有鹵素取代之 C_{4-6} 環烷基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫或 $C(O)R^{13}$ 。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ ， R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 係氫， R^{11} 係 $C(O)R^{13}$ ， R^{13} 係 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $-CH_2R^6$ ， R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 係氫， R^{11} 係 $C(O)R^{13}$ ， R^{13} 係甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫或 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係 Cy^1 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫或 $C(O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係 $NR^{16}R^{17}$ 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ 、 $C(O)R^5$ 或可選擇地經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係 $C(O)R^5$ 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 係 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 係 C_{1-3} 烷基。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 獨立地甲基、乙基或異丙基。

於本發明之某些甚佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 係甲基。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 OR^9 。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係 C_{1-4} 烷基。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係甲基或乙基， R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ ， R^6 係 OR^9 ，其中 R^9 係氫。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係可選擇地經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基，其中 R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ 、側氧基、 $-O(CH_2)_mO-$ 或一或多個鹵素。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ ，其中 p 係1、2或3且 q 係1、2或3。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ ，其中 p 和 q 之和係

3。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ ，其中p和q之和係4。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ ，其中p係1，且q係2。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ ，其中p係1，且q係3。

於本發明之某些更佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ ，其中p係2，且q係2。

於本發明之某些實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_r-$ ，其中r係4、5或6。

於本發明之某些較佳實施態樣中，該通式(I)化合物中， R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_r-$ ，其中r係4。

雖然業已描述本發明於某些實施態樣、某些較佳實施態樣、某些更佳實施態樣或某些最佳實施態樣，但是不欲限制本發明之範圍於所揭露之特定形式，且相反地欲涵蓋如本發明之敘述界定的本發明之精神和範圍所包括的替代、修改及均等形式。本發明之化合物的可替代之請求範圍的實例可包括：

(1) 如上述或任何其他實施態樣所描述之通式(I)化合

物。

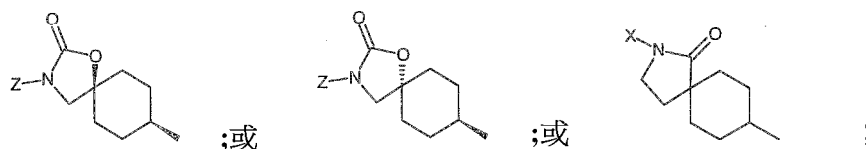
(2) 如(1)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^1 係氫、氟、氯、溴、甲基、甲氧基、 CF_3 或 CN 。

(3) 如(1)至(2)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中

環 A 係 3 至 6 員飽和碳環或含有 1 或 2 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環；

環 B 係可選擇地經取代之 5 或 6 員單雜芳基、6 至 10 員芳香族碳環或含有 1、2 或 3 個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4 至 7 員飽和單環、雙環、稠合及/或橋連雜環；

或 B-Y-A-結合代表 3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶-1'-基]；或



X 係異丙基；

Z 係甲基。

(4) 如(1)至(3)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中環 B 係可選擇地經取代之 6 員單雜芳基、苯基或含有 1 或 2 個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4 至 6 員飽和單環雜環。

(5) 如(1)至(4)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中若環 B 存在，Y 係 -O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH- 或單鍵。

(6) 如(1)至(5)中任一項或任何其他實施態樣所描述

之化合物，其中環A係4至6員飽和碳環基或經由環氮與Y或該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶核之三唑環連接的含有1或2個N之4至7員飽和雜環。

(7) 如(1)至(6)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中環A係環己基，Y係-O-，環B係吡啶-2-基，且R¹係氯。

(8) 如(1)至(6)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中環A係四氫吡啶、哌啶或哌嗪，Y係-O-或單鍵，環B係吡啶、嘧啶或哌啶，且R¹係氯。

(9) 如(1)至(3)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中Y係-N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素，且環B不存在。

(10) 如(9)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中環A係4至6員飽和碳環基。

(11) 如(10)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中Y係選自-N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及鹵素中之一者。

(12) 如(10)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中Y係選自可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及鹵素中之二者。

(13) 如(1)至(12)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中R²係氫或C₁₋₄烷基且R³係(CH₂)_nR⁴。

(14) 如(13)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其

中 R^2 係氫， R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ ， R^4 係 CN、疊氮基或可選擇地經 C_{1-4} 烷基取代之含有 2 個 N 和 1 個 O 或 4 個 N 的 5 員單雜芳基。

(15) 如 (1) 至 (12) 中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^3 係 $C(O)R^5$ 。

(16) 如 (15) 或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫。

(17) 如 (16) 或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^5 係甲基、甲氧基、OH 或 NR^7R^8 ，其中 R^7 和 R^8 獨立地氫、甲基、乙基或異丙基。

(18) 如 (1) 至 (12) 中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基且 R^3 係可選擇地經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基。

(19) 如 (18) 或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^3 係 C_{1-4} 烷基。

(20) 如 (19) 或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫或 C_{1-3} 烷基，且 R^3 係 C_{1-3} 烷基。

(21) 如 (18) 或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^3 係經 R^6 取代之單一或多個支鏈的 C_{1-4} 烷基。

(22) 如 (21) 或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ 。

(23) 如 (21) 至 (22) 中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫，且 R^6 係 OR^9 。

(24) 如 (23) 或任何其他實施態樣所描述之化合物，其

中 R^9 係氫、可選擇地經苯基取代之 C_{1-4} 烷基或 $C(O)R^{12}$ ，其中 R^{12} 係甲基。

(25) 如(21)至(22)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係 C_{1-4} 烷基，且 R^6 係 OR^9 。

(26) 如(25)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係甲基或乙基，且 R^9 係氫。

(27) 如(21)至(22)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫，且 R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ 。

(28) 如(27)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫、可選擇地經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基、 Cy^3 或 $C(O)R^{13}$ ，或 R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之 N 一起形成可選擇地經取代之雜環。

(29) 如(21)至(22)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係 C_{1-4} 烷基，且 R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ 。

(30) 如(21)至(22)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係氫，且 R^6 係一或多個鹵素。

(31) 如(30)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中該鹵素係氟。

(32) 如(21)至(22)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 係 C_{1-4} 烷基，且 R^6 係一或多個鹵素。

(33) 如(21)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^6 係側氧基或 $-O(CH_2)_2O-$ 。

(34) 如(13)至(33)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中該 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]

苯並吡呼核之第5位置的碳之絕對構型係(R)。

(35) 如(13)至(33)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之第5位置的碳之絕對構型係(S)。

(36) 如(1)至(12)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ ，其中p係1、2或3，且q係1、2或3。

(37) 如(36)或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中p和q之和係3或4。

(38) 如(1)至(12)中任一項或任何其他實施態樣所描述之化合物，其中 R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_r-$ ，其中r係4、5或6。

本發明之較佳通式(I)化合物係例如下述化合物及/或彼等之鹽及/或溶劑合物及/或水合物及/或多形體及/或生物活性代謝物及/或前藥：

1. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯；

2. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸；

3. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-羧醯胺；

4. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-腈；

5. 8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己

基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺；

6. (5S)-8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺；

7. (5R)-8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺；

8. 8-氯-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺；

9. {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}(吡咯啉-1-基)甲酮；

10. {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}(嗎啉-4-基)甲酮；

11. {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}(1,1-二氧基硫代嗎啉-4-基)甲酮；

12. {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

13. {(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲

醇；

14. {(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

15. 8-氯-5-(甲氧基甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

16. 嗎啉-4-甲酸酯{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基；

17. (4-氟苯基)胺甲酸{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲酯；

18. 5-(疊氮基甲基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

19. 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲胺；

20. 8-氯-5-(嗎啉-4-基甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

21. 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-N,N-二甲基甲胺；

22. N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)丙-

2-胺；

23. 8-氯-1-[1-(嘧啶-2-基)四氫吡啶-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

24. 8-氯-1-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

25. 8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

26. 8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

27. {1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

28. 8-氯-1-[反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

29. {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙腈；

30. 8-氯-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

31. 8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

32. 8-氯-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

33. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5-(2H-四

唑-5-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

34. N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)四氫-2H-嘓喃-4-胺；

35. N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-胺；

36. 8-氯-1-[反式-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

37. N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)乙醯胺；

38. N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)氧雜環丁烷-3-胺；

39. 8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

40. 8-氯-1-[順式-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

41. 8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)四氫吡嗪-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

42. 1-[反式-4-(四氫吡嗪-1-基羰基)環己基]-8-氯-5,6-

二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

43. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5-(吡咯啶-1-基甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

44. N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)-2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙-1-胺；

45. 8-氯-1-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

46. 1-(反式-4-{[4-(三級丁氧羰基)哌嗪-1-基]羰基}環己基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

47. 8-氯-1-[反式-4-(哌嗪-1-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯鹽酸鹽；

48. 8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

49. 8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

50. 8-氯-N-(4-氟苯基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺；

51. 8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

52. 1-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三

唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺；

53. 8-氯-1-[(5r,8r)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

54. 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

55. 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙酮；

56. 8-氯-5-(氟甲基)-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

57. 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-N-(2-甲氧基乙基)乙胺；

58. 8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

59. 8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

60. 5-(氟甲基)-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

61. {8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

62. 8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

63. 順式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)

環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

64. 反式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

65. (1R)-1-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

66. (1S)-1-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

67. (1S)-1-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

68. (1R)-1-{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

69. 5-(氟甲基)-8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

70. (5S)-8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

71. (5R)-8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

72. 8-氟-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-

[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

73. 8-氯-1-[4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

74. {8-氟-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

75. {8-氯-5-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

76. {8-氯-5-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

77. (5S)-8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

78. (5R)-8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

79. 8-氯-1-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

80. 8-氯-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

81. 8-氯-1-[4-(吡啶-2-基氧基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

82. 5-[(苄氧基)甲基]-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

83. 8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑

並 [4,3-a][1] 苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

84. 8-氯-1-[反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

85. 乙酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶-5-基} 甲酯；

86. 8-氯-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶-5-羧醯胺；

87. 8-氯-N-(吡啶-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶-5-羧醯胺；

88. 8-氯-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶-5-腈；

89. 8-氯-1-[4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶-5-腈；

90. 8-氯-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶-5-腈；

91. 8-氟-5,5-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶；

92. 8-氟-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶；

93. 8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4'H,6'H-螺[環戊烷-1,5'-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶]；

94. 8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

95. 8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

96. 8-氟-5,5-二甲基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

97. (5R)-8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

98. (5S)-8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

99. 8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

100. 8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

101. 8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[哌喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

102. 8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

103. 8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-2,3,5,6-四

氫 -4'H,6'H-螺[哌喃 -4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

104. (3R)-8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

105. (3S)-8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

106. (3S)-8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[哌喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

107. (3R)-8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[哌喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

108. 8-氟-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

109. 8-氟-1-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

110. 8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

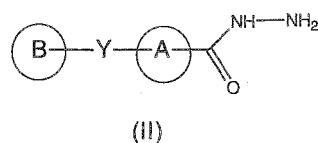
111. 8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；或

112. 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基胺基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯。

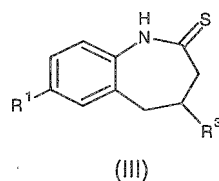
【實施方式】

本發明亦關於通式(I)化合物之合成。於是，可藉由下述方法中一者製備本發明之通式(I)化合物。

至此，於通式(I)化合物中， R^2 係氫， R^3 係 $C(O)R^5$ ， R^5 係 C_{1-4} 烷氧基且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，藉由令通式(II)化合物與通式(III)化合物反應以製備本發明之通式(I)化合物，其中該通式(II)化合物係



其中環B和Y係如上述通式(I)定義者且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，且該通式(III)化合物係



其中 R^1 係如上述通式(I)定義者， R^3 係 $C(O)R^5$ 且 R^5 係 C_{1-4} 烷氧基。

該反應詳細地示於圖1：

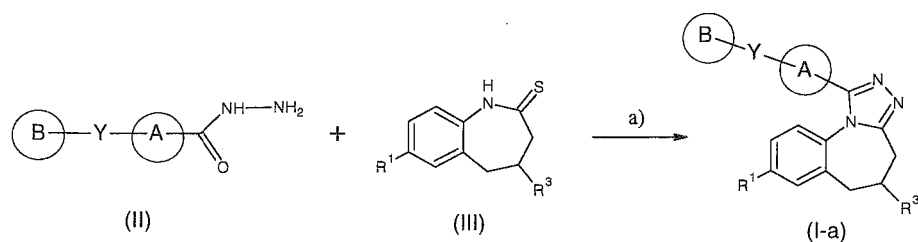


圖 1

於圖 1 之步驟 a) 中，通式 (II) 之醯肼係與通式 (III) 之苯並吡喃-硫酮反應。較佳地於適當之溶劑中且於該溶劑之沸點下並以所需 4 至 120 小時之反應時間進行該反應。適當之溶劑包括例如二甲苯、正丁醇及 1,4-二噁烷。

較佳之實施態樣係例如下述者：

- i) 式 (II) 與式 (III) 之反應，於二甲苯中且於 140℃ 下進行 20 至 120 小時；或
- ii) 式 (II) 與式 (III) 之反應，於正丁醇中且於 110℃ 下進行 20 至 50 小時。

可藉由多種不同之方法進行合成通式 (II) 之醯肼 (圖 2)：

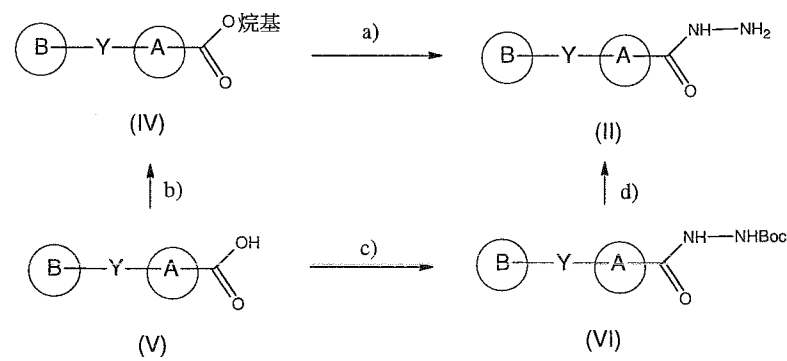


圖 2

於圖 2 之步驟 a) 中，通式 (IV) 之甲酸酯係於適當之醇中且於該溶劑之沸點下與水合肼反應以獲得通式 (II) 之醯肼，或於步驟 c) 中，通式 (V) 之甲酸係與肼基甲酸三級丁

酯反應且使用適當之酸(步驟 d))除去經保護之通式(VI)之甲醯肼衍生物的保護基。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 甲醇或乙醇；水合肼；回流溫度；4至50小時；

步驟 b) 甲醇；亞硫醯氯；0至25℃；4至24小時；

步驟 c) 肼基甲酸三級丁酯；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；

步驟 d) 溶於乙酸乙酯之鹽酸；室溫；4至20小時。

該通式(IV)之甲酸酯和通式(V)之甲酸係可購得者或可依據實施例描述之方法加以製備。

依據圖3所示之方法，可製備通式(III-a)之主要中間體苯並吡喃-硫酮衍生物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)：

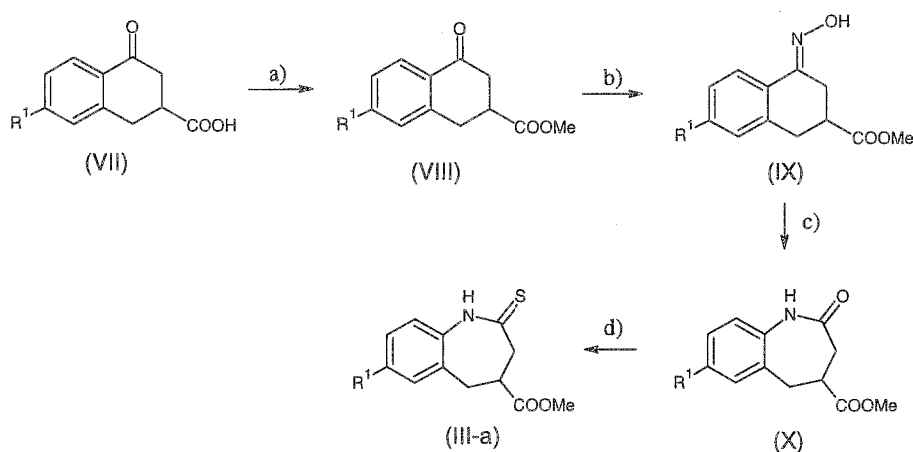


圖 3

通式(VII)之酸衍生物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)係經酯化(步驟 a))以生成通式(VIII)之酯衍生物，且自該通

式(VIII)之酯衍生物製備通式(IX)之肟衍生物(步驟b))。藉由貝克曼(Beckmann)重排，將該通式(IX)之肟衍生物轉化為通式(X)之苯並吡嗪化合物(步驟c))，且自該通式(X)之苯並吡嗪化合物製備該通式(III-a)之苯並吡嗪-硫酮衍生物(步驟d))。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 甲醇；濃硫酸；回流溫度；4至20小時；

步驟b) 甲醇；乙酸鈉；羥基胺鹽酸鹽；回流溫度；2至6小時；

步驟c) 多磷酸；100至120°C；15至60分鐘；

步驟d) i) 勞森(Lawesson)反應劑；吡啶；回流溫度；2至10小時；或

ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；6至20小時。

可自該通式(X)之苯並吡嗪衍生物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)製備圖4至圖6所示之其他中間體。

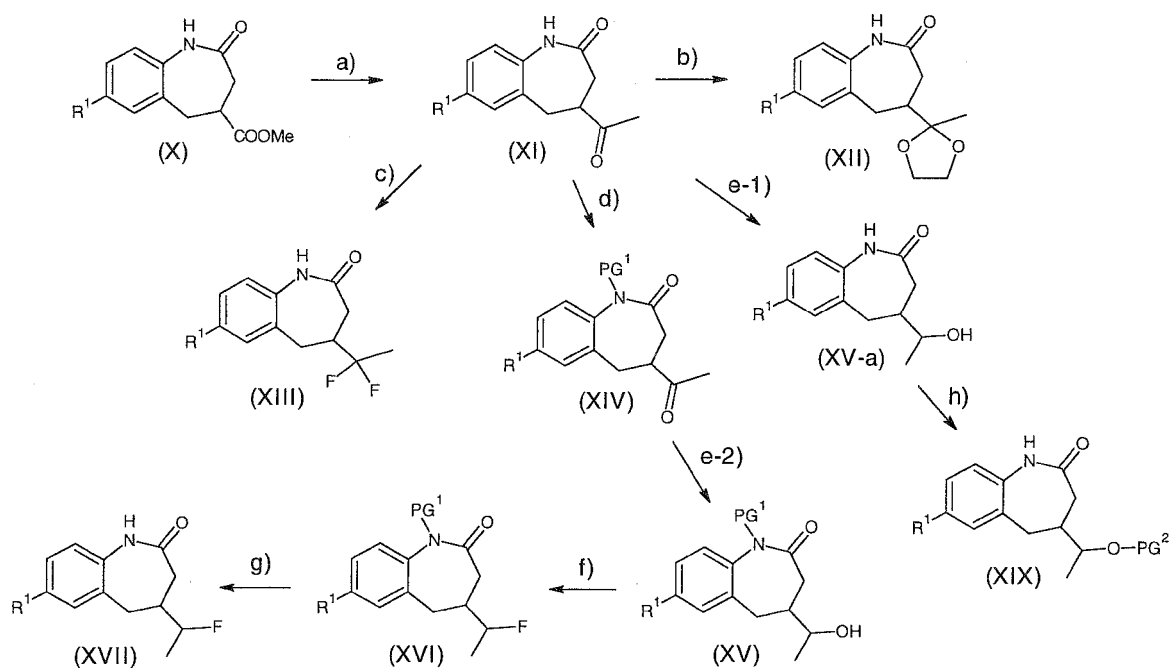


圖 4

於圖 4 之步驟 a) 中，藉由 1 個步驟或 3 個連續步驟可製得通式 (XI) 之乙醯基衍生物。該通式 (XI) 化合物係主要中間體，且自該通式 (XI) 化合物可製備通式 (XII) 之二噁茂烷化合物 (步驟 b))、通式 (XIII) 之二氟衍生物 (步驟 c))、通式 (XIV) 之經保護之化合物 (步驟 d)) (其中 PG¹ 係保護基 (Peter G. M. Wuts: *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 7. Protection for the Amino Group, pages 895-1193*), 較佳地 4-甲氧基苄基-) 及通式 (XV-a) 之羟基化合物 (步驟 e-1))。藉由使通式 (XIV) 化合物還原 (步驟 e-2)) 以製備通式 (XV) 之羟基衍生物，且自該通式 (XV) 之羟基衍生物可製備通式 (XVI) 之單氟化合物 (步驟 f))。藉由除去該通式 (XVI) 之單氟化合物的保護基可獲得通式 (XVII) 化合物 (步驟 g))。藉由保護自由羟基，可將該式 (XV-a) 之未經保護之羟基衍生物轉化為通式 (XIX) 化合

物(步驟h))，其中PG²係與PG¹不同之保護基(Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2. Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols, pages 17-471)，較佳地矽基保護基。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 甲基鋰溶液；四氫呋喃；二乙醚；(-10℃)至5℃；2至3小時；或

步驟i) 氫氧化鈉水溶液；甲醇；室溫；0.5至3小時；隨後

步驟ii) N-甲氧基甲胺鹽酸鹽；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺或三乙胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；2至20小時；隨後

步驟iii) 甲基溴化鎂之二乙醚溶液；四氫呋喃；(-10℃)至0℃；2至12小時；

步驟b) 乙二醇；對甲苯磺酸；甲苯；回流溫度；6至12小時；

步驟c)和f) 二乙基胺基三氟化硫；二氯甲烷；(-78)至10℃；4至12小時；

步驟d) 4-甲氧基苄基氯；氫化鈉；N,N-二甲基甲醯胺；0至25℃；3至6小時；

步驟e-1)和e-2) 氫硼化鈉；乙醇或甲醇；室溫；0.5至2小時；

步驟 g) i) 硝酸銻銨；水；乙腈；0至25℃；6至18小時；或

ii) 三氟乙酸；二氯甲烷；室溫；12至24小時；或

iii) 三氟甲烷磺酸；二氯甲烷；室溫；2至12小時；

步驟 h) 三氟甲烷磺酸三級丁基二甲基矽烷酯；2,6-二甲基吡啶；二氯甲烷；N,N-二甲基甲醯胺；0至25℃；6至18小時。

於圖5中，對該通式(XV)之醇衍生物提供保護基(步驟a))，其中PG¹係保護基，較佳地4-甲氧基苄基，且PG²係與PG¹不同之保護基，較佳地矽基保護基(Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2. Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols, pages 17-471)，藉以獲得通式(XVIII)化合物。自該通式(XVIII)化合物除去該保護基PG¹(步驟b))以獲得通式(XIX)化合物。藉由使該通式(XV)之羥基化合物烷基化，可製備通式(XX)化合物(其中烷基表示C₁₋₄烷基)(步驟c))，且隨後藉由除去該通式(XX)化合物之PG¹保護基，可製備通式(XXI)化合物。

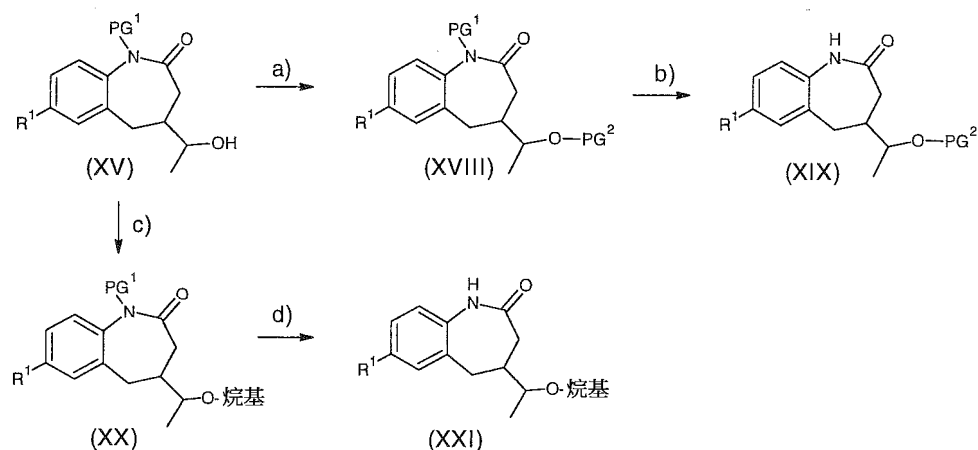


圖 5

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 三甲基氯矽烷；咪唑；N,N-二甲基甲醯胺；室溫；4至12小時；

步驟 b)和 d) i) 硝酸銻銨；水；乙腈；0至25℃；6至18小時；或

ii) 三氟乙酸；二氯甲烷；室溫；12至24小時；或

iii) 三氟甲烷磺酸；二氯甲烷；室溫；2至12小時；

步驟 c) i) 氫化鈉；鹵烷；N,N-二甲基甲醯胺；0至100℃；12至48小時；或

ii) 氫化鈉；磺酸二烷酯；N,N-二甲基甲醯胺；0至100℃；12至48小時；或

iii) 氧化銀；鹵烷；N,N-二甲基甲醯胺；室溫；48至120小時。

如圖6所示，藉由保護基保護通式(X)之苯並吡嗪衍生物的氮原子(步驟a))以獲得通式(XXII)之經保護之苯並吡

吡啉衍生物(其中PG¹係保護基(Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 7. Protection for the Amino Group, pages 895-1193), 較佳地4-甲氧基苄基), 且隨後使酯基還原(步驟b))以獲得通式(XXIII)之羟基化合物。藉由使該通式(XXIII)之羟基化合物烷基化以製備通式(XXV)化合物(其中烷基表示C₁₋₄烷基)(步驟c)), 且隨後藉由除去保護基PG¹(步驟d))以獲得通式(XXIV)化合物。於步驟e)製備通式(III-b)之苯並吡啉-硫酮衍生物。

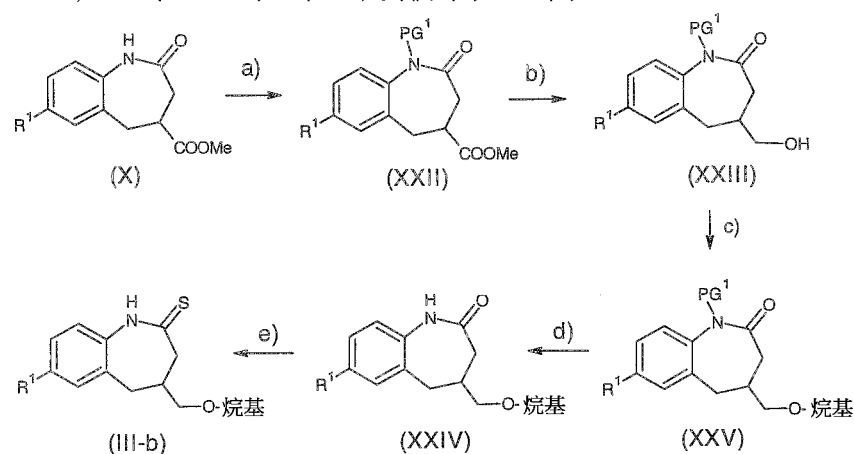


圖 6

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 4-甲氧基苄基氯；氫化鈉；N,N-二甲基甲醯胺；0至25℃；3至6小時；

步驟 b) 氫化鋁鋰；四氫呋喃；(-20)至0℃；0.1至1小時；

步驟 c) i) 氫化鈉；鹵烷；N,N-二甲基甲醯胺；0至100℃；12至48小時；或

ii) 氫化鈉；磺酸二烷酯；N,N-二甲基甲醯胺；0至100℃；12至48小時；或

iii) 氧化銀；鹵烷；N,N-二甲基甲醯胺；室溫；48至120小時；

步驟 d) i) 硝酸銻銨；水；乙腈；0至25℃；6至18小時；或

ii) 三氟乙酸；二氯甲烷；室溫；12至24小時；或

iii) 三氟甲烷磺酸；二氯甲烷；室溫；2至12小時；

步驟 e) i) 勞森反應劑；吡啶；回流溫度；2至10小時；或

ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；6至20小時。

藉由令通式(II)化合物與通式(III-a)化合物反應，可製備通式(I-b)化合物(圖7)。

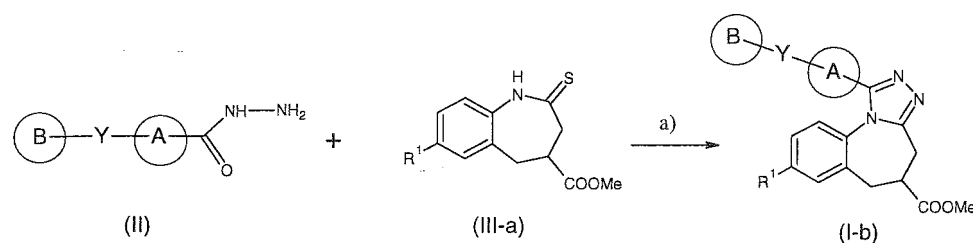


圖 7

其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接。

較佳之實施態樣係例如下述者：

i) 式(II)與式(III-a)之反應：二甲苯；140℃；20至120小時；或

ii) 式(II)與式(III-a)之反應：正丁醇；110℃；20至

50小時；或

iii) 式(II)與式(III-a)之反應：1,4-二噁烷；110℃；20至50小時。

如所欲地，藉由習知之方法，經由導入新取代基及/或修飾或除去存在之取代基及/或形成鹽及/或自鹽釋出鹼及/或自消旋性混合物製備鏡像異構物，亦可將因此所獲得之通式(I-b)化合物轉化為另一該通式(I)化合物。該反應流程詳細地描述於圖8和圖9。

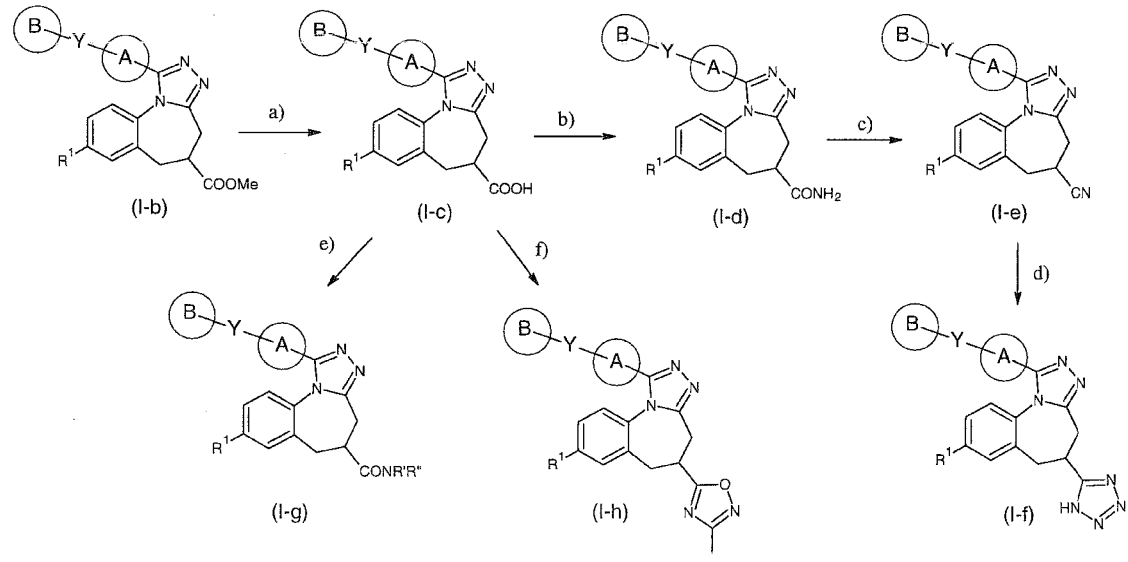


圖 8

藉由使通式(I-b)化合物水解(步驟a))，可製備通式(I-c)化合物(其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接)，且隨後自該通式(I-c)化合物可製備通式(I-d)之醯胺(步驟b))或通式(I-g)之醯胺(步驟e))(其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，R'代表氫，R''代表C₁₋₄烷基或Cy²，或R'和R''與彼等連接之N一起

形成雜環)。自該通式(I-d)之醯胺可製備通式(I-e)之腈(步驟c))，且自該通式(I-e)之腈可製備通式(I-f)之四唑(步驟d))。自該通式(I-c)之酸亦可製備通式(I-h)之噁二唑衍生物(步驟f))。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 甲醇；氫氧化鈉；室溫；1至20小時；

步驟b) 氯化銨；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺或三乙胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；

步驟c) 吡啶；磷醯氯；室溫；2至20小時；

步驟d) 疊氮化鈉；氯化銨；N,N-二甲基甲醯胺；100至130°C；2至8小時；

步驟e) i) 適當之胺衍生物；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺或三乙胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；或

ii) 草醯氯；二氯甲烷；室溫；0.5至2小時；隨後吡啶和適當之胺衍生物；室溫；1至5小時；

步驟f) N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；N,N-二甲基甲醯胺；1-羥基苯並三唑水合物；N-羥基乙醯胺；80至120°C；4至20小時。

此外，藉由使該通式(I-b)化合物還原，可製備通式(I-i)之羥基甲基衍生物(圖9；步驟a))。

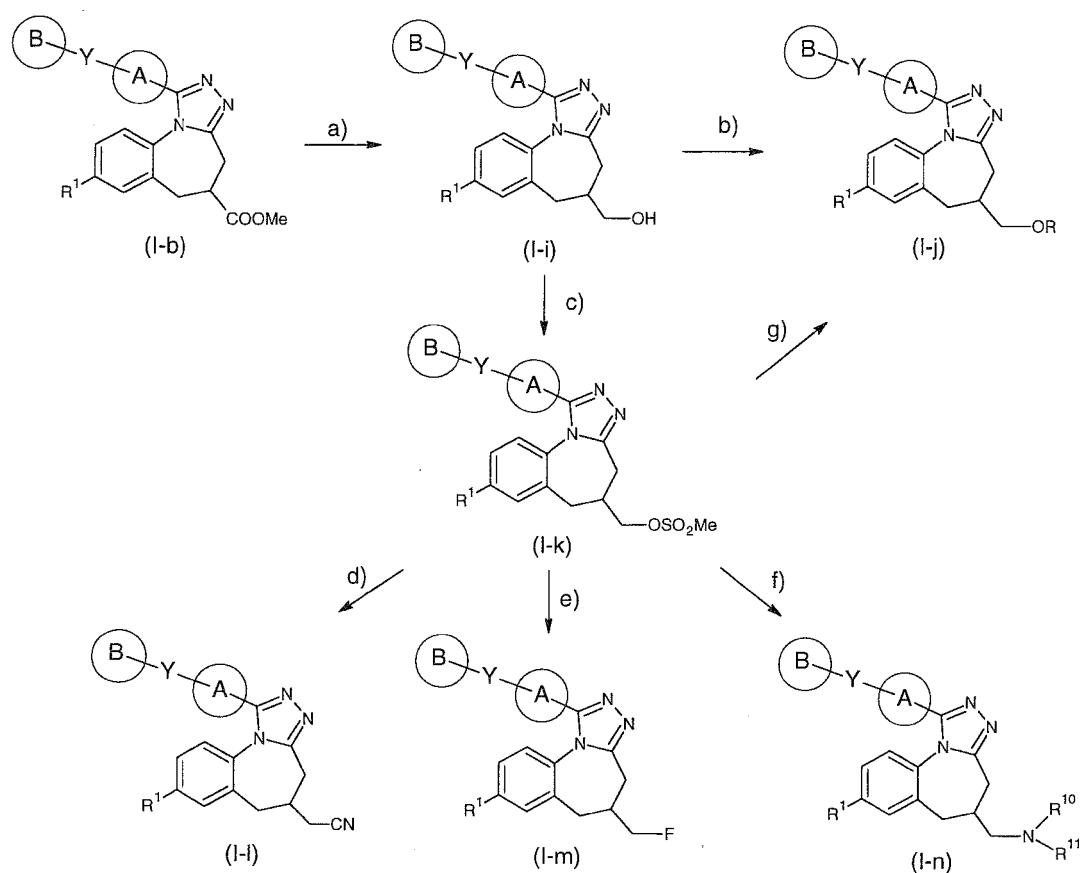


圖 9

其中環 B、Y 及 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者，環 A 係環烷基或含有 1 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，其中環 A 係經由環氮與 Y 連接。

如所欲地，藉由習知之方法，經由導入新取代基及 / 或修飾或除去存在之取代基及 / 或形成鹽及 / 或自鹽釋出鹼及 / 或自消旋性混合物製備鏡像異構物，亦可將該通式 (I-i) 化合物轉化為另一該通式 (I) 化合物。例如，藉由催化氫化反應，可製備化合物，其中 R¹ 係氫原子 (未示於圖)。藉由烷基化或醯化反應，可製備其他衍生物以獲得通式 (I-j) 化合物 (步驟 b))，其中環 B、Y 及 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者，環 A 係環烷基或含有 1 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，其中環 A 係

經由環氮與Y連接，且R係烷基或醯基。

自藉由該通式(I-i)化合物之甲烷磺醯化所獲得之該通式(I-k)化合物(步驟c))，亦可製備通式(I-l)之腈衍生物(步驟d))、通式(I-m)之氟化合物(步驟e))及通式(I-n)之胺衍生物(步驟f))，其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，R¹⁰和R¹¹係如上述通式(I)定義之可選擇地經取代之C₁₋₄烷基，或R¹⁰和R¹¹與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環。於通式(I-j)中，當OR代表胺甲酸酯時，依據步驟g)，可自該通式(I-k)化合物製備化合物。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 二氯甲烷；二乙醚；氫化鋁鋰；(-30)至(-10)°C；15至60分鐘；

步驟b) i) 氫化鈉；鹵烷；N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃；(-5)至40°C；2至10小時；或

ii) 氫化鈉；乙腈；異氰酸酯衍生物；室溫；4至20小時；或

iii) 醯基氯；吡啶；室溫；4至20小時；或

iv) 醯基氯；二氯甲烷；三乙胺或N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；或

v) 酸酐；吡啶；室溫；4至20小時；或

vi) 酸；六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯並三唑-1-基)脲鎘；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；或

vii) 酸；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；N,N-二異丙基乙胺；N,N-二甲基甲醯胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；

步驟c) 甲烷磺醯氯；二氯甲烷；三乙胺；4-二甲基胺基吡啶；室溫；2至20小時；

步驟d) 氰化鈉；N,N-二甲基甲醯胺；70至100℃；3至20小時；

步驟e) 四丁基氟化銨；四氫呋喃；50至70℃；4至20小時；

步驟f) 胺；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺；80至120℃；3至20小時；

步驟g) 二級胺；N,N-二甲基甲醯胺；三乙胺；碳酸鉀；100℃；12至48小時。

自該通式(I-k)化合物可製備圖10所示之其他衍生物。

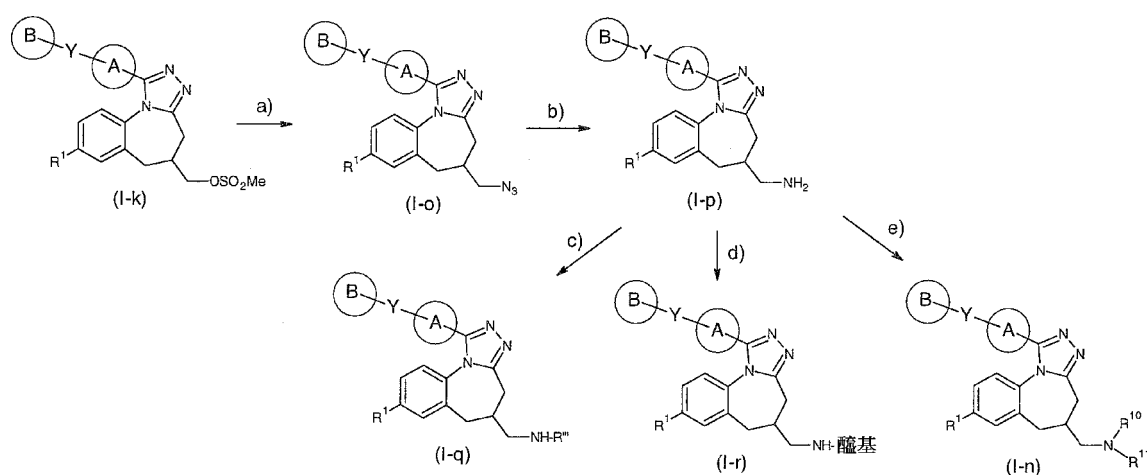


圖 10

步驟a)生成通式(I-o)之疊氮化合物，其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，且自該通式

(I-o)之疊氮化合物藉由還原反應可製備通式(I-p)之胺衍生物(步驟b))。該通式(I-p)之胺衍生物係通式(I-q)之烷基化合物(步驟c))和通式(I-r)之醯基化合物(步驟d))之起始物，其中環B、Y及 R^1 係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接， R''' 代表可選擇地經取代之 C_{1-4} 烷基或如上述通式(I)之 R^{10} 和 R^{11} 所定義之 Cy^3 ，且醯基係如上述通式(I)之 R^{10} 和 R^{11} 所定義之 $C(O)R^{13}$ 。依據步驟e)，亦可自該通式(I-p)化合物製備通式(I-n)化合物，其中 R^{10} 和 R^{11} 係可選擇地經取代之 C_{1-4} 烷基。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) 疊氮化鈉；N,N-二甲基甲醯胺；60至100°C；2至8小時；

步驟b) 三苯膦；四氫呋喃；水；室溫；4至20小時；

步驟c) i) 氫化鈉；鹵烷；N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃；(-5)至40°C；2至10小時；或

ii) 酮；1,2-二氯乙烷；乙酸；三乙醯氧基氫硼化鈉；室溫；4至20小時；

步驟d) i) 醯基氯；吡啶；室溫；4至20小時；或

ii) 醯基氯；二氯甲烷；三乙胺或N,N-二異丙基乙胺；室溫；4至20小時；或

iii) 酸酐；吡啶；室溫；4至20小時；或

iv) 酸；六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯並三唑-1-基)脲鎘；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙

胺；室溫；4至20小時；或

v) 酸；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；N,N-二異丙基乙胺；N,N-二甲基甲醯胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；

步驟e) 醛；1,2-二氯乙烷；乙酸；三乙醯氧基氫硼化鈉；室溫；4至20小時。

依據圖11，自通式(XII)化合物之甲基化(步驟a))製備通式(XXVI)之甲氧基苯並吡喃衍生物，其中 R^1 係如上述通式(I)定義者，且於未經分離下令該通式(XXVI)之甲氧基苯並吡喃衍生物進一步與通式(II)之醯肼反應(步驟b))以生成通式(I-s)化合物，其中環B、Y及 R^1 係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接。經除去縮酮保護基(步驟c))後，得到通式(I-t)之側氧基化合物，其中環B、Y及 R^1 係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接。還原該通式(I-t)之化合物生成通式(I-u)之羥基化合物(步驟d))。使用適當之氧化劑可使該通式(I-u)之化合物氧化(步驟e))以生成該通式(I-t)之化合物，且該通式(I-t)之化合物可經進一步反應以得到通式(I-aa)之胺衍生物，其中R表示可選擇地經烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基。

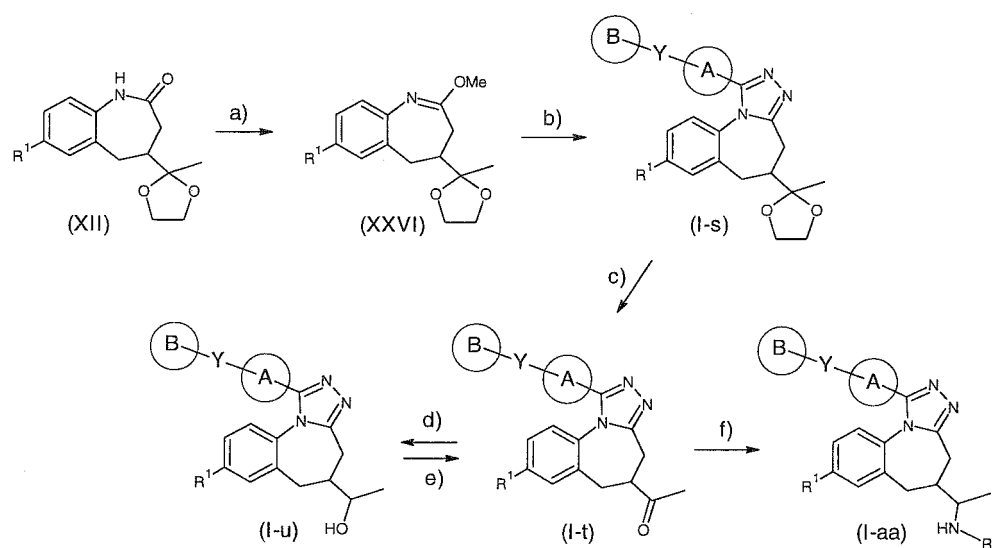


圖 11

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 二氯甲烷；三氟乙酸或碳酸鉀；四氟硼酸三甲基氧鎂；室溫；20至25小時；

步驟 b) 通式(II)之醯肼；二氯甲烷或乙腈；50℃；6至20小時；

步驟 c) 甲醇；濃氫氯酸；70℃；2至6小時；

步驟 d) 氫硼化鈉；乙醇或甲醇；室溫；1至2小時；

步驟 e) 戴斯-馬丁碘劑(Dess-Martin periodinane)；二氯甲烷；0℃至室溫；1至5小時；

步驟 f) 適當之胺；1,2-二氯乙烷；三乙醯氧基氫硼化鈉；乙酸；室溫；4至20小時。

藉由令通式(II)化合物與通式(III-b)化合物反應，可製備通式(I-j)之化合物，其中烷基代表C₁₋₄烷基且環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接(圖12)。

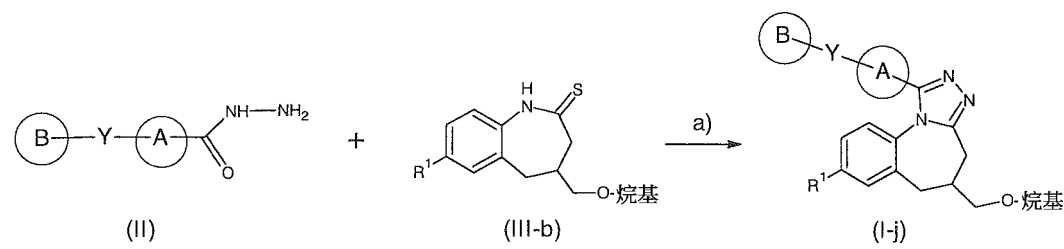


圖 12

較佳之實施態樣係例如下述者：

- i) 式 (II) 與 式 (III-b) 之反應：二甲苯；140℃；20 至 120 小時；或
- ii) 式 (II) 與 式 (III-b) 之反應：正丁醇；110℃；20 至 50 小時；或
- iii) 式 (II) 與 式 (III-b) 之反應：1,4-二噁烷；110℃；20 至 50 小時。

自該通式 (XIII) 之二氟衍生物製備通式 (III-c) 之苯並吡喃-硫酮衍生物 (圖 13；步驟 a))，其中 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者，且令該通式 (III-c) 之苯並吡喃-硫酮衍生物與通式 (II) 之醯肼反應 (步驟 b)) 以得到通式 (I-v) 化合物，其中環 B、Y 及 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者，環 A 係環烷基或含有 1 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，其中環 A 係經由環氮與 Y 連接。

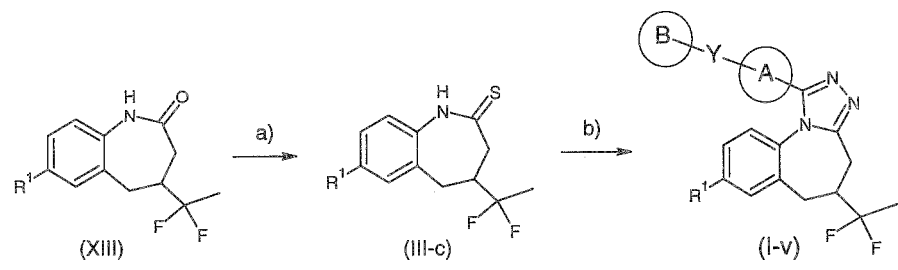


圖 13

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) i) 勞森反應劑 (Lawesson reagent)；吡啶；回

流溫度；2至10小時；或

ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；6至20小時；

步驟b) i) 式(II)與式(III-c)之反應：二甲苯；140℃；20至120小時；或

ii) 式(II)與式(III-c)之反應：正丁醇；110℃；20至50小時；或

iii) 式(II)與式(III-c)之反應：1,4-二噁烷；110℃；20至50小時。

自通式(XVII)之單氟衍生物製備通式(III-d)之苯並吡喃-硫酮衍生物，其中R¹係如上述通式(I)定義者(圖14；步驟a))且令該通式(III-d)之苯並吡喃-硫酮衍生物與該通式(II)之醯肼反應(步驟b))以得到通式(I-w)化合物，其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接。

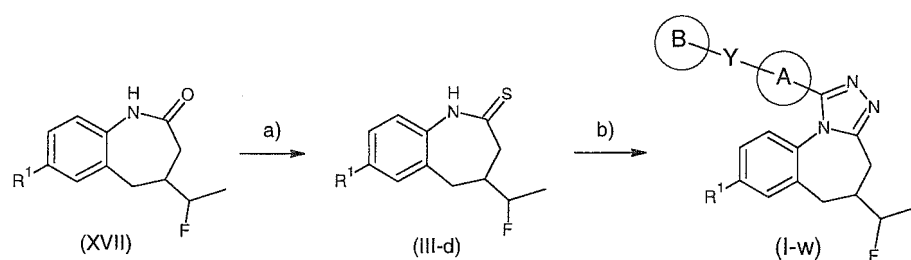


圖 14

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟a) i) 勞森反應劑；吡啶；回流溫度；2至10小時；或

ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；6至20小

時；

步驟 b) i) 式(II)與式(III-d)之反應：二甲苯；140℃；20至120小時；或

ii) 式(II)與式(III-d)之反應：正丁醇；110℃；20至50小時；或

iii) 式(II)與式(III-d)之反應：1,4-二噁烷；110℃；20至50小時。

自通式(XIX)之經保護之羥基化合物製備通式(III-e)之苯並吡喃-硫酮衍生物(圖15；步驟a))，其中R¹係如上述通式(I)定義者，PG¹係保護基(Peter G. M. Wuts: *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2. Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols, pages 17-471*)，較佳地矽基保護基，且令該通式(III-e)之苯並吡喃-硫酮衍生物與通式(II)之醯肼反應(步驟b))以得到通式(I-x)化合物，其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接。

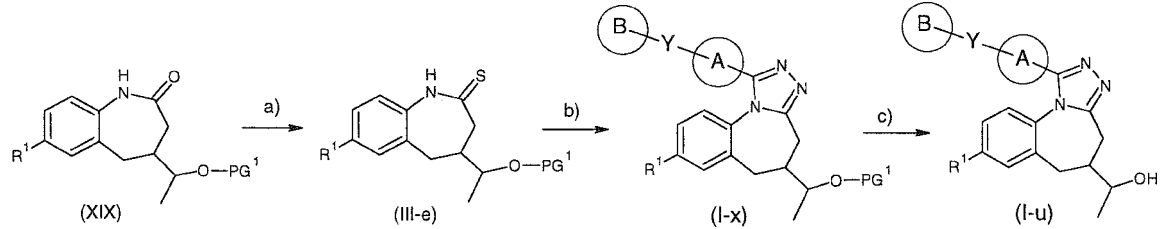


圖 15

藉由此合成途徑，經除去通式(I-x)化合物之保護基，亦可製備通式(I-u)之羥基衍生物。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) i) 勞森反應劑；吡啶；回流溫度；2至10小時；或

ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；6至20小時；

步驟 b) i) 式(II)與式(III-e)之反應：二甲苯；140℃；20至120小時；或

ii) 式(II)與式(III-e)之反應：正丁醇；110℃；20至50小時；或

iii) 式(II)與式(III-e)之反應：1,4-二噁烷；110℃；20至50小時；

步驟 c) 四丁基氟化銨；四氫呋喃；室溫；3至10小時。

自通式(XXI)之烷基衍生物製備通式(III-f)之苯並吡喃-硫酮衍生物，其中 R^1 係如上述通式(I)定義者且烷基代表 C_{1-4} 烷基(圖16；步驟a))，且令該通式(III-f)之苯並吡喃-硫酮衍生物與通式(II)之醯肼反應(步驟b))以得到通式(I-y)化合物，其中環B、Y及 R^1 係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接。

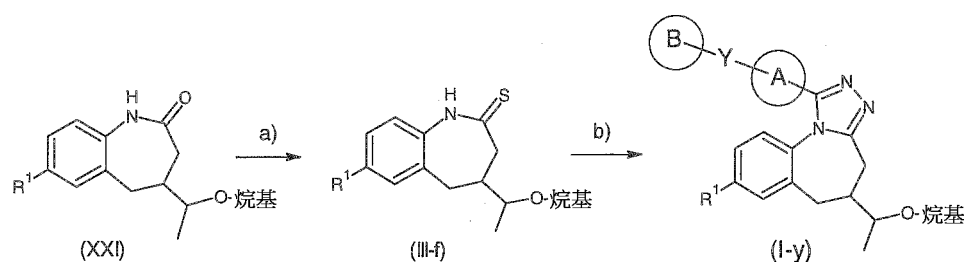


圖 16

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) i) 勞森反應劑；吡啶；回流溫度；2至10小時；或

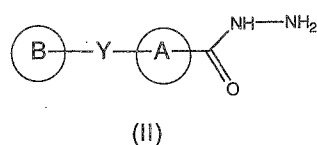
ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；6至20小時；

步驟 b) i) 式(II)與式(III-f)之反應：二甲苯；140℃；20至120小時；或

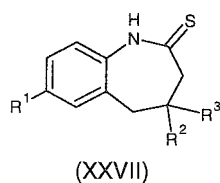
ii) 式(II)與式(III-f)之反應：正丁醇；110℃；20至50小時；或

iii) 式(II)與式(III-f)之反應：1,4-二噁烷；110℃；20至50小時。

只要於通式(I)化合物中， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係 $C(O)R^5$ ， R^5 係 C_{1-4} 烷氧基且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，藉由令通式(II)化合物與通式(XXVII)化合物反應以製備本發明之通式(I)化合物，其中該通式(II)化合物係



其中環B和Y係如上述通式(I)定義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接，且該通式(XXVII)化合物係



其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者， R^2 係 C_{1-4} 烷基， R^3 係 $C(O)R^5$ 且 R^5 係 C_{1-4} 烷氧基。

該反應詳細地示於圖 17：

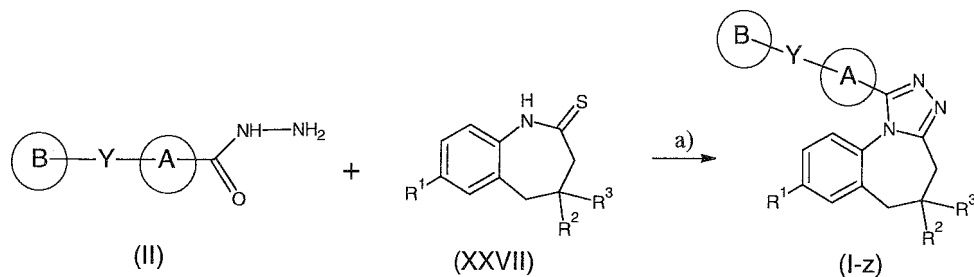


圖 17

圖 17 之步驟 a) 的較佳實施態樣係例如下述者：

- i) 二甲苯； 140°C ；20 至 120 小時；或
- ii) 正丁醇； 110°C ；20 至 50 小時；或
- iii) 1,4 二噁烷； 110°C ；20 至 50 小時。

藉由下述合成中一者，可製備用於合成通式 (XXVII) 之苯並吡呼-硫酮衍生物的主要中間體：

方法 A (圖 18)：

藉由二噁茂烷環保護通式 (VIII) 化合物之酮基 (步驟 a)) 且使所生成之通式 (XXVIII) 化合物烷基化 (步驟 b)) 以得到通式 (XXIX) 化合物，其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者且 R^2 係 C_{1-4} 烷基。令該通式 (XXIX) 化合物去保護 (步驟 c)) 且自所生成之通式 (XXX) 衍生物製備通式 (XXXI) 之肟化合物

(步驟 d))。藉由貝克曼重排將該通式 (XXXI) 之肟轉化為通式 (XXXII) 之苯並吡喃化合物 (步驟 e))。

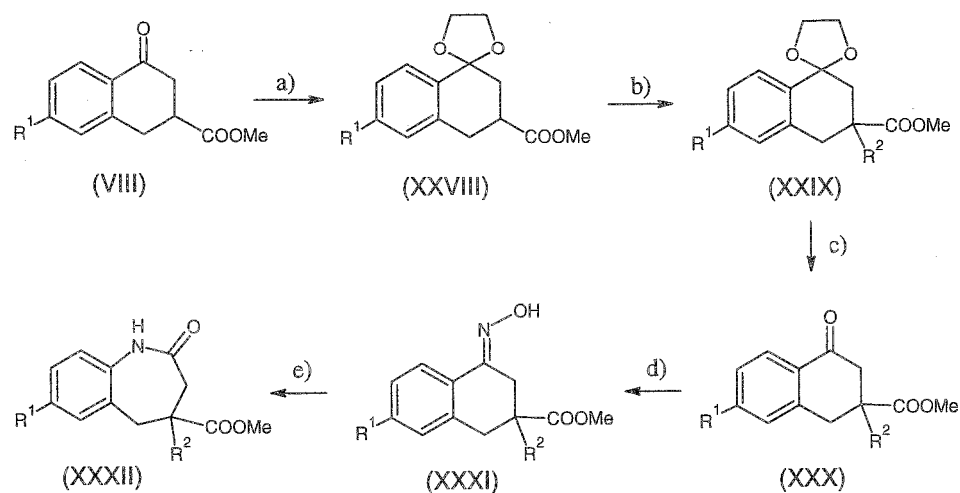


圖 18

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 乙二醇；甲苯；對甲苯磺酸；回流溫度；2至12小時；

步驟 b) 二異丙基胺化鋰；烷基碘；四氫呋喃；(-78)°C；0.5至2小時；

步驟 c) i) 甲醇；濃氫氯酸；70°C；2至6小時；或
ii) 乙酸水溶液；110°C；5至20小時；

步驟 d) 甲醇；乙酸鈉；羥基胺鹽酸鹽；回流溫度；3至6小時；

步驟 e) 多磷酸；100至120°C；15至60分鐘。

方法 B (圖 19)：

令該經保護之苯並吡喃衍生物 (XXII) 經烷基化 (步驟 a))，其中 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者且 PG¹ 係保護基 (Peter

G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 7. Protection for the Amino Group, pages 895-1193), 較佳地 4-甲氧基苄基, 且隨後令通式 (XXXIII) 化合物經去保護 (步驟 b)) 以得到通式 (XXXII) 化合物。

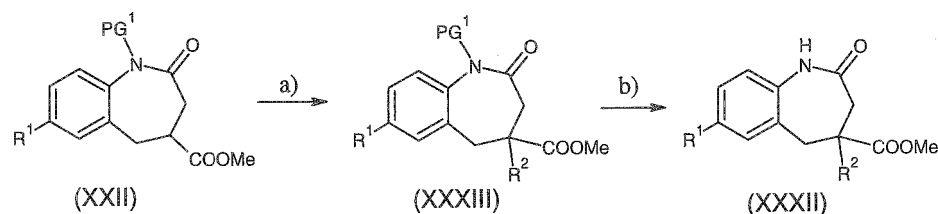


圖 19

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) i) 氫化鈉；N,N-二甲基甲醯胺；烷基碘；0 至 100°C；1 至 12 小時；或

ii) 二異丙基胺化鋰；烷基碘；四氫呋喃；(-78) °C；0.5 至 2 小時；

步驟 b) i) 硝酸銻銨；水；乙腈；0 至 25°C；6 至 18 小時；或

ii) 三氟乙酸；二氯甲烷；室溫；12 至 24 小時；或

iii) 三氟甲烷磺酸；二氯甲烷；室溫；2 至 12 小時。

方法 C (圖 20)：

自通式 (XXXIV) 化合物製備通式 (XXXV) 化合物 (步驟 a))，其中 R¹ 係如上述通式 (I) 定義者且 R² 係 C₁₋₄ 烷基，並令

所生成之通式(XXXV)化合物經水解(步驟b))以得到通式(XXXVI)化合物。令該通式(XXXVI)化合物閉環(步驟c))且令所生成之通式(XXXVII)化合物經酯化(步驟d))。藉由圖18之步驟將所生成之通式(XXX)化合物轉化為通式(XXXII)化合物。

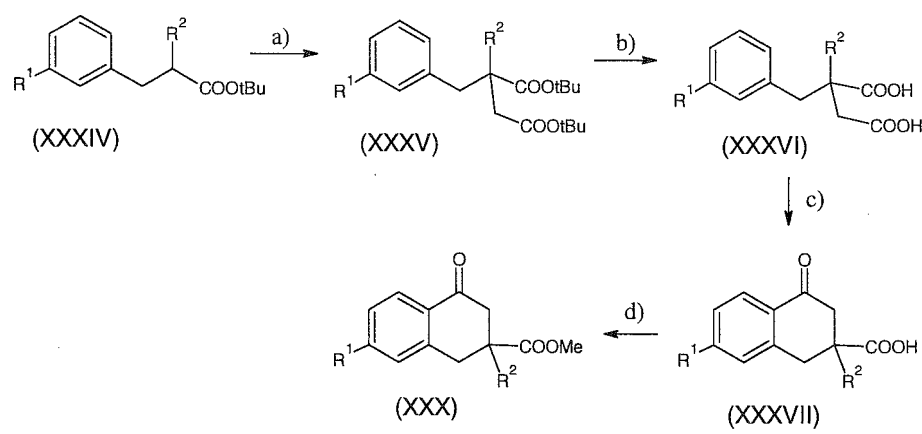


圖 20

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 二異丙基胺化鋰；四氫呋喃；溴乙酸三級丁酯；0至20℃；3至6小時；

步驟 b) 甲醇；氫氧化鈉；室溫；3至6小時；

步驟 c) 硫酸；室溫；0.5至1.5小時；

步驟 d) 亞硫酰氯；甲醇；60℃；6至8小時。

通式(XXXIV)之胺衍生物係可購得者或可依據實施例描述之方法加以製備。

自通式(XXXII)之主要中間體製備通式(XXVII-a)之苯並吡喃-硫酮衍生物(圖21；步驟a))且令該通式(XXVII-a)之苯並吡喃-硫酮衍生物與通式(II)之醯肼反應以得到通式(I-z)化合物(步驟b))，其中環B、Y及R¹係如上述通式(I)定

義者，環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接且 R^2 係 C_{1-4} 烷基。亦可自通式(XL-a)化合物合成通式(I-z)化合物(步驟d))，且可藉由甲基化反應自通式(XXVII-a)化合物得到該通式(XL-a)化合物(步驟c))。

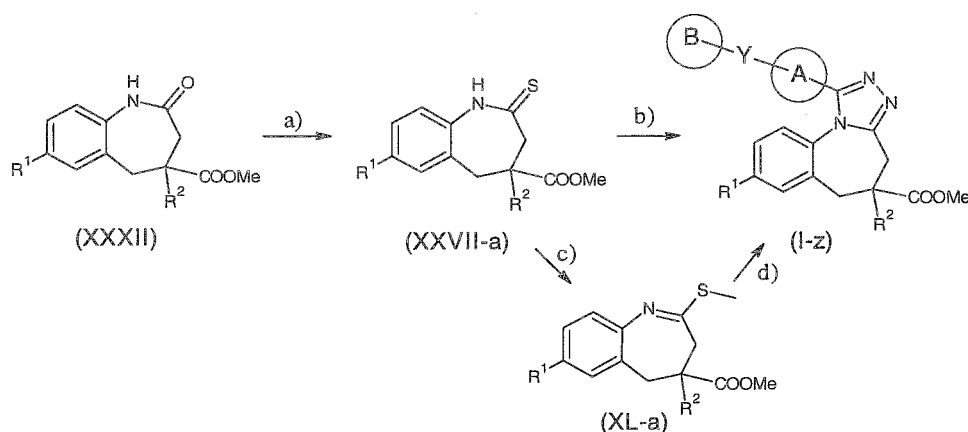


圖 21

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) i) 勞森反應劑；吡啶；回流溫度；2至10小時；或

ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；6至20小時；

步驟 b) i) 式(II)與式(XXVII-a)之反應：二甲苯；140℃；20至120小時；或

ii) 式(II)與式(XXVII-a)之反應：正丁醇；110℃；20至50小時；或

iii) 式(II)與式(XXVII-a)之反應：1,4-二噁烷；110℃；20至50小時；

步驟 c) 碘甲烷；碳酸鉀；丙酮；室溫；4至24小時；

步驟 d) i) 式(II)與式(XXVII-a)之反應：二甲苯；於催化性鹽酸之存在下；140℃；4至20小時；或

ii) 式(II)與式(XXVII-a)之反應：1,4-二噁烷；於催化性鹽酸之存在下；110℃；4至20小時。

類似於通式(I-b)或(I-i)化合物，如所欲地，藉由之習知方法，經由導入新取代基及/或修飾或除去存在之取代基及/或形成鹽及/或自鹽釋出鹼及/或自消旋性混合物製備鏡像異構物，例如圖8至圖10所示之任何方法，亦可將通式(I-z)化合物轉化為另一該通式(I)化合物。

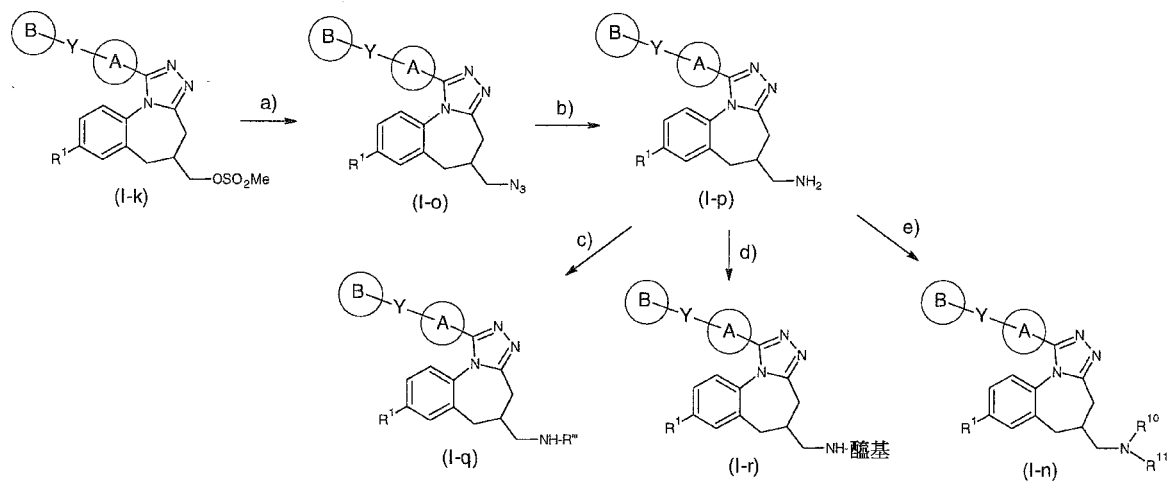
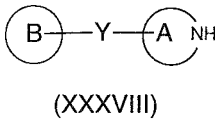
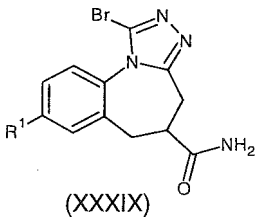


圖 10

只要於該通式(I)化合物中，R²係氫，R³係C(O)NH₂且環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃核之三唑環連接，藉由令通式(XXXVIII)化合物與通式(XXXIX)化合物反應以製備本發明之通式(I)化合物，其中該通式(XXXVIII)化合物係



其中環B和Y係如上述通式(I)定義者，環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之三唑環連接，且該通式(XXXIX)化合物係



其中R¹係如上述通式(I)定義者，R²係氫且R³係C(O)NH₂。

該反應詳細地示於圖22：

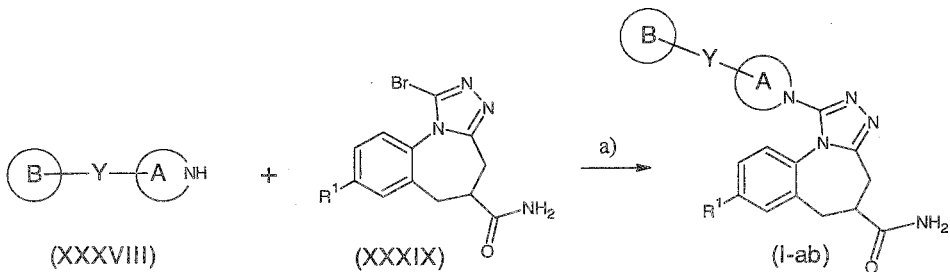


圖 22

圖22之步驟a)之較佳實施態樣係例如下述者：

- i) 熔融體(無溶劑)；120至150℃；3至72小時；或
- ii) 環丁砜；140至180℃；3至72小時。

通式(XXXVIII)之胺衍生物係可購得者或可依據實施例描述之方法加以製備。

藉由圖23之方法可製備通式(XXXIX)之三唑並-苯並吡呼衍生物，其中R¹係如上述通式(I)定義者。

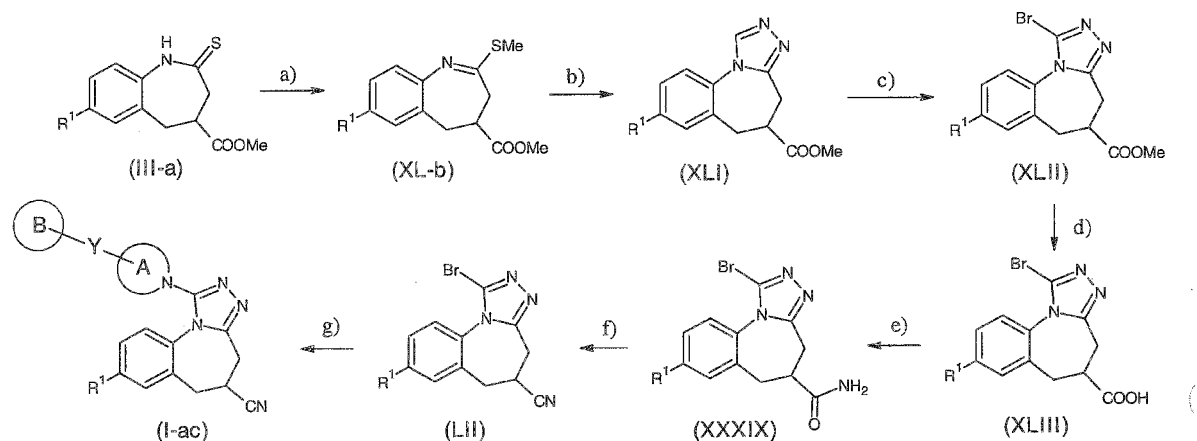
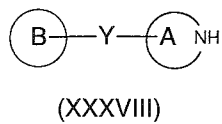


圖 23

令通式 (III-a) 化合物經甲基化 (步驟 a)) 並令所生成之通式 (XL-b) 化合物與甲醯肼反應 (步驟 b)) 以得到通式 (XLI) 化合物，其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者。令該通式 (XLI) 化合物經溴化 (步驟 c)) 以得到通式 (XLII) 之溴衍生物，其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者。藉由水解自所生成之該通式 (XLII) 之溴衍生物製備通式 (XLIII) 化合物 (步驟 d)) 並隨後於步驟 e) 生成通式 (XXXIX) 之醯胺。亦可自該通式 (XXXIX) 之醯胺合成通式 (LII) 之腈衍生物 (步驟 f)) 且該通式 (LII) 之腈衍生物可與下述通式 (XXXVIII) 化合物反應以生成通式 (I-ac) 化合物：



其中環 B 和 Y 係如上述通式 (I) 定義者，環 A 係含有 1 或 2 個 N 之 4 至 7 員飽和雜環，其中環 A 係經由環氮與該 5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃核之三唑環連接。

較佳之實施態樣係例如下述者：

步驟 a) 碘甲烷；碳酸鉀；丙酮；室溫；4 至 24 小時；

步驟 b) 甲醯基肼；1,4-二噁烷；90℃；3至10小時；

步驟 c) N-溴琥珀醯亞胺；四氫呋喃；70℃；10至60分鐘；

步驟 d) 甲醇；氫氧化鈉；室溫；1至20小時；

步驟 e) 氯化銨；N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；N,N-二甲基甲醯胺；N,N-二異丙基乙胺或三乙胺；1-羥基苯並三唑水合物；室溫；4至20小時；

步驟 f) 三氟乙酸酐；二氯甲烷；三乙胺；0℃至室溫；1至5小時；

步驟 g) i) 熔融體(無溶劑)；120至150℃；3至72小時；或

ii) 環丁砜；140至180℃；3至72小時。

如所欲地，藉由習知之方法，經由導入新取代基及/或修飾或除去存在之取代基及/或形成鹽及/或自鹽釋出鹼及/或自消旋性混合物製備鏡像異構物，例如使用圖8所示之步驟c)和d)，亦可將依據圖22製備之通式(I-aa)化合物轉化為另一該通式(I)化合物。

藉由詳細描述於圖24之方法，可製備該通式(I)化合物，其中R¹係如上述通式(I)定義者，R²係氫或C₁₋₄烷基，R³係C₁₋₄烷基，或R²和R³結合代表-(CH₂)_p-O-(CH₂)_q-或-(CH₂)_r-，其中p係1、2或3；q係1、2或3；r係4、5或6。

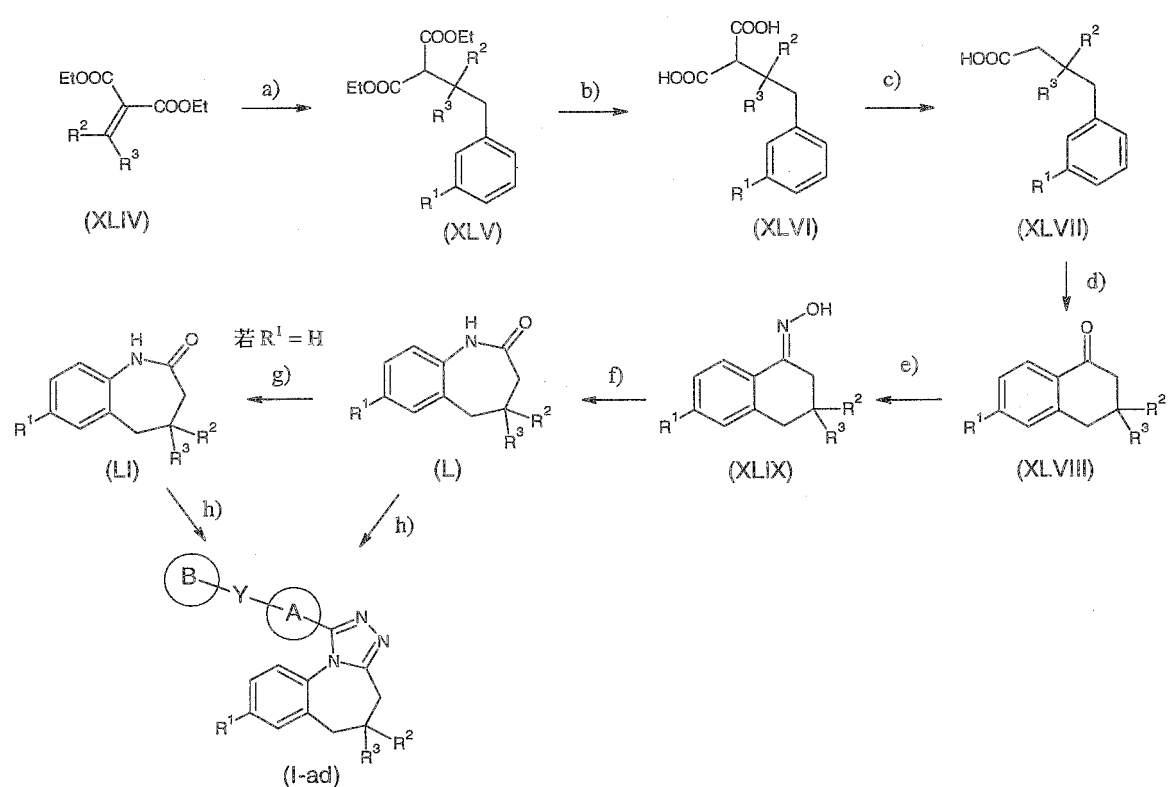


圖 24

藉由格任亞 (Grignard) 反應 (步驟 a)) 將通式 (XLIV) 之丙二酸二乙酯衍生物 (其中 R² 係氫或 C₁₋₄ 烷基，R³ 係 C₁₋₄ 烷基，或 R² 和 R³ 結合代表 -(CH₂)_p-O-(CH₂)_q- 或 -(CH₂)_r-，其中 p 係 1、2 或 3；q 係 1、2 或 3；r 係 4、5 或 6) 轉化為通式 (XLV) 之苺基衍生物，其中 R¹ 代表氫或氟。於鹼性條件下，藉由水解通式 (XLV) 化合物以製備通式 (XLVI) 之自由酸 (步驟 b))。通式 (XLVI) 化合物之去羧基化 (步驟 c)) 生成通式 (XLVII) 化合物，且令該通式 (XLVII) 化合物經濃硫酸處理以製備通式 (XLVIII) 化合物 (步驟 d))。隨後自該通式 (XLVIII) 化合物製備通式 (XLIX) 之肟衍生物 (步驟 e))，且藉由貝克曼重排 (步驟 f)) 將該通式 (XLIX) 之肟衍生物轉化為通式 (L) 之苯並吡嗪化合物。若 R³ 係氫，令通式 (L) 化合物經氯化或溴化 (步驟 g)) 以得到通式 (LI) 化合物。將通式

(LI)或(L)化合物轉化為通式(I-ad)化合物(步驟h))，其中 R^1 係如上述通式(I)定義者， R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基， R^3 係 C_{1-4} 烷基，或 R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_r-$ ，其中 p 係1、2或3； q 係1、2或3； r 係4、5或6，環B和Y係如上述通式(I)定義者且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接。

圖24之合成之較佳實施態樣係例如下述者：

步驟a) 苄基氯化鎂或3-氟苄基氯化鎂；二乙醚；室溫；2至12小時；

步驟b) 2M氫氧化鈉水溶液；乙醇；回流溫度；2小時；

步驟c) 於180至200°C下加熱3至5分鐘；

步驟d) 硫酸；35至40°C；60分鐘；

步驟e) 甲醇；乙酸鈉；羥基胺鹽酸鹽；回流溫度；2至6小時；

步驟f) 多磷酸；100至120°C；15至60分鐘；

步驟g) 溴；乙酸/水；室溫；30至90分鐘；或，N-氯琥珀醯亞胺；DMF；室溫；30至90分鐘；

步驟h) i) 勞森反應劑；吡啶；回流溫度；2至10小時；

ii) 碘甲烷；碳酸鉀；丙酮；40°C；1至3小時；

iii) 通式(II)之醯肼；濃氫氯酸(數滴)；1,4-二噁烷；回流；1至8小時；

或

i) 四氟硼酸三甲基氧鎢；三氟乙酸或碳酸鉀；二氯甲烷；室溫；2至4小時；

ii) 通式(II)之醯肼；三氟乙酸(數滴)；1,4-二噁烷或乙腈；回流；1至8小時。

藉由圖2描述之不同方法，可合成通式(II)之醯肼，其中環B和Y係如上述通式(I)定義者且環A係環烷基或含有1個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與Y連接。

依據圖25所示之方法，亦可合成通式(I-m)化合物。

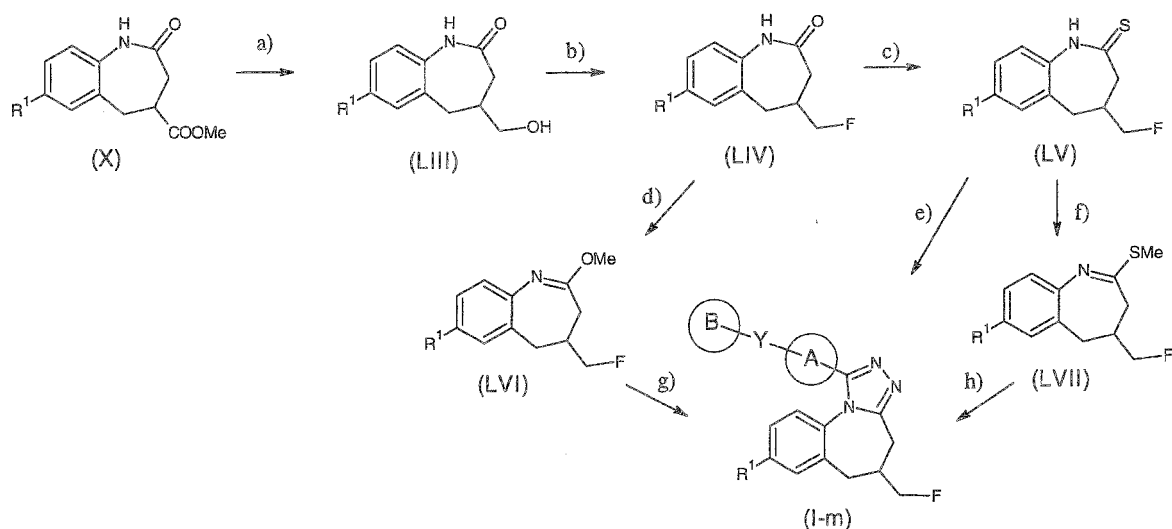


圖 25

令通式(X)化合物(其中 R^1 係如上述通式(I)定義者)經還原(步驟a))並將所得之通式(LIII)之羟基化合物轉化為通式(LIV)之氟衍生物(步驟b))。直接自通式(LV)之苯並吡呼-硫酮(其係得自於步驟c)之通式(LIV)化合物)(步驟e))或自通式(LVII)之甲硫基衍生物(步驟h))，可合成通式(I-m)化合物。藉由甲基化(步驟f))可自該通式(LV)之苯並吡呼-硫酮製備該通式(LVII)之甲硫基衍生物。可替代之合成途徑

係使該通式(LIV)化合物甲基化(步驟d))並於原位(in situ)令所得之通式(LVI)之甲氧基衍生物與通式(II)化合物反應(步驟g))以生成該通式(I-m)化合物。

圖25之合成之較佳實施態樣係例如下述者：

步驟a) 氫化鋁鋰；二乙醚；四氫呋喃；(-40)至0℃；0.1至2小時；

步驟b) 二乙基胺基三氟化硫；二氯甲烷；(-78)至10℃；4至12小時；

步驟c) i) 勞森反應劑；吡啶；回流溫度；2至10小時；或

ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；6至20小時；

步驟d) 四氟硼酸三甲基氧鎂；三氟乙酸或碳酸鉀；二氯甲烷；室溫；2至4小時；

步驟e) i) 通式(II)之醯肼與通式(LV)反應；二甲苯；140℃；20至120小時；或

ii) 通式(II)之醯肼與通式(LV)反應；正丁醇；110℃；20至50小時；或

iii) 通式(II)之醯肼與通式(LV)反應；1,4-二噁烷；110℃；20至50小時；

步驟f) 碘甲烷；碳酸鉀；丙酮；室溫；4至24小時；

步驟g) 通式(II)之醯肼；二氯甲烷或乙腈；50℃；6至20小時；

步驟h) 通式(II)之醯肼與通式(LVII)反應；1,4-二噁

烷；110℃；2至20小時。

依據圖26所示之方法，可製備本發明之通式(I-ad)化合物，其中 R^1 係如上述通式(I)定義者， R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基， R^3 係 C_{1-4} 烷基，或 R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_r-$ ，其中 p 係1、2或3； q 係1、2或3； r 係4、5或6，且環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之三唑環連接。

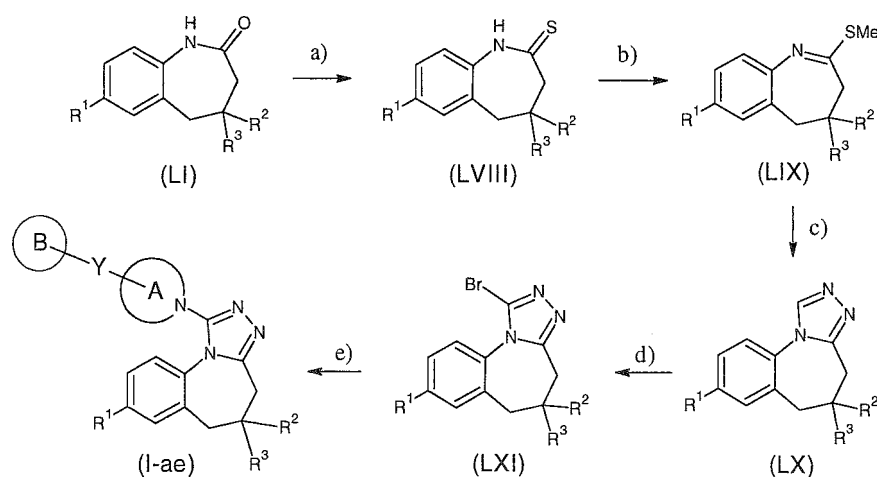
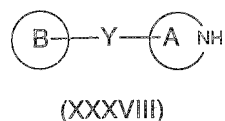


圖 26

令通式(LI)化合物(R^1 係如上述通式(I)定義者， R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基， R^3 係 C_{1-4} 烷基，或 R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_r-$ ，其中 p 係1、2或3； q 係1、2或3； r 係4、5或6)與勞森反應劑反應(步驟a))以生成通式(LVIII)之苯並吡呼-硫酮衍生物，並令該通式(LVIII)之苯並吡呼-硫酮衍生物經甲基化(步驟b))且令所得之通式(LIX)化合物與甲醯肼反應(步驟c))以生成通式(LX)化合物。令該通式(LX)化合物經溴化(步驟d))以得到通式(LXI)之溴衍生物，該通式(LXI)

之溴衍生物與下述通式(XXXVIII)化合物反應(步驟e))以生成通式(I-ae)化合物：



其中環B和Y係如上述通式(I)定義者，環A係含有1或2個N之4至7員飽和雜環，其中環A係經由環氮與該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼核之三唑環連接。

圖26之合成之較佳實施態樣係例如下述者：

步驟a) i) 勞森反應劑；吡啶；回流溫度；2至10小時；或

ii) 勞森反應劑；四氫呋喃；室溫；6至20小時；

步驟b) 碘甲烷；碳酸鉀；丙酮；室溫；4至24小時；

步驟c) 甲醯基肼；1,4-二噁烷；90℃；3至10小時；

步驟d) N-溴琥珀醯亞胺；四氫呋喃；70℃；10至60分鐘；

步驟e) i) 熔融體(無溶劑)；120至150℃；3至72小時；或

ii) 環丁砒；140至180℃；3至72小時。

上述反應所需之反應劑和詳細製程步驟係描述於實施例。

本發明之一方面關於製備通式(I)之化合物的過程所合成的通式(III-a)、(X)、(XLII)、(LI)及(LIV)所示之新穎中

間體，其中 R^1 係如上述通式 (I) 定義者，特別是 7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯 (中間體 3)、7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯 (中間體 4)、1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯 (中間體 24)、7-氯-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮 (中間體 36)，或其中 R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_r-$ ，其中 p 係 1、2 或 3； q 係 1、2 或 3； r 係 4、5 或 6。

藉由下述之方法活體外或活體內測定本發明之每一通式 (I) 化合物的活性數據。

人血管升壓素 V1a 受體結合分析

細胞和放射性配體

使用結構性且穩定表現人血管升壓素 V1a 受體之永生化 1321N1 細胞株 (Perkin Elmer, ES-361-M400-UA) 和作為放射性配體之血管升壓素 (8-L-精胺酸) 的經 [苯基丙胺鹽基-3,4,5- $^3H(N)$] 標記之化合物 (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences) 以測定所製備之化合物的親和性。

方法

細胞膜製備：依據 Jarvis 氏方法進行表現經增殖之人血管升壓素 V1a 受體的永生化 1321N1 細胞之細胞膜製備 (Jarvis et al., J Pharmacol Exp Ther 2004, 310:407-16)。令細胞懸浮於製備性緩衝液 (50 mM Tris, 1 mM EDTA, 0.1 mM

PMSF)並經玻璃均質器均勻化。為分離粗細胞膜餾分，進行2次連續離心操作(40,000 g，20分鐘，4℃)且隨後於最終沖洗步驟將該細胞膜置入該製備性緩衝液，將所得之細胞膜製劑分為數份且儲存於-80℃下直至測量時使用。

依據Lowry氏方法，使用牛血清白蛋白(BSA)之標準稀釋系列，測量所製備之細胞膜的蛋白含量(Lowry et al., J Biol Chem 1951, 193:265-75)。

受體結合試驗：於受體結合分析中，使用至少8種不同濃度且每種濃度為3個並行之未知親和性的物質。為測定最終親和性數值，至少2個獨立實驗之結果列入考慮。分析混合物包括培育緩衝液(50 mM Tris-HCl，pH 7.4+3% BSA)、表現人血管升壓素V1a受體之1321N1細胞的細胞膜製劑(167 µg/ml)及作為放射性配體之血管升壓素(8-L-精胺酸)[苯基丙胺鹼基-3,4,5-³H(N)](1 nM)。

於 1.2×10^{-6} M未經標記之(Arg⁸)-血管升壓素的存在下測量非專一性結合值。令總體積為0.33 ml之樣品於27℃下經培育60分鐘。藉由通過經0.5%聚乙炔亞胺浸漬之UniFilter® GF/BTM過濾以分離與細胞膜結合之配體和游離配體。經乾燥濾盤後，對該樣品加入40 µl Microscint-20 (Packard)閃爍液。最終，使用MicroBeta²微盤計數儀(Perkin Elmer)測量放射性。

使用S形擬合數學方法 $y=(A1-A2)/(1+(x/x_0)^p)+A2$ 和Origin 7.5.軟體(OriginLab Corporation, Northampton, USA)濃度位移曲線計算IC₅₀值(即替代50%專一性結合之放射性配

體的該未知物質之濃度)。於擬合時，不固定漸近線。使用 Cheng-Prusoff 方程式 $K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)]$ 計算抑制常數 (K_i) 值，其中 $[L]$ 係實驗所使用之放射性配體濃度且 $[K_D]$ 係經放射性標記之配體對給予受體之親和性。使用 Scatchard 曲線預先測定 K_D 。

測試化合物對表現人血管升壓素 V1a 受體之細胞株的功能性分析

細胞

使用結構性且穩定表現人血管升壓素 V1a 受體之永生化 1321N1 細胞株 (Perkin Elmer, ES-361-M400-UA) 以測量所製備之化合物。使用待測之 GPCR 受體的一般二級信使途徑，即內源性 G_q 相關系統。

方法

使用 96 孔槽盤 (30,000 細胞/盤) 測量化合物。該測量使用之緩衝液組成 (以 mM 表示) 係如下：140 NaCl，5 KCl，2 $CaCl_2$ ，2 $MgCl_2$ ，10 葡萄糖，10 HEPES (4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪-乙烷磺酸)，2 丙磺舒 (probenecid)，pH 7.4。使用 FLIPR Calcium 5 套組 (Molecular Devices) 作為螢光染料，於填充該染料之前未除去基質且其中前後皆未清洗細胞。於室溫下進行培育且最終 DMSO 濃度為 1%。於 15 至 20 分鐘預處理投予待測之物質且對每一化合物之每一濃度進行至少 2 個平行測量。

使用螢光訊號以測定細胞內 Ca^{2+} 濃度且讀數計係 FlexStation II96。藉由螢光測定法且使用 FlexStation II96 盤讀數計(激發：485 nm；發射：525 nm)測量細胞質 Ca^{2+} 濃度。每 1.4 秒記錄螢光訊號達 1 分鐘。使用之參考化合物係如下：對每一盤於 EC_{80} 濃度下測定之 (Arg^8) -血管升壓素作為激動劑，且於 1 μM 下測定之瑞考伐普坦作為拮抗劑。測定化合物的每一濃度之抑制 % 和 IC_{50} 值，其中亦測定濃度線。

記錄每盤之總 AVP 濃度-反應曲線。所測量之化合物的功效係以相對於對照組反應之相對抑制 % 表示。對於數據之圖示，使用 SoftMaxPro 軟體且依據下述公式： $y = A - D / (1 + (x/C)^B) + D$ ，其中 $A=0$ 且 $D=100$ -下方/上方固定漸近線， y =抑制%， x =測試化合物濃度之對數值， B =曲線陡度且 $C=\text{IC}_{50}$ (對照組反應之 50% 抑制的濃度)，進行非線性 4 參數並列。對於所有化合物，自至少 3 次獨立測量計算平均 IC_{50} 值。

表 1：於人血管升壓素V1a受體結合分析和功能性分析所測量的本發明之化合物的功效

實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株	實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株
1	0.5	1.7	16	0.8	1.5
2	10	31	17	4.0	25
3	0.5	2.5	18	0.9	2.3
4	0.8	1.8	19	3.1	15
5	0.4	2.0	20	0.4	2.1
6	0.7	2.2	21	0.5	4.7
7	1.3	4.2	22	2.8	55
8	2.6	6.5	23	332	N.D.
9	0.8	2.4	24	127	1710
10	0.7	2.0	25	3.8	55
11	1.5	9.0	26	2.0	30.0
12	0.6	1.1	27	0.8	2.4
13	0.3	1.2	28	0.8	10.4
14	0.8	2.2	29	0.7	2.1
15	0.6	0.6	30	0.7	7.1

實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株	實施例	K _i (nM) 於 hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株
31	0.4	1.6	61	2.0	4.6
32	0.7	1.8	62	0.8	1.3
33	3.7	5.7	63	0.2	1.7
34	2.3	15	64	0.1	1.8
35	4.0	60	65	0.3	2.0
36	34	130	66	0.8	4.2
37	0.9	3.3	67	0.4	3.4
38	1.0	2.4	68	0.2	1.8
39	6.0	60	69	0.4	1.4
40	6.0	29	70	0.1	0.9
41	35% 於 1 μ M	N.D.	71	0.1	0.6
42	2.0	12	72	8.6	350.0
43	10	48	73	0.7	4.6
44	83	N.D.	74	31.0	79.0
45	1.7	6.1	75	0.2	1.7
46	74	1370	76	0.3	1.5
47	116	N.D.	77	0.2	0.6
48	0.2	2.1	78	0.5	0.7
49	0.1	0.9	79	7.7	59.0
50	0.7	19	80	12.0	98.0
51	0.1	1.0	81	1.4	9.9
52	98	1039	82	0.7	23
53	1.0	1.6	83	1128.0	>30000
54	0.4	1.0	84	90.0	7615.0
55	0.3	1.1	85	0.3	0.7
56	0.9	3.2	86	2.1	13.0
57	0.5	6.0	87	0.9	17.0
58	0.7	1.7	88	0.5	1.7
59	1.0	3.5	89	0.5	3.1
60	18.0	104.0	90	4.2	21.0

實施例	K _i (nM) 於hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株	實施例	K _i (nM) 於hV1a 細胞株	IC ₅₀ (nM) 於 hV1a 細胞株
91	0.2	1.4	102	0.3	1.3
92	0.3	2.6	103	0.5	5.9
93	0.2	5.4	104	0.4	3.9
94	0.3	4.3	105	0.3	2.0
95	0.2	1.7	106	0.5	2.4
96	7.0	36.0	107	0.4	2.4
97	0.5	3.1	108	7.1	55.0
98	0.4	2.0	109	3.4	51.0
99	0.2	0.8	110	0.7	3.8
100	0.2	2.1	111	0.5	3.7
101	0.3	2.3	112	0.3	1.9

小鼠血管升壓素 V1a受體結合分析

細胞和放射性配體

使用結構性且穩定表現小鼠血管升壓素 V1a受體之永生 1321N1細胞株 (B9/1321N1選殖株)和作為放射性配體之血管升壓素(8-L-精胺酸)的經[苯基丙胺醯基 -3,4,5-³H(N)]標記之化合物(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)以測定所製備之化合物的親和性。

方法

細胞膜製備：依據Jarvis氏方法進行表現經增殖之小鼠血管升壓素 V1a受體的永生 1321N1細胞之細胞膜製備 (Jarvis et al., J Pharmacol Exp Ther 2004, 310:407-16)。令細胞懸浮於製備性緩衝液(50 mM Tris，1 mM EDTA，0.1

mM PMSF)並經玻璃均質器均勻化。為分離粗細胞膜餾分，進行2次連續離心操作(40,000 g，20分鐘，4℃)且隨後於最終沖洗步驟將該細胞膜置入該製備性緩衝液，將所得之細胞膜製劑分為數份且儲存於-80℃下直至測量時使用。

依據Lowry氏方法，使用牛血清白蛋白(BSA)之標準稀釋系列，測量所製備之細胞膜的蛋白含量(Lowry et al., J Biol Chem 1951, 193:265-75)。

受體結合試驗：於受體結合分析中，使用至少8種不同濃度且每種濃度為3個並行之未知親和性的物質。為測定最終親和性數值，至少2個獨立實驗之結果列入考慮。分析混合物包括培育緩衝液(50 mM Tris-HCl，pH 7.4+3% BSA)、表現小鼠血管升壓素V1a受體之1321N1細胞的細胞膜製劑(152 µg/ml)及作為放射性配體之血管升壓素(8-L-精胺酸)[苯基丙胺醯基-3,4,5-³H(N)](約K_D之35至50%濃度)。

於 1.2×10^{-6} M未經標記之(Arg⁸)-血管升壓素的存在下測量非專一性結合值。令總體積為0.33 ml之樣品於27℃下經培育60分鐘。藉由通過經0.5%聚乙炔亞胺浸漬之UniFilter® GF/B™過濾以分離與細胞膜結合之配體和游離配體。經乾燥濾盤後，對該樣品加入40 µl Microscint-20 (Packard)閃爍液。最終，使用MicroBeta²微盤計數儀(Perkin Elmer)測量放射性。

藉由至少2個獨立實驗測量物質之放射性配體箝夾能力。專一性放射性配體結合可被定義為於飽和量之未經標

記配體或不同濃度之待測物的存在下全部結合與非專一性結合之差異。結果係以於待測物的存在下所達到之專一性結合的抑制%表示。

使用 S 形擬合數學方法 $y=(A1-A2)/(1+(x/x_0)^p)+A2$ 和 Origin 7.5.軟體 (OriginLab Corporation, Northampton, USA) 濃度位移曲線計算 IC₅₀值 (即替代 50% 專一性結合之放射性配體的該未知物質之濃度)。於擬合時，不固定漸近線。使用 Cheng-Prusoff 方程式 $K_i=IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ 計算抑制常數 (K_i) 值，其中 [L] 係實驗所使用之放射性配體濃度且 [K_D] 係經放射性標記之配體對給予受體之親和性。使用 Scatchard 曲線預先測定 K_D。

表 2：於小鼠血管升壓素V1a受體結合分析所測量的本發明之某些化合物的結合親和性

實施例	K _i (nM) 於 mV1a 細胞株
3	36
4	33
11	85
13	8.4
14	38
29	21
31	1.8
32	9

人血管升壓素 V2 受體結合分析
細胞和放射性配體

使用穩定且結構性表現人血管升壓素 V2 受體之永生
化 1321N1 細胞株 (Perkin Elmer, ES-363-M400-UA) (批號
1765208)、表現人血管升壓素 V2 受體之 CHO-K1 細胞膜
(Perkin Elmer, 6110541400UA) 及作為放射性配體之血管升
壓素 (8-L-精胺酸) 的經 [苯基丙胺鹽基 -3,4,5-³H(N)] 標記之
化合物 (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences) 以測定
所製備之化合物的親和性。

方法

受體結合試驗：於受體結合分析中，使用至少 8 種不
同濃度且每種濃度為 3 個並行之未知親和性的物質。為測
定最終親和性數值，至少 2 個獨立實驗之結果列入考慮。
分析混合物包括培育緩衝液 (50 mM Tris-HCl, pH 7.4+3%
BSA)、表現人血管升壓素 V2 受體之 1321N1 細胞的細胞膜
製劑 (1.82 µg/ml) 及作為放射性配體之血管升壓素 (8-L-精
胺酸) [苯基丙胺鹽基 -3,4,5-³H(N)] (約 K_D 之濃度)。

於 1.2×10^{-6} M 未經標記之 (Arg⁸)-血管升壓素的存在下
測量非專一性結合值。令總體積為 0.55 ml 之樣品於 27°C
下經培育 90 分鐘。藉由通過經 0.5% 聚乙炔亞胺浸漬之
UniFilter® GF/BTM 過濾以分離與細胞膜結合之配體和游離
配體。經乾燥濾盤後，對該樣品加入 40 µl Microscint-20
(Packard) 閃爍液。最終，使用 MicroBeta² 微盤計數儀 (Perkin
Elmer) 測量放射性。

藉由至少 2 個獨立實驗測量物質之放射性配體替代能

力。專一性放射性配體結合可被定義為於飽和量之未經標記配體或不同濃度之待測物的存在下全部結合與非專一性結合之差異。結果係以於待測物的存在下所達到之專一性結合的抑制%表示。

使用S形擬合數學方法 $y = (A1 - A2) / (1 + (x/x_0)^p) + A2$ 和 Origin 7.5.軟體 (OriginLab Corporation, Northampton, USA) 由濃度位移曲線計算 IC₅₀ 值 (即替代 50% 專一性結合之放射性配體的該未知物質之濃度)。於擬合時，不固定漸近線。使用 Cheng-Prusoff 方程式 $K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)]$ 計算抑制常數 (K_i) 值，其中 [L] 係實驗所使用之放射性配體濃度且 [K_D] 係經放射性標記之配體對給予受體之親和性。使用 Scatchard 曲線預先測定 K_D。

表 3：於1321N1細胞株的人血管升壓素V2受體結合分析所測量的本發明之某些化合物的結合親和性

實施例	於hV2 1321N1細胞株且於1 μM下 K _i 或抑制%
1	715 nM
2	2%
5	23%
8	32%
9	7%
10	13%
11	7%
12	547 nM
13	242 nM
15	413 nM
27	10%

方法

於至少2個使用培育緩衝液(50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, pH 7.4+0.1% BSA)、表現人血管升壓素V2受體之CHO-K1細胞膜製劑(7 µg/µl)(Perkin Elmer, 6110541400UA)及作為放射性配體之血管升壓素(8-L-精胺酸)[苯基丙胺醯基-3,4,5-³H(N)](約K_D之濃度)的獨立實驗,使用至少8種濃度且每種濃度為2或3個並行樣品以實施受體結合分析。

於 1.2×10^{-6} M未經標記之(Arg⁸)-血管升壓素的存在下可測量非專一性結合值。令總體積為0.55 ml之樣品於27 °C下經培育90分鐘。藉由通過經聚乙炔亞胺浸漬之UniFilter® GF/B™過濾以分離與細胞膜結合之配體和游離配體。使用0.5 ml冰冷沖洗緩衝液(50 mM Tris-HCl, pH 7.4)沖洗濾盤3次。經乾燥該濾盤後,對每個孔槽加入40 µl Microscint-20 (Packard)閃爍液。最終,使用Tri-Carb 2900TR液體閃爍分析儀(Perkin Elmer)測量放射性。

藉由至少2個獨立實驗測量物質之放射性配體替代能力。專一性放射性配體結合可被定義為於飽和量之未經標記配體或不同濃度之待測物的存在下全部結合與非專一性結合之差異。結果係以於待測物的存在下所達到之專一性結合的抑制%表示。

使用S形擬合數學方法 $y = (A1 - A2) / (1 + (x/x_0)^p) + A2$ 和Origin 7.5.軟體(OriginLab Corporation, Northampton, USA)由濃度位移曲線計算IC₅₀值(即替代50%專一性結合之放射性配體的該未知物質之濃度)。於擬合時,不固定漸近線。

使用 Cheng-Prusoff 方程式 $K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)]$ 計算抑制常數 (K_i) 值，其中 $[L]$ 係實驗所使用之放射性配體濃度且 $[K_D]$ 係經放射性標記之配體對給予受體之親和性。使用 Scatchard 曲線預先測定 K_D 。

於該表現人血管升壓素 V2 受體之 1321N1 細胞株所測量之親和性數據 (K_i) 係與表現人血管升壓素 V2 受體之 CHO-K1 細胞株所得之 K_i 結果極為緊密相關。

功能性 V1a 活體內試驗 動物

使用重 18 至 40 g 雄性小鼠 (NMRI, ToxiCoop)。自送達後飼養動物至少 5 天，且於圈養和測量期間令動物自由攝食和飲水。實驗經由地區動物保護委員會批准且依據歐洲動物保護指南 (EU Directive 2010/63/EU) 實施。

方法

藉由自動化行為分析系統 (LABORAS™) 測量動物行為。位於平板下方之感測器偵測動物運動所產生之機械振動並轉換為電子訊號 (Quinn et al., J Neurosci Methods 2003, 130:83-92)。經分析訊號後，該系統分析下列行為參數耗費之時間：運動、靜止不動、攀爬及梳洗。定義之梳洗算法能測量搔抓行為反應。於實驗期間，令小鼠經測試物質或載體預處理，且經該預處理期間後，投予引起搔抓之化合物 (皮下 0.3 mg/kg 催產素)，並隨後將該動物獨立地

置入測量籠。觀察該等小鼠之行為達1小時。為減少探索活動，於該籠內圈養1小時後測量該等動物。令該等行為參數與對照組動物之並行測量的參數相比較。

藉由經並行測量的載體處理組之平均值計算測試物質之行為抑制功效並以抑制%表示，其中0%表示載體預處理動物(和載體預處理之皮下生理食鹽水者)之搔抓行為的平均值，且100%表示皮下接受催產素之載體預處理動物的搔抓平均值。針對統計分析，使用Tukey事後比較檢定之單因子變異數分析(ANOVA)。

令人意外地，經發現本發明之某些化合物於活體內功能性試驗對小鼠V1a受體能產生顯著之功效。

表 4：本發明之某些化合物於小鼠活體內V1a受體功能性試驗之功效：小鼠經10 mg/kg口服預處理後對催產素引起之搔抓行為反應的抑制作用。

實施例	抑制作用 (%)
3	71
4	38
13	68
14	66
29	46
30	59
31	78
32	27
63	61
64	61
70	98
71	31
75	92

本發明將藉由下述之實施態樣進一步加以說明，但是本發明之範圍不限於該等實施態樣。藉由上述說明和下述實施例，熟習此技術之人士可確定本發明之實質特徵，且未偏離本發明之實質和範圍下可作某些改變和修飾以使本發明能適於多種不同之應用和條件。於是，本發明不限於下述說明性實施例，而是限於所附之申請專利範圍所判定之範圍。

通常，依據熟習此技術之人士的一般知識及/或製備實施例化合物及/或中間體之方法可製備該通式(I)化合物。熟習此技術之人士可輕易地選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。起始物係可購得者及/或可藉由熟習此技術之人士輕易地製備。於製備化合物時，可使用例如組合技術，其中存在之中間體基團係適合用於該等方法。

於合成中，使用下述之術語和簡稱：

dry=無水

Boc=三級丁氧羰基

戴斯-馬丁碘劑(Dess-Martin periodinane)=1,1,1-三(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯並碘雜噁唑-3-(1H)-酮

DIPEA=N,N-二異丙基-乙胺

DMAP=4-二甲基胺基-吡啶

DMF=N,N-二甲基甲醯胺

EDC=N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽

HOBt=1-羥基苯並三唑水合物

HBTU=六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯並三唑-

1-基)脲鎘

K_2CO_3 =碳酸鉀

勞森反應劑 (Lawesson reagent)=2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物

米氏酸 (Meldrum's acid)=2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

$MgSO_4$ =硫酸鎂

$NaBH_4$ =氫硼化鈉

$NaBH(OAc)_3$ =三乙醯氧基氫硼化鈉

$NaCl$ =氯化鈉

Na_2CO_3 =碳酸鈉

$NaHCO_3$ =碳酸氫鈉

$NaOAc$ =乙酸鈉

$NaOH$ =氫氧化鈉

Na_2SO_4 =硫酸鈉

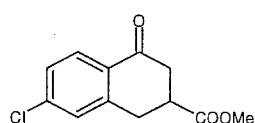
Pd/C =碳上鈀

Pt/C =碳上鉑

THF=四氫呋喃

中間體 1

7-氯-4-側氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸甲酯

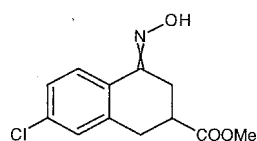


令 7-氯-4-側氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸 (6.0 g, 26.7

毫莫耳)(R. D. Haworth et al., J Chem Soc 1943, 10)溶解於甲醇(100 ml)並加入濃硫酸(0.5 ml)且令混合物於回流溫度下經隔夜攪拌並經濃縮。令殘餘物溶解於二乙醚和乙酸乙酯(1:1)混合物並經 10% Na_2CO_3 溶液和水沖洗。令水相經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥，且經過濾和濃縮。因此，得到呈米色結晶之標的產物(6.27 g, 98.4%)。MS (ESI) m/z 239.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

中間體 2

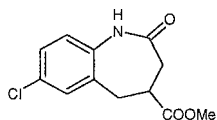
7-氯-4-(羥基亞胺基)-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸甲酯



令 7-氯-4-側氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸甲酯(中間體 1)(6.27 g, 26.3毫莫耳)溶解於甲醇(220 ml)，且隨後加入無水 NaOAc (6.57 g, 80毫莫耳)和羥基胺鹽酸鹽(5.55 g, 80毫莫耳)。令混合物經回流 3 小時並隨後於室溫下經隔夜攪拌。令反應混合物經濃縮，加入水，經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥，且經過濾和濃縮。因此，得到呈微黃色結晶之標的產物(6.63 g, 99.4%)。MS (ESI) m/z 254.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

中間體 3

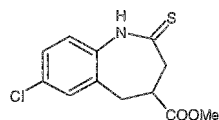
7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



將 7-氯-4-(羥基亞胺基)-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸甲酯(中間體 2)(6.57 g, 25.9 毫莫耳)加入至多磷酸(60.0 g)並於 110 °C 下經攪拌 20 分鐘。將冰加入至反應混合物並經攪拌 10 分鐘。隨後經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥，且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=2：1 作為溶析液)純化。因此，得到呈白色結晶之標的產物(3.03 g, 46.2%)。MS (ESI) m/z 254.1 ($M+H$)⁺。

中間體 4

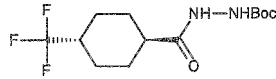
7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



令 7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 3)(1.50 g, 5.9 毫莫耳)溶解於吡啶(80 ml)，加入勞森反應劑(3.11 g, 7.7 毫莫耳)並令反應混合物於回流溫度下經攪拌 2 小時，隨後經濃縮。將水(15 ml)和飽和 NaHCO₃ 溶液(60 ml)加入至殘餘物並令高度沉澱之懸浮液經攪拌 30 分鐘。過濾出沉澱之黃色產物並於真空和 50 °C 下置於五氧化二磷上乾燥。因此，得到呈黃色結晶之標的產物(1.58 g, 99.9%)。MS (ESI) m/z 270.1 ($M+H$)⁺。

中間體 5

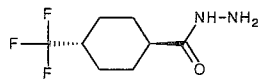
2-{[反式-4-(三氟甲基)環己基]羰基}肼甲酸三級丁酯



令反式-4-(三氟甲基)環己烷甲酸 (Manchester Organics Ltd)(2.13 g, 10.9毫莫耳)溶解於DMF (50 ml)。對該溶液加入肼甲酸三級丁酯 (1.44 g, 10.9毫莫耳)、DIPEA (4.75 ml, 27.3毫莫耳)、HOBt (2.00 g, 13.10毫莫耳)及EDC (2.51 g, 13.1毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌36小時並隨後經濃縮。將飽和NaHCO₃溶液(40 ml)加入至殘餘物並經短暫攪拌後令沉澱物經過濾，經水沖洗且於真空烘箱中置於五氧化二磷上乾燥。因此，得到呈白色粉末之標的產物(3.35 g, 99%)。GC-MS (EI) m/z 310.1。

中間體 6

反式-4-(三氟甲基)環己烷甲醯肼

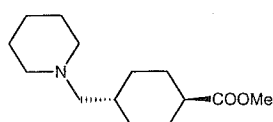


令2-{[反式-4-(三氟甲基)環己基]羰基}肼甲酸三級丁酯(中間體5)(3.35 g, 10.79毫莫耳)溶解於乙酸乙酯(50 ml)和乙醇(20 ml)之混合物並隨後對該溶液加入2.5M鹽酸之乙酸乙酯溶液(30 ml)。令反應混合物於室溫下經攪拌16小時，隨後加入二乙醚(150 ml)並於冰水浴中經冷卻。令沉澱之產物經過濾並經二乙醚沖洗。令過濾物經飽和NaHCO₃溶液(pH約8)(100 ml)攪拌，經過濾，經水沖洗且

於真空烘箱中置於五氧化二磷上乾燥。因此，得到呈白色粉末之標的產物 (1.77 g，78%)。GC-MS (EI) m/z 210.1。

中間體 7

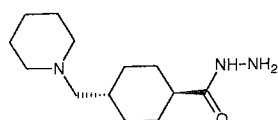
反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己烷甲酸甲酯



令反式-4-甲酯基環己烷甲酸甲酯 (Synthonix) (0.30 g，1.8毫莫耳) 溶解於 1,2-二氯乙烷 (10 ml) 並對該溶液加入哌啶 (0.52 ml，5.3毫莫耳) 和乙酸 (0.19 ml，3.4毫莫耳)。令所生成之混合物冷卻至 0℃ 並加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.16 g，5.5毫莫耳) 且令反應混合物於室溫下經攪拌 16 小時。隨後對該反應混合物加入水 (30 ml) 並使用 Na_2CO_3 溶液調整該混合物之 pH 至約 9。令該混合物經二氯甲烷 (20 ml) 萃取 2 次，令合併之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥並經過濾和濃縮。因此，得到標的產物 (0.40 g，95%)，其未經進一步純化而使用。

中間體 8

反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己烷甲肼肼

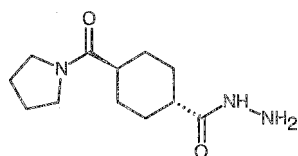


令反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己烷甲酸甲酯 (中間體

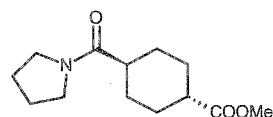
7)(0.40 g, 1.68毫莫耳)溶解於甲醇(5 ml)並將溶液倒入抗壓性玻璃反應器。加入水合肼(5 ml, 100毫莫耳)並令反應混合物於75°C下經攪拌16小時。令該反應混合物經濃縮並使環己烷和無水甲苯蒸發以得到殘餘物。因此，得到呈白色粉末之標的產物(0.39 g, 97%)。GC-MS (EI) m/z 239.2。

中間體9

反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己烷甲醯肼



a) 反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己烷甲酸甲酯



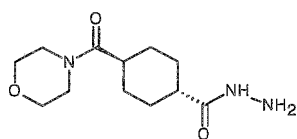
令反式-4-(甲氧基羰基)環己烷甲酸(Combi-Blocks Inc.)(186 mg, 1毫莫耳)、吡咯啶(83.5 μl, 1毫莫耳)、無水DMF(5 ml)、DIPEA(348 μl, 2毫莫耳)、EDC(230 mg, 1.2毫莫耳)及HOBt(162 mg, 1.2毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌24小時。對反應混合物加入乙酸乙酯和NaHCO₃水溶液並分離相層且令水相經乙酸乙酯萃取1次。令合併之有機相經1N氫氯酸和水沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥，且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(180 mg, 75%)。GC-MS (EI) m/z 239。

b) 反式-4-(吡咯啉-1-基羰基)環己烷甲醯肼

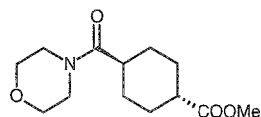
令反式-4-(吡咯啉-1-基羰基)環己烷甲酸甲酯(180 mg, 0.75毫莫耳)、甲醇(1.1 ml)及水合肼(1.1 ml)於抗壓性玻璃反應器中且於75°C下經攪拌24小時。令反應混合物經濃縮並加入環己烷且隨後進行蒸發。因此，得到標的產物(183 mg, 76%)。GC-MS (EI) m/z 239。

中間體 10

反式-4-(嗎啉-1-基羰基)環己烷甲醯肼



a) 反式-4-(嗎啉-4-基羰基)環己烷甲酸甲酯



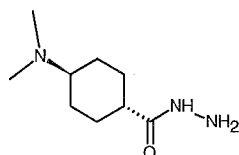
依據中間體9之步驟a)描述之方法，自反式-4-(甲氧基羰基)環己烷甲酸(Combi-Blocks Inc.)和嗎啉製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 255。

b) 反式-4-(嗎啉-1-基羰基)環己烷甲醯肼

依據中間體9之步驟b)描述之方法，自反式-4-(嗎啉-4-基羰基)環己烷甲酸甲酯製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 255。

中間體 11

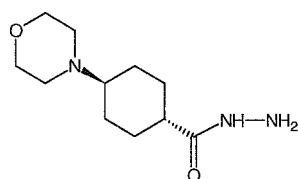
反式-4-(二甲基氨基)環己烷甲醯肼



依據中間體 8 描述之方法，自反式-4-(二甲基氨基)環己烷甲酸甲酯 (EP 1 582 521 A1 (05.10.2005), TANABE SEIYAKU CO.) 製備標的產物。MS (ESI) m/z 186.3 (M+H)⁺。

中間體 12

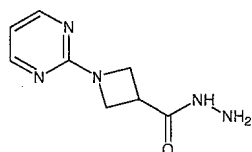
反式-4-(嗎啉-4-基)環己烷甲醯肼



依據中間體 8 描述之方法，自反式-4-(嗎啉-4-基)環己烷甲酸甲酯 (EP 1 582 521 A1 (05.10.2005) TANABE SEIYAKU CO.) 製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 227。

中間體 13

1-(嘧啶-2-基)四氫吡啶-3-甲醯肼

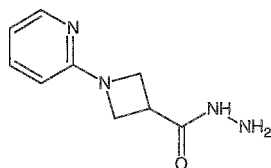


依據中間體 8 描述之方法，自 1-(嘧啶-2-基)四氫吡啶-3-甲酸甲酯 (WO 2006/124748 A2 (23.11.2006) LEXICON

GENETICS INCORP.)製備標的產物。MS (ESI) m/z 194.2 (M+H)⁺。

中間體 14

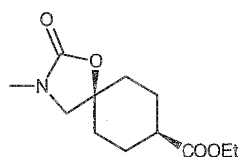
1-(吡啶-2-基)四氫吡啶-3-甲醯肼



依據中間體 8 描述之方法，自 1-(吡啶-2-基)四氫吡啶-3-甲醯肼 (WO 2017/007756 A1 (12.01.2017) RODIN THERAPEUTICS INC.)製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 192。

中間體 15

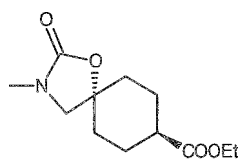
(反式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯



和

中間體 16

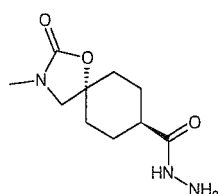
(順式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯



令 60% 氫化鈉之油分散液 (1.8 g, 45.0 毫莫耳) 懸浮於無水 DMF (60 ml), 經冷卻至 0 至 5°C, 且隨後逐滴加入溶解於 DMF (60 ml) 之 (順式)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯和 (反式)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (WO 2008/092887 A1 (07.08.2008) GLAXO GROUP LTD.) 的約 1 : 1 混合物 (6.00 g, 26.4 毫莫耳), 使得該混合物之溫度維持介於 0 至 5°C 之間。令該反應混合物於此溫度下經攪拌 20 分鐘, 且隨後經 20 分鐘逐滴加入碘甲烷 (2.46 ml, 39.5 毫莫耳)。令混合物於 0 至 5°C 下再經攪拌 1 小時, 回溫至室溫且於該溫度下經攪拌 3 小時。隨後經 10 分鐘逐滴加入乙酸 (1.8 ml, 31 毫莫耳), 經攪拌 15 分鐘後, 令反應混合物經濃縮且蒸發正庚烷 (90 ml) 2 次以得到殘餘物。對該殘餘物加入乙酸乙酯 (180 ml)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (90 ml) 及水 (90 ml), 分離相層, 令有機相經 NaCl (90 ml) 沖洗, 置於硫酸鈉上乾燥, 且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用甲苯 : 異丙醇 = 93 : 7 作為溶析液) 純化。令適當之餾分經濃縮並令殘餘物經二異丙醚結晶。因此, 得到呈白色粉末之 (反式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (中間體 15) (1.38 g, 22%) 和 (順式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (中間體 16) (2.45 g, 39%)。GC-MS (EI) m/z 241。

中間體 17

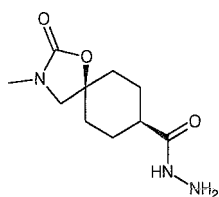
(反式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯肼



依據中間體 8 描述之方法，自(反式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(中間體 15)製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 227。

中間體 18

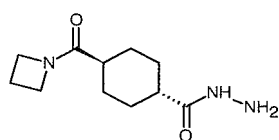
(順式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯肼



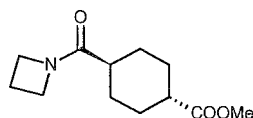
依據中間體 8 描述之方法，自(順式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(中間體 16)製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 227。

中間體 19

反式-4-(四氫吡啶-1-基羰基)環己烷甲醯肼



a) 反式-4-(四氫吡啶-1-基羰基)環己烷甲酸甲酯



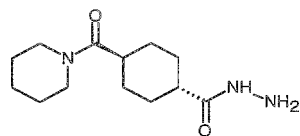
依據中間體 9 之步驟 a) 描述之方法，自反式-4-(甲氧基羰基)環己烷甲酸 (Combi-Blocks Inc.) 和四氫吡啶製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 225。

b) 反式-4-(四氫吡啶-1-基羰基)環己烷甲醯肼

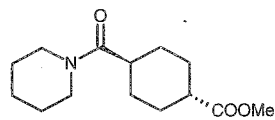
依據中間體 9 之步驟 b) 描述之方法，自反式-4-(四氫吡啶-1-基羰基)環己烷甲酸甲酯製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 225。

中間體 20

反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己烷甲醯肼



a) 反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己烷甲酸甲酯



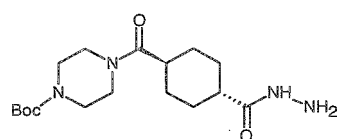
依據中間體 9 之步驟 a) 描述之方法，自反式-4-(甲氧基羰基)環己烷甲酸 (Combi-Blocks Inc.) 和哌啶製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 253。

b) 反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己烷甲醯肼

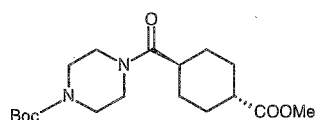
依據中間體 9 之步驟 b) 描述之方法，自反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己烷甲酸甲酯製備標的產物。GC-MS (EI) m/z 253。

中間體 21

4-{[反式-4-(肼基羰基)環己基]羰基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯



a) 4-{[反式-4-(甲氧基羰基)環己基]羰基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯



依據中間體 9 之步驟 a) 描述之方法，自反式-4-(甲氧基羰基)環己烷甲酸 (Combi-Blocks Inc.) 和哌嗪-1-甲酸三級丁酯製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

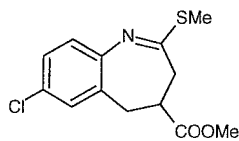
b) 反式-4-(嗎啉-1-基羰基)環己烷甲醯肼

依據中間體 9 之步驟 b) 描述之方法，自 4-{[反式-4-(甲

氧基羰基)-環己基]羰基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯製備標的產物，其未經進一步純化而使用。

中間體 22

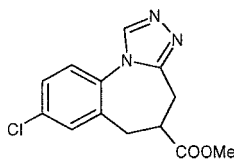
7-氯-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯



令 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 4)(250 mg，0.93 毫莫耳)、丙酮(18.5 ml)、 K_2CO_3 (259 mg，1.87 毫莫耳)及碘甲烷(0.18 ml，2.89 毫莫耳)之溶液於室溫下經攪拌 20 小時。令反應混合物經濃縮，對殘餘物加入水並經乙酸乙酯萃取，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(261 mg，99%)。MS (ESI) m/z 284.1 ($M+H$)⁺。

中間體 23

8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯

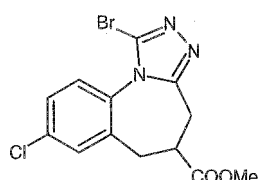


令 7-氯-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 22)(261 mg，0.92 毫莫耳)溶解於 1,4-二噁烷(6 ml)並令溶液溫熱至 90℃。於氫氣下經 4 小時加入甲醯肼

(277 mg, 4.61毫莫耳)。隨後令反應混合物於90℃下經攪拌8小時並經冷卻至室溫後，於真空下蒸發溶劑。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(188 mg, 74%)。MS (ESI) m/z 278.1 (M+H)⁺。

中間體 24

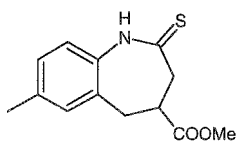
1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-甲酸甲酯



令8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-甲酸甲酯(中間體23)(187 mg, 0.67毫莫耳)溶解於THF(15 ml)。加入N-溴琥珀醯亞胺(120 mg, 0.68毫莫耳)並令所生成之淡黃色溶液於回流溫度且經RH-500型鹵素燈(Tracon Electric)照射下經攪拌60分鐘。此時，該溶液之顏色起初呈黑暗且隨後逐漸褪色。經冷卻至室溫後，於真空下蒸發溶劑。令殘餘物經管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=1：1至1：4作為溶析液)純化。因此，得到標的化合物(226 mg, 94%)。MS (ESI) m/z 358.0 (M+H)⁺。

中間體 25

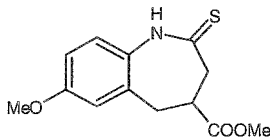
7-甲基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



令 7-甲基 -2-側氧基 -2,3,4,5-四氫 -1H-1-苯並吡喃 -4-甲酸甲酯 (100 mg, 0.43 毫莫耳) (其係依據中間體 3 描述之方法製備) 溶解於 THF (10 ml), 隨後加入勞森反應劑 (105 mg, 0.26 毫莫耳) 並令混合物於室溫下經攪拌 20 小時。令反應混合物首先經濃縮, 隨後對殘餘物加入飽和 NaHCO_3 溶液且經攪拌 60 分鐘。令沉澱之產物經過濾, 經水沖洗且經乾燥。因此, 得到標的產物 (80 mg, 75%)。MS (ESI) m/z 250.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

中間體 26

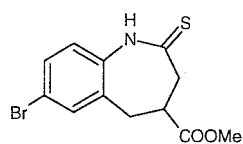
7-甲氧基 -2-側硫基 -2,3,4,5-四氫 -1H-1-苯並吡喃 -4-甲酸甲酯



依據中間體 25 描述之方法, 自 7-甲氧基 -2-側氧基 -2,3,4,5-四氫 -1H-1-苯並吡喃 -4-甲酸甲酯 (其係依據中間體 3 描述之方法製備) 製備標的產物。MS (ESI) m/z 266.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

中間體 27

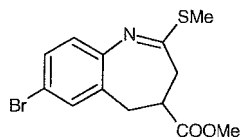
7-溴 -2-側硫基 -2,3,4,5-四氫 -1H-1-苯並吡喃 -4-甲酸甲酯



依據中間體 25 描述之方法，自 7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(其係依據中間體 3 描述之方法製備)製備標的產物。MS (ESI) m/z 316.0 ($M+H$)⁺。

中間體 28

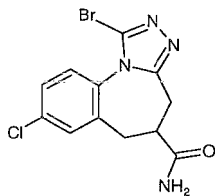
7-溴-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯



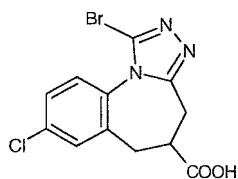
依據中間體 22 描述之方法，自 7-溴-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 27)製備標的產物。MS (ESI) m/z 330.1 ($M+H$)⁺。

中間體 29

1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺



a) 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸



令 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯(中間體 24)(631 mg, 1.77 毫莫耳)、THF (13 ml)、甲醇(6.5 ml)、水(6.5 ml)及氫氧化鋰水合物(379 mg, 9.03 毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 2.5 小時，隨後蒸發溶劑且令殘留之水溶液經水(10 ml)稀釋。令溶液之 pH 經 1M 氫氯酸調整至 5，令沉澱之產物經過濾且經水沖洗。令母液經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令所得之殘餘物與過濾產物結合以生成標的化合物(433 mg, 71%)。MS (ESI) m/z 343.9 ($M+H$)⁺。

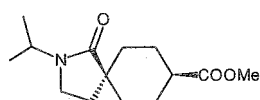
b) 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺

對 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸(中間體 29 之步驟 a))(620 mg, 1.8 毫莫耳)、DMF (8 ml)、HOBt (498 mg, 3.25 毫莫耳)、DIPEA (0.88 ml, 5.06 毫莫耳)及 EDC (623 mg, 3.25 毫莫耳)之冰冷混合物加入氯化銨(290 mg, 5.48 毫莫耳)並令反應混合物於 5°C 下經攪拌 0.5 小時且隨後於室溫下再經攪拌 20 小時。經反應完成後，令混合物經水和鹽水稀釋並經乙酸乙酯萃取。令結合之有機層置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和濃縮。令殘

餘物自乙酸乙酯結晶析出以生成標的化合物 (428 mg , 69%) 。 MS (ESI) m/z 343.0 ($M+H$)⁺ 。

中間體 30

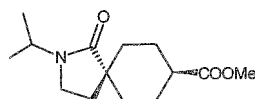
(5s,8s)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯



和

中間體 31

(5r,8r)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯

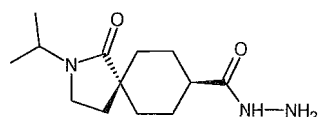


令反式-1-(2-側氧基乙基)環己烷-1,4-二甲酸二甲酯 (WO 2011/143150 A1, (05.10.2011) SANOFI)(0.9 g , 4.0毫莫耳)、1,2-二氯乙烷(40 ml)、異丙胺(316 μ l , 3.71毫莫耳)及乙酸(637 μ l , 11.1毫莫耳)之攪拌混合物冷卻至5℃並對反應混合物加入三乙醯氧基氫硼化鈉(2.36 g , 11.1毫莫耳)，其中該加入速率使內部溫度維持低於5℃。經加入完成後，令反應混合物於室溫下經攪拌2小時並隨後經水稀釋。藉由加入10% K_2CO_3 溶液將混合物之pH調整至8，分離相層且令水相經二氯甲烷萃取。令合併之有機相連續經10% K_2CO_3 溶液、水及鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經

過濾和濃縮。令殘餘物溶解於無水THF (40 ml)並加入三級丁氧化鉀(330 mg, 2.94毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌3小時並隨後加入CO₂固體進行中和。經加入水後，蒸發THF並令水相經乙酸乙酯萃取。令有機相置於硫酸鈉上乾燥並經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=45：55之混合物作為溶析液)純化以生成為第一餾分之(5s,8s)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯(中間體30)(56 mg, 6%)和為第二餾分之(5r,8r)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯(中間體31)(172 mg, 19%)。GC-MS (EI) m/z 253。

中間體 32

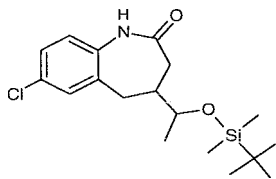
(5r,8r)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯肼



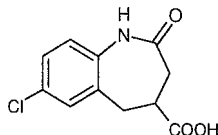
依據中間體9之步驟b)描述之方法，自(5r,8r)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯(中間體31)製備標的化合物。GC-MS (EI) m/z 253。

中間體 33

4-(1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基)-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮

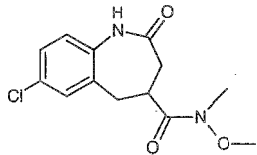


a) 7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸



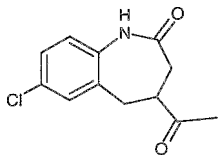
令 7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 3)(12.38 g, 48.8毫莫耳)、甲醇(55 ml)及 50% NaOH 溶液(12 ml)之混合物於室溫下經攪拌 0.5 小時並隨後冷卻至 0℃ 且加入 5% 氫氯酸溶液(105 ml)。於 0℃ 下經攪拌 10 分鐘後，令沉澱之產物經過濾，經水沖洗且經乾燥以生成標的化合物(11.1 g, 95%)。MS (ESI) m/z 240.2 (M+H)⁺。

b) 7-氯-N-甲氧基-N-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-羧醯胺



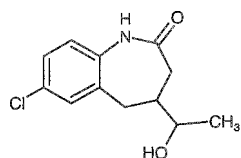
依據中間體 9 之步驟 a) 描述之方法，自 7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸(中間體 33 之步驟 a)) 和 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

c) 4-乙醯基-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



於氫氣下令 7-氯-N-甲氧基-N-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-羧醯胺(中間體 33之步驟 b))(2.5 g, 8.84毫莫耳)於無水 THF (100 ml)之混合物冷卻至 -15°C 並加入 3M 甲基溴化鎂之二乙醚溶液(14.7 ml, 44.1毫莫耳)。令反應混合物於 -10°C 至 0°C 下經攪拌 3 小時，隨後經藉由加入飽和 NH_4Cl 溶液驟冷且經乙酸乙酯萃取。令結合之有機層經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=96：4作為溶析液)純化以生成標的化合物(1.6 g, 76%)。MS (ESI) m/z 238.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

d) 7-氯-4-(1-羥基乙基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



令 4-乙醯基-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮(中間體 33之步驟 c))(300 mg, 1.26毫莫耳)、乙醇(50 ml)及 NaBH_4 (96 mg, 2.5毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 0.5 小時，隨後經藉由加入 1M 氫氯酸溶液驟冷且蒸發乙醇。令水相經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層經鹽水沖洗，置於

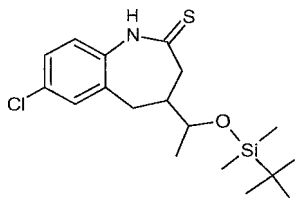
硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5作為溶析液)純化以生成呈63：37非鏡像異構物的混合物之標的化合物(235 mg，78%)。MS (ESI) m/z 240.2 ($M+H$)⁺。

e) 4-(1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基)-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮

令7-氯-4-(1-羥基乙基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮(中間體33之步驟d))(665 mg，2.77毫莫耳)、DMF (5 ml)、二氯甲烷(50 ml)及2,6-二甲基吡啶(0.8 ml，6.94毫莫耳)之攪拌混合物冷卻至0℃並於氬氣下加入三氟甲烷磺酸三級丁基二甲基矽烷酯(792 mg，3.0毫莫耳)。令反應混合物回溫至室溫並於該溫度下經攪拌16小時。蒸發二氯甲烷，加入水(10 ml)和飽和NaHCO₃溶液(10 ml)並令混合物經乙酸乙酯萃取。令結合之有機層經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=75：25作為溶析液)純化。第一餾分係非鏡像異構物之一(200 mg，20%)，第二餾分係非鏡像異構物之混合物(191 mg，19%)且第三餾分係其他非鏡像異構物(326 mg，33%)。MS (ESI) m/z 354.2 ($M+H$)⁺。

中間體34

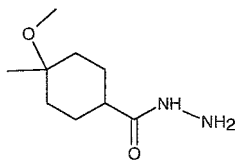
4-(1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基)-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-硫酮



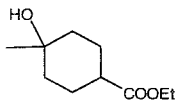
依據中間體 4 描述之方法，自 4-(1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基)-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮(中間體 33 之步驟 e)) 製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。對於非鏡像異構物之混合物(中間體 33 之步驟 e)的第二餾分)或獨立地非鏡像異構物(中間體 33 之步驟 e)的第一餾分和第三餾分)使用相同之方法。

中間體 35

4-甲氧基-4-甲基環己烷甲醯肼



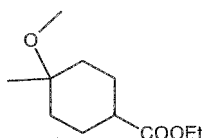
a) 4-羥基-4-甲基環己烷甲酸乙酯



於氬氣下對 2M 三甲基鋁之甲苯攪拌溶液(100 ml，220 毫莫耳)於 -60°C 下經 2.5 小時加入 4-側氧基環己烷甲酸乙酯(8.7 ml，55 毫莫耳)之甲苯(50 ml)溶液。經該加入完成後，令混合物於 -60°C 下經攪拌 0.5 小時且隨後經 2 小時回溫至 -20°C 。於同時維持內部溫度低於 10°C 下，藉由插管經 25 至 30 分鐘將反應混合物轉移至乙酸乙酯(180 ml)、水

(425 ml)、濃氫氯酸(75 ml)及碎冰(100 g)之冰冷混合物。分離相層，令有機相連續經水(400 ml)和鹽水(400 ml)沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物(5.44 g, 53%)。依據¹HNMR光譜，該化合物係順式和反式異構物之28：72混合物。該混合物未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 4-甲氧基-4-甲基環己烷甲酸乙酯



於氬氣下對60%氫化鈉之礦物油溶液(2.16 g, 54毫莫耳)、無水THF (34 ml)、四丁基碘化銨(200 mg, 0.54毫莫耳)、咪唑(49 mg, 0.72毫莫耳)及碘甲烷(3.36 ml, 54毫莫耳)之攪拌溶液於20至25℃下經30至40分鐘加入4-羥基-4-甲基環己烷甲酸乙酯(中間體35之步驟a))(3.36 g, 18毫莫耳)之無水THF (21 ml)溶液。令反應混合物於室溫下經攪拌3小時，隨後冷卻至0至5℃且經10分鐘加入乙酸(2.28 ml, 40毫莫耳)。令混合物經攪拌15分鐘，隨後倒入至二乙醚(280 ml)和飽和NaHCO₃溶液(120 ml)之混合物。分離相層，令有機相經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用正己烷：乙酸乙酯=85：15作為溶析液)純化以生成標的化合物(2.3 g, 64%)。依據¹HNMR光譜，該化合物係順式和反式異構物

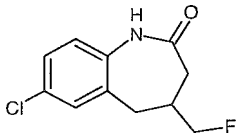
之 21 : 79 混合物。

c) 4-甲氧基-4-甲基環己烷甲醯肼

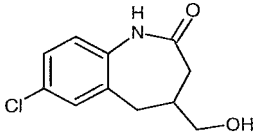
依據中間體 9 之步驟 b) 描述之方法，自 4-甲氧基-4-甲基環己烷甲酸乙酯 (中間體 35 之步驟 b)) 製備標的化合物。依據 ^1H NMR 光譜，該化合物係順式和反式異構物之 21 : 79 混合物。

中間體 36

7-氯-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



a) 7-氯-4-(羥基甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



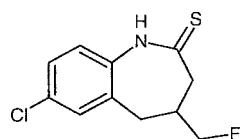
於氫氣下令 7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯 (中間體 3) (500 mg, 1.97 毫莫耳)、無水二乙醚 (15 ml) 及無水 THF (20 ml) 之攪拌混合物冷卻至 -40°C 並加入 1M 氫化鋁鋰之二乙醚溶液 (4.33 ml, 4.33 毫莫耳)。令反應混合物於 -20°C 下經攪拌 1 小時且隨後回溫至 0°C 並小心地加入水。蒸發 THF 並令水相經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物 (422 mg, 95%)。MS (ESI) m/z 226.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

b) 7-氯-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮

於氬氣下令 7-氯-4-(羥基甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮(中間體 36之步驟 a))(532 mg, 2.36毫莫耳)及無水二氯甲烷(50 ml)之攪拌混合物冷卻至 -78℃ 並逐滴加入(二乙基胺基)三氟化硫(950 mg, 5.89毫莫耳)之二氯甲烷(1 ml)溶液。令反應混合物經 4小時回溫至 0℃, 於該溫度下經攪拌 45分鐘且隨後加入飽和 NaHCO₃溶液。分離相層, 令水相經二氯甲烷萃取, 令合併之有機相經鹽水沖洗, 置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經逆相快速管柱層析(使用水(含有 0.1%三氟乙酸): 乙腈=60: 40 作為溶析液)純化以生成標的化合物(222 mg, 41%)。MS (ESI) m/z 228.1 (M+H)⁺。

中間體 37

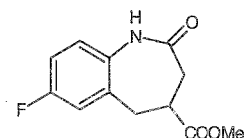
7-氯-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-硫酮



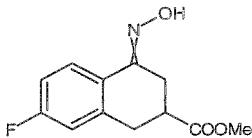
依據中間體 4描述之方法, 自 7-氯-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮(中間體 36之步驟 b))製備標的化合物, 其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 38

7-氟-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



a) 7-氟-4-(羥基亞胺基)-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸甲酯



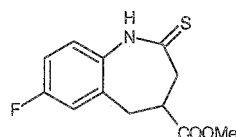
依據中間體 2 描述之方法，自 7-氟-4-側氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸甲酯 (US5595872 (03.09.1993) Bristol-Myers Squibb Company) 製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 7-氟-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯

依據中間體 3 描述之方法，自 7-氟-4-(羥基亞胺基)-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸甲酯 (中間體 38 之步驟 a)) 製備標的化合物。MS (ESI) m/z 238.2 ($M+H$)⁺。

中間體 39

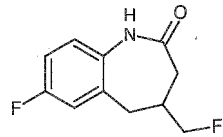
7-氟-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯



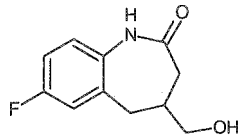
依據中間體 4 描述之方法，自 7-氟-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯 (中間體 38 之步驟 b)) 製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 40

7-氟-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



a) 7-氟-4-(羥基甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



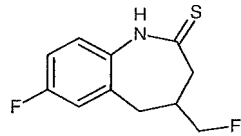
依據中間體 36 之步驟 a) 描述之方法，自 7-氟-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 38 之步驟 b)) 製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 7-氟-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮

依據中間體 36 之步驟 b) 描述之方法，自 7-氟-4-(羥基甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮(中間體 40 之步驟 a)) 製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 41

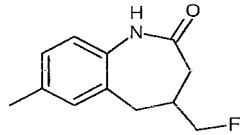
7-氟-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-硫酮



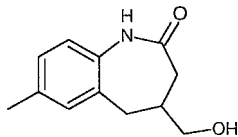
依據中間體 4 描述之方法，自 7-氟-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮(中間體 40 之步驟 b)) 製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 42

4-(氟甲基)-7-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



a) 4-(羥基甲基)-7-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



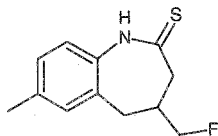
依據中間體 36之步驟 a)描述之方法，自 7-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(依據中間體 3 描述之方法製備)製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

b) 4-(氟甲基)-7-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮

依據中間體 36之步驟 b)描述之方法，自 4-(羥基甲基)-7-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮(中間體 42之步驟 a))製備標的化合物。MS (ESI) m/z 208.2 ($M+H$)⁺。

中間體 43

4-(氟甲基)-7-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-硫酮

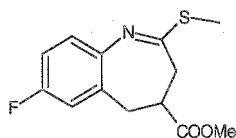


依據中間體 4 描述之方法，自 4-(氟甲基)-7-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮(中間體 42之步驟 b))製備

標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 44

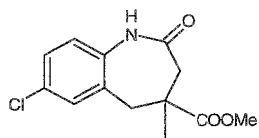
7-氟-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



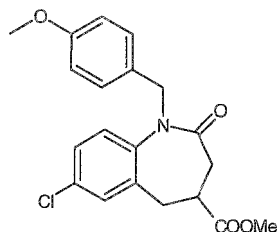
依據中間體 22 描述之方法，自 7-氟-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 39)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 268.1 ($M+H$)⁺。

中間體 45

7-氯-4-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



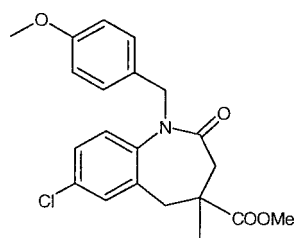
a) 7-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



令 7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 3)(1.0 g, 3.94 毫莫耳)於無水 DMF (10 ml) 之攪拌混合物冷卻至 0°C 並於氫氣下加入 60% 氫化鈉 (205 mg,

5.12毫莫耳)之礦物油溶液。令混合物於此溫度下經攪拌1小時，隨後加入4-甲氧基苄基氯(0.8 ml, 5.9毫莫耳)且令反應混合物於室溫下經攪拌20小時。經反應完成後，令混合物經水和鹽水稀釋，經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=4：1作為溶析液)純化以生成標的化合物(820 mg, 56%)。MS (ESI) m/z 374.1 ($M+H$)⁺。

b) 7-氯-1-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



令 7-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體45之步驟a))(600 mg, 1.61毫莫耳)於無水THF (30 ml)之攪拌溶液冷卻至-70℃並於氬氣下加入2.0 M二異丙基胺化鋰之THF/庚烷/乙基苯溶液(1.2 ml, 2.4毫莫耳)。令混合物於此溫度下經攪拌2小時，隨後加入碘甲烷(0.2 ml, 3.2毫莫耳)且令反應混合物經2小時回溫至0℃。經反應完成後，令混合物經藉由加入飽和氯化銨驟冷，經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速

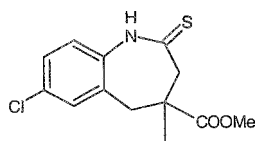
管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=4：1作為溶析液)純化以生成標的化合物(460 mg，74%)。MS (ESI) m/z 388.1 (M+H)⁺。

c) 7-氯-4-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯

令 7-氯-1-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 45 之步驟 b))(460 mg，1.2毫莫耳)、乙腈(20 ml)、水(5 ml)及硝酸銻(IV)鉍(1.95 g，3.56毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌2小時且隨後經水稀釋。藉由加入飽和NaHCO₃溶液將混合物之pH調整至8並隨後經乙酸乙酯萃取。令結合之有機層經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=4：1作為溶析液)純化以生成標的化合物(190 mg，60%)。MS (ESI) m/z 268.1 (M+H)⁺。

中間體 46

7-氯-4-甲基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯

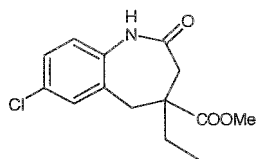


依據中間體 25描述之方法，自 7-氯-4-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 45之步驟

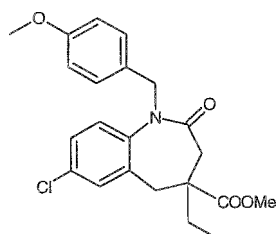
c))製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 47

7-氯-4-乙基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



a) 7-氯-1-(4-甲氧基苄基)-4-乙基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



依據中間體 45 之步驟 b) 描述之方法，自 7-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 45 之步驟 a)) 和碘乙烷製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

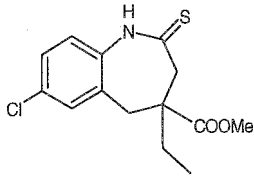
b) 7-氯-4-乙基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯

依據中間體 45 之步驟 c) 描述之方法，自 7-氯-1-(4-甲氧基苄基)-4-乙基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-

甲酸甲酯(中間體 47之步驟 a))製備標的化合物。MS (ESI) m/z 282.1 (M+H)⁺。

中間體 48

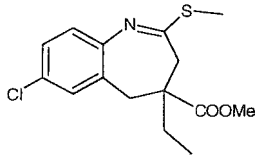
7-氯-4-乙基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



依據中間體 25描述之方法，自 7-氯-4-乙基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 47之步驟 b))製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 49

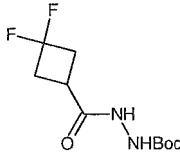
7-氯-4-乙基-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯



依據中間體 22描述之方法，自 7-氯-4-乙基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 48)製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

中間體 50

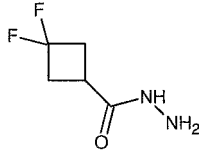
2-[(3,3-二氟環丁基)羰基]胼甲酸三級丁酯



依據中間體 5 描述之方法，自 3,3-二氟環丁烷甲酸 (Combi-Blocks Inc.) 製備標的化合物。GC-MS (EI) m/z 250.1。

中間體 51

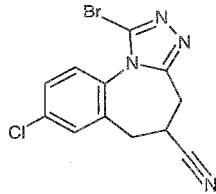
3,3-二氟環丁烷甲醯肼



依據中間體 6 描述之方法，自 2-[(3,3-二氟環丁基)羰基]胼甲酸三級丁酯 (中間體 50) 製備標的化合物。GC-MS (EI) m/z 150.1。

中間體 52

1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-腈

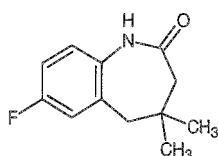


令 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺 (中間體 29 之步驟 b))(155 mg, 0.45 毫莫耳)、無水二氯甲烷 (77 ml) 及三乙胺 (400 μ l, 2.86 毫莫耳)

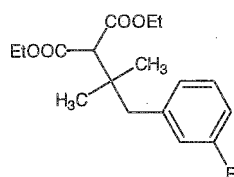
之攪拌溶液冷卻至 0℃ 並加入三氟乙酸酐 (105 μ l, 0.73 毫莫耳)。令混合物之溫度回溫至室溫並令反應混合物於此溫度下經攪拌 1 小時，隨後冷卻至 0℃ 並加入三乙胺 (400 μ l, 2.86 毫莫耳) 和三氟乙酸酐 (105 μ l, 0.73 毫莫耳)。令混合物於室溫下經攪拌 2.5 小時且隨後經飽和 NaHCO_3 溶液稀釋。分離相層並令水相經二氯甲烷萃取。令合併之有機相經水和鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化鉍 = 180：10：1 作為溶析液) 純化以生成標的化合物 (125 mg, 85%)。MS (ESI) m/z 323.0 ($M+H$)⁺。

中間體 53

7-氟-4,4-二甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



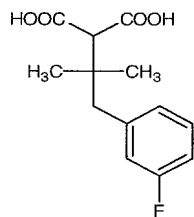
a) [1-(3-氟苄基)-2-甲基丙-2-基]丙二酸二乙酯



於氬氣下藉由滴漏斗經 4 小時將 0.5M 3-氟苄基氯化鎂 (Alfa Aesar) 之 2-Me-THF 溶液 (33 ml, 16.5 毫莫耳) 緩慢加入至 (丙-2-亞基) 丙二酸二乙酯 (Aldrich) (3.0 g, 15.0 毫莫耳) 之二乙醚 (150 ml) 溶液。隨後於室溫下持續攪拌 18 小時。隨後令反應物經 1M 氫氯酸溶液驟冷，經乙酸乙酯萃

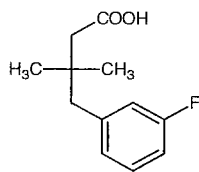
取，令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈黃色油之標的產物 (4.30 g，92.5%)。MS (ESI) m/z 311.1 (M+H)⁺。

b) [1-(3-氟苯基)-2-甲基丙-2-基]丙二酸



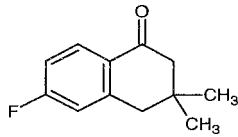
令 [1-(3-氟苯基)-2-甲基丙-2-基]丙二酸二乙酯 (4.30 g，13.9毫莫耳)、2M NaOH 水溶液 (60 ml，120毫莫耳) 及乙醇 (60 ml) 之溶液於 50℃ 下經隔夜攪拌。真空下除去有機溶劑，令殘餘物經 3M 氫氯酸酸化且經二氯甲烷萃取，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈微褐色油之標的產物 (3.43 g，97%)。MS (ESI) m/z 255.1 (M+H)⁺。

c) 4-(3-氟苯基)-3,3-二甲基丁酸



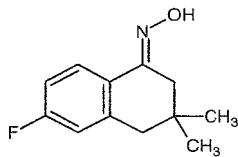
令 [1-(3-氟苯基)-2-甲基丙-2-基]丙二酸 (3.43 g，13.5毫莫耳) 於 210℃ 下經加熱直至氣體產生中止且隨後冷卻至室溫。因此，得到呈油狀之標的產物 (2.35 g，83%)。MS (ESI) m/z 211.1 (M+H)⁺。

d) 6-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮



將濃硫酸 (8 ml) 加入至 4-(3-氟苯基)-3,3-二甲基丁酸 (2.35 g, 11.2 毫莫耳) 並令所生成之混合物於 40°C 下經攪拌 1 小時。隨後倒至冰上，經乙酸乙酯萃取，經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈微褐色油之標的產物 (1.51 g, 70%)。MS (ESI) m/z 193.4 (M+H)⁺。

e) N-(6-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-亞基)羥基胺



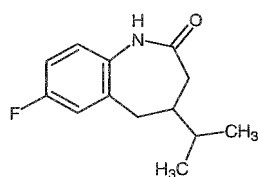
令 6-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (1.51 g, 7.86 毫莫耳)、羥基胺鹽酸鹽 (Aldrich) (3.01 g, 43.3 毫莫耳)、無水乙酸鈉 (Aldrich) (3.61 g, 44.0 毫莫耳) 及甲醇 (55 ml) 之溶液經隔夜回流。隨後真空下除去溶劑，加入水和乙酸乙酯，分離相層，令水相經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈米色固體之標的產物 (1.45 g, 89%)。MS (ESI) m/z 208.1 (M+H)⁺。

f) 7-氟-4,4-二甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮

將 N-(6-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-亞基)脛基胺 (1.45 g, 7.00毫莫耳)加入至多磷酸(15.0 g)並於 130℃ 下經攪拌 20分鐘。將冰加入至反應混合物並經攪拌 10分鐘。隨後經氯仿萃取，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經二乙醚磨碎並藉由抽氣收集沉澱物。因此，得到呈白色晶體之標的產物 (1.10 g, 76%)。MS (ESI) m/z 208.2 (M+H)⁺。

中間體 54

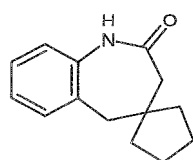
7-氟-4-(丙-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-酮



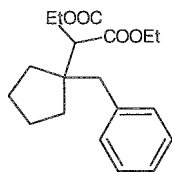
依據中間體 53描述之方法，自 2-(2-甲基亞丙基)丙二酸二乙酯 (Combi Blocks)製備標的產物。MS (ESI) m/z 222.1 (M+H)⁺。

中間體 55

1,5-二氫螺[1-苯並吡喃-4,1'-環戊烷]-2(3H)-酮

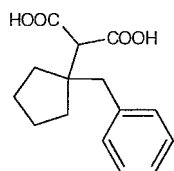


a) (1-苄基環戊基)丙二酸二乙酯



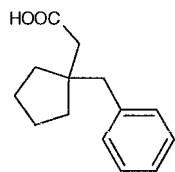
於氫氣下藉由滴漏斗經4小時將2M苄基氯化鎂之THF (Aldrich)溶液(12 ml, 24毫莫耳)緩慢加入至2-亞環戊基丙二酸二乙酯(Lehnert, W., Tetrahedron 1973, 29:635-638) (5.0 g, 22.1毫莫耳)之二乙醚(100 ml)溶液。隨後於室溫下持續攪拌18小時。隨後令反應物經1M氫氯酸溶液驟冷，經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈油狀之標的產物(5.62 g, 80%)。MS (ESI) m/z 319.4 ($M+H$)⁺。

b) (1-苄基環戊基)丙二酸



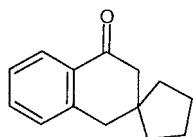
令(1-苄基環戊基)丙二酸二乙酯(中間體55之步驟a))(5.62 g, 17.7毫莫耳)、2M NaOH水溶液(60 ml, 120毫莫耳)及乙醇(30 ml)之溶液經回流2小時。真空下除去有機溶劑，令殘餘物經3M氫氯酸酸化並經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈油狀之標的產物(3.52 g, 76%)。MS (ESI) m/z 263.3 ($M+H$)⁺。

c) (1-苄基環戊基)乙酸



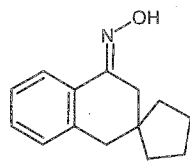
令(1-苄基環戊基)丙二酸(中間體55之步驟b))(3.52 g, 13.4毫莫耳)於180℃下經加熱直至氣體產生中止並隨後冷卻至室溫。因此，得到呈油狀之標的產物(2.90 g, 99%)。MS (ESI) m/z 219.1 (M+H)⁺。

d) 1'-H-螺[環戊烷-1,2'-萘]-4'(3'H)-酮



將濃硫酸(Aldrich)(20 ml)加入至(1-苄基環戊基)乙酸(中間體55之步驟c))(2.90 g, 13.3毫莫耳)並令所生成之混合物於35℃下經攪拌1小時。隨後倒至冰上，經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。將殘餘物置入二氯甲烷並經二氧化矽墊過濾以除去有色雜質。因此，得到呈油狀之標的產物(1.41 g, 53%)。MS (ESI) m/z 201.2 (M+H)⁺。

e) N-1'-H-螺[環戊烷-1,2'-萘]-4'(3'H)-亞基羥基胺



令1'-H-螺[環戊烷-1,2'-萘]-4'(3'H)-酮(中間體55之步驟d))(1.41 g, 7.05毫莫耳)、羥基胺鹽酸鹽(Aldrich)(1.95

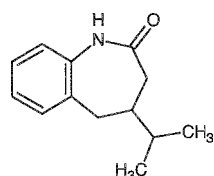
g，28毫莫耳)、無水乙酸鈉(Aldrich)(2.30 g，28毫莫耳)及甲醇(40 ml)之溶液經回流2小時。隨後真空下除去溶劑，加入水和乙酸乙酯，分離相層，令水相經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到呈米色固體之標的產物(1.33 g，88%)。MS (ESI) m/z 216.1 (M+H)⁺。

f) 1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,1'-環戊烷]-2(3H)-酮

將N-1'H-螺[環戊烷-1,2'-萘]-4'(3'H)-亞基羥基胺(中間體55之步驟e))(1.33 g，6.19毫莫耳)加入至多磷酸(20.0 g)並於110℃下經攪拌20分鐘。將冰加入至反應混合物並經攪拌10分鐘。隨後經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用環己烷：乙酸乙酯=2：1作為溶析液)純化。因此，得到呈白色晶體之標的產物(0.51 g，38%)。MS (ESI) m/z 216.1 (M+H)⁺。

中間體56

4-(丙-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮

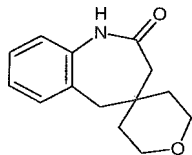


依據中間體53描述之方法，自2-(2-甲基亞丙基)丙二酸二乙酯(Combi Blocks)製備標的產物。MS (ESI) m/z

204.1 (M+H)⁺。

中間體 57

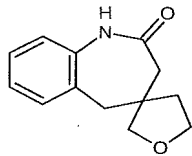
1,5-二氫螺[1-苯並吡喃-4,4'-環氧乙烷]-2(3H)-酮



依據中間體 53 描述之方法，自四氫-4H-吡喃-4-亞基丙二酸二乙酯(Griffiths et al., *Helv Chim Acta* 1991, 74(2): 09-314)製備標的產物。MS (ESI) m/z 232.2 (M+H)⁺。

中間體 58

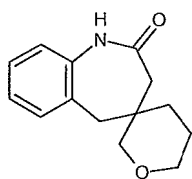
1,4',5,5'-四氫螺[1-苯並吡喃-4,3'-呋喃]-2(3H)-酮



依據中間體 53 描述之方法，自二氫呋喃-3(2H)-亞基丙二酸二乙酯(Griffiths et al., *Helv Chim Acta* 1991, 74(2): 09-314)製備標的產物。MS (ESI) m/z 218.2 (M+H)⁺。

中間體 59

1,5,5',6'-四氫-4'H-螺[1-苯並吡喃-4,3'-哌喃]-2(3H)-酮

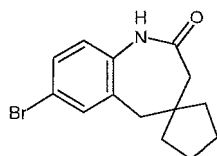


依據中間體 53 描述之方法，自二氫-2H-哌喃-3(4H)-亞

基丙二酸二乙酯(Griffiths et al., *Helv Chim Acta* 1991, 74 2): 09-314)製備標的產物。MS (ESI) m/z 232.1 ($M+H$)⁺。

中間體 60

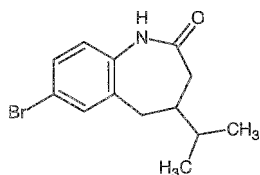
7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,1'-環戊烷]-2(3H)-酮



對 1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,1'-環戊烷]-2(3H)-酮(中間體 55)(0.51 g, 2.37毫莫耳)、乙酸(10 ml)及水(2 ml)之溶液緩慢加入溴(Aldrich)(0.121 ml, 2.37毫莫耳)之乙酸(3 ml)溶液。經於室溫下攪拌反應混合物 1 小時後，倒至冰上，藉由抽氣過濾沉澱物且經乾燥。因此，得到呈米色晶體之標的產物(0.50 g, 72%)。MS (ESI) m/z 294.2 & 296.1 ($M+H$)⁺。

中間體 61

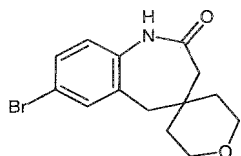
7-溴-4-(丙-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮



依據中間體 60描述之方法，自 4-(丙-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮(中間體 56)製備標的產物。MS (ESI) m/z 282.1 & 284.1 ($M+H$)⁺。

中間體 62

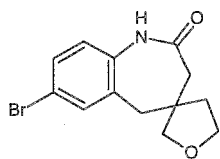
7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷]-2(3H)-酮



依據中間體 60 描述之方法，自 1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷]-2(3H)-酮(中間體 57)製備標的產物。MS (ESI) m/z 310.1 & 312.1 ($M+H$)⁺。

中間體 63

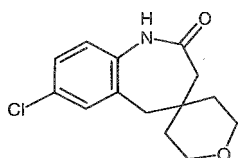
7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,3'-四氫呋喃]-2(3H)-酮



依據中間體 60 描述之方法，自 1,4',5,5'-四氫螺[1-苯並吡啶-4,3'-呋喃]-2(3H)-酮(中間體 58)製備標的產物。MS (ESI) m/z 296.2 & 298.2 ($M+H$)⁺。

中間體 64

7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷]-2(3H)-酮

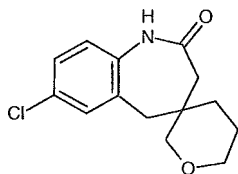


對 1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷]-2(3H)-酮(中間體 57)(0.73 g, 3.16 毫莫耳)之 DMF (20 ml) 溶液加入 N-氯琥珀醯亞胺(0.59 g, 4.42 毫莫耳)。於室溫下經攪拌反應

混合物 1 小時後，倒至冰上，藉由抽氣過濾沉澱物且經乾燥。因此，得到呈黃色晶體之標的產物 (0.58 g，69%)。
MS (ESI) m/z 266.1 (M+H)⁺。

中間體 65

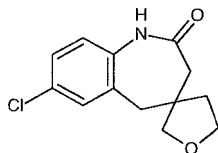
7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,3'-環氧乙烷]-2(3H)-酮



依據中間體 64 描述之方法，自 1,5,5',6'-四氫-4'H-螺[1-苯並吡啶-4,3'-哌喃]-2(3H)-酮 (中間體 59) 製備標的產物。MS (ESI) m/z 266.2 (M+H)⁺。

中間體 66

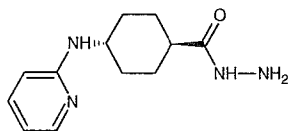
7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,3'-四氫呋喃]-2(3H)-酮



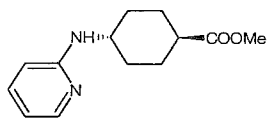
依據中間體 64 描述之方法，自 1,4',5,5'-四氫螺[1-苯並吡啶-4,3'-呋喃]-2(3H)-酮 (中間體 58) 製備標的產物。MS (ESI) m/z 252.2 (M+H)⁺。

中間體 67

反式-4-(吡啶-2-基胺基)環己烷甲醯肼



a) 反式-4-(吡啶-2-基氨基)環己烷甲酸甲酯



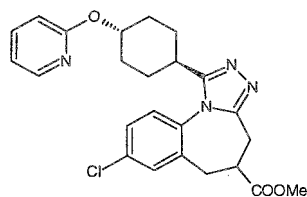
令反式-4-氨基環己烷甲酸甲酯鹽酸鹽 (1.5 g, 7.745 毫莫耳)、2-氟吡啶 (4 ml, 46.5 毫莫耳) 及 DIPEA (1.35 ml, 7.75 毫莫耳) 之混合物於抗壓性玻璃反應器中且於 125°C 下經攪拌 20 小時並隨後冷卻至室溫。令反應混合物經乙酸乙酯 (20 ml) 稀釋，經水 (2 x 30 ml) 和飽和 NaCl 溶液 (2 x 30 ml) 沖洗，令有機相置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮以生成標的化合物 (325 mg, 18%)。MS (ESI) m/z 235.1 (M+H)⁺。

b) 反式-4-(吡啶-2-基氨基)環己烷甲醯肼

依據中間體 9 之步驟 b) 描述之方法，自反式-4-(吡啶-2-基氨基)環己烷甲酸甲酯 (中間體 67 之步驟 a)) 製備標的化合物，其未經進一步純化而用於下一個步驟。

實施例 1

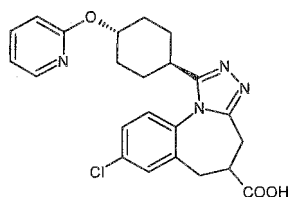
8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯



令 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡呼-4-甲酸甲酯(中間體4)(92 mg, 0.34毫莫耳)、反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己烷甲醯肼(WO2010/060836 A1 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.)(96.5 mg, 0.41毫莫耳)及二甲苯(10 ml)之溶液於回流溫度下經攪拌3天。令反應混合物經濃縮並令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=20：1作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(68 mg, 44.0%)。MS (ESI) m/z 454.2 ($M+H$)⁺。

實施例2

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸

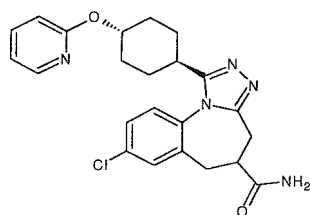


令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯(實施例1)(0.85 g, 1.88毫莫耳)溶解於甲醇(60 ml)，隨後加入 2M NaOH 溶液(20 ml)且令混合物經隔夜攪拌。自反應混合物蒸發甲醇，令水相之 pH 經 1M 氫氯酸溶液調整至 3，且隨後經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，

置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物 (0.83 g，99.9%)。MS (ESI) m/z 439.1 ($M+H$)⁺。

實施例 3

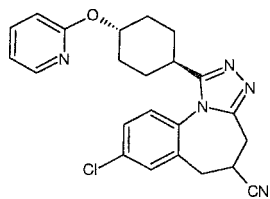
8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-羧醯胺



令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸(實施例 2)(0.4 g，0.91毫莫耳)、HOBt (0.25 g，1.64毫莫耳)及 EDC (0.314 g，1.64毫莫耳)溶解於無水 DMF (3 ml)。令反應混合物於冰水浴中冷卻並於氬氣下加入氯化銨(0.146 g，2.73毫莫耳)和 DIPEA (0.443 ml，2.55毫莫耳)。令反應混合物於 0°C 下經攪拌 2 小時並隨後於室溫下經隔夜攪拌。對反應混合物加入水，經乙酸乙酯萃取，令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和真空下濃縮。因此，得到標的產物 (0.34 g，85.4%)。MS (ESI) m/z 438.2 ($M+H$)⁺。

實施例 4

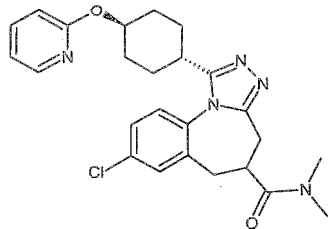
8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-腈



令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-羧醯胺(實施例 3)(0.26 g, 0.60毫莫耳)溶解於吡啶(4.4 ml)。隨後冷卻至 5 °C 並將磷醯氯(56 μ l, 0.60毫莫耳)加入至反應混合物。令該混合物於室溫下經隔夜攪拌。令反應混合物隨後經濃縮，對殘餘物加入水且令水相之 pH 經 1M NaOH 溶液調整至 9。令水相經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=20：1作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(0.177 g, 70.2%)。MS (ESI) m/z 420.2 (M+H)⁺。

實施例 5

8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-羧醯胺

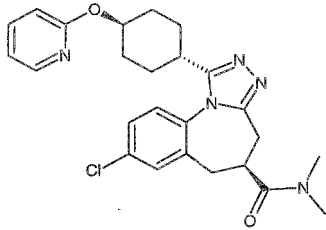


依據實施例 3 描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸(實施例 2)和二甲胺(2M THF 溶液)製備標的產

物。MS (ESI) m/z 466.2 (M+H)⁺。

實施例 6

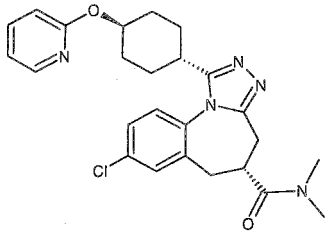
(5S)-8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-羧醯胺



和

實施例 7

(5R)-8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-羧醯胺

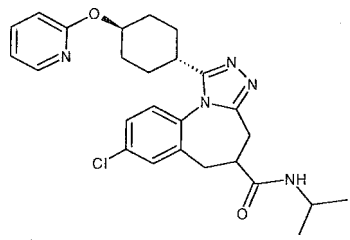


藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IA (含有製備性 20 μm 固定相) 2.5 x 20 cm ; F=15 ml/分鐘 ; 溶析液 : 正己烷 : EtOH=75 : 25+0.3% 二乙胺 ; 等度 ; 溫度 =25℃) , 自消旋性 8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-羧醯胺 (實施例 5) 製備標的產物。第一溶析化合物之滯留時間係 11.3 分鐘 ; $[\alpha]_D^{25} = -8.3^\circ$ (c=0.1 ; 甲醇) ; 第二溶析化合物之滯留時間係 19.7 分鐘 ; $[\alpha]_D^{25} = +4.9^\circ$ (c=0.1 ; 甲醇)。未測

定該等化合物之絕對構型。

實施例 8

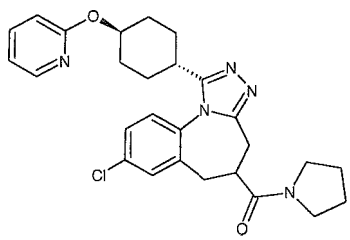
8-氯-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酸



依據實施例 3 描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸(實施例 2)和異丙胺製備標的產物。MS (ESI) m/z 480.2 (M+H)⁺。

實施例 9

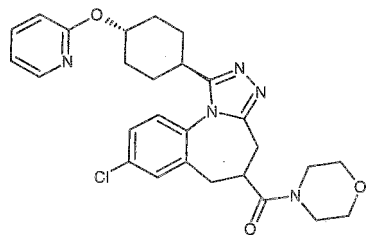
{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}(吡咯啶-1-基)甲酮



依據實施例 3 描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸(實施例 2)和吡咯啶製備標的產物。MS (ESI) m/z 492.2 (M+H)⁺。

實施例 10

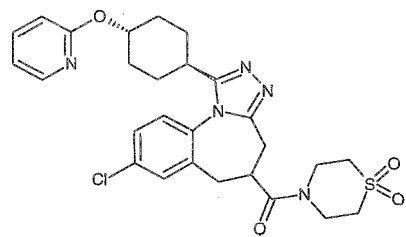
{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}(嗎啉-4-基)甲酮



依據實施例 3 描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸(實施例 2)和嗎啉製備標的產物。MS (ESI) m/z 508.2 ($M+H$)⁺。

實施例 11

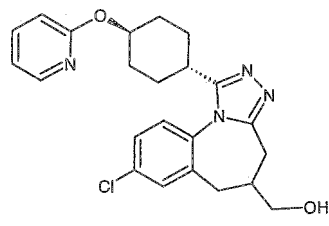
{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}(1,1-二氧基硫代嗎啉-4-基)甲酮



依據實施例 3 描述之方法，自 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸(實施例 2)和硫代嗎啉-1,1-二氧化物製備標的產物。MS (ESI) m/z 556.2 ($M+H$)⁺。

實施例 12

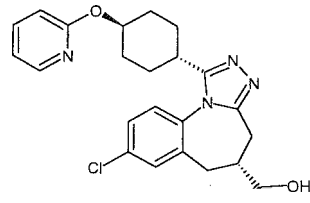
{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲醇



令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-甲酸甲酯(實施例 1)(1.11 g, 2.51毫莫耳)溶解於無水二乙醚(60 ml)與無水二氯甲烷(60 ml)之混合物並令溶液冷卻至 -20℃。對混合物逐滴加入 1M 氫化鋁鋰之二乙醚溶液(5.5 ml)並於 -20℃ 下經攪拌 20 分鐘。對反應混合物小心地加入水並隨後於真空下蒸發二乙醚。隨後令水相經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和真空下濃縮。因此，得到標的產物(0.955 g, 85.4%)。MS (ESI) m/z 425.2 (M+H)⁺。

實施例 13

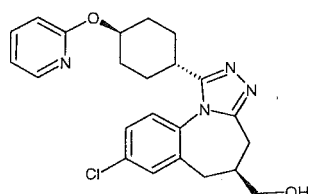
{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲醇



和

實施例 14

{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲醇

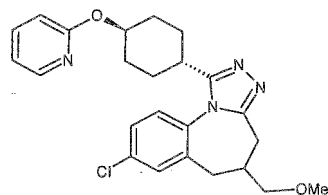


藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IC (含有製備性 20 μm 固定相) 2.5 x 20 cm ; F=15 ml/分鐘 ; 溶析液 : 正己烷 : EtOH=75 : 25 ; 等度 ; 溫度 = 25°C) , 自消旋性 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲醇 (實施例 12) 製備標的產物。第一溶析化合物 (滯留時間 7.0 分鐘) 係 {(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲醇 (實施例 13) ; $[\alpha]_D^{25} = +11.9^\circ$ (c=0.1 ; 氯仿) ; 第二溶析化合物 (滯留時間 7.8 分鐘) 係 {(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲醇 (實施例 14) ; $[\alpha]_D^{25} = -11.1^\circ$ (c=0.1 ; 氯仿) 。藉由 VCD 方法和由彼合成之非鏡像異構物對的 ^1H NMR 光譜測定該等化合物之絕對構型。

實施例 15

8-氯-5-(甲氧基甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-

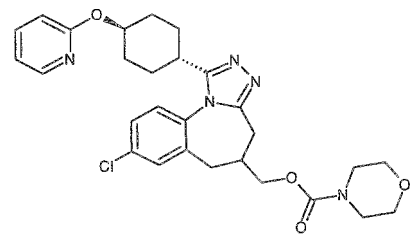
5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



令 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基} 甲醇 (實施例 12)(70 mg, 0.16毫莫耳)溶解於無水 THF (2 ml)並隨後令溶液冷卻至 -5℃。加入 60% 氫化鈉 (13 mg, 0.32毫莫耳)之油分散液並於冷卻下經攪拌 90分鐘，隨後將碘甲烷 (12 μl, 0.2毫莫耳)加入至反應混合物並於室溫下經攪拌 2小時。隨後再次加入碘甲烷 (12 μl, 0.2毫莫耳)並令混合物於 40℃ 下經加熱 2小時。令反應物經水 (30 ml)稀釋並隨後經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用二氯甲烷：甲醇 = 50：1 作為溶析液) 純化。因此，得到標的產物 (20 mg, 28%)。MS (ESI) m/z 439.2 (M+H)⁺。

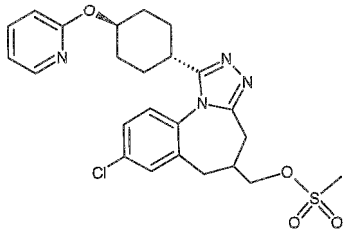
實施例 16

嗎啉-4-甲酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基} 甲酯



a) 甲烷磺酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-

二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲酯



令 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇(實施例 12)(0.855 g, 2.01毫莫耳)溶解於無水二氯甲烷(80 ml)並隨後冷卻至0℃。加入三乙胺(0.785 ml, 5.63毫莫耳)、甲烷磺醯氯(0.258 ml, 3.38毫莫耳)及DMAP (34 mg, 0.28毫莫耳)。令反應混合物於0℃下經攪拌1小時並隨後於室溫下經隔夜攪拌。令反應混合物經飽和NaHCO₃溶液沖洗並令水相經二氯甲烷萃取。令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗, 置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此, 得到標的產物(1.0 g, 99%)。MS (ESI) m/z 503.1 (M+H)⁺。

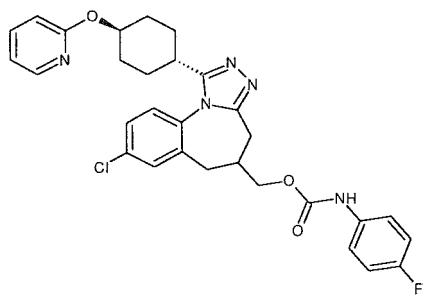
b) 嗎啉-4-甲酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲酯

令 甲烷磺酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲酯 (實施例 16之步驟 a))(0.053 g, 0.106毫莫耳)溶解於無水DMF (5 ml)。加入三乙胺(0.030 ml, 0.212毫莫耳)、碳酸銨(0.038 g, 0.117毫莫耳)及嗎啉(0.050 ml, 0.573毫莫耳)並令混合物於100℃下經攪拌2天。隨後令反應混合物經冷

卻，加入水且經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=20：1作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(0.013 g，23.0%)。MS (ESI) m/z 538.2 (M+H)⁺。

實施例 17

(4-氟苯基)胺甲酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲酯

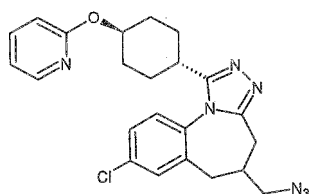


令 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲酯(實施例 12)(40 mg，0.09毫莫耳)溶解於無水 THF (3 ml)，經冷卻至 5°C 並於導入氫氣同時加入三乙胺(24 μl，0.17毫莫耳)。將異氰酸 4-氟苯酯(14 mg，0.10毫莫耳)之無水 THF (1 ml)溶液加入至反應混合物。該反應甚至於回流溫度下未發生，因此經濃縮。令生成物溶解於乙腈(5 ml)並加入 60%氫化鈉(4 mg，0.09毫莫耳)之油分散液。令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌並隨後經濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=20：1作為溶析液)純化。因此，得到標

的產物 (35 mg, 66%)。MS (ESI) m/z 562.2 ($M+H$)⁺。

實施例 18

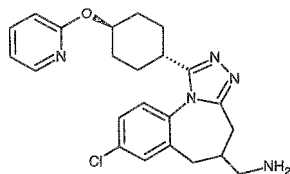
5-(疊氮基甲基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶



將甲烷磺酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲酯 (實施例 16之步驟 a))(0.418 g, 0.83毫莫耳)、無水 DMF (10 ml)及疊氮化鈉 (0.162 g, 2.49毫莫耳)填充至抗壓性玻璃反應器並隨後於 80℃ 下經攪拌 4 小時。隨後對反應混合物加入水並經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析 (使用二氯甲烷：甲醇 = 20：1 作為溶析液) 純化。因此，得到標的產物 (0.26 g, 69.5%)。MS (ESI) m/z 450.2 ($M+H$)⁺。

實施例 19

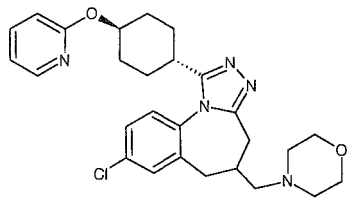
1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲胺



令 5-(疊氮基甲基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼(實施例 18)(0.242 g, 0.54 毫莫耳)溶解於 THF (20 ml)並隨後加入水(1 ml)和三苯膦(0.423 g, 1.61 毫莫耳)。令反應混合物於氬氣和室溫下經隔夜攪拌，隨後經濃縮且令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨=10：1：0.1作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(0.183 g, 80%)。MS (ESI) m/z 424.2 (M+H)⁺。

實施例 20

8-氯-5-(嗎啉-4-基甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼

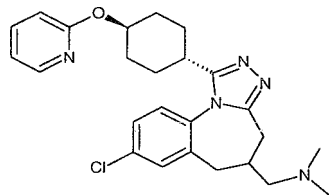


將甲烷磺酸{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲酯(實施例 16之步驟 a))(100 mg, 0.20 毫莫耳)、無水 DMF (3 ml)、DIPEA (0.42 ml, 2.39 毫莫耳)及嗎啉(0.21 ml, 2.39 毫莫耳)填充至抗壓性玻璃反應器並隨後於 110℃ 下經攪拌 1 天。隨後令反應混合物經冷卻，加入水且經乙酸乙酯萃

取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=50：1 作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(59 mg，60%)。MS (ESI) m/z 494.2 ($M+H$)⁺。

實施例 21

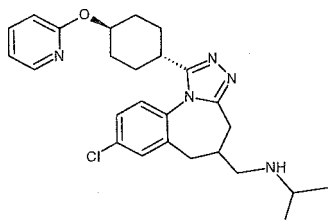
1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}-N,N-二甲基甲胺



依據實施例 20 描述之方法，自甲烷磺酸{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲酯(實施例 16 之步驟 a))和二甲胺(2M THF 溶液)製備標的產物。MS (ESI) m/z 452,2 ($M+H$)⁺。

實施例 22

N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲基)丙-2-胺

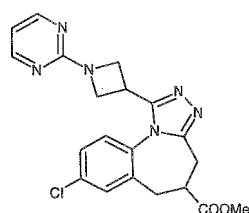


令 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二

氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲胺(實施例19)(50 mg, 0.12毫莫耳)溶解於1,2-二氯乙烷(5 ml)並隨後加入乙酸(14 μ l, 0.25毫莫耳)、丙酮(45 μ l, 0.61毫莫耳)及三乙醯氧基氫硼化鈉(77 mg, 0.37毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌1天並隨後加入水。令水相之pH經1M NaOH溶液調整至9並分離有機相。令水相經二氯甲烷萃取並令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨=10：1：0.1作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(46 mg, 83.6%)。MS (ESI) m/z 466.2 (M+H)⁺。

實施例23

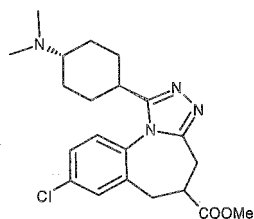
8-氯-1-[1-(嘧啶-2-基)四氫吡啶-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例1描述之方法，自7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體4)和1-(嘧啶-2-基)四氫吡啶-3-甲醯肼(中間體13)製備標的產物。MS (ESI) m/z 411.1 (M+H)⁺。

實施例24

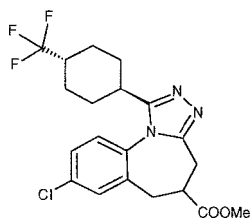
8-氯-1-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例1描述之方法，自7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體4)和反式-4-(二甲基胺基)環己烷甲醯肼(中間體11)製備標的產物。MS (ESI) m/z 403.2 ($M+H$)⁺。

實施例25

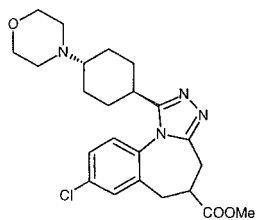
8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例1描述之方法，自7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體4)和反式-4-(三氟甲基)環己烷甲醯肼(中間體6)製備標的產物。MS (ESI) m/z 428.1 ($M+H$)⁺。

實施例26

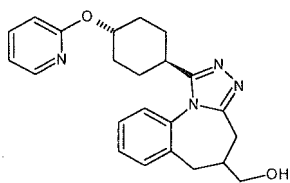
8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例 1 描述之方法，自 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 4)和反式-4-(嗎啉-4-基)環己烷甲醯肼(中間體 12)製備標的產物。MS (ESI) m/z 445.2 (M+H)⁺。

實施例 27

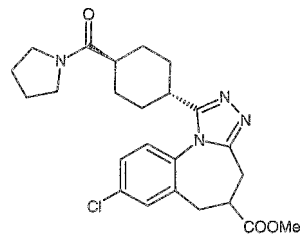
{1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇



令 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇(實施例 12)(63 mg, 0.15 毫莫耳)溶解於乙醇(15 ml)並隨後將 10% Pd/C (65 mg)加入至溶液且於室溫下進行氫化。經反應完成後，過濾除去觸媒，經乙醇沖洗並令濾液經濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨=10：1：0.1 作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(23 mg, 39%)。MS (ESI) m/z 391.2 (M+H)⁺。

實施例 28

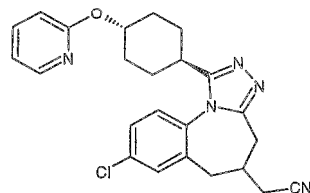
8-氯-1-[反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯



令 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡呼-4-甲酸甲酯(中間體 4)(56.8 mg, 0.21毫莫耳)、反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己烷甲醯肼(中間體 9)(75.6 mg, 0.32毫莫耳)及正丁醇(2 ml)之溶液經回流 28 小時並隨後令反應混合物經真空下濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇 =9：1 作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(29.6 mg, 31%)。MS (ESI) m/z 457.2 (M+H)⁺。

實施例 29

{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙腈

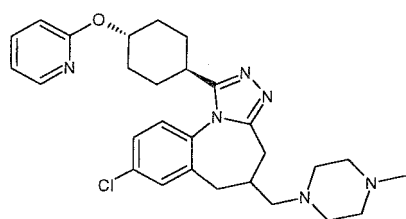


令 甲烷磺酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲酯(實施例 16 之步驟 a))(100 mg, 0.20毫莫耳)、無水 DMF (10 ml)及氰化鈉(25 mg, 0.52毫莫耳)之混合物於抗壓性玻璃反應器中且於 80℃ 下經攪拌 5 小時。隨後將水加入至反應

混合物並經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=20：1作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(62 mg，71.8%)。MS (ESI) m/z 434.2 (M+H)⁺。

實施例 30

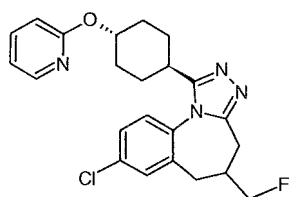
8-氯-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶



依據實施例 20 描述之方法，自甲烷磺酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基} 甲酯(實施例 16 之步驟 a)) 和 1-甲基-哌嗪製備標的產物。MS (ESI) m/z 507.2 (M+H)⁺。

實施例 31

8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶

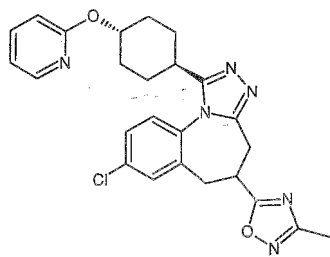


令甲烷磺酸 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-

5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲酯(實施例16之步驟a))(100 mg, 0.20毫莫耳)和1M四丁基氟化銨之THF溶液(1 ml)於氬氣和回流溫度下經隔夜攪拌。隨後對反應混合物加入水並經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗,置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經製備性HPLC (Kinetex EVO C18; 5 μ m負載; 150 x 21.2 mm; F=20 ml/分鐘; 溶析液: A: 水; B: 乙腈, 梯度: B% 15 $\rightarrow$ 70; 溫度=40 $^{\circ}$ C)純化。因此,得到標的產物(21 mg, 24.7%)。MS (ESI) m/z 427.2 (M+H) $^{+}$ 。

實施例32

8-氯-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼

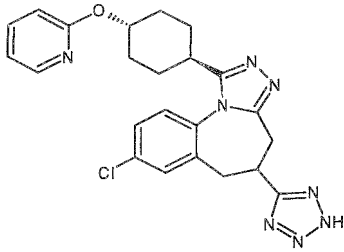


令8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸(實施例2)(50 mg, 0.11毫莫耳)、HOBt (21 mg, 0.13毫莫耳)、EDC (26 mg, 0.13毫莫耳)及DMF (1 ml)之混合物於氬氣和室溫下經攪拌15分鐘並隨後加入N-羥基乙脒(10 mg, 0.13毫莫耳)和

額外 DMF (1 ml)。令反應混合物於 100°C 下經隔夜攪拌。隨後令反應混合物經冷卻至室溫，加入水且經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=50：1 作為溶析液)純化。因此，得到標的產物 (29 mg，53.7%)。MS (ESI) m/z 477.2 (M+H)⁺。

實施例 33

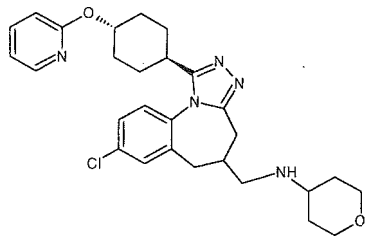
8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5-(2H-四唑-5-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



令 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-腈(實施例 4)(90 mg，0.21 毫莫耳)、DMF (2.5 ml)、疊氮化鈉(133 mg，2.04 毫莫耳)及氯化銨(111 mg，2.08 毫莫耳)之混合物於抗壓性玻璃反應器中且於 115°C 下經攪拌 4 小時。令反應混合物經冷卻，加入水且經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=3：1 作為溶析液)純化。因此，得到標的產物 (54 mg，54.5%)。MS (ESI) m/z 463.2 (M+H)⁺。

實施例 34

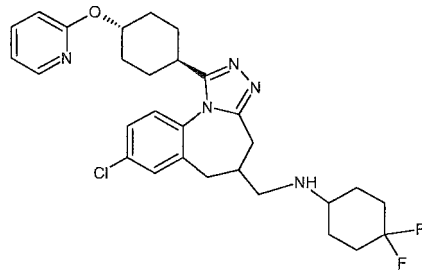
N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺



依據實施例 22 描述之方法，自 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲胺(實施例 19)和四氫-4H-哌喃-4-酮製備標的產物。MS (ESI) m/z 508.2 (M+H)⁺。

實施例 35

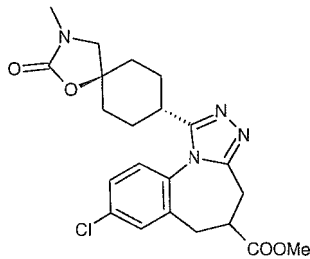
N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-胺



依據實施例 22 描述之方法，自 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲胺(實施例 19)和 4,4-二氟環己酮製備標的產物。MS (ESI) m/z 542.2 (M+H)⁺。

實施例 36

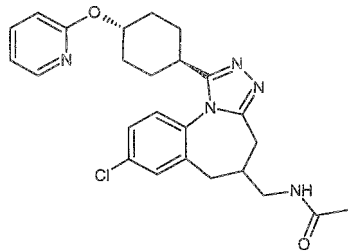
8-氯-1-[反式-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5,6-二氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例 1 描述之方法，自 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 4)和(反式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯肼(中間體 17)製備標的產物。MS (ESI) m/z 445.2 ($M+H$)⁺。

實施例 37

N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)乙醯胺

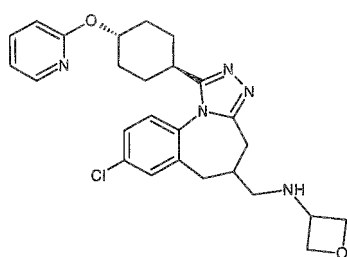


令 1-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲胺(實施例 19)(45 mg，0.12 毫莫耳)溶解於吡啶(5 ml)並隨後加入乙醯酐(0.10 ml，1.06 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 4

小時且隨後經濃縮。令殘餘物溶解於水。令水相經二氯甲烷萃取並令合併之有機相經飽和NaCl溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，得到標的產物(44 mg, 89.0%)。MS (ESI) m/z 466.2 (M+H)⁺。

實施例 38

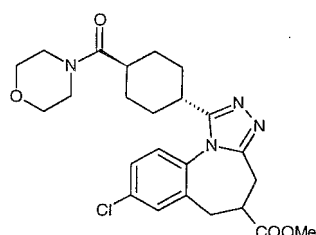
N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲基)氧雜環丁烷-3-胺



依據實施例 22 描述之方法，自 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-基}甲胺(實施例 19)和 3-氧雜環丁酮製備標的產物。MS (ESI) m/z 480.2 (M+H)⁺。

實施例 39

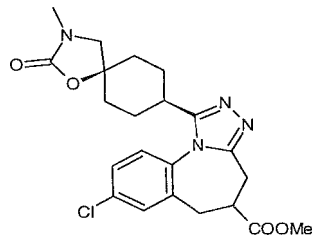
8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-甲酸甲酯



依據實施例 28 描述之方法，自 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 4)和反式-4-(嗎啉-1-基羰基)環己烷甲醯肼(中間體 10)製備標的產物。MS (ESI) m/z 473.2 ($M+H$)⁺。

實施例 40

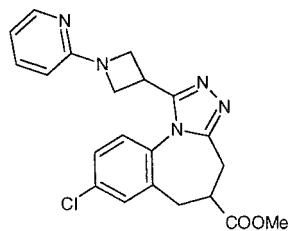
8-氯-1-[順式-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5,6-二氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例 1 描述之方法，自 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 4)和(順式)-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯肼(中間體 18)製備標的產物。MS (ESI) m/z 445.2 ($M+H$)⁺。

實施例 41

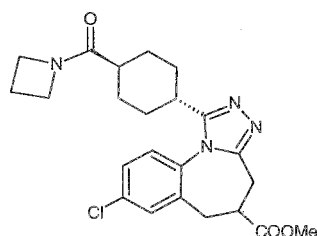
8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)四氫吡嗪-3-基]-5,6-二氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例28描述之方法，自7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體4)和1-(吡啶-2-基)四氫吡啶-3-甲醯肼(中間體14)製備標的產物。MS (ESI) m/z 410.1 (M+H)⁺。

實施例42

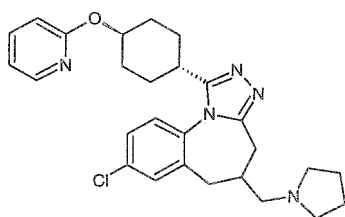
1-[反式-4-(四氫吡啶-1-基羰基)環己基]-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例1描述之方法，自7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體4)和反式-4-(四氫吡啶-1-基羰基)環己烷甲醯肼(中間體19)製備標的產物。MS (ESI) m/z 443.2 (M+H)⁺。

實施例43

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶

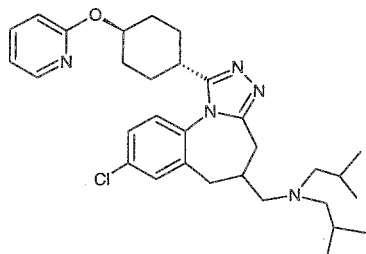


依據實施例20描述之方法，自甲烷磺酸{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並

[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲酯(實施例 16之步驟 a))和吡咯啉製備標的產物。MS (ESI) m/z 478.2 (M+H)⁺。

實施例 44

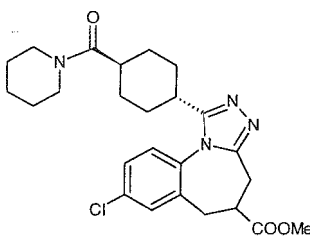
N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)-2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙-1-胺



依據實施例 22描述之方法，自 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲胺(實施例 19)和 2-甲基丙醛製備標的產物。MS (ESI) m/z 536.3 (M+H)⁺。

實施例 45

8-氯-1-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯

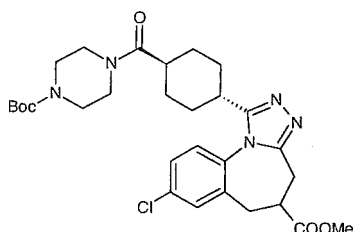


依據實施例 28描述之方法，自 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 4)和反式-4-(哌啶

-1-基羰基)環己烷甲醯肼(中間體 20)製備標的產物。MS (ESI) m/z 471.2 ($M+H$)⁺。

實施例 46

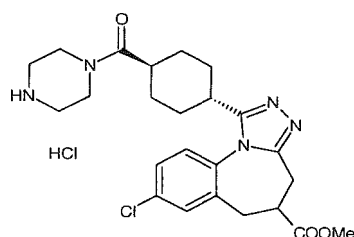
1-(反式-4-{[4-(三級丁氧羰基)哌嗪-1-基]羰基}環己基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例 28 描述之方法，自 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 4)和 4-{[反式-4-(肼基羰基)環己基]羰基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(中間體 21)製備標的產物。MS (ESI) m/z 572.2 ($M+H$)⁺。

實施例 47

8-氯-1-[反式-4-(哌嗪-1-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯鹽酸鹽

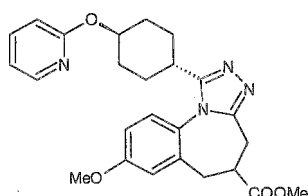


令 1-(反式-4-{[4-(三級丁氧羰基)哌嗪-1-基]羰基}環己基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-

甲酸甲酯(實施例46)(41 mg, 0.07毫莫耳)溶解於乙酸乙酯(1 ml)並對溶液加入2.5M鹽酸之乙酸乙酯溶液(1 ml)。令反應混合物於室溫下經攪拌1小時並隨後加入二乙醚。令沉澱之產物經過濾並經二乙醚沖洗。因此，得到標的產物(30.5 mg, 84%)。MS (ESI) m/z 472.2 ($M+H$)⁺。

實施例48

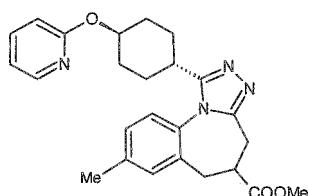
8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯



依據實施例1描述之方法，自7-甲氧基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡呼-4-甲酸甲酯(中間體26)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 449.3 ($M+H$)⁺。

實施例49

8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯

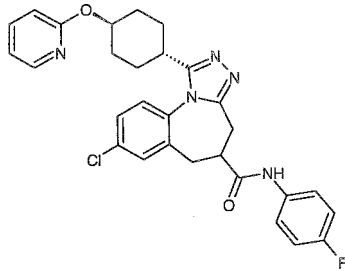


依據實施例1描述之方法，自7-甲基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡呼-4-甲酸甲酯(中間體25)製備標

的化合物。MS (ESI) m/z 433.2 (M+H)⁺。

實施例 50

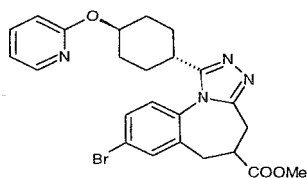
8-氯-N-(4-氟苯基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺



對 8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸(實施例 2)(100 mg, 0.23 毫莫耳)、DMF (15 ml)、HOBt (84 mg, 0.55 毫莫耳)、DIPEA (151 μ l, 0.87 毫莫耳)及 EDC (105 mg, 0.55 毫莫耳)之冰冷混合物加入 4-氟苯胺 (25 mg, 0.23 毫莫耳)並令反應混合物於 5°C 下經攪拌 0.5 小時且隨後於室溫下再經攪拌 20 小時。經反應完成後，令混合物經水和鹽水稀釋並經乙酸乙酯萃取。令結合之有機層置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=95：5 作為溶析液)純化以生成標的化合物 (105 mg, 87%)。MS (ESI) m/z 532.1 (M+H)⁺。

實施例 51

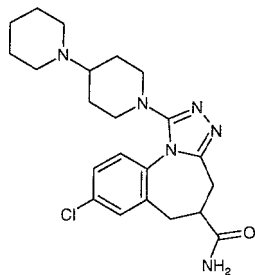
8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例 1 描述之方法，自 7-溴-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 27)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 499.1 ($M+H$)⁺。

實施例 52

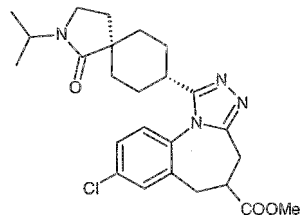
1-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺



令 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺(中間體 29)(34 mg, 0.1 毫莫耳)、環丁硼(0.3 ml)及 4-哌啶並哌啶(218 mg, 1.3 毫莫耳)之混合物於 180°C 下經攪拌 3 小時並隨後冷卻至室溫。令反應混合物經二氯甲烷稀釋並經鹽水沖洗，令有機相置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨=9：1：0.1 作為溶析液)純化以生成標的化合物(13 mg, 30%)。MS (ESI) m/z 429.2 ($M+H$)⁺。

實施例 53

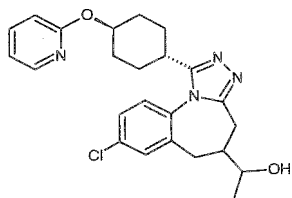
8-氯-1-[(5r,8r)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯



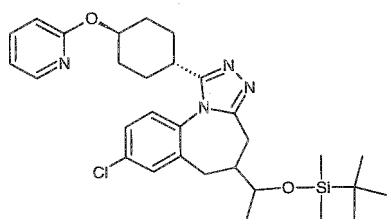
依據實施例 28 描述之方法，自 7-氯-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡呼-4-甲酸甲酯(中間體 4)和 (5r,8r)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯肼(中間體 32) 製備標的化合物。MS (ESI) m/z 471.2 (M+H)⁺。

實施例 54

1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙醇



a) 5-(1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



依據實施例 1 描述之方法，自 4-(1-{[三級丁基(二甲

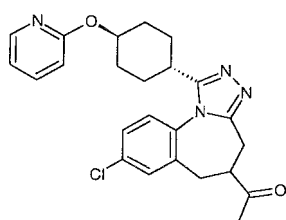
基)矽基]氧}乙基)-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-硫酮(中間體34)製備標的化合物。產物係非鏡像異構物之55:45混合物。MS (ESI) m/z 553.2 ($M+H$)⁺。

b) 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇

令5-(1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶(實施例54之步驟a))(222 mg, 0.4毫莫耳)和無水THF (40 ml)之攪拌混合物冷卻至0°C並加入1M四丁基氟化銨(0.8 ml, 0.8毫莫耳)之THF溶液且令反應混合物於室溫下經攪拌20小時並隨後經濃縮。對殘餘物加入水並經乙酸乙酯萃取。令結合之有機層經鹽水沖洗,置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用二氯甲烷:甲醇=9:1作為溶析液)純化以生成標的化合物(172 mg, 98%)。產物係非鏡像異構物之54:46混合物。MS (ESI) m/z 439.1 ($M+H$)⁺。

實施例55

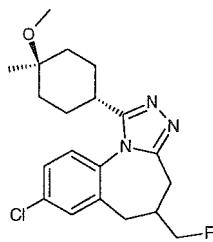
1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙酮



令 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙醇(實施例 54)(142 mg, 0.32毫莫耳)和二氯甲烷(10 ml)之攪拌混合物冷卻至 0°C 並加入戴斯-馬丁碘劑(206 mg, 0.48毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經攪拌 3 小時並隨後經過濾。令濾液經水稀釋, 分離相層且令水相經二氯甲烷萃取。令結合之有機層經鹽水沖洗, 置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用二氯甲烷: 甲醇=95: 5 作為溶析液)純化以生成標的化合物(111 mg, 79%)。MS (ESI) m/z 437.2 (M+H)⁺。

實施例 56

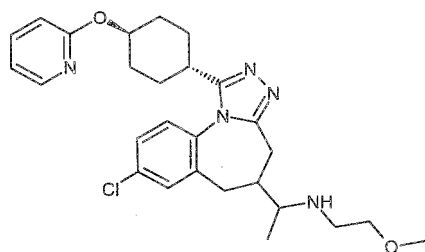
8-氯-5-(氟甲基)-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



依據實施例 1 描述之方法, 自 7-氯-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡呼-2-硫酮(中間體 37)和 4-甲氧基-4-甲基環己烷甲醯肼(中間體 35 之步驟 c))製備標的化合物。MS (ESI) m/z 378.2 (M+H)⁺。

實施例 57

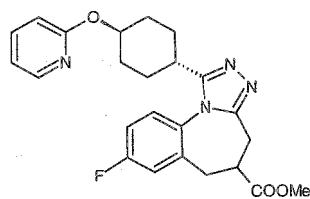
1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋喃-5-基}-N-(2-甲氧基乙基)乙胺



令 1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋喃-5-基}乙酮(實施例 55)(30 mg, 0.07毫莫耳)、1,2-二氯甲烷(5 ml)、2-甲氧基乙基胺(24 μ l, 0.275毫莫耳)、乙酸(30 μ l)及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (29 mg, 0.137毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌4小時並隨後經濃縮。藉由加入 1M NaOH 將殘餘物之 pH 調整至 9 並隨後令混合物經二氯甲烷萃取。令結合之有機層經鹽水沖洗, 置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用二氯甲烷: 甲醇=97: 3 作為溶析液)純化以生成標的化合物(12 mg, 35%)。產物係非鏡像異構物之 58: 42 混合物。MS (ESI) m/z 496.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實施例 58

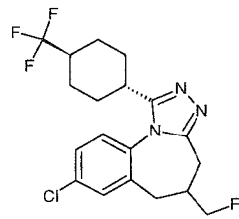
8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋喃-5-甲酸甲酯



依據實施例 1 描述之方法，自 7-氟-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 39)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 437.4 (M+H)⁺。

實施例 59

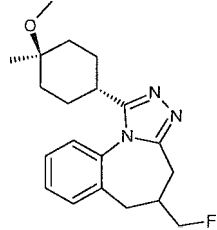
8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶



依據實施例 1 描述之方法，自 7-氯-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-硫酮(中間體 37)和反式-4-(三氟甲基)環己烷甲醯肼(中間體 6)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 402.3 (M+H)⁺。

實施例 60

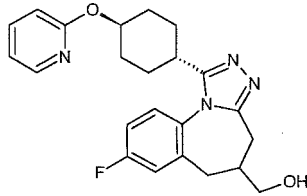
5-(氟甲基)-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶



依據實施例 27 描述之方法，自 8-氯-5-(氟甲基)-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶(實施例 56)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 344.3 (M+H)⁺。

實施例 61

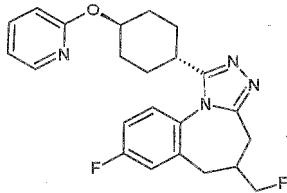
{8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇



依據實施例 12 描述之方法，自 8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯(實施例 58)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 409.3 (M+H)⁺。

實施例 62

8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶

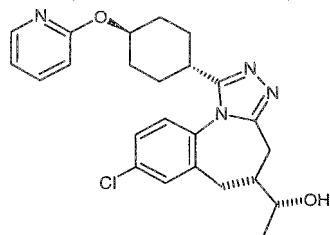


依據實施例 1 描述之方法，自 7-氟-4-(氟甲基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-硫酮(中間體 41)製備標的化合物。

MS (ESI) m/z 411.3 (M+H)⁺。

實施例 63

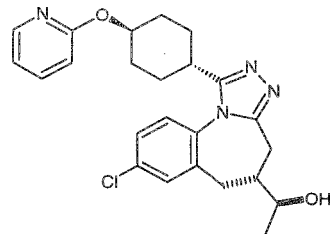
順式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙醇



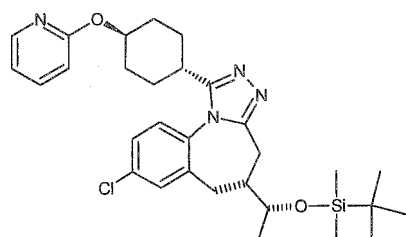
和

實施例 64

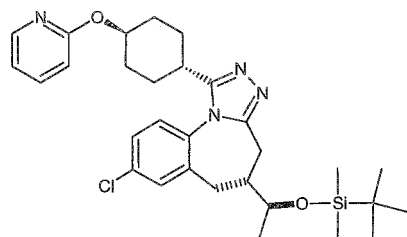
反式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙醇



a) 5-[順式-(消旋)-1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基]-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼和 5-[反式-(消旋)-1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基]-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



和



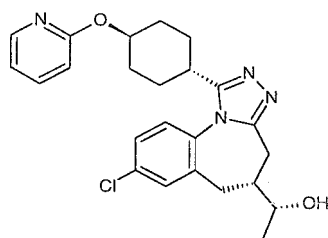
依據實施例 1 描述之方法，自 4-(1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基)-7-氯-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡呼-2-硫酮(中間體 34)之經分離的單一非鏡像異構物製備標的化合物。產物係單一非鏡像異構物但未測定彼等之構型。MS (ESI) m/z 553.3 ($M+H$)⁺。

b) 順式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙醇和反式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙醇

依據實施例 54 之步驟 b) 描述之方法，自 5-[順式-(消旋)-1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基]-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼和 5-[反式-(消旋)-1-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧}乙基]-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼(實施例 63 和 64 之步驟 a)) 製備標的化合物。產物係單一非鏡像異構物但未測定彼等之構型。MS (ESI) m/z 439.4 ($M+H$)⁺。

實施例 65

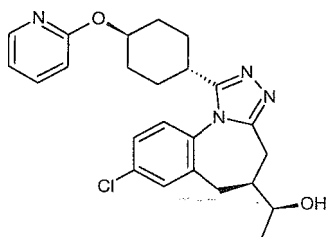
(1R)-1-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙醇



和

實施例 66

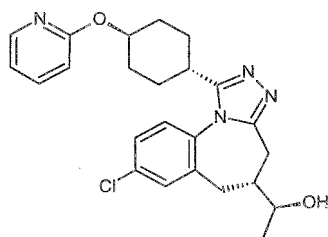
(1S)-1-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1H]苯並吡咯-5-基]乙醇



和

實施例 67

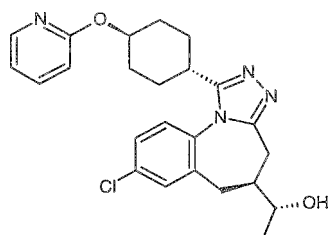
(1S)-1-[(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1H]苯並吡咯-5-基]乙醇



和

實施例 68

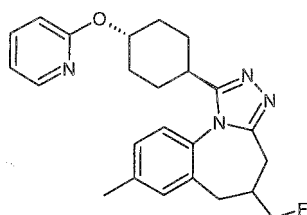
(1R)-1-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1H]苯並吡咯-5-基]乙醇



藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IG 製備性 20 μ m 固定相；5 x 30 cm；F=50 ml/分鐘；溶析液：正庚烷：異丙醇=8：2；等度；溫度=25℃)，自經分離之非鏡像異構物：順式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙醇和反式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙醇(實施例 63 和 64)得到標的化合物。分離消旋性混合物之一者產生 2 個化合物：第一溶析化合物(T_r 13.9 分鐘)之旋光度係 $[\alpha]_D^{20}=+14^\circ$ ($c=0.1$ ；氯仿)且第二溶析化合物(T_r 16.7 分鐘)之旋光度係 $[\alpha]_D^{20}=-12^\circ$ ($c=0.1$ ；氯仿)。分離消旋性混合物之另一者產生另 2 個化合物：第一溶析化合物(T_r 19.0 分鐘)之旋光度係 $[\alpha]_D^{20}=+21^\circ$ ($c=0.1$ ；氯仿)且第二溶析化合物(T_r 21.5 分鐘)之旋光度係 $[\alpha]_D^{20}=-16^\circ$ ($c=0.1$ ；氯仿)。未測定該等化合物之絕對構型。

實施例 69

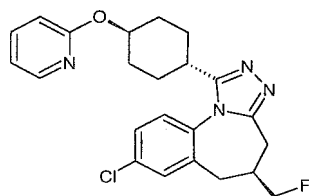
5-(氟甲基)-8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



依據實施例 1 描述之方法，自 4-(氟甲基)-7-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡喃-2-硫酮(中間體 43)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 407.3 (M+H)⁺。

實施例 70

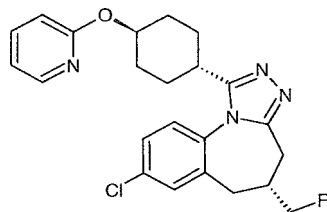
(5S)-8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃



和

實施例 71

(5R)-8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃

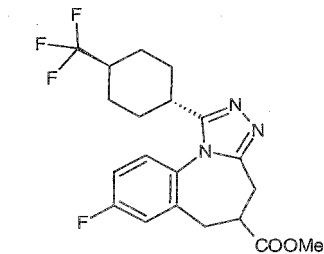


藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IG 製備性 20 μm 固定相；5 x 30 cm；F=50 ml/分鐘；溶析液：三級丁基甲基醚：二氯甲烷：EtOH=90：8：2；等度；溫度=25℃)，自消旋性 8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己

基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶(實施例 31)得到標的化合物。第一溶析化合物(滯留時間 20.2 分鐘)係 (5S)-8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶(實施例 70), $[\alpha]_D^{20}=+6.3^\circ$ (c=0.1; 二氯甲烷); 且, 第二溶析化合物(滯留時間 22.9 分鐘)係 (5R)-8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶(實施例 71), $[\alpha]_D^{20}=-8.9^\circ$ (c=0.1; 二氯甲烷)。藉由 VCD 方法測定該等化合物之構型。

實施例 72

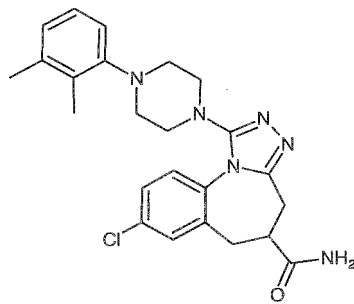
8-氟-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



令 7-氟-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 44)(270 mg, 0.1 毫莫耳)、1,4-二噁烷(20 ml)、反式-4-(三氟甲基)環己烷甲醯肼(中間體 6)(210 mg, 0.1 毫莫耳)及濃氫氯酸(10 μ l)之混合物經回流 1 小時並隨後經濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用二氯甲烷: 甲醇=95: 5 作為溶析液)純化以生成標的化合物(145 mg, 35%)。MS (ESI) m/z 412.1 (M+H)⁺。

實施例 73

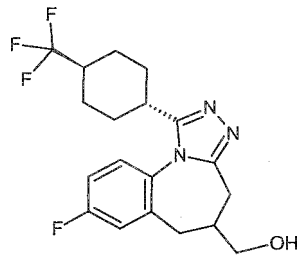
8-氯-1-[4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺



依據實施例 52 描述之方法，自 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺(中間體 29)和 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪製備標的化合物。MS (ESI) m/z 451.2 (M+H)⁺。

實施例 74

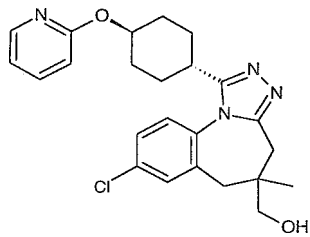
{8-氟-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇



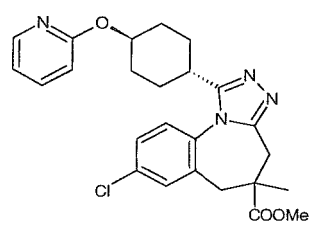
依據實施例 12 描述之方法，自 8-氟-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯(實施例 72)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 384.2 (M+H)⁺。

實施例 75

{8-氯-5-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲醇



a) 8-氯-5-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯



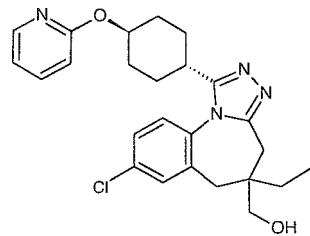
依據實施例 1 描述之方法，自 7-氯-4-甲基-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡呼-4-甲酸甲酯(中間體 46)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 467.1 (M+H)⁺。

b) {8-氯-5-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}甲醇

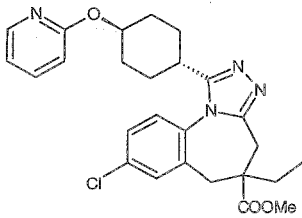
依據實施例 12 描述之方法，自 8-氯-5-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯(實施例 75 之步驟 a))製備標的化合物。MS (ESI) m/z 439.1 (M+H)⁺。

實施例 76

{8-氯-5-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇



a) 8-氯-5-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



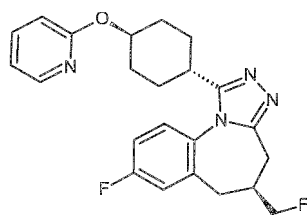
依據實施例 72 描述之方法，自 7-氯-4-乙基-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 49)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 481.2 ($M+H$)⁺。

b) {8-氯-5-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇

依據實施例 12 描述之方法，自 8-氯-5-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯(實施例 76 之步驟 a))製備標的化合物。MS (ESI) m/z 453.2 ($M+H$)⁺。

實施例 77

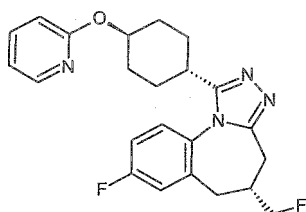
(5S)-8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



和

實施例 78

(5R)-8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼

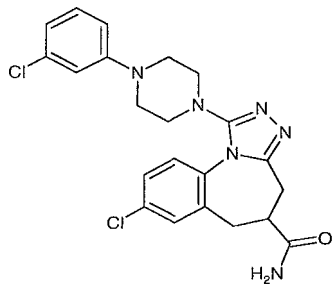


藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IA 製備性 20 μ m 固定相；2.5 x 20 cm；F=15 ml/分鐘；溶析液：三級丁基甲基醚：二氯甲烷=75：25；等度；溫度=25°C)，自消旋性 8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼(實施例 62)得到標的化合物。第一溶析化合物(T_r 16.6 分鐘)之旋光度係 $[\alpha]_D^{20}=+9^\circ$ ($c=0.1$ ；二氯甲烷)且第二溶析化合物(T_r 19.0 分鐘)之旋光度係 $[\alpha]_D^{20}=-10^\circ$ ($c=0.1$ ；二氯甲烷)。未測定該等化合物之絕對構型。

實施例 79

8-氯-1-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑

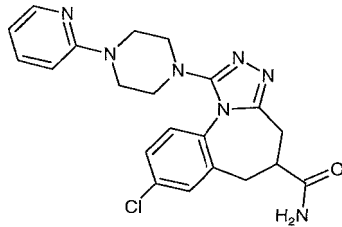
並 [4,3-a][1] 苯並吡啶 -5-羧醯胺



依據實施例 52 描述之方法，自 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶 -5-羧醯胺 (中間體 29) 和 1-(3-氯苯基) 哌嗪製備標的化合物。MS (ESI) m/z 457.2 ($M+H$)⁺。

實施例 80

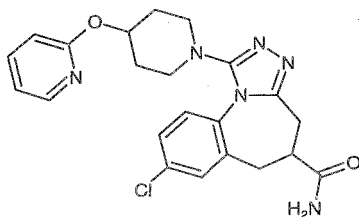
8-氯-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶 -5-羧醯胺



依據實施例 52 描述之方法，自 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶 -5-羧醯胺 (中間體 29) 和 1-(吡啶-2-基) 哌嗪製備標的化合物。MS (ESI) m/z 424.2 ($M+H$)⁺。

實施例 81

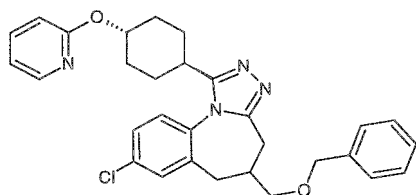
8-氯-1-[4-(吡啶-2-基氧基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並 [4,3-a][1] 苯並吡啶 -5-羧醯胺



依據實施例 52 描述之方法，自 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-羧醯胺(中間體 29)和 2-(吡啶-4-基氧基)吡啶製備標的化合物。MS (ESI) m/z 439.2 ($M+H$)⁺。

實施例 82

5-[(苄氧基)甲基]-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼

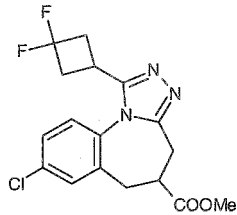


令 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基} 甲醇(實施例 12)(100 mg, 0.24 毫莫耳)之無水 DMF (3 ml) 攪拌混合物冷卻至 0℃ 並於氬氣下加入 60% 氫化鈉 (24 mg, 0.59 毫莫耳) 之礦物油溶液。令混合物於此溫度下經攪拌 0.5 小時，隨後加入苄基溴 (70 μ l, 0.59 毫莫耳) 和四丁基碘化銨 (27 mg, 0.07 毫莫耳) 且令反應混合物於室溫下經攪拌 3 小時。經反應完成後，令混合物經飽和氯化銨溶液稀釋，經乙酸乙酯萃取，令結合之有機層經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析(使用二氯

甲烷：甲醇=95：5作為溶析液)純化以生成標的化合物(44 mg，36%)。MS (ESI) m/z 515.2 ($M+H$)⁺。

實施例 83

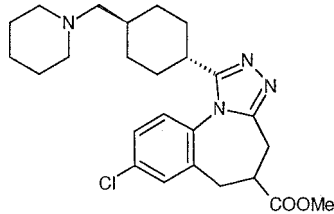
8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例 1 描述之方法，自 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 4)和 3,3-二氟環丁烷甲醯肼(中間體 51)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 368.1 ($M+H$)⁺。

實施例 84

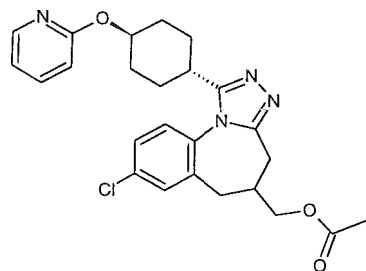
8-氯-1-[反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯



依據實施例 1 描述之方法，自 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡啶-4-甲酸甲酯(中間體 4)和反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己烷甲醯肼(中間體 8)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 457.3 ($M+H$)⁺。

實施例 85

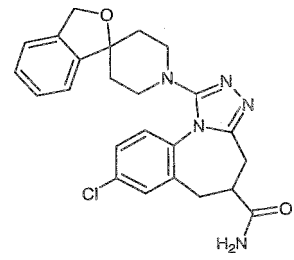
{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基}乙酸甲酯



令 {8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-基} 甲醇 (實施例 12)(100 mg, 0.24毫莫耳)、二氯甲烷(5 ml)、吡啶(57 μ l, 0.7毫莫耳)、乙酸酐(67 μ l, 0.7毫莫耳)及 DMAP (3 mg, 0.02毫莫耳)之混合物於室溫下經攪拌 20 小時，隨後經水稀釋且經二氯甲烷萃取。令結合之有機層經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經快速管柱層析 (使用二氯甲烷：甲醇=97：3 作為溶析液) 純化以生成標的化合物 (38 mg, 35%)。MS (ESI) m/z 467.1 (M+H)⁺。

實施例 86

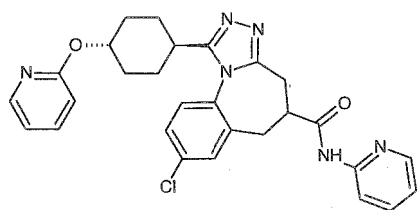
8-氯-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-羧醯胺



依據實施例52描述之方法，自1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺(中間體29)和3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶](Combi-Blocks)製備標的化合物。MS (ESI) m/z 450.2 ($M+H$)⁺。

實施例87

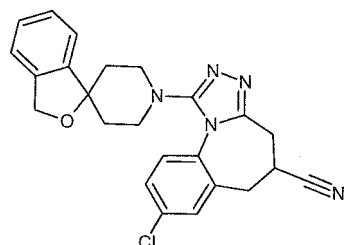
8-氯-N-(吡啶-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺



對8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸(實施例2)(361 mg, 0.82毫莫耳)之二氯甲烷(25 ml)攪拌溶液加入草醯氯(446 μ l, 5.3毫莫耳)和DMF (50 μ l)。令反應混合物於室溫下經攪拌30分鐘並隨後經濃縮。令殘餘物溶解於吡啶(5 ml)並加入2-胺基吡啶(155 mg, 1.64毫莫耳)。令所得之反應混合物於室溫下經攪拌2小時，隨後經濃縮且令殘餘物經製備性HPLC (KINETEX EVO 5 μ m固定相；150 x 21.2 mm；F=20 ml/分鐘；溶析液：(水+0.1%三氟乙酸)：(甲醇：乙腈=2：1)=52：48；等度；溫度=40℃)純化以生成標的化合物(12.7 mg, 3%)。MS (ESI) m/z 515.2 ($M+H$)⁺。

實施例88

8-氯-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-腈

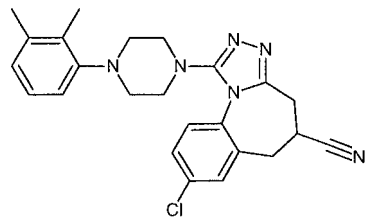


令 8-氯-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺(實施例 86)(78.6 mg, 0.175毫莫耳)、無水二氯甲烷(30 ml)及三乙胺(153 μ l, 1.1毫莫耳)之攪拌溶液冷卻至 0°C 並加入三氟乙酸酐(40 μ l, 0.28毫莫耳)。令混合物之溫度回溫至室溫並令反應混合物於此溫度下經攪拌 1 小時，隨後加入三乙胺(153 μ l, 1.1毫莫耳)和三氟乙酸酐(40 μ l, 0.28毫莫耳)。令混合物於室溫下經隔夜攪拌，隨後加入三乙胺(153 μ l, 1.1毫莫耳)和三氟乙酸酐(80 μ l, 0.56毫莫耳)且於室溫下持續隔夜攪拌。令反應混合物經飽和 NaHCO₃ 溶液稀釋，分離相層且令水相經二氯甲烷萃取。令合併之有機相經水和鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨=180：10：1作為溶析液)純化以生成標的化合物(11.5 mg, 15%)。MS (ESI) m/z 432.1 (M+H)⁺。

實施例 89

8-氯-1-[4-(2,3-二甲基苯基)吡嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]

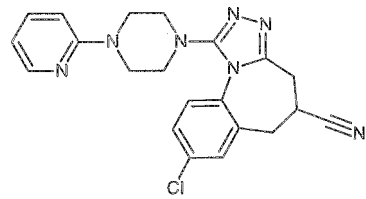
三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-腈



令 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-腈(中間體 52)(100 mg，0.31毫莫耳)和 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(412 mg，2.16毫莫耳)之混合物於氬氣和 180 °C 下經攪拌 4 小時並隨後冷卻至室溫。令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨=180：10：1作為溶析液)純化且自二乙醚結晶後生成標的化合物(28 mg，21%)。MS (ESI) m/z 433.1 (M+H)⁺。

實施例 90

8-氯-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-腈

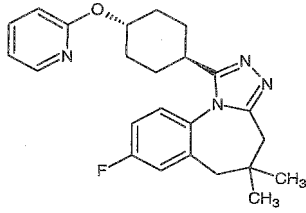


依據實施例 89 描述之方法，自 1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-腈(中間體 52)和 1-(吡啶-2-基)哌嗪製備標的化合物。MS (ESI) m/z 406.1 (M+H)⁺。

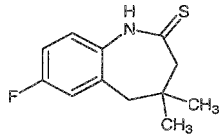
實施例 91

8-氟-5,5-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二

氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶

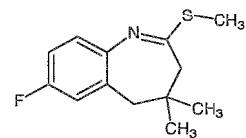


a) 7-氟-4,4-二甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡呼-2-硫酮



對 7-氟-4,4-二甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡呼-2-酮 (中間體 53)(1.10 g, 5.31毫莫耳)和吡啶(10 ml)之溶液加入勞森反應劑(2.79 g, 6.90毫莫耳)並令反應混合物經回流 2 小時。隨後，真空下除去溶劑，令殘餘物經飽和 NaHCO_3 磨碎且藉由過濾收集沉澱物。因此，得到標的產物(1.00 g, 84%)，其未經進一步純化而使用。

b) 7-氟-4,4-二甲基-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡呼



對 7-氟-4,4-二甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡呼-2-硫酮(實施例 91之步驟 a))(0.40 g, 1.68毫莫耳)、碳酸鉀(6.60 g, 4.78毫莫耳)及丙酮(30 ml)之混合物加入碘甲烷(0.297 ml, 4.78毫莫耳)並令反應混合物於 40°C 下經攪拌 1 小時。經蒸發溶劑後，將水和乙酸乙酯加入至殘餘物，分離相層且令水相經乙酸乙酯萃取。令合併之有機相經飽和 NaCl 溶液沖洗，置於無水硫酸鈉上乾燥且經過濾和濃縮。因此，

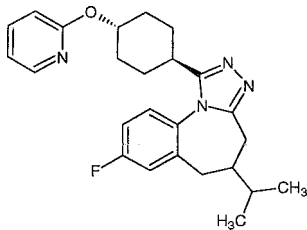
得到標的產物(0.40 g，99%)，其未經進一步純化而使用。

c) 8-氟-5,5-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼

對7-氟-4,4-二甲基-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡呼(實施例91之步驟b))(0.30 g，1.26毫莫耳)、反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己烷甲醯肼(WO2010/060836 A1 (2010.06.03) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.)(0.30 g，1.26毫莫耳)及1,4-二噁烷(20 ml)之混合物加入濃氫氯酸(0.010 ml)並令反應混合物經回流3小時。經蒸發溶劑後，令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=20：1作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(0.108 mg，21%)。MS (ESI) m/z 407.2 (M+H)⁺。

實施例92

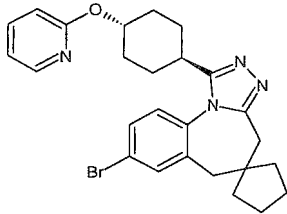
8-氟-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



依據實施例91描述之方法，自7-氟-4-(丙-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡呼-2-酮(中間體54)製備標的產物。MS (ESI) m/z 421.2 (M+H)⁺。

實施例 93

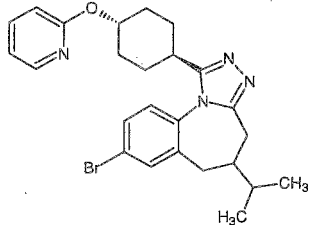
8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4'H,6'H-螺[環戊烷-1,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]



依據實施例 91 描述之方法，自 7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,1'-環戊烷]-2(3H)-酮(中間體 60)製備標的產物。MS (ESI) m/z 493.1 和 495.1 ($M+H$)⁺。

實施例 94

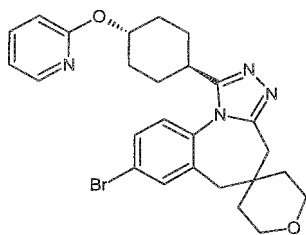
8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶



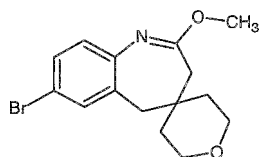
依據實施例 91 描述之方法，自 7-溴-4-(丙-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯並吡啶-2-酮(中間體 61)製備標的產物。MS (ESI) m/z 481.1 和 483.1 ($M+H$)⁺。

實施例 95

8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]



a) 7-溴-2-甲氧基-3,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷]



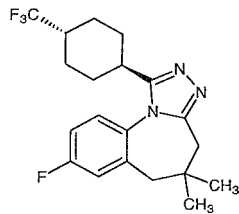
令 7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷]-2(3H)-酮(中間體 62)(0.193 g, 0.62毫莫耳)、四氟硼酸三甲基氧鎢(0.183 g, 1.24毫莫耳)、碳酸鉀(0.343 g, 2.48毫莫耳)及二氯甲烷(30 ml)之混合物於室溫下經攪拌3小時。隨後令反應混合物經過濾並令濾液經濃縮。因此，得到標的產物(0.190 g, 98%)，其未經進一步純化而使用。

b) 8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]

對 7-溴-2-甲氧基-3,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷](0.190 g, 0.62毫莫耳)、反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己烷甲醯肼(WO2010/060836 A1 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.)(0.161 g, 0.68毫莫耳)及 1,4-二噁烷(20 ml)之混合物加入三氟乙酸(0.010 ml)並令反應混合物經回流3小時。經蒸發溶劑後，令殘餘物經管柱層析(使用二氯甲烷：甲醇=20：1作為溶析液)純化。因此，得到標的產物(0.144 mg, 45%)。MS (ESI) m/z 509.2和 511.2 (M+H)⁺。

實施例 96

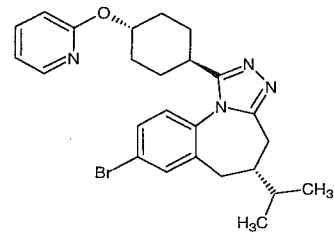
8-氟-5,5-二甲基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶



依據實施例 91 之步驟 c) 描述之方法，自 7-氟-4,4-二甲基-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡啶 (實施例 91 之步驟 b)) 和反式-4-(三氟甲基)環己烷甲醯肼 (中間體 6) 製備標的產物。MS (ESI) m/z 382.2 ($M+H$)⁺。

實施例 97

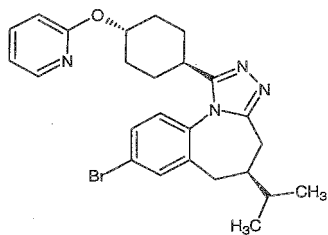
(5R)-8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶



和

實施例 98

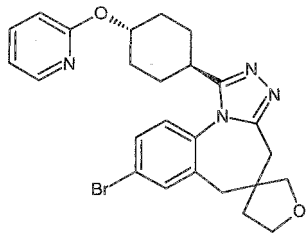
(5S)-8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶



藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IC 製備性 20 μ m 固定相；2.5 x 20 cm；F=20 ml/分鐘；溶析液：三級丁基甲基醚：二氯甲烷：乙醇=85：13：2；等度；溫度=25 $^{\circ}$ C)，自消旋性 8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼(實施例 94)製備標的產物。藉由分析性 HPLC (CHIRALPAK IA 5 μ m 固定相；250 x 4.6 mm；F=1 ml/分鐘；溶析液：三級丁基甲基醚：二氯甲烷：乙醇=85：10：5；等度；溫度=35 $^{\circ}$ C)測定滯留時間：第一溶析物係 15.0 分鐘； $[\alpha]_D^{25}=-5.0^{\circ}$ (c=0.1；二氯甲烷)；MS (ESI) m/z 481.2 和 483.2 (M+H) $^{+}$ ；第二溶析物係 18.5 分鐘； $[\alpha]_D^{25}=+10.0^{\circ}$ (c=0.1；二氯甲烷)；MS (ESI) m/z 481.2 和 483.2 (M+H) $^{+}$ 。未測定該等化合物之絕對構型。

實施例 99

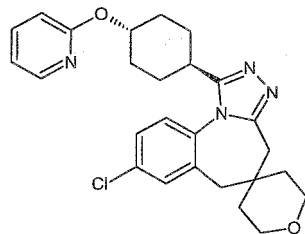
8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]



依據實施例95描述之方法，自7-溴-1,5-二氫螺[1-苯並呋喃-4,3'-四氫呋喃]-2(3H)-酮(中間體63)製備標的產物。
MS (ESI) m/z 495.1和497.2 (M+H)⁺。

實施例100

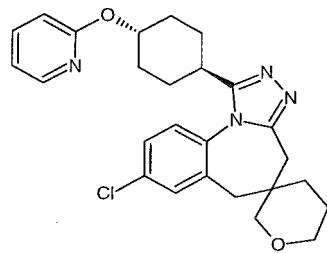
8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[呋喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋喃]



依據實施例95描述之方法，自7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並呋喃-4,4'-環氧乙烷]-2(3H)-酮(中間體64)製備標的產物。
MS (ESI) m/z 465.2 (M+H)⁺。

實施例101

8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並呋喃]

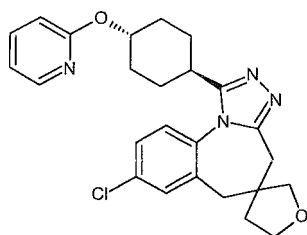


依據實施例95描述之方法，自7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並呋喃-4,3'-環氧乙烷]-2(3H)-酮(中間體65)製備標的產物。

MS (ESI) m/z 465.3 (M+H)⁺。

實施例 102

8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]

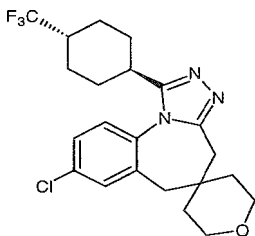


依據實施例 95 描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,3'-四氫呋喃]-2(3H)-酮(中間體 66)製備標的產物。

MS (ESI) m/z 451.2 (M+H)⁺。

實施例 103

8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[呋喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]

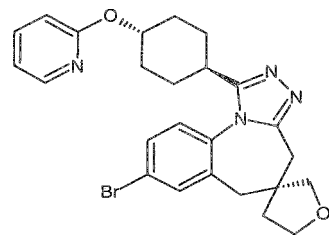


依據實施例 91 描述之方法，自 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷]-2(3H)-酮(中間體 64)和反式-4-(三氟甲基)環己烷甲醯肼(中間體 6)製備標的產物。MS (ESI) m/z 440.2 (M+H)⁺。

實施例 104

(3R)-8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-

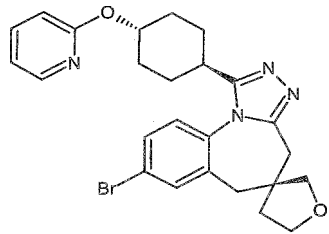
4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]



和

實施例 105

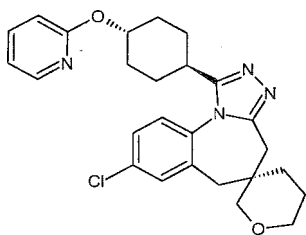
(3S)-8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]



藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IG 製備性 20 μm 固定相 ; 5 x 30 cm ; F=50 ml/分鐘 ; 溶析液 : 正庚烷 : 乙醇=6 : 4 ; 等度 ; 溫度=25 $^{\circ}\text{C}$) , 自消旋性 8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶](實施例 99)製備標的產物。藉由分析性 HPLC (CHIRALPAK IG 5 μm 固定相 ; 250 x 4.6 mm ; F=1 ml/分鐘 ; 溶析液 : 正庚烷 : 乙醇=6 : 4 ; 等度 ; 溫度=25 $^{\circ}\text{C}$)測定滯留時間 : 第一溶析物係 18.6 分鐘 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+10.0^{\circ}$ (c=0.11 ; CHCl_3) ; MS (ESI) m/z 495.2 和 497.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 第二溶析物係 23.0 分鐘 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-3.8^{\circ}$ (c=0.105 ; CHCl_3) ; MS (ESI) m/z 495.2 和 497.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。未測定該等化合物之絕對構型。

實施例 106

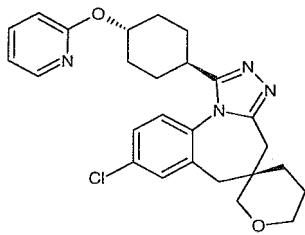
(3S)-8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[哌喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]



和

實施例 107

(3R)-8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[哌喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]

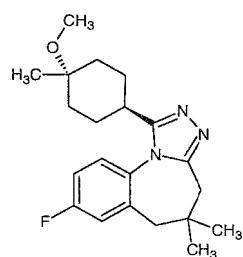


藉由手性製備性 HPLC (CHIRALPAK IG 製備性 20 μm 固定相；5 x 30 cm；F=50 ml/分鐘；溶析液：正庚烷：乙醇=6：4；等度；溫度=25℃)，自消旋性 8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[哌喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼](實施例 101) 製備標的產物。藉由分析性 HPLC (CHIRALPAK IG 5 μm 固定相；250 x 4.6 mm；F=1 ml/分鐘；溶析液：正庚烷：乙醇=6：

4；等度；溫度=25℃)測定滯留時間：第一溶析物係20.2分鐘； $[\alpha]_D^{25}=+19.0^\circ$ (c=0.11；CHCl₃)；MS (ESI) m/z 465.2 (M+H)⁺；第二溶析物係26.5分鐘； $[\alpha]_D^{25}=-7.6^\circ$ (c= 0.105；CHCl₃)；MS (ESI) m/z 465.2 (M+H)⁺。未測定該等化合物之絕對構型。

實施例108

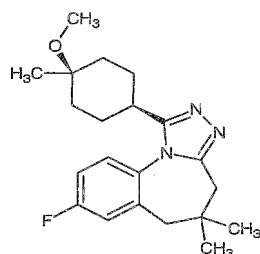
8-氟-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼



和

實施例109

8-氟-1-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼

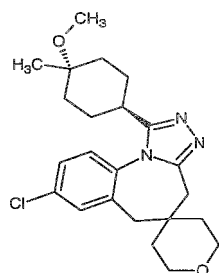


對7-氟-4,4-二甲基-2-(甲硫基)-4,5-二氫-3H-1-苯並吡呼(實施例91之步驟b))(0.15 g，0.63毫莫耳)、4-甲氧基-4-甲基環己烷-1-甲醯肼(中間體35之步驟c))(0.18 g，0.95毫莫耳)及1,4-二噁烷(20 ml)之混合物加入濃氫氯酸(0.010

ml)並令反應混合物經回流3小時。經蒸發溶劑後，令殘餘物經製備性HPLC (Chromolith製備性RP18管柱；100 × 25 mm；25 ml/分鐘；A：水+0.1%三氟乙酸；B：乙腈+0.1%三氟乙酸；梯度：0至12分鐘；B：0至49%；12至24分鐘；B：49至90%；溫度=40℃)純化。藉由分析性HPLC (Chromolith效能RP18管柱；100 × 4.6 mm；1 ml/分鐘；溶析液：A：水+0.1%三氟乙酸；B：乙腈+0.1%三氟乙酸；梯度：0至10分鐘；B：0至90%；10至15分鐘；B：90%；溫度=40℃)測定滯留時間：第一溶析物係8.62分鐘；反式異構物；0.088 g (39%)；MS (ESI) m/z 358.3 (M+H)⁺；第二溶析物係8.95分鐘；順式異構物；0.021 g (9%)；MS (ESI) m/z 358.2 (M+H)⁺。

實施例 110

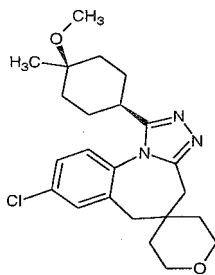
8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]



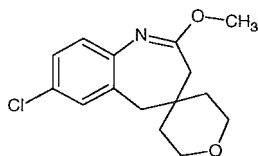
和

實施例 111

8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]



a) 7-氯-2-甲氧基-3,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷]



令 7-氯-1,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷]-2(3H)-酮(中間體 54)(0.35 g, 1.32 毫莫耳)、四氟硼酸三甲基氧鎢(0.583 g, 3.95 毫莫耳)、碳酸鉀(0.73 g, 5.27 毫莫耳)及二氯甲烷(25 ml)之混合物於室溫下經攪拌 3 小時。隨後令反應混合物經過濾並令有機相經濃縮。因此，得到標的產物(0.35 g, 98%)，其未經進一步純化和性質界定而用於下一個反應步驟。

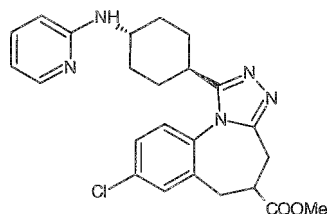
b) 8'-氯-1'-(4-甲氧基-4-甲基環己基)-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]

對 7-氯-2-甲氧基-3,5-二氫螺[1-苯並吡啶-4,4'-環氧乙烷](0.35 g, 1.31 毫莫耳)、4-甲氧基-4-甲基環己烷-1-甲醯肼(中間體 35 之步驟 c))(0.74 g, 3.95 毫莫耳)及 1,4-二噁烷(20 ml)之混合物加入三氟乙酸(0.030 ml)並令反應混合物於 75°C 下經隔夜攪拌。經蒸發溶劑後，令殘餘物經製備性 HPLC (Kinetex EVO 管柱；5 μm 負載；150 × 21.2 mm；20

ml/分鐘；溶析液：20毫莫耳/L $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ：乙腈=65：35；等度；溫度=40℃)純化。藉由分析性HPLC (Kinetex EVO管柱；5 μm 負載；150 × 4.6 mm；1 ml/分鐘；溶析液：20毫莫耳/L $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ：乙腈=65：35；等度；溫度=40℃)測量滯留時間：第一溶析物係5.53分鐘；反式異構物；0.056 g (10%)；MS (ESI) m/z 416.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺；第二溶析物係8.06分鐘；順式異構物；0.016 g (3%)；MS (ESI) m/z 416.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實施例 112

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基胺基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-甲酸甲酯



依據實施例 1 描述之方法，自 7-氯-2-側硫基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並吡喃-4-甲酸甲酯(中間體 4)和反式-4-(吡啶-2-基胺基)環己烷甲醯肼(中間體 67)製備標的產物。MS (ESI) m/z 452.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

下述調製劑實施例說明本發明之代表性醫藥組成物。然而，本發明不受限於下述醫藥組成物。

A) 固體口服劑型

I. 片劑

活性物質	0.01-90%
填料	1-99.9%
結合劑	0-20%
崩解劑	0-20%
潤滑劑	0-10%
其他特定賦形劑	0-50%

II. 可口腔分散性膜

活性物質	0.01-90%
膜生成劑	1-99.9%
增塑劑	0-40%
其他特定賦形劑	0-50%

B) 液體口服劑型

III. 口服懸浮液

活性物質	0.01-50%
液體載劑	10-99.9%
潤濕劑	0-50%
增稠劑	0-50%
緩衝劑	適量
滲透劑	0-50%
防腐劑	適量

IV. 糖漿

活性物質	0.01-50%
溶劑	10-99.9%
糖成分	1-20%
芳香劑	0-10%

C) 非經腸劑型

V. 靜脈注射劑

活性物質	0.01-50%
溶劑	10-99.9%
共溶劑	0-99.9%
滲透劑	0-50%
緩衝劑	適量

D) 其他劑型

VI. 栓劑

活性物質	0.01-50%
栓劑底質	1-99.9%
表面活性劑	0-20%
潤滑劑	0-20%
防腐劑	適量

VII. 眼滴劑

活性物質	0.01-50%
水	0-99.9%

溶 劑	0-99.9%
滲 透 劑	0-20%
黏 度 增 強 劑	0-20%
緩 衝 劑	適 量
防 腐 劑	適 量



201938171

【發明摘要】

【中文發明名稱】

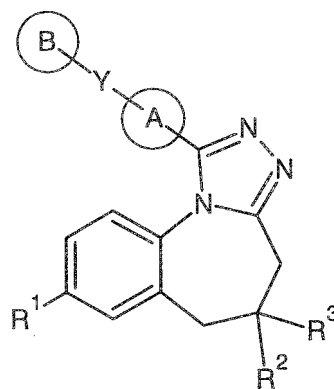
作為血管升壓素 V 1 a 受體拮抗劑之三環化合物

【英文發明名稱】

TRICYCLIC COMPOUNDS AS VASOPRESSIN V1A RECEPTOR
ANTAGONISTS

【中文】

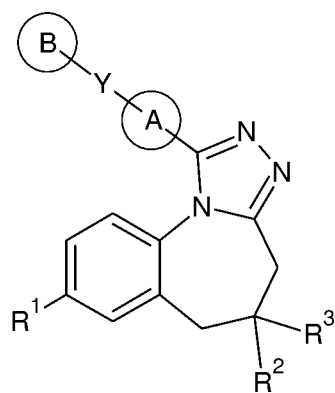
本發明關於通式(I)之5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶衍生物類及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體，該等係中樞及/或周圍作用性V1a受體調節劑，特別是V1a受體拮抗劑。本發明之另一標的係製備該等化合物之方法和該製備之過程的中間體。本發明亦關於含有該等化合物或與一或多種其他活性物質之醫藥組成物和該醫藥組成物於治療及/或預防與V1a受體功能有關之疾病或病症之用途。



(I)

【英文】

The present invention relates to 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepine derivatives of general formula (I) and/or salts thereof and/or geometric isomers thereof and/or stereoisomers thereof and/or enantiomers thereof and/or racemates thereof and/or diastereomers thereof and/or biologically active metabolites thereof and/or prodrugs thereof and/or solvates thereof and/or hydrates thereof and/or polymorphs thereof which are centrally and/or peripherally acting V1a receptor modulators, particularly V1a receptor antagonists. Additional subject of the present invention is the process for the preparation of the compounds and the intermediates of the preparation process as well. The invention also relates to the pharmaceutical compositions containing the compounds or together with one or more other active substances, as well as to the use in the treatment and/or prophylaxis of a disease or condition associated with V1a receptor function.

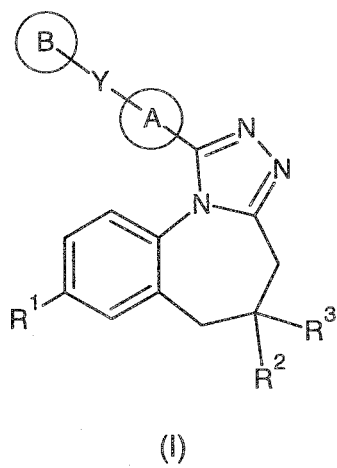


(I)

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

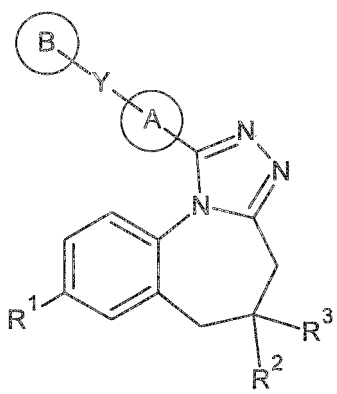
【特徵化學式】 式 I



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種通式(I)化合物，



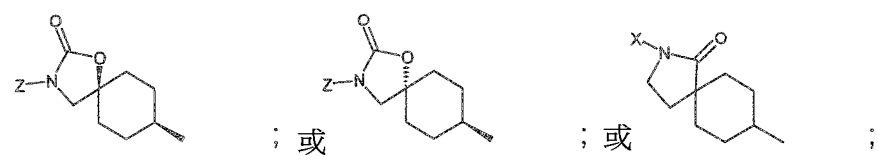
其中

環A係環烷基或雜環基；

若環B存在，Y係-O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH-或鍵結；
或，若環B不存在，Y係-N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、
可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素；

環B係可選擇地經取代之芳基、雜環基或雜芳基；

或B-Y-A-結合代表3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶-1'-
基]；或



R¹係氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃或CN；

R²係氫或C₁₋₄烷基；

R³係(CH₂)_nR⁴、C(O)R⁵或可選擇地經R⁶取代之C₁₋₄烷
基；

或R²與R³結合代表-(CH₂)_p-O-(CH₂)_q-或-(CH₂)_r-；

R^4 係CN、疊氮基或 Cy^1 ；

R^5 係 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH或 NR^7R^8 ；

R^6 係 OR^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、側氧基、 $-O(CH_2)_2O-$ 或一或多個鹵素；

R^7 和 R^8 獨立地氫、 C_{1-4} 烷基或 Cy^2 ，或 R^7 和 R^8 與彼等連接之N一起形成雜環；

R^9 係氫、可選擇地經 NH_2 或可選擇地經取代之芳基取代之 C_{1-4} 烷基、 $Si(CH_3)_3$ 或 $C(O)R^{12}$ ；

R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫、可選擇地經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基、 Cy^3 或 $C(O)R^{13}$ ，或 R^{10} 和 R^{11} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

R^{12} 係 C_{1-5} 烷基或 $NR^{14}R^{15}$ ；

R^{13} 係 C_{1-4} 烷基、 Cy^1 或 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{14} 和 R^{15} 獨立地氫或可選擇地經取代之芳基，或 R^{14} 和 R^{15} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

R^{16} 和 R^{17} 係 C_{1-4} 烷基，或 R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環；

Cy^1 係可選擇地經取代之雜芳基；

Cy^2 係可選擇地經取代之芳基或雜芳基；

Cy^3 係可選擇地經取代之環烷基或雜環基；

X係 C_{1-4} 烷基、芳基或雜芳基；

Z係 C_{1-4} 烷基；

n係0或1；

p係1、2或3；

q係1、2或3；

r係4、5或6；

及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中R¹係氫、氟、氯、溴、甲基、甲氧基、CF₃或CN。

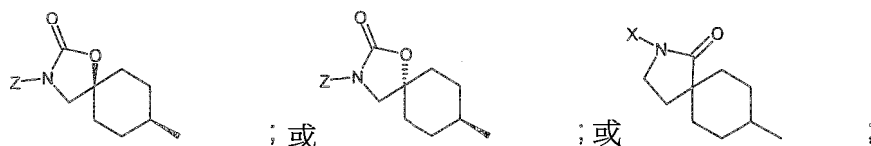
【第3項】

如請求項1之化合物，其中

環A係3至6員飽和碳環、或含有1或2個N之4至7員飽和雜環；

環B係可選擇地經取代之6或5員單雜芳基、6至10員芳香族碳環或含有1、2或3個選自O、S或N的雜原子之4至7員飽和單環、雙環、稠合及/或橋連雜環；

或B-Y-A-結合代表3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶-1'-基]；或



X係異丙基；

Z係甲基。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中環B係可選擇地經取代之6員單雜芳基、苯基、或含有1或2個選自O、S或N的雜原子之4至6員飽和單環雜環。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中若環B存在，Y係-O-、-C(O)-、-CH₂-、-NH-或單鍵。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中環A係4至6員飽和碳環基、或經由環氮與Y或該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶(benzazepine)核之三唑環連接的含有1或2個N之4至7員飽和雜環。

【第7項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中環A係環己基，Y係-O-，環B係吡啶-2-基且R¹係氯。

【第8項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中環A係四氫吡啶(azetidine)、哌啶或哌嗪，Y係-O-或單鍵，環B係吡啶、嘧啶或哌啶，且R¹係氯。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中Y係-N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)OC₁₋₄烷基、可選擇地經鹵素取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素，且環B不存在。

【第10項】

如請求項3之化合物，其中環A係4至6員飽和碳環基。

【第11項】

如請求項10之化合物，其中Y係選自 $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $C(O)OC_{1-4}\text{烷基}$ 、可選擇地經鹵素取代之 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 及鹵素中之一者。

【第12項】

如請求項10之化合物，其中Y係選自可選擇地經鹵素取代之 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 及鹵素中之二者。

【第13項】

如請求項1之化合物，其中 R^2 係氫或 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，且 R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ 。

【第14項】

如請求項13之化合物，其中 R^2 係氫， R^3 係 $(CH_2)_nR^4$ ， R^4 係CN、疊氮基或可選擇地經 $C_{1-4}\text{烷基}$ 取代之含有2個N和1個O或4個N的5員單雜芳基。

【第15項】

如請求項1之化合物，其中 R^2 係氫或 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，且 R^3 係 $C(O)R^5$ 。

【第16項】

如請求項15之化合物，其中 R^2 係氫。

【第17項】

如請求項15之化合物，其中 R^5 係甲基、甲氧基、OH或 NR^7R^8 ，其中 R^7 和 R^8 獨立地氫、甲基、乙基或異丙基。

【第18項】

如請求項1之化合物，其中 R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^3 係可選擇地經 R^6 取代之 C_{1-4} 烷基。

【第19項】

如請求項18之化合物，其中 R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^3 係 C_{1-4} 烷基。

【第20項】

如請求項19之化合物，其中 R^2 係氫或 C_{1-3} 烷基，且 R^3 係 C_{1-3} 烷基。

【第21項】

如請求項18之化合物，其中 R^3 係經 R^6 取代之單一或多個支鏈的 C_{1-4} 烷基。

【第22項】

如請求項21之化合物，其中 R^3 係 $-CH_2R^6$ 或 $-CH(R^6)CH_3$ 。

【第23項】

如請求項21之化合物，其中 R^2 係氫，且 R^6 係 OR^9 。

【第24項】

如請求項23之化合物，其中 R^9 係氫、可選擇地經苯基取代之 C_{1-4} 烷基、或 $C(O)R^{12}$ ，其中 R^{12} 係甲基。

【第25項】

如請求項21之化合物，其中 R^2 係 C_{1-4} 烷基，且 R^6 係 OR^9 。

【第26項】

如請求項24之化合物，其中 R^2 係甲基或乙基，且 R^9 係氫。

【第27項】

如請求項21之化合物，其中 R^2 係氫，且 R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ 。

【第28項】

如請求項27之化合物，其中 R^{10} 和 R^{11} 獨立地氫、可選擇地經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基、 Cy^3 或 $C(O)R^{13}$ ，或 R^{16} 和 R^{17} 與彼等連接之N一起形成可選擇地經取代之雜環。

【第29項】

如請求項21之化合物，其中 R^2 係 C_{1-4} 烷基，且 R^6 係 $NR^{10}R^{11}$ 。

【第30項】

如請求項21之化合物，其中 R^2 係氫，且 R^6 係一或多個鹵素。

【第31項】

如請求項30之化合物，其中該鹵素係氟。

【第32項】

如請求項21之化合物，其中 R^2 係 C_{1-4} 烷基，且 R^6 係一或多個鹵素。

【第33項】

如請求項21之化合物，其中 R^6 係側氧基或 $-O(CH_2)_2O-$ 。

【第34項】

如請求項13、15及18中任一項之化合物，其中該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃核之第5位置的碳之絕對構型係(R)。

【第35項】

如請求項13、15及18中任一項之化合物，其中該5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃核之第5位置的碳之絕對構型係(S)。

【第36項】

如請求項1之化合物，其中 R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ ，其中p係1、2或3，且q係1、2或3。

【第37項】

如請求項35之化合物，其中p和q之和係3或4。

【第38項】

如請求項1之化合物，其中 R^2 和 R^3 結合代表 $-(CH_2)_r-$ ，其中r係4、5或6。

【第39項】

如請求項1之化合物，其中該化合物選自：

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-甲酸；

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-甲酰胺；

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-腈；

8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡喃-5-羧酰胺；

(5S)-8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺；

(5R)-8-氯-N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺；

8-氯-N-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧醯胺；

{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}(吡咯啶-1-基)甲酮；

{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}(嗎啉-4-基)甲酮；

{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}(1,1-二氧基硫代嗎啉-4-基)甲酮；

{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

{(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

8-氯-5-(甲氧基甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]

基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

嗎啉-4-甲酸{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲酯；

(4-氟苯基)胺甲酸{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲酯；

5-(疊氮基甲基)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲胺；

8-氯-5-(嗎啉-4-基甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-N,N-二甲基甲胺；

N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)丙-2-胺；

8-氯-1-[1-(嘧啶-2-基)四氫吡嗪-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-

[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

{1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

8-氯-1-[反式-4-(吡咯啶-1-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙腈；

8-氯-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8-氯-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5-(2H-四唑-5-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺；

N,N-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-8-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-

胺；

8-氯-1-[反式-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)乙醯胺；

N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)氧雜環丁烷-3-胺；

8-氯-1-[反式-4-(嗎啉-4-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[順式-3-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[1-(吡啶-2-基)四氫吡啶-3-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

1-[反式-4-(四氫吡啶-1-基羰基)環己基]-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5-(吡咯啶-1-基甲基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

N-({8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲基)-2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙-1-胺；

8-氯-1-[反式-4-(哌啶-1-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-

[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

1-(反式-4-{[4-(三級丁氧羰基)哌嗪-1-基]羰基}環己基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[反式-4-(哌嗪-1-基羰基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯鹽酸鹽；

8-甲氧基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-N-(4-氟苯基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

8-溴-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

1-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

8-氯-1-[(5r,8r)-1-側氧基-2-(丙-2-基)-2-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙酮；

8-氯-5-(氟甲基)-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}-N-(2-甲氧基乙基)乙胺；

8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

5-(氟甲基)-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

{8-氟-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

順式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

反式-(消旋)-1-{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

(1R)-1-{(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}乙醇；

(1S)-1-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]乙醇；

(1S)-1-[(5R)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]乙醇；

(1R)-1-[(5S)-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基]乙醇；

5-(氟甲基)-8-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

(5S)-8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

(5R)-8-氯-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8-氟-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酸胺；

{8-氟-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

{8-氯-5-甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

{8-氯-5-乙基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-

二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲醇；

(5S)-8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

(5R)-8-氟-5-(氟甲基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8-氯-1-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

8-氯-1-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

8-氯-1-[4-(吡啶-2-基氧基)哌啶-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

5-[(苄氧基)甲基]-8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8-氯-1-(3,3-二氟環丁基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

8-氯-1-[反式-4-(哌啶-1-基甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯；

乙酸{8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-基}甲酯；

8-氯-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

8-氯-N-(吡啶-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-羧酰胺；

8-氯-1-(1'H,3H-螺[2-苯並呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-腓；

8-氯-1-[4-(2,3-二甲基苯基)吡嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-腓；

8-氯-1-[4-(吡啶-2-基)吡嗪-1-基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-腓；

8-氟-5,5-二甲基-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

8-氟-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4'H,6'H-螺[環戊烷-1,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[吡喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼]；

8-氟-5,5-二甲基-1-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

(5R)-8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

(5S)-8-溴-5-(丙-2-基)-1-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼；

8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-

4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[呋喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-[反式-4-(三氟甲基)環己基]-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[呋喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

(3R)-8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

(3S)-8'-溴-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-4,5-二氫-4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

(3S)-8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

(3R)-8'-氯-1'-[反式-4-(吡啶-2-基氧基)環己基]-5,6-二氫-4H,4'H,6'H-螺[呋喃-3,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

8-氟-1-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,5-二甲基-

5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8-氟-1-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶；

8'-氯-1'-(反式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；

8'-氯-1'-(順式-4-甲氧基-4-甲基環己基)-2,3,5,6-四氫-4'H,6'H-螺[哌喃-4,5'-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶]；
及

8-氯-1-[反式-4-(吡啶-2-基胺基)環己基]-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡啶-5-甲酸甲酯。

【第40項】

一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如請求項1之通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體作為活性物質和醫藥上可接受之賦形劑。

【第41項】

一種組合組成物，其包含治療有效量之如請求項1之通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合

物及/或彼等之多形體和一或多種其他活性物質。

【第42項】

如請求項41之組合組成物，其中該一或多種其他活性物質選自精神阻斷劑、精神興奮劑、抗高血壓藥、解痙藥、抗癲癇藥或其他藥劑。

【第43項】

如請求項40至42中任一項之組成物，其係用於治療及/或預防與V1a受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症。

【第44項】

一種製備具有V1a受體拮抗劑活性之醫藥組成物之方法，該醫藥組成物包含治療有效量之如請求項1至39中任一項之通式(I)化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體作為活性物質和醫藥上可接受之賦形劑。

【第45項】

如請求項1之通式(I)化合物，及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體，其係用於治

療及/或預防與 V1a 受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症。

【第 46 項】

如請求項 45 之化合物，其中該與 V1a 受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症是選自雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述 3 種疾病顯示合併症(自閉症類群障礙、強迫症、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病。

【第 47 項】

一種如請求項 1 之通式 (I) 化合物及/或彼等之鹽及/或彼等之幾何異構物及/或彼等之立體異構物及/或彼等之鏡像異構物及/或彼等之消旋物及/或彼等之非鏡像異構物及/或彼等之生物活性代謝物及/或彼等之前藥及/或彼等之溶劑合物及/或彼等之水合物及/或彼等之多形體於製造藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防與 V1a 受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症。

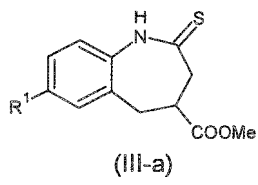
【第 48 項】

如請求項 47 之用途，其中該與 V1a 受體之中樞及/或周圍拮抗作用有關之疾病或病症是選自雌性性器官之多種病理症狀、血壓控制之持久性症狀、因血管升壓素之不適當

分泌所引起之症狀、焦慮、抑鬱、攻擊行為、中樞神經系統疾病(其中該疾病之多種症狀之一及/或多種症狀可能與焦慮、抑鬱或攻擊行為有關或與該前述3種疾病顯示合併症(自閉症類群障礙、強迫症、多種不同類型之唐氏綜合症及創傷後應激障礙))、攻擊性行為障礙及/或易怒、行為過動症、認知障礙或其他神經精神疾病。

【第49項】

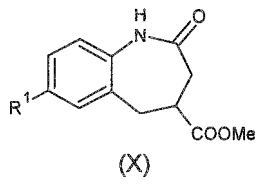
一種式(III-a)化合物，



其中 R¹係氯、溴、氟、甲基或甲氧基。

【第50項】

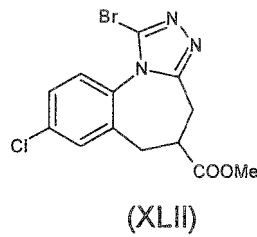
一種式(X)化合物，



其中 R¹係氯、溴、氟、甲基或甲氧基。

【第51項】

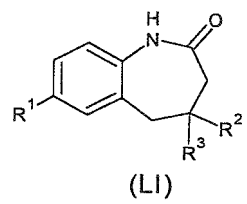
一種式(XLII)化合物，其係1-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,2,4]三唑並[4,3-a][1]苯並吡呼-5-甲酸甲酯



。

【 第 52 項 】

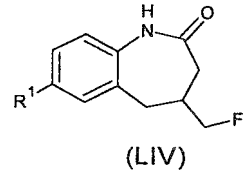
一種式 (LI) 化合物，



其中 R^1 係如通式 (I) 定義者， R^2 和 R^3 一起形成 $-(CH_2)_p-$ 、 $O-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_r-$ 。

【 第 53 項 】

一種式 (LIV) 化合物，



其中 R^1 係氯、氟或甲基。