



(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 201350474 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：102107704

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D319/20 (2006.01)

C07D491/056(2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/357 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/436 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/46 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/4995(2006.01)

A61K31/5355(2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61K31/554 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/06 美國

61/607,136

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司(德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：艾比華丹 艾希塔 ABEYWARDANE, ASITHA (LK)；布魯奈特 史蒂芬 理查
BRUNETTE, STEVEN RICHARD (US)；布克 麥克 J BURKE, MICHAEL J.
(CA)；卡帕迪亞 蘇拉 R KAPADIA, SURESH R. (US)；克瑞恩 湯瑪斯 馬汀
二世 KIRRANE, THOMAS MARTIN JR. (US)；耐瑟頓 馬修 羅塞爾
NETHERTON, MATTHEW RUSSELL (CA)；拉札維 賀斯因 RAZAVI, HOSSEIN
(US)；路德奎茲 索尼亞 RODRIGUEZ, SONIA (ES)；沙哈 安傑 SAHA, ANJAN
(BD)；西波里 羅伯特 SIBLEY, ROBERT (US)；史密斯 基南 拉娜 露意斯
SMITH-KEENAN, LANA LOUISE (CA)；高橋秀典 TAKAHASHI, HIDENORI
(JP)；杜納 麥可 羅伯特 TURNER, MICHAEL ROBERT (US)；吳江平 WU,
JIANG-PING (US)；楊 艾利克 理查 勞須 YOUNG, ERICK RICHARD ROUSH
(US)；張強 ZHANG, QIANG (CA)；張青 ZHANG, QING (CN)；辛德 蕾妮 M
ZINDELL, RENEE M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 184 頁

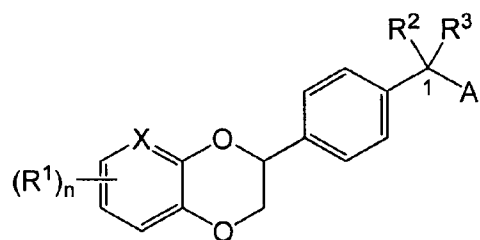
(54)名稱

白三烯素生成之苯并二噁烷抑制劑

BENZODIOXANE INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION

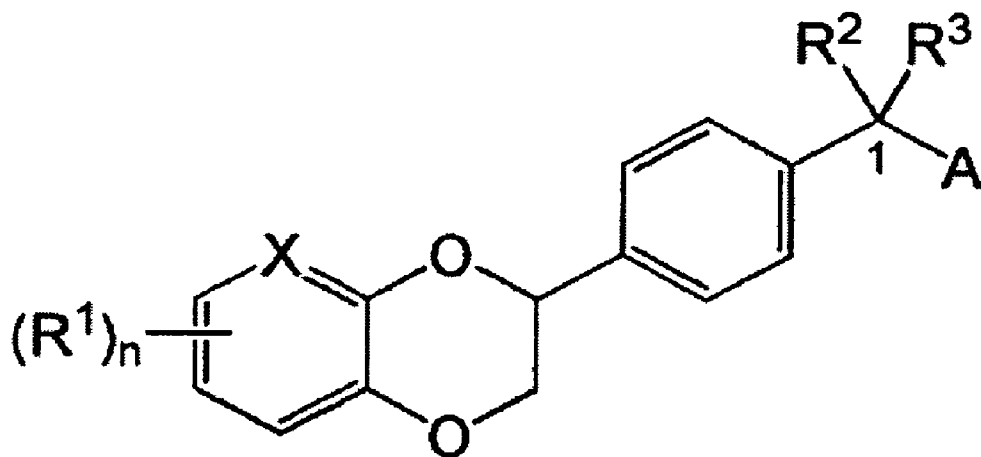
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：



(I)

其中 R^1 至 R^3 、A、X 及 n 係如本文中所定義。該等式(I)化合物可用作白三烯素 A_4 水解酶 (leukotriene A_4 hydrolase ; LTA4H) 之抑制劑及治療 LTA4H 相關病症。本發明亦係關於包括該等式 (I) 化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療各種疾病及病症之方法及製備該等化合物之製程。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201350474 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：102107704

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D319/20 (2006.01)

C07D491/056(2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/357 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/436 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/46 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/4995(2006.01)

A61K31/5355(2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61K31/554 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/06 美國

61/607,136

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司(德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：艾比華丹 艾希塔 ABEYWARDANE, ASITHA (LK)；布魯奈特 史蒂芬 理查
BRUNETTE, STEVEN RICHARD (US)；布克 麥克 J BURKE, MICHAEL J.
(CA)；卡帕迪亞 蘇拉 R KAPADIA, SURESH R. (US)；克瑞恩 湯瑪斯 馬汀
二世 KIRRANE, THOMAS MARTIN JR. (US)；耐瑟頓 馬修 羅塞爾
NETHERTON, MATTHEW RUSSELL (CA)；拉札維 賀斯因 RAZAVI, HOSSEIN
(US)；路德奎茲 索尼亞 RODRIGUEZ, SONIA (ES)；沙哈 安傑 SAHA, ANJAN
(BD)；西波里 羅伯特 SIBLEY, ROBERT (US)；史密斯 基南 拉娜 露意斯
SMITH-KEENAN, LANA LOUISE (CA)；高橋秀典 TAKAHASHI, HIDENORI
(JP)；杜納 麥可 羅伯特 TURNER, MICHAEL ROBERT (US)；吳江平 WU,
JIANG-PING (US)；楊 艾利克 理查 勞須 YOUNG, ERICK RICHARD ROUSH
(US)；張強 ZHANG, QIANG (CA)；張青 ZHANG, QING (CN)；辛德 蕾妮 M
ZINDELL, RENEE M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 184 頁

(54)名稱

白三烯素生成之苯并二噁烷抑制劑

BENZODIOXANE INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：

發明摘要

※ 申請案號：102107704

※ 申請日：102.3.5

※IPC 分類：

C07D 319/20 (2006.01)
 C07D 319/19 (2006.01)
 C07D 319/056 (2006.01)
 C07D 319/00 (2006.01)
 A61K 31/357 (2006.01)
 A61K 31/397 (2006.01)
 A61K 31/436 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01)
 A61K 31/438 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01)
 A61K 31/46 (2006.01)
 A61K 31/4985 (2006.01)
 A61K 31/4995 (2006.01)
 A61K 31/5355 (2006.01)
 A61K 31/55 (2006.01)
 A61K 31/551 (2006.01)
 A61K 31/554 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01)

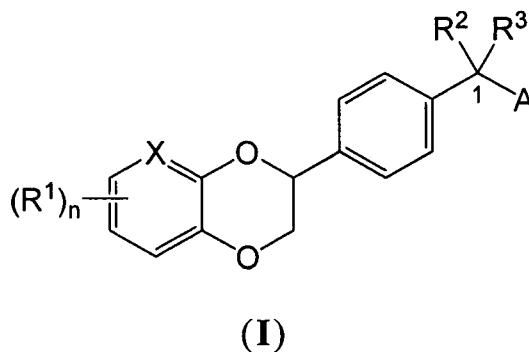
【發明名稱】

白三烯素生成之苯并二噁烷抑制劑

BENZODIOXANE INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION

【中文】

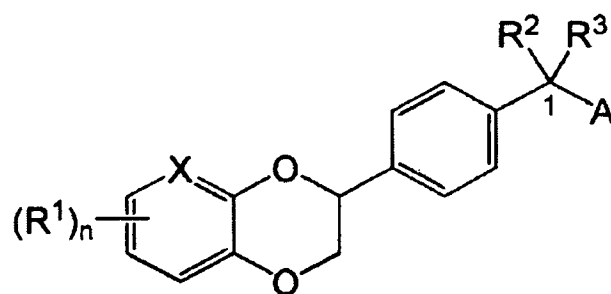
本發明係關於式(I)化合物：



其中 R^1 至 R^3 、A、X及n係如本文中所定義。該等式(I)化合物可用作白三烯素 A_4 水解酶(leukotriene A_4 hydrolase ; LTA $_4$ H)之抑制劑及治療LTA $_4$ H相關病症。本發明亦係關於包括該等式(I)化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療各種疾病及病症之方法及製備該等化合物之製程。

【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I):



(I)

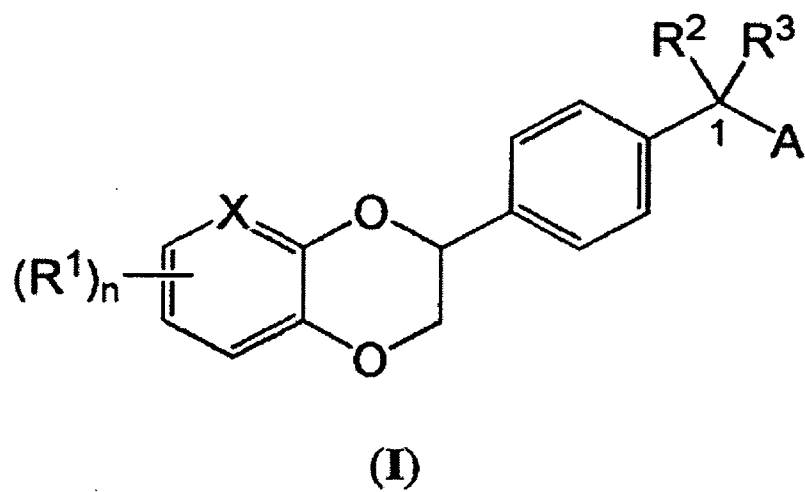
wherein R^1 to R^3 , A , X and n are as defined herein. The compounds of formula (I) are useful as inhibitors of leukotriene A_4 hydrolase (LTA₄H) and treating LTA₄H related disorder. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I), methods of using these compounds in the treatment of various diseases and disorders, and processes for preparing these compounds.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

白三烯素生成之苯并二噁烷抑制劑

BENZODIOXANE INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION

【技術領域】

本發明係關於一種苯并二噁烷，其可用作白三烯素A₄水解酶(LTA₄H)之抑制劑，且因此可用於治療各種經由白三烯素活性介導或支持之疾病及病症(包含哮喘、過敏及心血管疾病(包含動脈粥樣硬化、心肌梗塞及中風))。本發明亦係關於包括該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療各種疾病及病症之方法、製備該等化合物之製程及用於該等製程中之中間體。

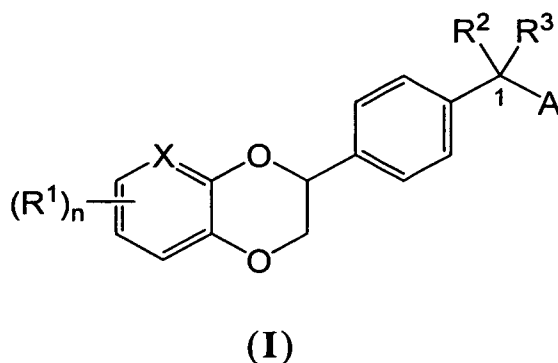
【先前技術】

白三烯素(leukotriene；LT)係若干細胞類型(包含嗜中性粒細胞、肥大細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞、單核細胞及巨噬細胞)所產生之經氧化脂質。LT細胞內合成中之第一個關鍵步驟涉及藉由5-脂氧合酶(5-LO)將花生四烯酸氧化成白三烯素A₄ (LTA₄)，此過程需要5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)。白三烯素A₄水解酶(LTA₄H)會催化LTA₄水解生成白三烯素B₄ (LTB₄)。經由LTB₄受體(BLT1、BLT2)之結合，LTB₄刺激大量促發炎反應(白血球趨化性、細胞因子釋放等)。白三烯素路徑與發炎係病況之重要組成部分之疾病有關；該等疾病包含癌症、哮喘、動脈粥樣硬化、結腸炎、腎小球腎炎及疼痛(關於綜述可參見M. Peters-Golden及W.R. Henderson, Jr., M.D., N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1841-1854)。

【發明內容】

本發明提供一種新穎化合物，其可抑制白三烯素 A_4 水解酶 (LTA_4H)，且因此可用於治療各種經由白三烯素活性介導或支持之疾病及病症(包含過敏、肺部、纖維變性、發炎及心血管疾病以及癌症)。

在一實施例中，本發明係關於式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X係N或CH；

n為0至3之整數；

R^1 係選自鹵基、-OH、-CN、-(C_1 - C_6)烷基、-O(C_1 - C_6)烷基及-(C_3 - C_6)環烷基；

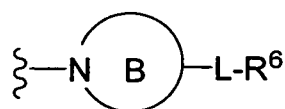
R^2 及 R^3 各自獨立地選自-H及-(C_1 - C_6)烷基；其中 R^2 及 R^3 可連接形成3員至6員環，該3員至6員環視情況包括一至三個雜原子且進一步視情況經一至三個選自鹵基、-OH、(=O)、-(C_1 - C_6)烷基、-O(C_1 - C_6)烷基、-C(O)O-H、-C(O)(C_1 - C_6)烷基及-C(O)NH₂之基團取代；

A係式-NR⁴R⁵之基團，其中

R^4 及 R^5 各自獨立地選自-H、-(C_1 - C_6)烷基、-(C_3 - C_6)環烷基、-(4員至14員)雜環烷基、-(C_6 - C_{10})芳基及-(5員至11員)雜芳基；其中該等 R^4 及 R^5 基團之前述-(C_1 - C_6)烷基、-(C_3 - C_6)環烷基、-(4員至14員)雜環烷基、-(C_6 - C_{10})芳基及-(5員至11員)雜芳基中之每一者視情況獨立地經一至三個 R^6 基團取代；其中兩個 R^6 基團在附接至該-(C_1 - C_6)烷基之

同一碳原子時可連接形成3員至6員環，該3員至6員環視情況包括一至三個雜原子且進一步視情況經一至三個選自鹵基、-OH、(=O)、-(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)烷基、-C(O)O-H、-C(O)(C₁-C₆)烷基及-C(O)NH₂之基團取代；

A係式B之(4員至14員)N-雜環：



其中該環B係：

(a) 非芳族4至8員單環基團；或

(b) 橋接雙環基團、螺環基團或6員至11員稠合雙環基團，其中該等橋接雙環基團、螺環基團及6員至11員稠合雙環基團中之每一者至少包括附接至該式(I)化合物之碳原子1之非芳族N-雜環；其中該等橋接雙環基團、螺環基團及6員至11員稠合雙環基團中之每一者可視情況包括芳族環；

其中該環B可另外包括一至三個獨立地選自N、O及S之額外環雜原子；

其中該環B可進一步視情況經一至三個選自鹵基、-OH、(=O)、-C(O)O-H、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基及-(C₁-C₆)烷基之基團取代；且

其中L不存在或係選自-(C₁-C₆)伸烷基-之連接體；

每一R⁶獨立地選自鹵基、-OR⁷、-CF₃、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)烷基、-C(O)R⁷、-C(O)₂R⁷、-C(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)₂、-NHC(O)R⁷、-NHC(O)N(R⁷)₂、-S(O)₂R⁷、-NH-S(O)₂-R⁷、-(C₃-C₆)環烷基、-(4員至14員)雜環烷基、-(C₆-C₁₀)芳基及-(5員至11員)雜芳基；其中該R⁶基團之該等-(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)環烷基、-(4員至14員)雜環烷基、-(C₆-C₁₀)芳基及-(5員至11員)雜芳基中之每一者

可能時視情況經一至三個選自鹵基、-OH、-CF₃、-CN、(=O)、-(C₁-C₆)烷基、-C(O)O-H、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)₂、-S(O)₂(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)環烷基、-(4員至14員)雜環烷基、-(C₆-C₁₀)芳基及-(5員至11員)雜芳基之基團取代；且

每一R⁷獨立地選自-H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OH、-(C₁-C₆)烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)環烷基、-(C₃-C₆)環烷基-OH、-(4員至14員)雜環烷基、-(C₆-C₁₀)芳基及-(5員至11員)雜芳基；其中該R⁷基團中之每一者可能時視情況經選自-OH、-NH(C₁-C₆)烷基、-NHC(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)NH₂、-S(O)₂(C₁-C₆)烷基及-(4員至14員)雜環烷基之基團取代；其中該-(4員至14員)雜環烷基可能時視情況經(=O)基團取代。

本發明亦係關於包括式(I)化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療各種疾病及病症之方法、製備該等化合物之製程及可用於該等製程中之中間體。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

定義：

DCE = 二氯乙烷

DCM = 二氯甲烷

DEA = 二乙胺

DIBAL-H = 二異丁基氫化鋁

DIPEA = 二異丙基乙胺

DMA = 二甲基乙醯胺

DMAPI = 4-二甲基胺基吡啶

DME = 二甲醚

DMF = 二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲基亞砜

Et₂O = 乙醚

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

HATU = 六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗

IPA = 異丙醇

KHMDS = 雙(三甲基矽烷基)胺化鉀

MeCN = 乙腈

MeOH = 甲醇

TBTU = 四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗

TEA = 三乙胺

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

TMSCF₃ = (三氟甲基)三甲基矽烷

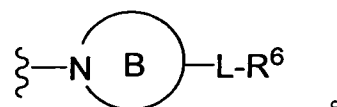
應理解，除非另有所指，否則術語「式(I)化合物」及「本發明化合物」具有相同含義。

在其最廣泛實施例(「本發明之第一實施例」)中，本發明係關於如上文所闡述之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽，如上文在發明內容中所闡述。

在另一實施例(「本發明之第二實施例」)中，本發明係關於如本發明之上接第一實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中基團A係式-NR⁴R⁵之基團。

在另一實施例(「本發明之第三實施例」)中，本發明係關於如本發明之第一實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中基團A係式B之(4員至14員)N-雜環：

5



在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第二實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係-H或-(C₁-C₆)烷基且 R^5 係-(C₁-C₆)烷基；其中該等 R^4 及 R^5 基團中之每一-(C₁-C₆)烷基在存在時視情況獨立地經一至三個 R^6 基團取代。

在另一實施例中，本發明係關於如上接實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係-H或-(C₁-C₆)烷基且 R^5 係-(C₁-C₆)烷基；其中該 R^5 基團之該-(C₁-C₆)烷基經-(C₃-C₆)環烷基、-(4員至14員)雜環烷基、-(C₆-C₁₀)芳基或-(5員至11員)雜芳基取代；其中該等-(C₃-C₆)環烷基、-(4員至14員)雜環烷基、-(C₆-C₁₀)芳基及-(5員至11員)雜芳基中之每一者視情況經一至三個獨立地選自-(C₁-C₆)烷基、-CF₃及-C(O)OR⁸之基團取代。

在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第二實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係-H或-(C₁-C₆)烷基且 R^5 係-(C₁-C₆)烷基；其中該 R^5 基團之該-(C₁-C₆)烷基獨立地經一至三個選自-(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)烷基、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-S(O)₂R⁸及-NHC(O)R⁸之基團取代。

在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第二實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 及 R^5 各自獨立地選自-H或-(C₁-C₆)烷基。

在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第二實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係-H或-(C₁-C₆)烷基且 R^5 係-(C₃-C₆)環烷基、-(4員至14員)雜環烷基、-(C₆-C₁₀)芳基及-(5員至11員)雜芳基；其中該 R^5 之前述-(C₃-C₆)環烷基、-(4員至14員)雜環烷基、-(C₆-C₁₀)芳基及-(5員至11員)雜芳基中之每一者視情況獨立地

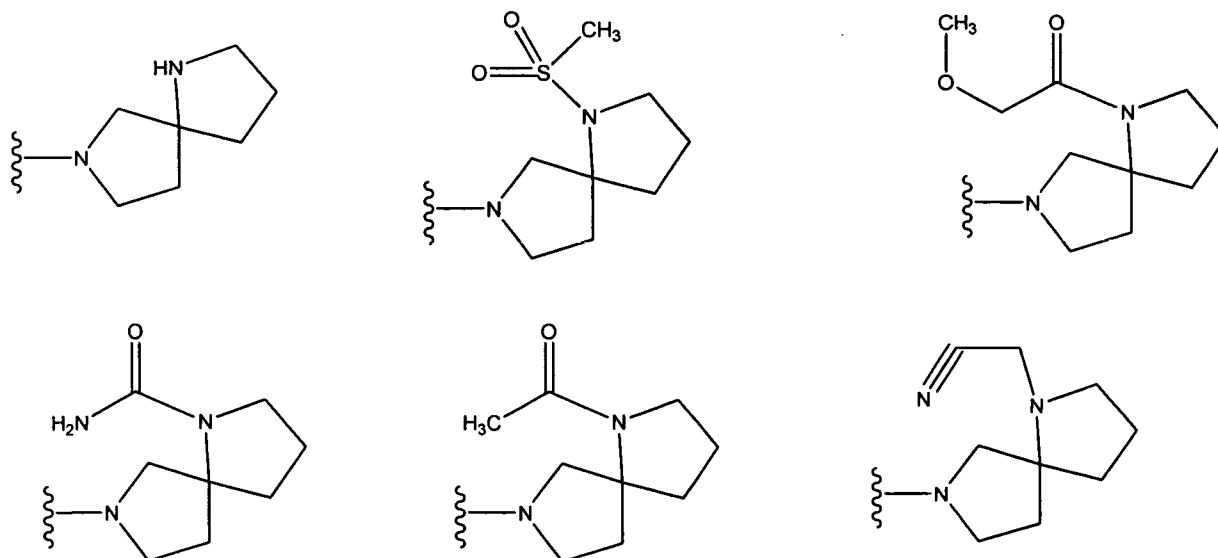
經一至三個選自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 及 $-NHC(O)R^8$ 之基團取代。

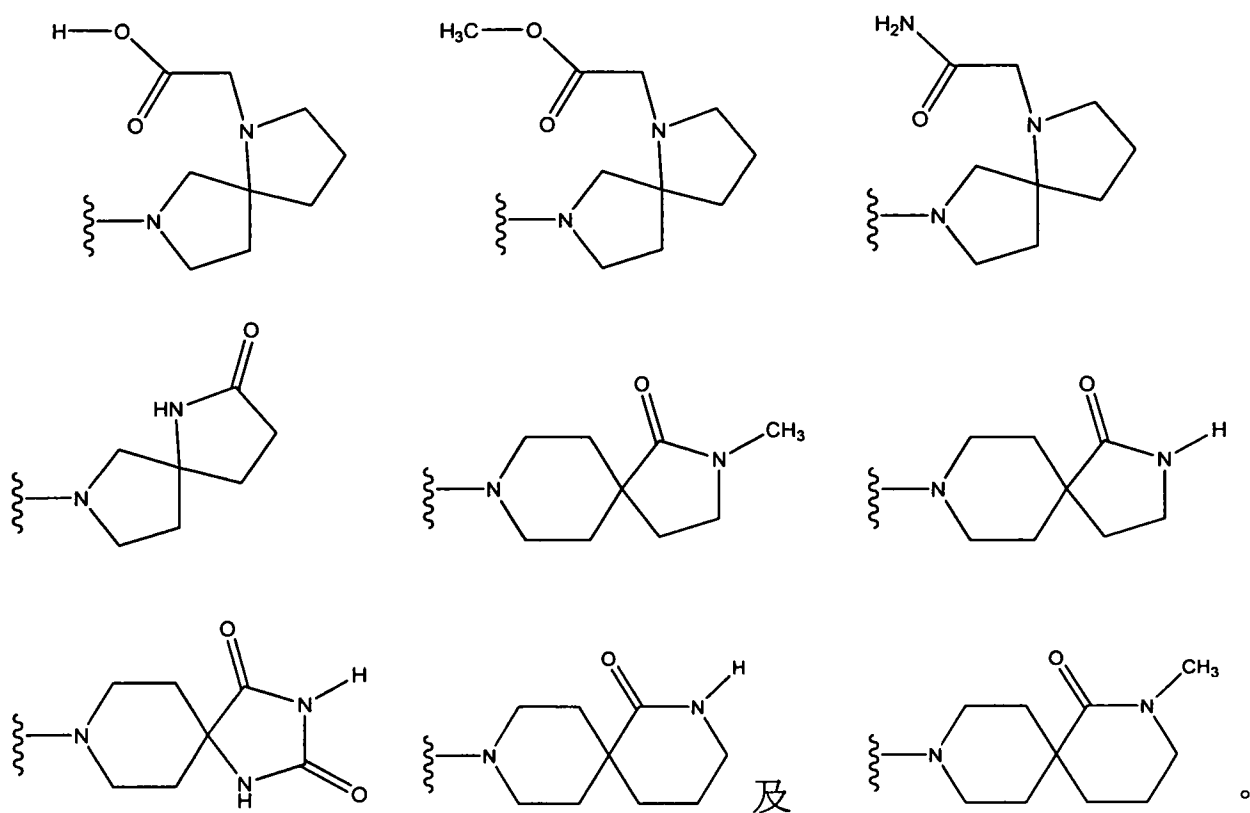
在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第三實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該環B係4員至8員單環基團。

在另一實施例中，本發明係關於如上接實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該4-8員單環基團係選自由以下組成之群：氮雜環丁烷、四氫吡咯、六氫吡啶、六亞甲基亞胺、1,2-二氮雜環丁烷、吡啶、咪啶、六氫吡嗪、六氫二氮呋、異噁啉、噁啉、四氫-2H-1,3-噁嗪、嗎啉及六氫-1,4-氧氮呋；其中該單環可進一步視情況經一至三個選自鹵基、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_1-C_6)$ 烷基之基團取代。

在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第三實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該環B係螺環雜環基團，其中該螺環雜環基團視情況包括芳族環；

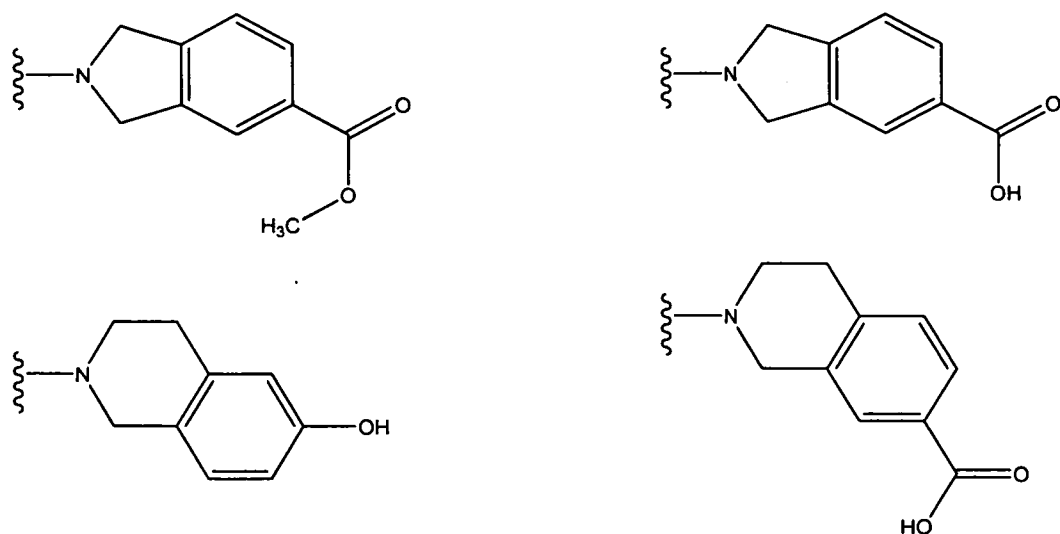
在另一實施例中，本發明係關於如上接實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該螺環雜環基團係選自：

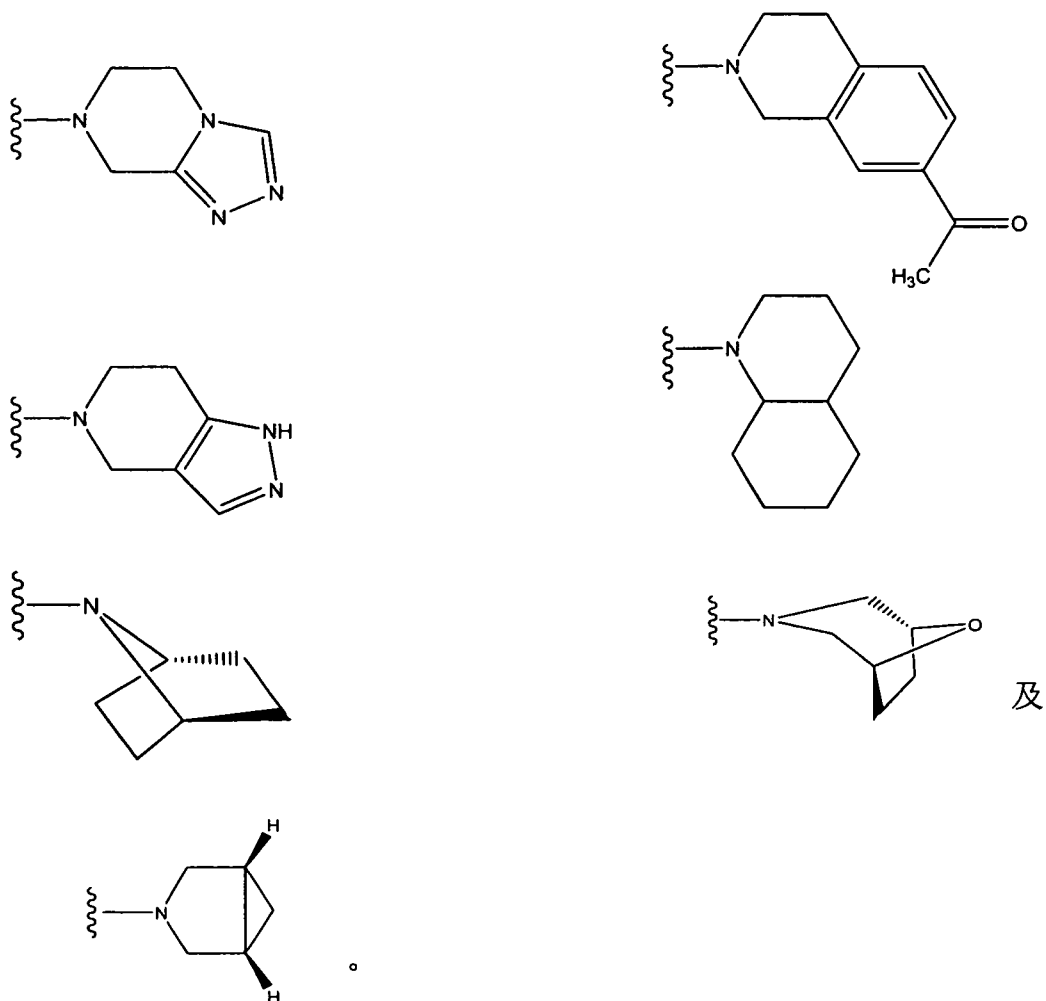




在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第三實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該環B係橋接雙環基團或6員至11員稠合雙環基團，其中該等橋接雙環基團及6員至11員稠合雙環基團中之每一者可視情況包括芳族環；

在另一實施例中，本發明係關於如上接實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該6員至11員稠合雙環基團或橋接雙環基團係選自：





及

在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第三實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L係-CH₂-。

在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第三實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L不存在。

在另一實施例中，本發明係關於如本發明之第三實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該4-8員雜環B係選自氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基及氮雜環庚烷基；其中該等前述氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基及氮雜環庚烷基環中之每一者視情況經一至三個選自鹵基、-OH、(=O)、-C(O)O-H、C(O)O-(C₁-C₆)烷基及-(C₁-C₆)烷基之基團取代；且

其中

L不存在或係選自 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基-之連接體；且其中

R^6 係選自鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)_2R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-NHC(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-NH-S(O)_2-R^7$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(4員至14員)$ 雜環烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(5員至11員)$ 雜芳基；其中該 R^6 基團之該等 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(4員至14員)$ 雜環烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(5員至11員)$ 雜芳基中之每一者可能時視情況經一至三個選自鹵基、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $(=O)$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)O-H$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N((C_1-C_6)烷基)_2$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6)烷基$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(4員至14員)$ 雜環烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(5員至11員)$ 雜芳基之基團取代。

在另一實施例中，本發明係關於如上文最廣泛實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $-L-R^6$ 一起代表 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基，其中該 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基經選自 $-N(H)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(H)C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(4員至14員)$ 雜環烷基之基團取代。

在另一實施例中，本發明係關於如上文最廣泛實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $-L-R^6$ 一起代表 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基，其中該 $-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基經選自 $-NH_2$ 、 $-N(H)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(H)C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(4員至14員)$ 雜環烷基之基團取代。

在另一實施例中，本發明係關於如上文最廣泛實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $-L-R^6$ 一起代表 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基，其中該 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基經選自 $-NH_2$ 、 $-N(H)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(H)C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(4員至14員)$ 雜環烷基之基團取代。

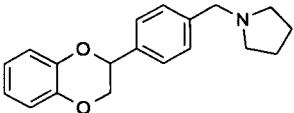
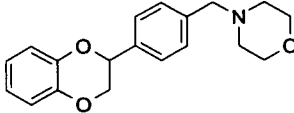
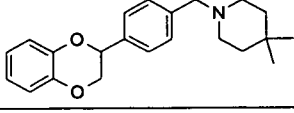
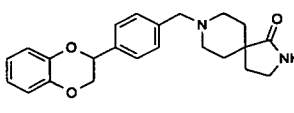
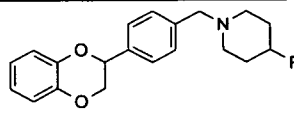
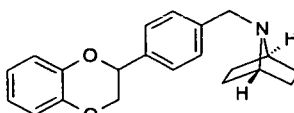
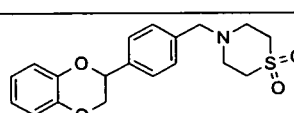
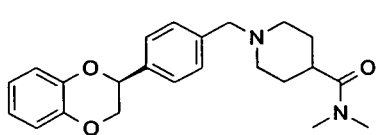
在另一實施例中，本發明係關於如上文任一實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係N。

在另一實施例中，本發明係關於如上文任一實施例(除上接實施例外)中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係CH。

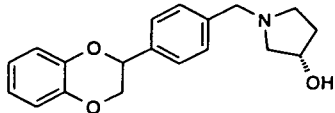
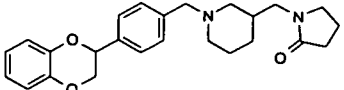
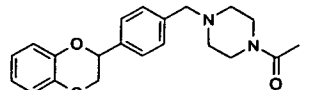
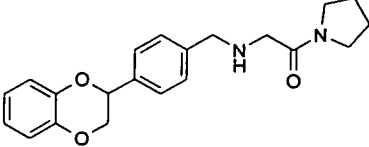
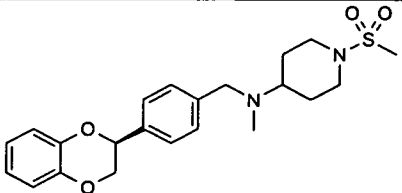
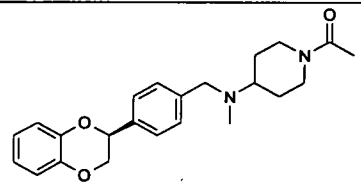
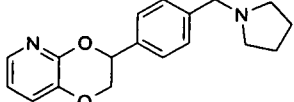
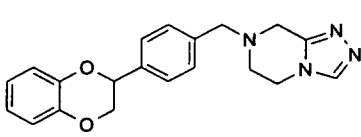
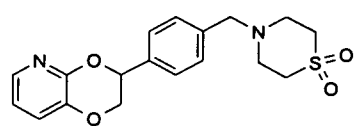
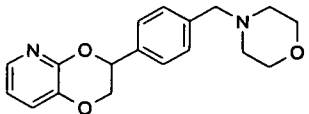
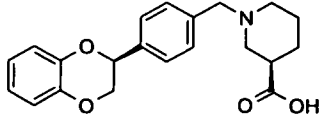
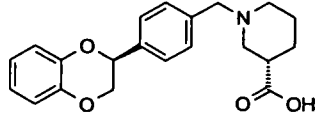
在另一實施例中，本發明係關於如上文任一實施例中所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中n為0。

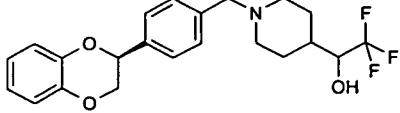
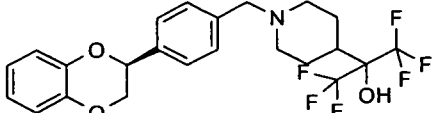
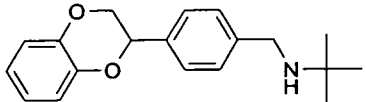
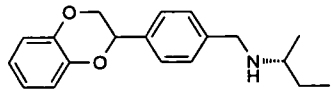
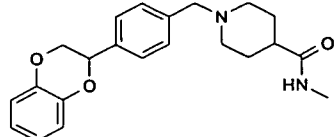
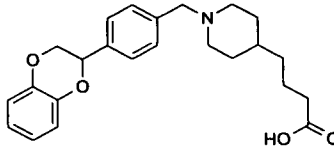
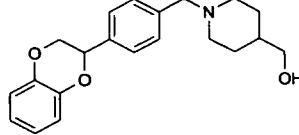
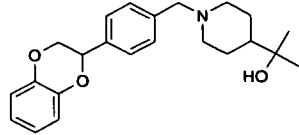
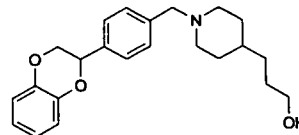
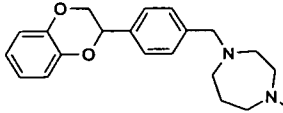
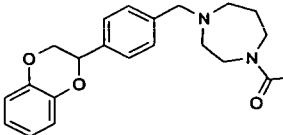
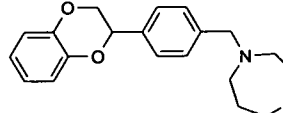
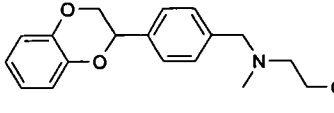
下列化合物係可藉由一般合成反應圖、實例及業內已知方法製得之本發明之代表性化合物。

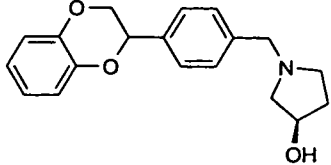
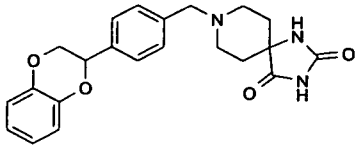
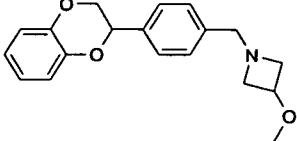
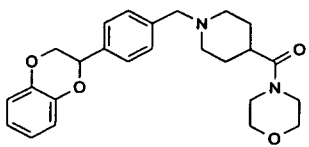
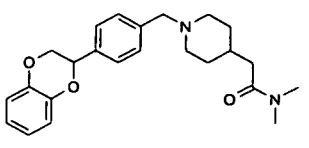
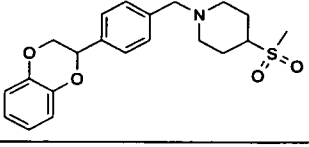
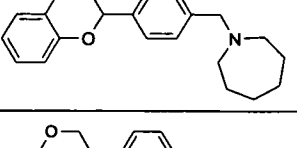
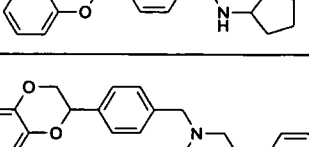
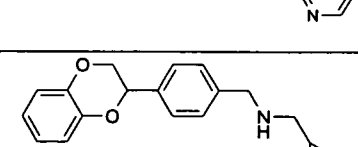
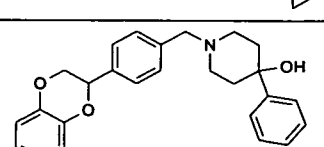
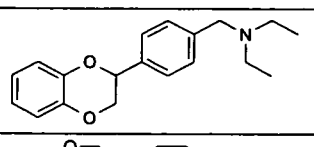
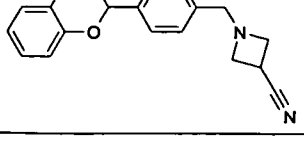
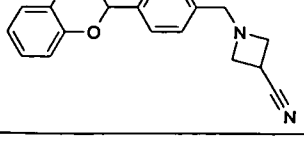
表1.本發明之實例性化合物

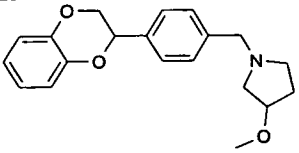
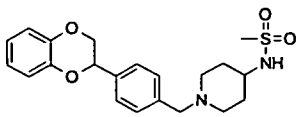
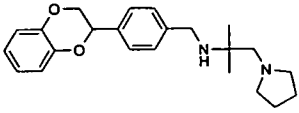
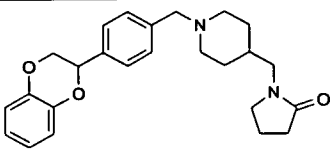
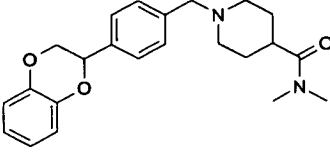
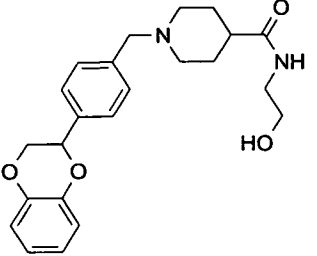
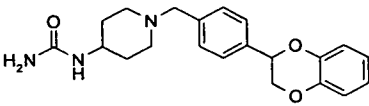
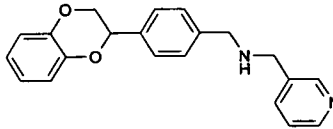
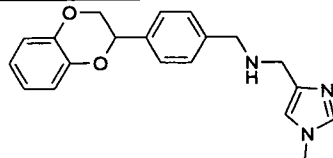
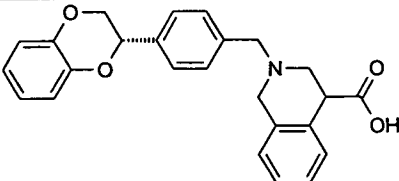
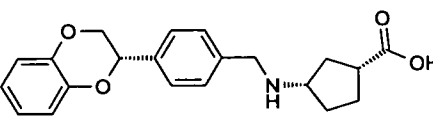
化合物 編號	結構	名稱
1		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]吡咯啉
2		4-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]嗎啉
3		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-4,4-二甲基六氫吡啶
4		8-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮
5		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-4-氟六氫吡啶
6		(1s,4s)-7-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷
7		4-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]硫代嗎啉1,1-二氧化物
8		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N,N-二甲基六氫吡啶-4-甲醯胺

5

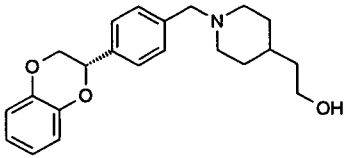
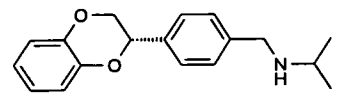
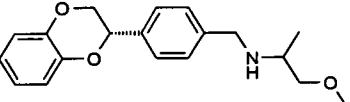
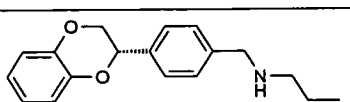
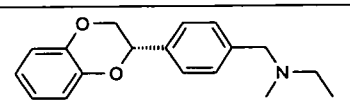
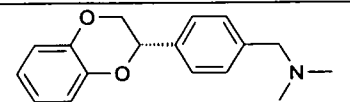
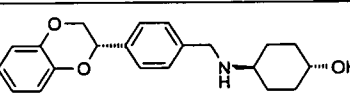
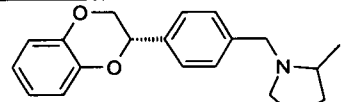
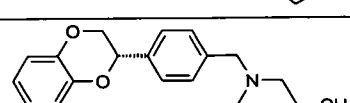
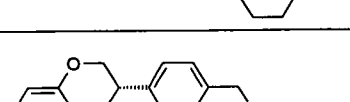
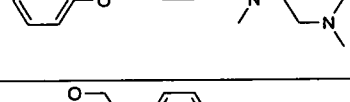
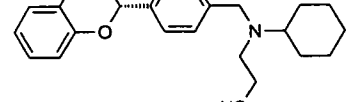
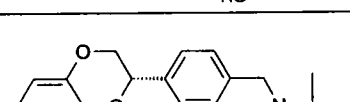
9		(3S)-1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]吡咯啉-3-醇
10		1-({1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-3-基}甲基)吡咯啉-2-酮
11		1-{4-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡嗪-1-基}乙酮
12		2-({4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基}胺基)-1-(吡咯啉-1-基)乙酮
13		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-甲基-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-胺
14		1-{4-[{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}(甲基)胺基]六氫吡啶-1-基}乙酮
15		3-[4-(吡咯啉-1-基甲基)苄基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
16		7-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪
17		3-{4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)甲基]苄基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
18		3-[4-(嗎啉-4-基甲基)苄基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
19		(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-3-甲酸
20		(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-3-甲酸

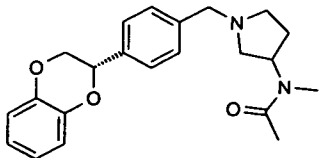
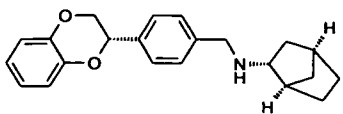
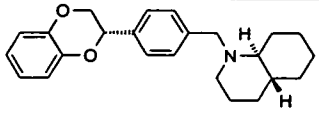
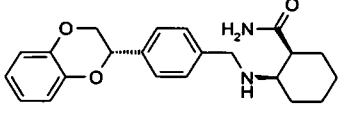
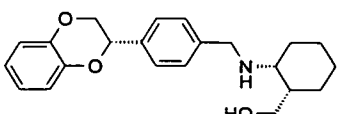
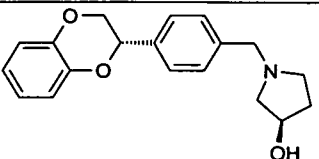
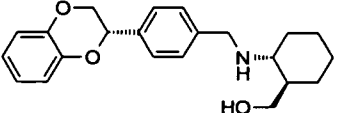
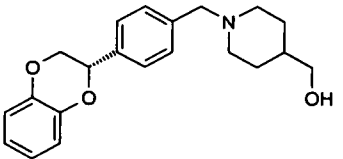
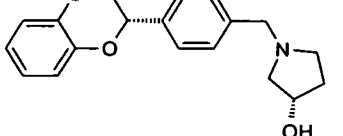
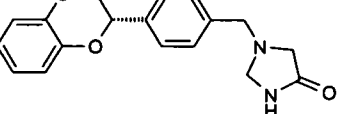
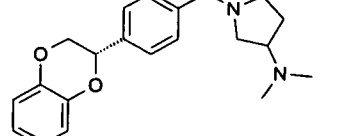
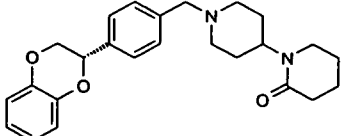
21		1-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙醇
22		2-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇
23		N-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-2-甲基丙烷-2-胺
24		(2R)-N-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]丁烷-2-胺
25		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-N-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺
26		4-{1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-4-基}丁酸
27		{1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-4-基}甲醇
28		2-{1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-4-基}丙烷-2-醇
29		3-{1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-4-基}丙烷-1-醇
30		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷
31		1-{4-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基}乙酮
32		4-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-1,4-氧氮雜環庚烷
33		N-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-2-甲氧基-N-甲基乙胺

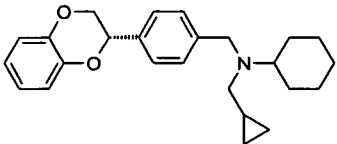
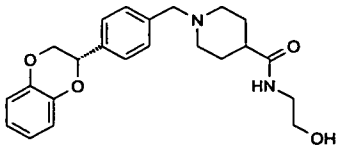
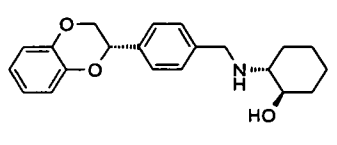
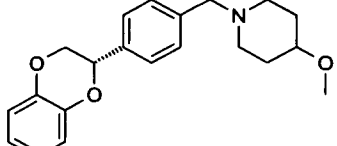
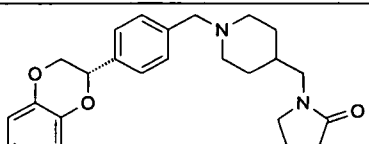
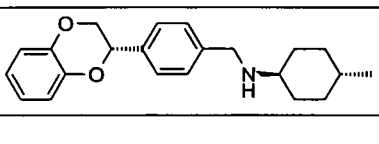
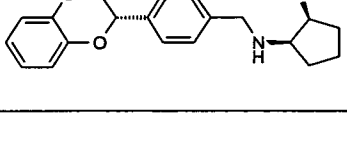
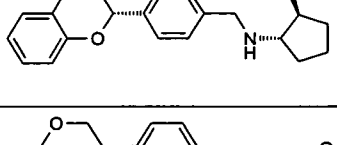
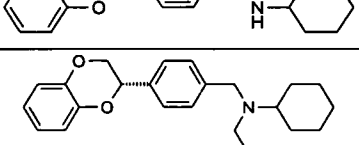
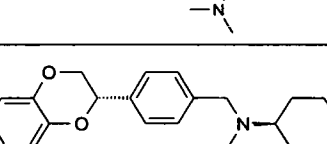
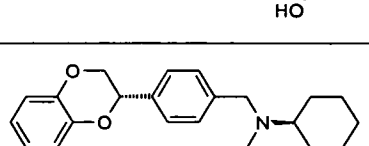
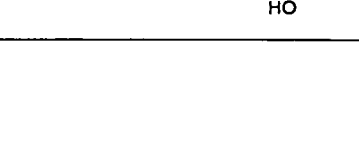
34		(3R)-1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]吡咯啉-3-醇
35		8-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮
36		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-3-甲氧基氮雜環丁烷
37		{1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-4-基}(嗎啉-4-基)甲酮
38		2-{1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-4-基}-N,N-二甲基乙醯胺
39		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-4-(甲基磺醯基)六氫吡啶
40		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]氮雜環庚烷
41		N-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]環戊胺
42		N-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-N-甲基-2-(吡啶-2-基)乙胺
43		1-環丙基-N-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]甲胺
44		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-4-苯基六氫吡啶-4-醇
45		N-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-N-乙基乙胺
46		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]氮雜環丁烷-3-甲腈

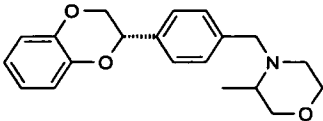
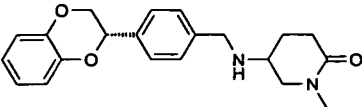
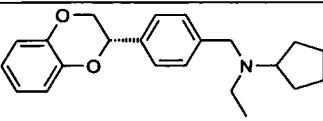
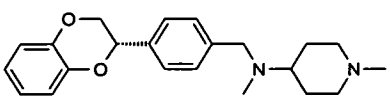
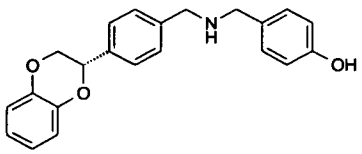
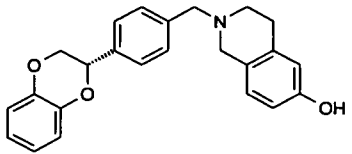
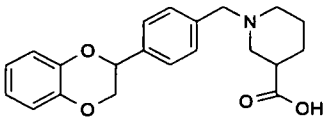
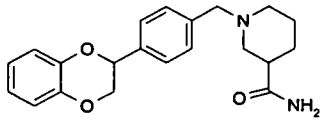
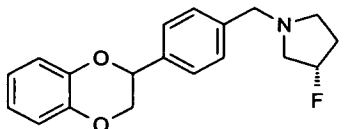
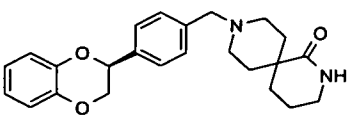
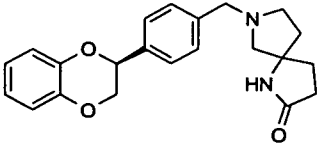
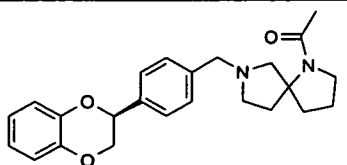
47		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-3-甲氧基吡咯啉
48		N-{1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-4-基}甲磺醯胺
49		N-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-2-甲基-1-(吡咯啉-1-基)丙烷-2-胺
50		1-({1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-4-基}甲基)吡咯啉-2-酮
51		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-N,N-二甲基六氫吡啶-4-甲磺醯胺
52		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-N-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-甲磺醯胺
53		1-({1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-4-基}脲)
54		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-N-(吡啶-3-基甲基)甲胺
55		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]甲胺
56		2-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-甲酸
57		(1R,3S)-3-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環戊烷甲酸

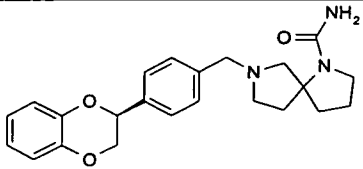
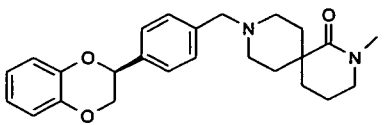
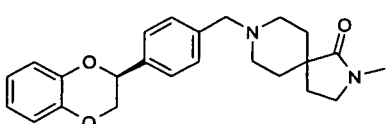
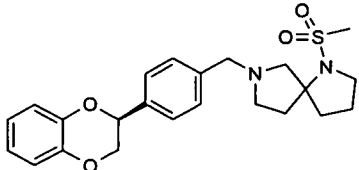
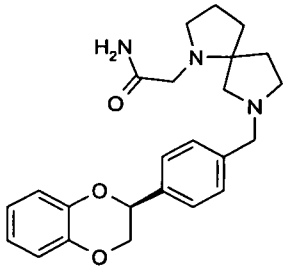
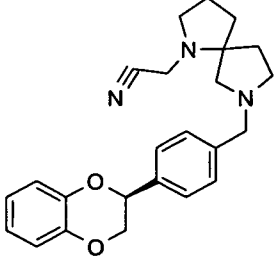
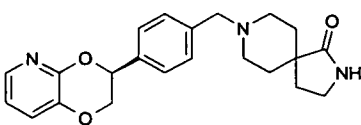
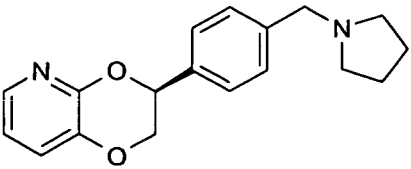
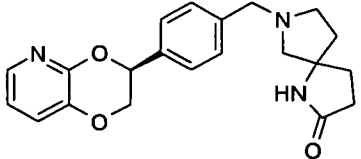
58		3-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)-4,4-二甲基戊酸
59		1-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環戊烷甲酸
60		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-甲基甘胺酸
61		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啉-3-甲酸
62		反式-4-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環己烷甲酸
63		順式-4-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環己烷甲酸
64		1-[(3R)-3-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)吡咯啉-1-基]乙酮
65		1-[(3S)-3-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)吡咯啉-1-基]乙酮
66		反式-4-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環己烷甲醯胺
67		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-甲基環己胺
68		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2-甲基六氫吡啶
69		(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-3-基)甲醇

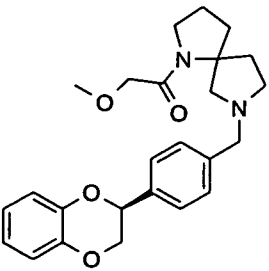
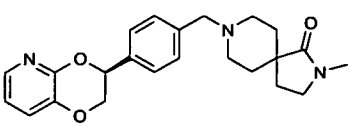
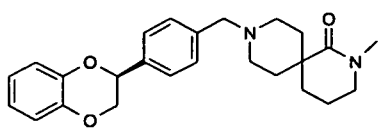
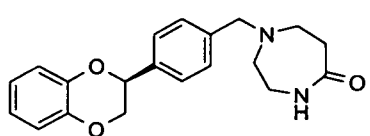
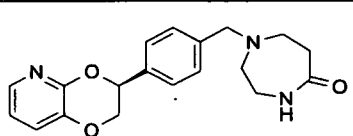
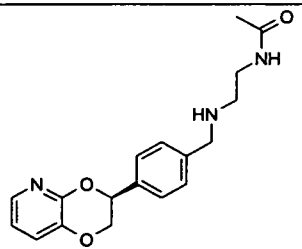
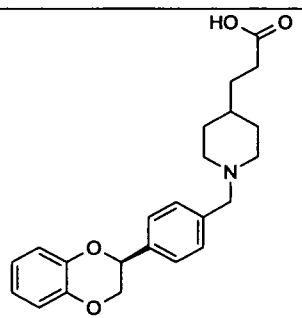
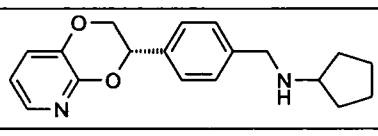
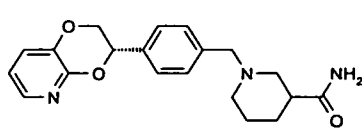
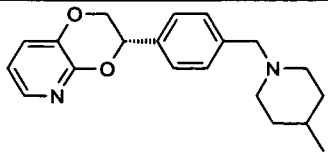
70		2-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)乙醇
71		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}丙烷-2-胺
72		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1-甲氧基丙烷-2-胺
73		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}丙烷-1-胺
74		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-甲基乙胺
75		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N,N-二甲基甲胺
76		反式-4-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環己醇
77		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2-甲基吡咯啶
78		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-3-醇
79		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N,N',N'-三甲基乙烷-1,2-二胺
80		2-(環己基{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)乙醇
81		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N,2-二甲基丙烷-2-胺
82		N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啶-3-基)乙醯胺

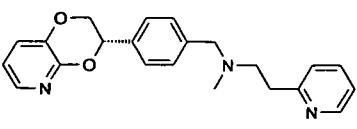
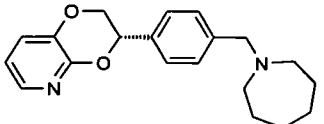
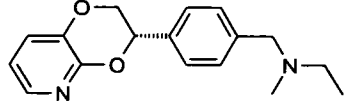
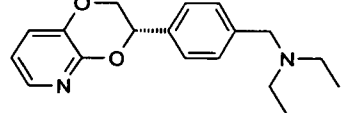
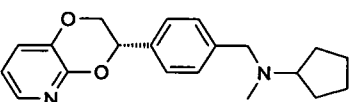
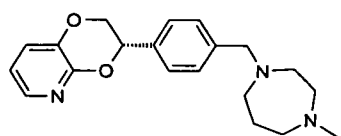
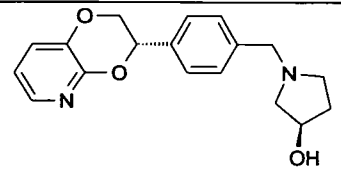
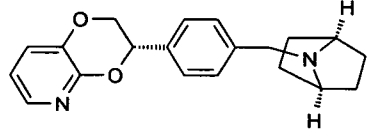
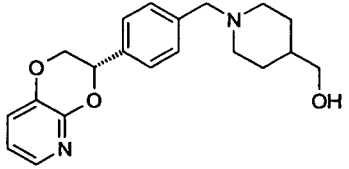
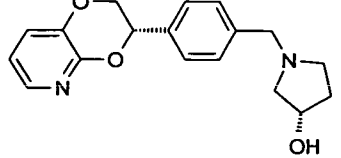
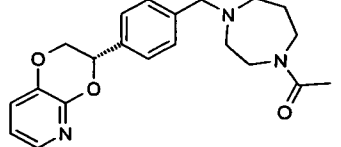
83		N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啉-3-基)-N-甲基乙醯胺
84		(1R,2R,4S)-N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}雙環[2.2.1]庚烷-2-胺
85		(4aR,8aS)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}十氫喹啉
86		(1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環己烷甲醯胺
87		[(1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環己基]甲醇
88		(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啉-3-醇
89		[(1R,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環己基]甲醇
90		(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲醇
91		(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啉-3-醇
92		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}咪唑啉-4-酮
93		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺
94		1'-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,4'-聯六氫吡啶-2-酮

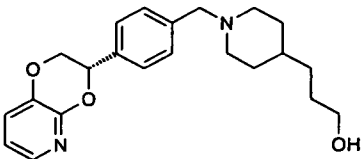
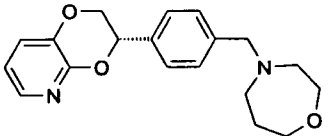
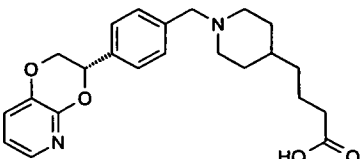
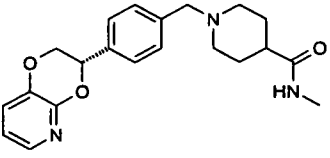
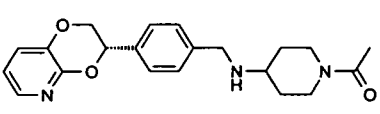
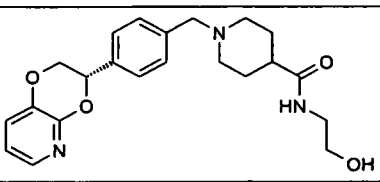
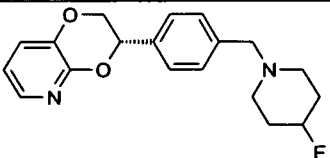
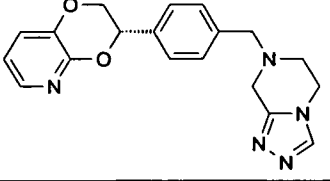
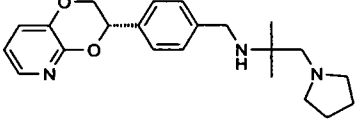
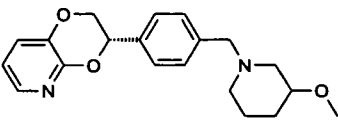
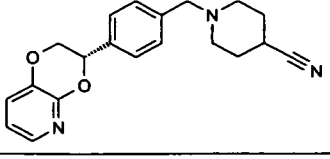
95		N-(環丙基甲基)-N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}環己胺
96		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-甲醯胺
97		(1R,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環己醇
98		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-4-甲氧基六氫吡啶
99		1-[(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲基]吡咯啉-2-酮
100		反式-N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-4-甲基環己胺
101		(1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環戊醇
102		(1S,2S)-2-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環戊醇
103		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}四氫-2H-吡喃-3-胺
104		N-環己基-N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺
105		(1S,2S)-2-[{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}(甲基)胺基]環己醇
106		(1R,2S)-2-[{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}(甲基)胺基]環己醇

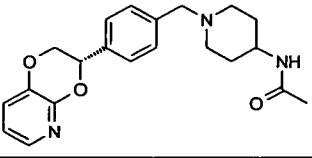
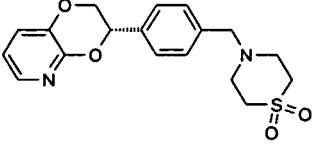
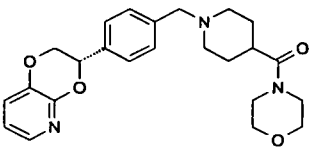
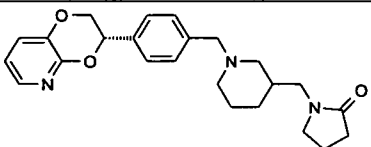
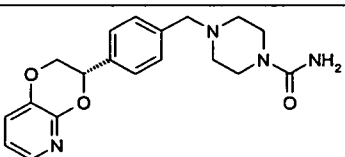
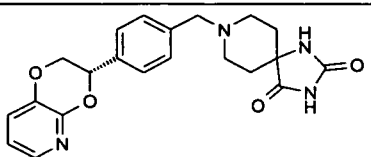
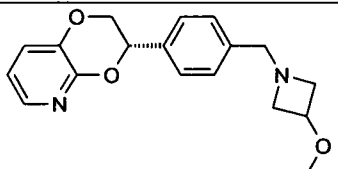
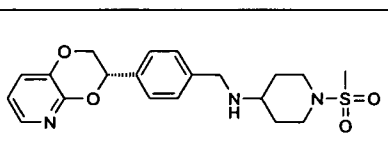
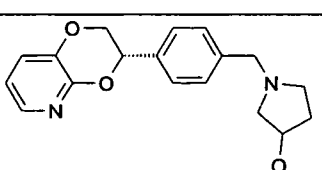
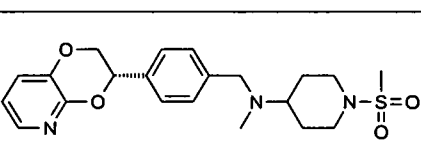
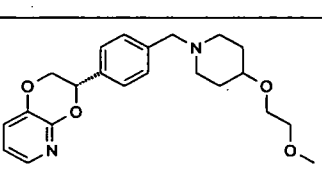
107		4-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-3-甲基嗎啉
108		5-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)-1-甲基六氫吡啶-2-酮
109		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-乙基環戊胺
110		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N,1-二甲基六氫吡啶-4-胺
111		4-[(4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基)胺基]苯酚
112		2-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-醇
113		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-3-甲酸
114		1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]六氫吡啶-3-甲醯胺
115		(3S)-1-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苄基]-3-氟吡咯啉
116		9-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-1-酮
117		7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-酮
118		1-(7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-基)乙酮

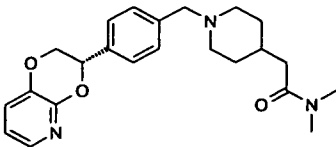
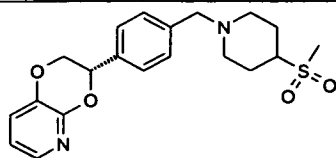
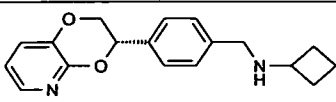
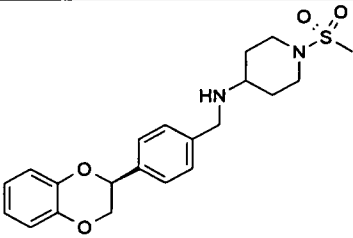
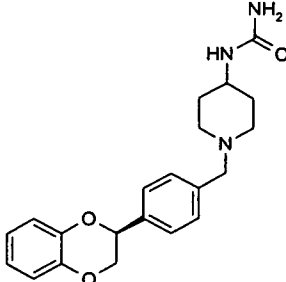
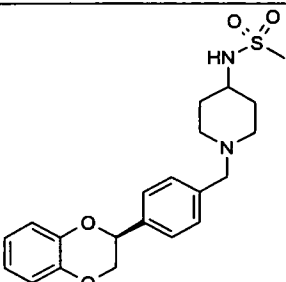
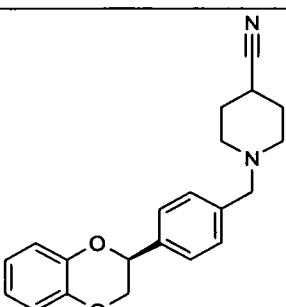
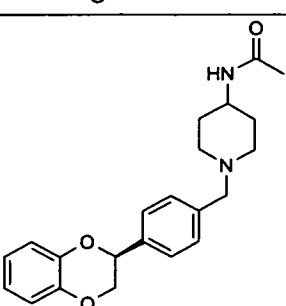
119		7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-1-甲醯胺
120		9-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2-甲基-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-1-酮
121		8-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮
122		7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1-(甲基磺醯基)-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷
123		2-(7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-基)乙醯胺
124		(7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-基)乙腈
125		8-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮
126		(3S)-3-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
127		7-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-酮

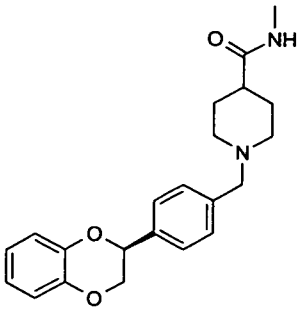
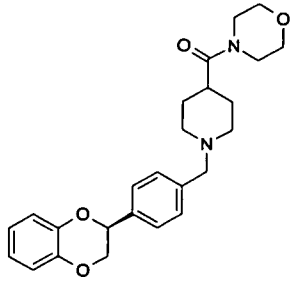
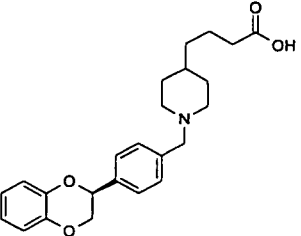
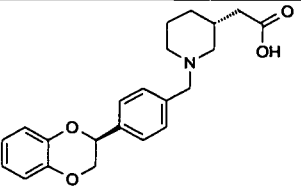
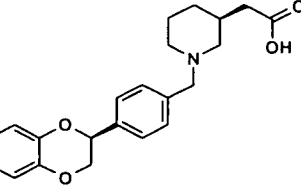
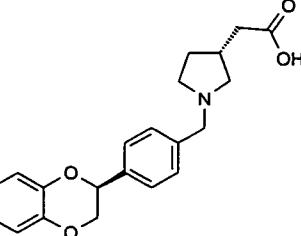
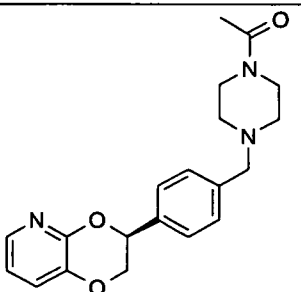
128		1-(7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苜基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-基)-2-甲氧基乙酮
129		8-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苜基}-2-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮
130		9-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苜基]-2-甲基-2,9-二氮雜-螺[5.5]十一烷-1-酮
131		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苜基}-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮
132		1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苜基}-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮
133		N-[2-({4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苜基}胺基)乙基]乙醯胺
134		3-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苜基}六氫吡啶-4-基)丙酸
135		N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苜基}環戊胺
136		1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苜基}六氫吡啶-3-甲醯胺
137		(3S)-3-{4-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苜基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶

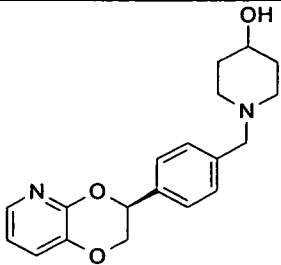
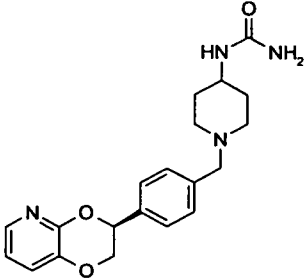
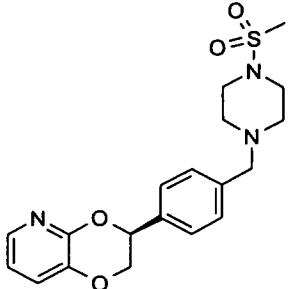
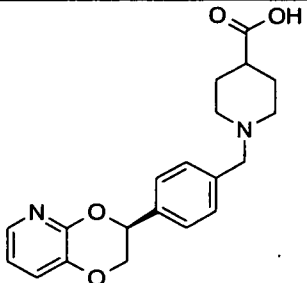
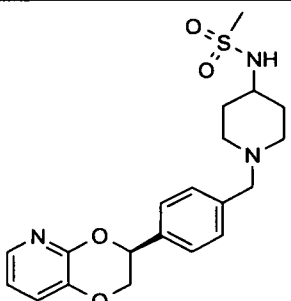
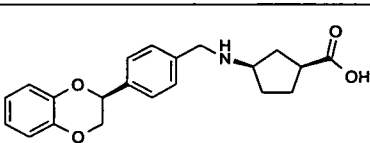
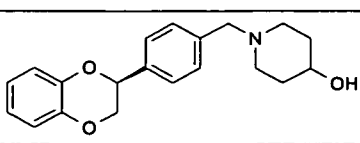
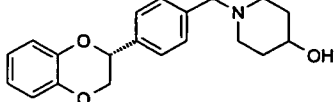
138		N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基-2-(吡啶-2-基)乙胺
139		(3S)-3-[4-氮雜環庚烷-1-基甲基]苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
140		N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基乙胺
141		N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-乙基乙胺
142		N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基環戊胺
143		(3S)-3-{4-[(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
144		(3R)-1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}吡咯啉-3-醇
145		(3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
146		(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲醇
147		(3S)-1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}吡咯啉-3-醇
148		1-(4-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)乙酮

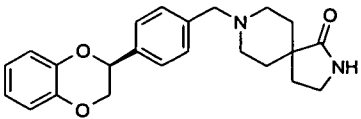
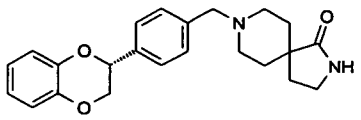
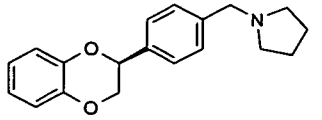
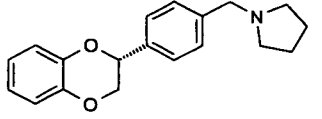
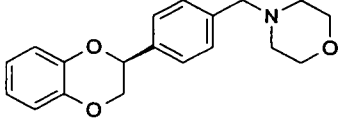
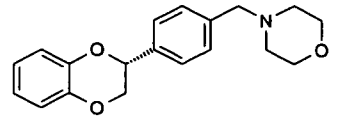
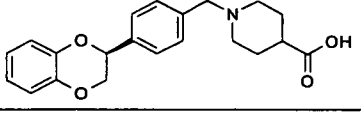
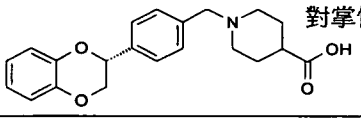
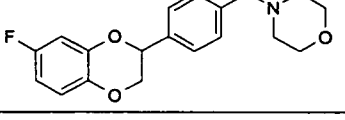
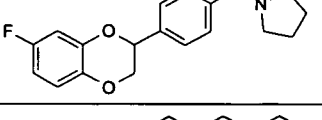
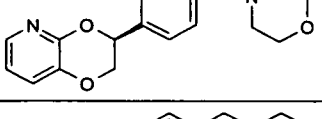
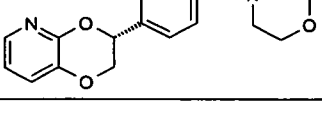
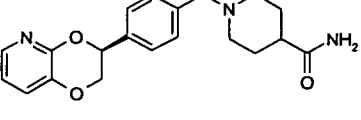
149		3-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)丙烷-1-醇
150		(3S)-3-[4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基甲基)苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
151		4-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)丁酸
152		1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺
153		1-[4-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}胺基)六氫吡啶-1-基]乙酮
154		1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-甲醯胺
155		(3S)-3-{4-[(4-氟六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
156		(3S)-3-[4-(5,6-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基甲基)苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
157		N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-2-甲基-1-(吡咯啶-1-基)丙烷-2-胺
158		(3S)-3-{4-[(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
159		1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-甲腈

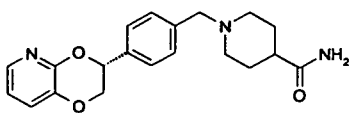
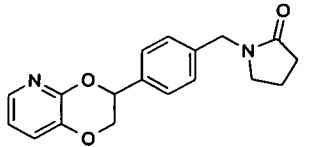
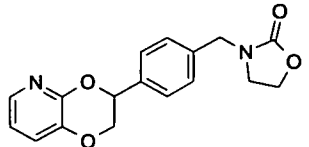
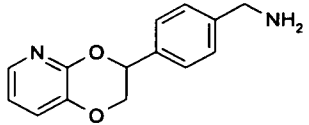
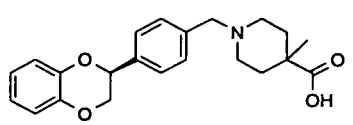
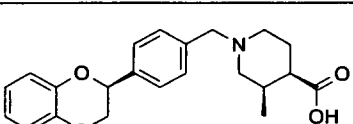
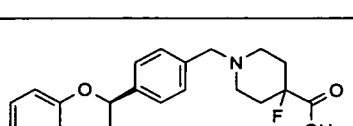
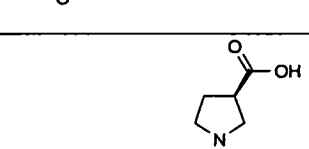
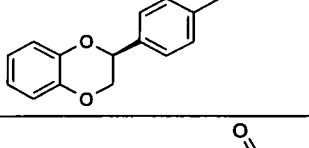
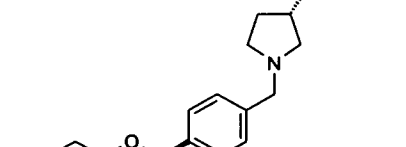
160		N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)乙醯胺
161		(3S)-3-{4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
162		(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)(嗎啉-4-基)甲酮
163		1-[(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-3-基)甲基]吡咯啉-2-酮
164		4-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-1-甲醯胺
165		8-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮
166		(3S)-3-{4-[(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
167		N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-胺
168		(3S)-3-{4-[(3-甲氧基吡咯啉-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
169		N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-胺
170		(3S)-3-(4-{4-(2-甲氧基乙氧基)六氫吡啶-1-基}苄基)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶

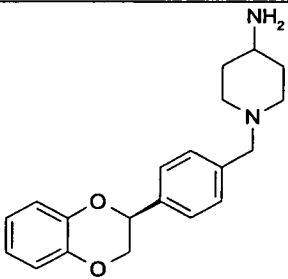
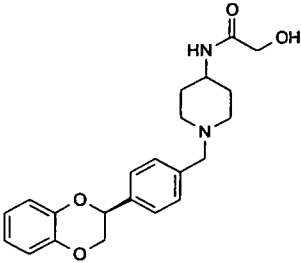
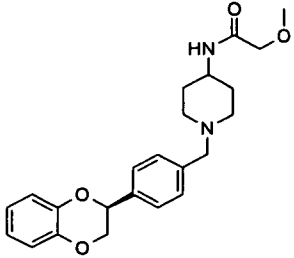
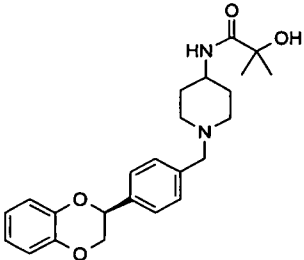
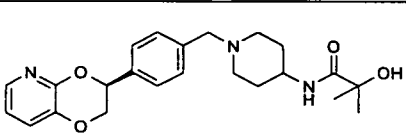
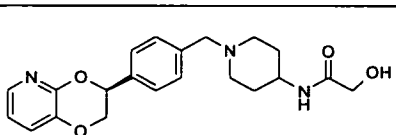
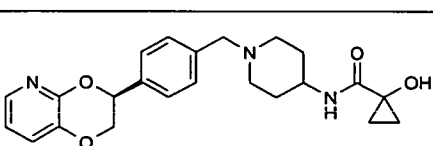
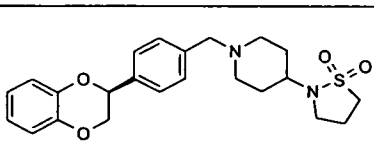
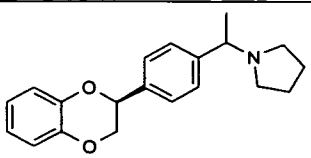
171		2-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙醯胺
172		(3S)-3-(4-{4-(甲基磺醯基)六氫吡啶-1-基]甲基}苯基)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
173		N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}環丁胺
174		N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-胺
175		1-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)脲
176		N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲磺醯胺
177		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-甲腈
178		N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)乙醯胺

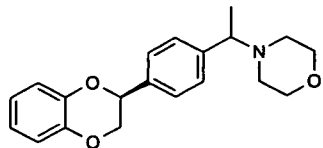
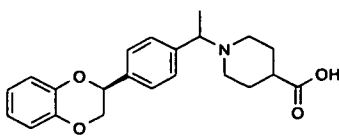
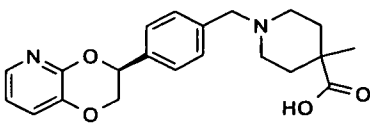
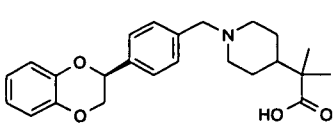
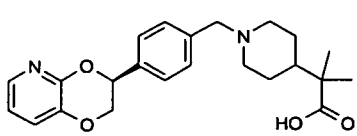
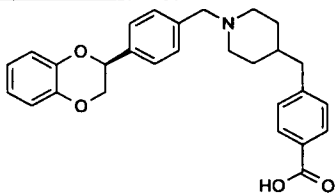
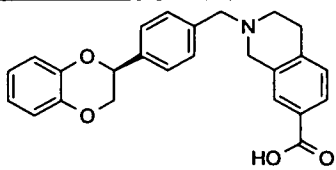
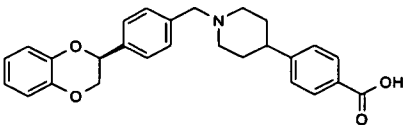
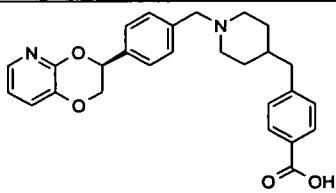
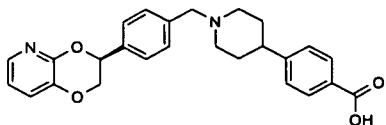
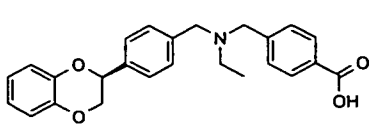
179		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺
180		(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)(嗎啉-4-基)甲酮
181		4-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)丁酸
182		[(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-3-基]乙酸
183		[(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-3-基]乙酸
184		[(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啶-3-基]乙酸
185		1-(4-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-1-基)乙酮

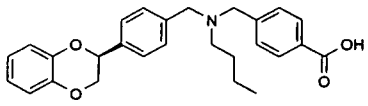
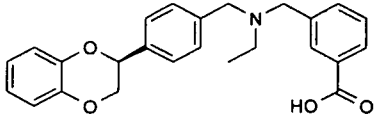
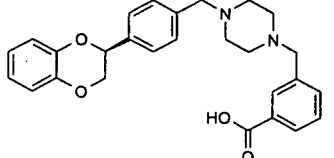
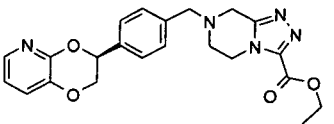
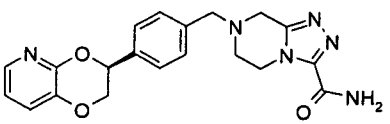
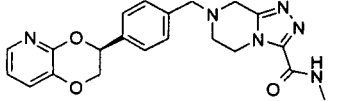
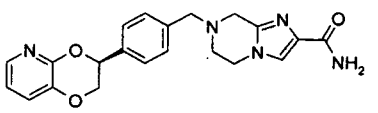
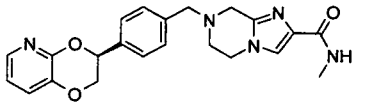
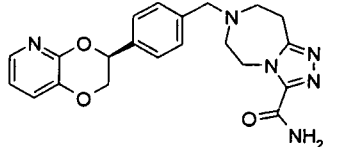
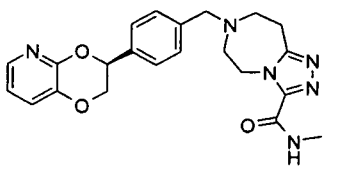
186		1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-醇
187		1-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)脲
188		(3S)-3-(4-{4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基}苄基)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
189		1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-甲酸
190		N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲磺醯胺
191		(1S,3R)-3-({4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)環戊烷甲酸
192		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-醇
193		1-{4-[(2R)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-醇

194		8-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苈基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮
195		8-{4-[(2R)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苈基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮
196		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苈基}吡咯啉
197		1-{4-[(2R)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苈基}吡咯啉
198		4-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苈基}嗎啉
199		4-{4-[(2R)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苈基}嗎啉
200		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苈基}六氫吡啶-4-甲酸
201		1-{4-[(2R)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苈基}六氫吡啶-4-甲酸
202		4-[4-(7-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苈基]嗎啉
203		1-[4-(7-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基)苈基]吡咯啉
204		(3S)-3-[4-(嗎啉-4-基甲基)苈基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
205		(3R)-3-[4-(嗎啉-4-基甲基)苈基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
206		1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苈基}六氫吡啶-4-甲醯胺

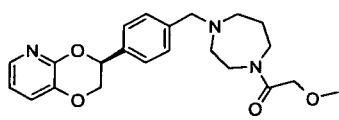
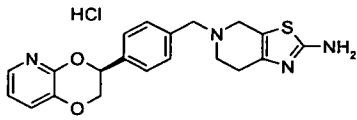
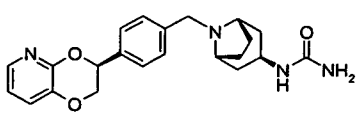
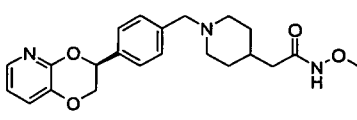
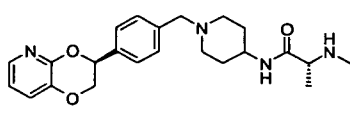
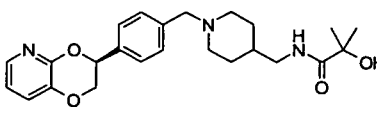
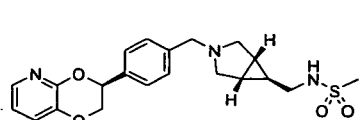
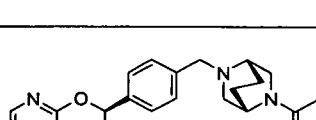
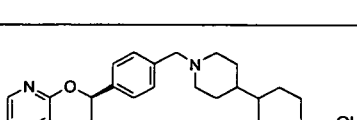
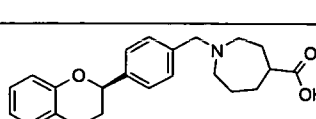
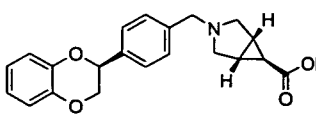
207		1-{4-[(3R)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-甲醯胺
208		1-[4-(2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)苄基]吡咯啉-2-酮
209		3-[4-(2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)苄基]-1,3-噁唑啉-2-酮
210		1-[4-(2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)苄基]甲胺
211		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-4-甲基六氫吡啶-4-甲酸
212		(3R,4R)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-3-甲基六氫吡啶-4-甲酸
213		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-4-氟六氫吡啶-4-甲酸
214		(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啉-3-甲酸
215		(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啉-3-甲酸
216		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-4-(1H-四唑-5-基)六氫吡啶

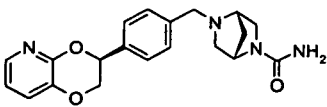
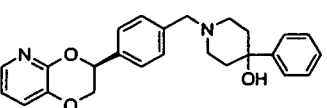
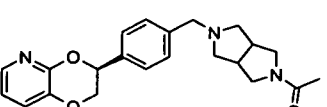
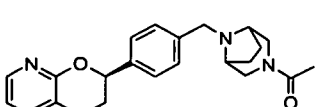
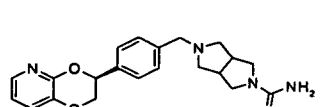
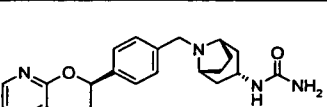
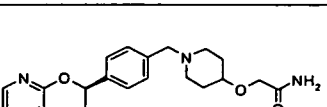
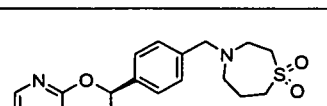
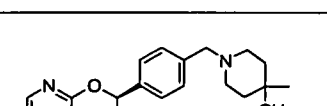
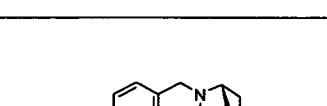
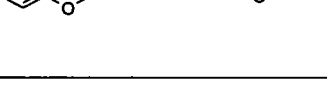
217		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-胺
218		N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-羥基乙醯胺
219		N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-甲氧基乙醯胺
220		N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺
221		N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺
222		N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-羥基乙醯胺
223		N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-1-羥基環丙烷甲醯胺
224		1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-4-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啉-2-基)六氫吡啶
225		1-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}乙基)吡咯啉

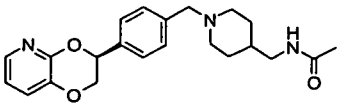
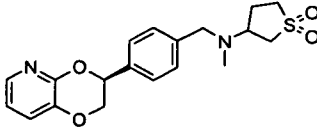
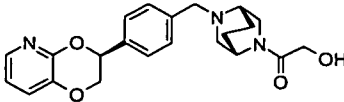
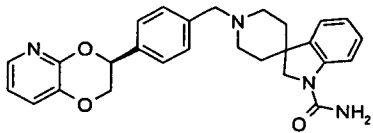
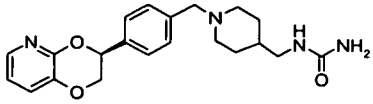
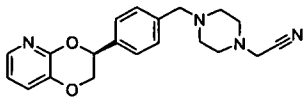
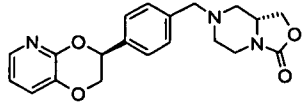
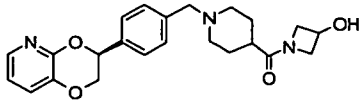
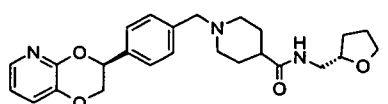
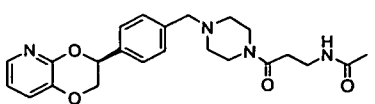
226		4-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}乙基)嗎啉
227		1-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}乙基)六氫吡啶-4-甲酸
228		1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-4-甲基六氫吡啶-4-甲酸
229		2-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-甲基丙酸
230		2-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-甲基丙酸
231		4-[(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲酸
232		2-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸
233		4-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)苯甲酸
234		4-[(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲酸
235		4-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)苯甲酸
236		4-[(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}(乙基)胺基)甲基]苯甲酸

237		4-[(丁基{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}胺基)甲基]苯甲酸
238		3-[[{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}(乙基)胺基]甲基]苯甲酸
239		3-[(4-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡嗪-1-基)甲基]苯甲酸
240		7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯
241		7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲醯胺
242		7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸甲基醯胺
243		7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醯胺
244		7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸甲基醯胺
245		6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲醯胺
246		6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸甲基醯胺

247		[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-丙基)-醯胺
248		[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺
249		7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈
250		N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基}-乙醯胺
251		[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺
252		N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲氧基-乙醯胺
253		1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-2-羥基-乙酮
254		4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環丁烷-3-基}-苯甲酸
255		1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺
256		1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-甲磺醯基-乙酮

257		1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基}-2-甲氧基-乙酮
258		5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺
259		{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲
260		2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-N-甲氧基-乙醯胺
261		(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基胺基-丙醯胺
262		N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-2-羥基-2-甲基-丙醯胺
263		N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基甲基}-甲磺醯胺
264		1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基]-乙酮
265		4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-環己烷甲酸
266		1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環庚烷-4-甲酸
267		[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸

268		(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺
269		1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-醇
270		1-{5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-乙酮
271		1-{8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙酮
272		5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲醯胺
273		{(外)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲
274		2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基氧基}-乙醯胺
275		(S)-3-{4-(1,1-二側氧基-1λ6-[1,4]硫氮雜環庚烷-4-基甲基)-苯基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
276		1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-醇
277		1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-羥基-乙酮
278		N-{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙醯胺

279		N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-乙醯胺
280		[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-(1,1-二側氧基-四氫-1λ-6-噻吩-3-基)-甲基-胺
281		1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-2-羥基-乙酮
282		{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-螺[3H-吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1(2H)-脲
283		{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-脲
284		{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-乙腈
285		(R)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮
286		{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)-甲酮
287		1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺
288		N-[3-[4-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]六氫吡嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]乙醯胺

289		N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基]甲基]-4-六氫吡啶基]-2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙醯胺
290		N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基]甲基]-4-六氫吡啶基]四氫吡喃-4-甲醯胺
291		3-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-[1,3]噁嗪烷-2-酮
292		1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-乙酮
293		(S)-3-{4-[4-(吡啶-3-基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苄基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
294		1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苄基-六氫吡啶-4-甲酸
295		(S)-3-[4-(1-側氧基-1λ4-硫代嗎啉-4-基甲基)-苄基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶
296		(S)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮

在一實施例中，本發明係關於表1中所繪示化合物240-296中之任一者及其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

4-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)丁酸；

4-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)苯甲酸；

(3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲磺醯胺；

(3S)-3-[4-氮雜環庚烷-1-基甲基]苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2-甲基六氫吡啶；

7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-1-甲磺醯胺；

7-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-酮；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-甲酸；

(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)(嗎啉-4-基)甲酮；

8-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；

(3S)-3-{4-[(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啶-3-基)-N-甲基乙磺醯胺；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-4-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)六氫吡啶；

(3R)-1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}吡咯啶-3-醇；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-羥基乙醯胺；

4-[(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲酸；

(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)(嗎啉-4-基)甲酮；

(3S)-3-[4-(嗎啉-4-基甲基)苄基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

8-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-甲腈；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺；

8-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-1-羥基環丙烷甲醯胺；

N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-乙基環戊胺；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基環戊胺；

1-[(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-3-基)甲基]吡咯啉-2-酮；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2-甲基吡咯啉；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-2-甲基-1-(吡咯啉-1-基)丙烷-2-胺；

N-環己基-N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)乙醯胺；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基-2-(吡啶-2-基)乙胺；

(3S)-3-[4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-3-甲醯胺；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-甲醯胺；

N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啉-3-基)乙醯胺；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-甲醯胺；

(3S)-3-[4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基甲基)苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-甲醯胺；

4-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)苯甲酸；

1-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)脲；

7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-酮；

8-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-2-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-醇；

N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲磺醯胺；

3-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)丙烷-1-醇；

(3S)-3-{4-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苄基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-乙基乙胺；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-胺；

(3S)-3-{4-[(4-氟六氫吡啶-1-基)甲基]苄基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

1-(4-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)乙酮；

[(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-3-基]乙酸；

(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲醇；

4-[(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲酸；

(3S)-3-{4-[(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

(3S)-3-{4-[(3-甲氧基吡咯啶-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；及

N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N,2-二甲基丙烷-2-胺；或

前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

(3S)-3-[4-(氮雜環庚烷-1-基甲基)苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基環戊胺；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲磺醯胺；

(3S)-3-{4-[(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

(3S)-3-{4-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)乙醯胺；

(3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基甲基]苯基}-2,3-二氫

[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

(3S)-3-[4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-乙基乙胺；

N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啉-3-基)-N-甲基乙醯胺；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-2-甲基-1-(吡咯啉-1-基)丙烷-2-胺；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-醇；

8-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮；

(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)(嗎啉-4-基)甲酮；

N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}吡咯啉-3-基)乙醯胺；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺；

7-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-酮；

(3S)-3-[4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基甲基)苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

3-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)丙烷-1-醇；

8-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-

2-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮；

(3S)-3-{4-[(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基]苄基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

4-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)苯甲酸；

(3R)-1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}吡咯啶-3-醇；

1-(4-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)乙酮；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-甲腈；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-3-甲醯胺；

(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲醇；

8-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-1-羥基環丙烷甲醯胺；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-甲醯胺；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-胺；

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}s

六氫吡啶-4-甲醯胺；

4-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)苯甲酸；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2-甲基吡咯啉；

1-[(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-3-基)甲基]吡咯啉-2-酮；

7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-酮；

1-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)脲；

N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-乙基環戊胺；

N-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-甲基-2-(吡啶-2-基)乙胺；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2-甲基六氫吡啶；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-甲酸；

4-[(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲酸；

(3S)-3-[4-(嗎啉-4-基甲基)苯基]-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

(3S)-3-{4-[(4-氟六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡

啖-4-基)(嗎啉-4-基)甲酮；

8-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-酮；

N-(1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-羥基乙醯胺；

4-[(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲酸；

N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)甲磺醯胺；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺；

4-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)丁酸；

7-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-1,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-1-甲醯胺；

N-環己基-N-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺；

[(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-3-基]乙酸；

1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}-4-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啉-2-基)六氫吡啶；及

1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}-N-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-甲醯胺；或

前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

4-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}
六氫吡嗪-1-甲醯胺；

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-
5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲醯胺；

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-
5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸甲基醯胺；

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-
5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醯胺；

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-
5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸甲基醯胺；

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-
5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲醯胺；

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-
5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸甲基醯胺；

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-
3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-丙基)-醯胺；

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-
3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-
醯胺；

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-
5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈；

N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡
啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基}-乙醯胺；

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-
3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)]-醯
胺；

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲氧基-乙醯胺；

1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-2-羥基-乙酮；

4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環丁烷-3-基}-苯甲酸；

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-甲磺醯基-乙酮；

1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基}-2-甲氧基-乙酮；

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺；

{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲；

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-N-甲氧基-乙醯胺；

(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基胺基-丙醯胺；

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-2-羥基-2-甲基-丙醯胺；

N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基甲基}-甲磺醯胺；

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-乙酮；

S

4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-環己烷甲酸；

1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環庚烷-4-甲酸；

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸；

(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺；

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-醇；

1-{5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-乙酮；

1-{8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙酮；

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲醯胺；

{(外)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲；

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基氧基}-乙醯胺；

(S)-3-[4-(1,1-二側氧基-1 λ 6-[1,4]硫氮雜環庚烷-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-醇；

1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基]-2-羥基-乙酮；

N-{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙醯胺；

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-乙醯胺；

[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-(1,1-二側氧基-四氫-1λ-6-噻吩-3-基)-甲基-胺；

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-2-羥基-乙酮；

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并-[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-螺-[3H-吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1(2H)-脲；

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-脲；

{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-乙腈；

(R)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮；

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)-甲酮；

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺；

N-[3-[4-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]六氫吡嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]乙醯胺；

N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙醯胺；

N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]四氫吡喃-4-甲醯胺；

3-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-[1,3]噁嗪烷-2-酮；

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-乙酮；

(S)-3-{4-[4-(吡啶-3-基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苄基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苄基-六氫吡啶-4-甲酸；

(S)-3-[4-(1-側氧基-1λ4-硫代嗎啉-4-基甲基)-苄基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶；及

(S)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮；

或前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

3-[(4-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡嗪-1-基)甲基]苯甲酸，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸甲基醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-

5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸甲基醯胺，

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲醯胺，

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸甲基醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-丙基)-醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈，

N-[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基]-乙醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)]-醯胺，

N-[1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基]-2-甲氧基-乙醯胺，

1-[4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基]-2-羥基-乙酮，

4-[1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環丁烷-3-基]-苯甲酸，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺，

1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-6-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基]-2-羥基-乙酮，

基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-甲磺醯基-乙酮，

1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基}-2-甲氧基-乙酮，

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺，

{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲，

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-N-甲氧基-乙醯胺，

(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基胺基-丙醯胺，

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-2-羥基-2-甲基-丙醯胺，

N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基甲基}-甲磺醯胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-乙酮，

4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-環己烷甲酸，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環庚烷-4-甲酸，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸，

(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-

4-苯基-六氫吡啶-4-醇，

1-{5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-乙酮，

1-{8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙酮，

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲醯胺，

{(外)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲，

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基氧基}-乙醯胺，

(S)-3-[4-(1,1-二側氧基-1λ6-[1,4]硫氮雜環庚烷-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-醇，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-羥基-乙酮，

N-{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙醯胺，

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-乙醯胺，

[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-(1,1-二側氧基-四氫-1λ-6-噻吩-3-基)-甲基-胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-2-羥基-乙酮，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并-[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]

基]-螺-[3H-吡啶-3,4'-六氫吡啶]-1(2H)-脲，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-脲，

{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-乙腈，

(R)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡啶-3-酮，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)-甲酮，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺，

N-[3-[4-[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]六氫吡啶-1-基]-3-側氧基-丙基]乙醯胺，

N-[1-[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙醯胺，

N-[1-[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]四氫吡喃-4-甲醯胺，

3-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-[1,3]噁嗪烷-2-酮，

1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基]-乙酮，

(S)-3-{4-[4-(吡啶-3-基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-甲酸，

(S)-3-[4-(1-側氧基-1λ4-硫代嗎啉-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]

二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，及

(S)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮，

或前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

3-[(4-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡嗪-1-基)甲基]苯甲酸，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸甲基醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸甲基醯胺，

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸醯胺，

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸甲基醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-丙基)-醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-

醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲脞，

N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基}-乙醯胺，及

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)]-醯胺，

或前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲氧基-乙醯胺，

1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-2-羥基-乙酮，

4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環丁烷-3-基}-苯甲酸，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-甲磺醯基-乙酮，

1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基}-2-甲氧基-乙酮，

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺，

{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-

苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲，

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-N-甲氧基-乙醯胺，

(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基胺基-丙醯胺，

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-2-羥基-2-甲基-丙醯胺，

N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基甲基}-甲磺醯胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-乙酮，

4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-環己烷甲酸，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環庚烷-4-甲酸，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸，

(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-醇，

1-{5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-乙酮，

1-{8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙酮，

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-s

六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲醯胺，

{(外)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲，及

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基氧基}-乙醯胺，

或前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

(S)-3-[4-(1,1-二側氧基-1λ6-[1,4]硫氮雜環庚烷-4-基甲基)-苄基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-醇，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-羥基-乙酮，

N-{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙醯胺，

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-乙醯胺，

[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-(1,1-二側氧基-四氫-1λ-6-噻吩-3-基)-甲基-胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-2-羥基-乙酮，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并-[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-螺-[3H-吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1(2H)-脲，及

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-脲，

{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-乙腈，

(R)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)-甲酮，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺，

N-[3-[4-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]六氫吡嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]乙醯胺，

N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙醯胺，

N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]四氫吡喃-4-甲醯胺，

3-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-[1,3]噁嗪烷-2-酮，

1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基]-乙酮，

(S)-3-{4-[4-(吡啶-3-基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-甲酸，

(S)-3-[4-(1-側氧基-1λ4-硫代嗎啉-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，及

(S)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮，

S

或前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包括一或多種如上文任一實施例中所定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

在另一實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包括一或多種如上文任一實施例中所定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之載劑或賦形劑及至少一種其他藥理學活性物質。

除非另有所述，否則本文用於本說明書中之所有術語應理解為業內已知之其常用含義。其他更具體定義如下：

術語「(C₁-C₆)烷基」係指具有1至6個碳原子之具支鏈及無支鏈烷基。-(C₁-C₆)烷基之實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊烷、異戊基、新戊基、正己烷、異己烷(例如，2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,3-二甲基丁基及2,2-二甲基丁基)。應理解，(C₁-C₆)烷基之任一化學上可行之碳原子皆可為至另一基團或部分之附接點。

術語「(C₁-C₆)伸烷基」係指用作2個部分或基團之間之橋接基團之具支鏈及無支鏈烷基。適宜(C₁-C₆)伸烷基與彼等在上文針對「(C₁-C₆)烷基」所闡述者相同。應理解，(C₁-C₆)伸烷基之任一化學上可行之碳原子皆可為至基團或部分之附接點，由此產生橋接基團。

術語「(C₃-C₆)環烷基」係指非芳族3員至6員單環碳環基團。「(C₃-C₆)環烷基」之實例包含環丙基、環丁基、環己基、環戊基及環己基。

如本文中所使用，術語「(C₆-C₁₀)芳基」係指含有6至10個碳之環之芳族烴環且包含單環及雙環(其中至少一個環係芳族環)。C₆₋₁₀芳基之非限制性實例包含苯基、二氫茚基、茚基、苯并環丁烷基、二氫萘基、四氫萘基、萘基、苯并環庚烷基及苯并環庚烯基。

如本文中所使用，術語「4員至14員雜環烷基」包含具有6至14個環原子之穩定非芳族稠合雙環、橋接雙環及螺環雜環烷基及具有4至8個環原子之穩定非芳族單環雜環烷基。4員至14員雜環烷基環原子係由碳原子及一或多個、較佳地一至四個選自氮、氧及硫之雜原子組成。雜環烷基可為飽和或部分不飽和基團。非芳族4-8員單環雜環烷基之非限制性實例包含四氫呋喃基、氮雜環丁基、吡咯啉基、吡喃基、四氫吡喃基、二噁烷基、硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-1λ⁶-硫代嗎啉基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基及氮呋基。非芳族6員至14員稠合雙環雜環烷基之非限制性實例包含八氫吡啶基、八氫苯并呋喃基及八氫苯并噻吩基。非芳族6員至14員橋接雙環雜環烷基之非限制性實例包含2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基及3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基。非芳族螺環雜環烷基之非限制性實例包含7-氮雜-螺[3,3]庚烷基、7-螺[3,4]辛烷基及7-氮雜-螺[3,4]辛烷基。

如本文中所使用，該等橋接雙環雜環烷基中之一些可含有對稱元素(例如對稱平面)。儘管該等雜環烷基含有不對稱中心或碳，但熟習此項技術者認識到，該等化合物係非對掌性或「內消旋(meso)」。因此，在某些橋接雙環雜環烷基中，利用術語「內(endo)」及「外(exo)」闡述非對掌性環位置上之取代基相對於橋部分之定向。根據一實例，[(內)-N-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)]-乙醯胺中之術語「內」表示乙醯胺取代基與含有伸乙基之橋位於同一側之組態(參見中間體T)。此外，術語「外」闡述該取代基與含有伸乙基之橋位於相對側之異構體。

如本文中所使用，術語「5員至11員雜芳基」包含芳族5員至6員單環雜芳基及芳族7員至11員雜芳基雙環(其中至少一個環係芳族環)，其中雜芳基環含有1-4個雜原子，例如N、O及S。5員至6員單環雜芳基環之非限制性實例包含呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑

基、吡喃基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、四唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基及嘌呤基。7員至11員雜芳基雙環之非限制性實例包含苯并咪唑基、1,3-二氫苯并咪唑-2-酮、喹啉基、二氫-2H-喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基及咪唑并[4,5-b]吡啶基。

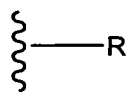
應理解，在雜環烷基或雜芳基含有S環原子時，該S環原子可以其二價、四價或六價形式(亦即-S-、-S(O)-或-S(O)₂-)存在於環中。

除非另外指定，否則各芳基或雜芳基包含其部分或完全氫化衍生物。舉例而言，喹啉基可包含十氫喹啉基及四氫喹啉基，萘基可包含其氫化衍生物，例如四氫萘基。本文所闡述芳基及雜芳基化合物之其他部分或完全氫化衍生物對熟習此項技術者而言應顯而易見。

本文所用之術語「雜原子」應理解為意指除碳外之原子，例如O、N及S。

術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

符號



意指基團R至某一部分之附接點。

在所有烷基或碳鏈中，一或多個碳原子可視情況經雜原子：O、S或N代替。應理解，若N未經取代則其為NH，亦應理解，在具支鏈或無支鏈之碳鏈中雜原子可代替末端碳原子或內部碳原子。如上文所述，此等基團可經諸如側氧基等基團取代以產生諸如但不限於：烷氧基羰基、醯基、醯胺基及硫代基等定義。

在本申請案中所揭示之所有化合物中，在命名與結構衝突之情

形下，應理解，化合物係由結構來定義。

本發明亦係關於醫藥製劑，其含有作為活性物質且視情況與習用賦形劑及/或載劑組合之一或多種本發明化合物或其醫藥上可接受之衍生物。

本發明化合物亦包含其同位素標記之形式。然而，除活性劑之一或多個原子由原子量或質量數不同於自然界中通常所發現之該原子之原子量或質量數之一或多個原子代替外，本發明組合之同位素標記形式之活性劑與該活性劑相同。容易購得且根據公認程序可納入本發明組合之活性劑中之同位素的實例包含氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別係 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。本發明組合之活性劑、其前藥或任一者之含有一或多種上文所提及同位素及/或其他原子之其他同位素之醫藥上可接受之鹽皆屬於本發明範圍內。

本發明包含含有一或多個不對稱碳原子之任一上述化合物之用途，該等化合物可以外消旋物及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異構體之形式存在。異構體應定義為對映異構體及非對映異構體。該等化合物之所有該等異構體形式皆明確納入本發明中。各立體異構碳皆可呈R或S組態或組態組合。

本發明之一些化合物可以一種以上互變異構體形式存在。本發明包含使用所有該等互變異構體之方法。

如彼等熟習此項技術者所瞭解，本發明化合物僅為彼等涵蓋「化學上穩定」者。舉例而言，具有「懸垂化合價」或「碳負離子」之化合物並非本文所揭示之本發明方法所涵蓋之化合物。

本發明包含式(I)化合物之醫藥上可接受之衍生物。「醫藥上可接受之衍生物」係指任一醫藥上可接受之鹽或酯或在投與患者後能夠(直接或間接)提供可用於本發明之化合物之任何其他化合物或其藥理

學活性代謝產物或藥理學活性殘餘物。藥理學活性代謝產物應理解為意指能夠以酶方式或化學方式代謝之任一本發明化合物。此包含(例如)本發明化合物之羥基化或氧化衍生物。

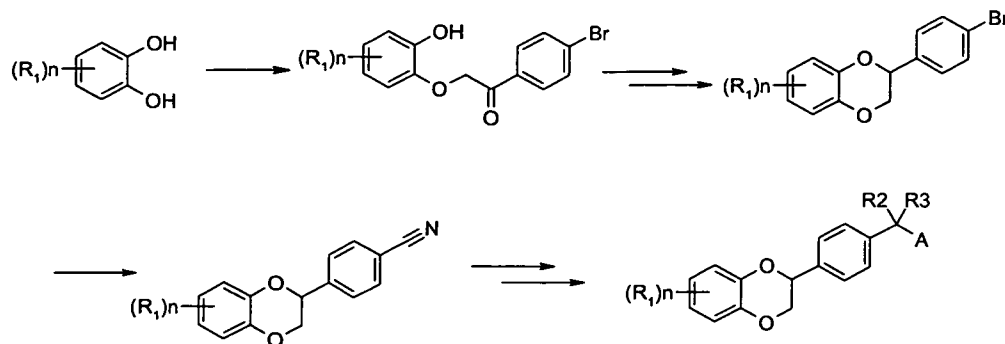
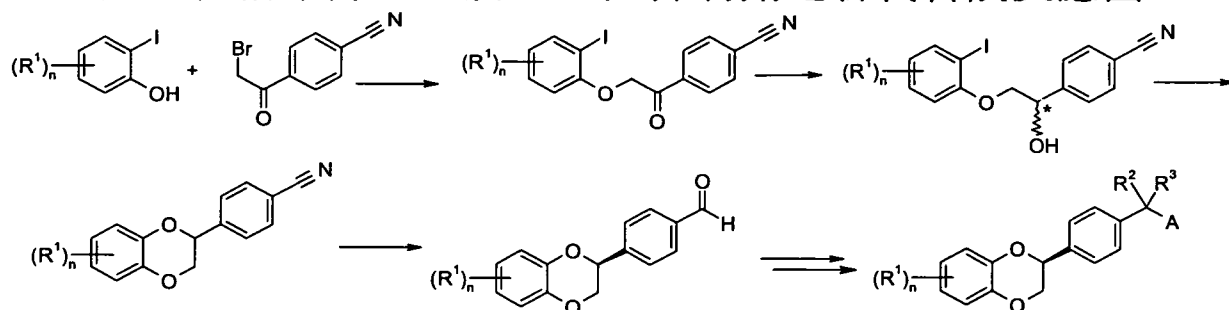
醫藥上可接受之鹽包含彼等衍生自醫藥上可接受之無機酸及有機酸及鹼者。適宜酸之實例包含鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、琥珀酸、甲苯對硫酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-硫酸及苯磺酸。其他酸(例如草酸)儘管自身並非醫藥上可接受，但在獲得化合物及其醫藥上可接受之酸加成鹽中可用於製備可用作中間體之鹽。衍生自適當鹼之鹽包含鹼金屬(例如鈉)鹽、鹼土金屬(例如鎂)鹽、銨鹽及N-(C₁-C₄烷基)₄⁺鹽。

此外，本發明化合物之前藥之應用亦在本發明範圍內。前藥包含彼等在簡單化學轉化後經修飾可生成本發明化合物之化合物。簡單化學轉化包含水解、氧化及還原。具體而言，在將前藥投與患者時，前藥可轉化成上文所揭示之化合物，由此賦予期望藥理學效應。

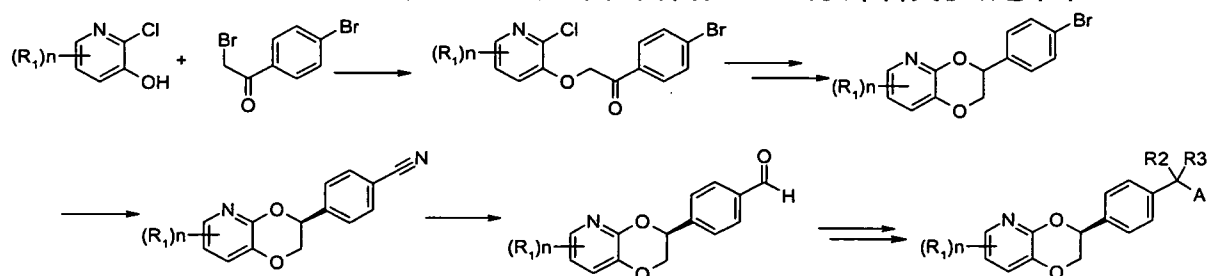
一般合成方法

可藉由一般方法、下文所呈現之實例及彼等熟習此項技術者已知且報導於化學文獻中之方法來製備本發明化合物。在下文反應圖中之每一者中，除非另有所述，否則基團R¹至R³及A係如上文針對式(I)化合物所定義。最佳反應條件及反應時間可端視所用特定反應物而有所變化。除非另外指定，否則溶劑、溫度、壓力及其他反應條件可由熟習此項技術者容易地選擇。具體程序提供於合成實例部分中。

下文之反應圖1及2繪示用於製備式(I)化合物(其中X係CH，「苯并二噁烷LTA₄H抑制劑」)之一般合成程序。

反應圖1：用於製備苯并二噁烷LTA₄H抑制劑之一般合成反應圖反應圖2：用於製備苯并二噁烷LTA₄H抑制劑之替代合成反應圖

下文之反應圖3繪示用於製備式(I)化合物(其中X係N，「8-氮雜苯并二噁烷LTA₄H抑制劑」)之一般合成程序。

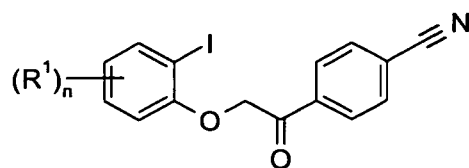
反應圖3：8-氮雜苯并二噁烷LTA₄H抑制劑之一般合成反應圖

反應圖1-3中所繪示之基團R¹、R²、R³及A係如上文所定義，且使用星號「*」指定之碳原子可為(R)或(S)立體異構體或(R)及(S)立體異構體之混合物。

在一實施例中，本發明係關於製備如上文反應圖1、2或3中所繪示之式(I)化合物之方法。

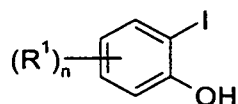
本發明亦係關於製備可用於製備式(I)化合物之中間體之方法。

在一實施例中，本發明係關於製備式(INT-1)化合物之方法：

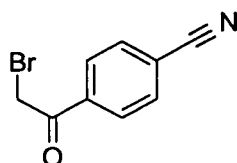


(INT-1)

該方法包括使下式之化合物：

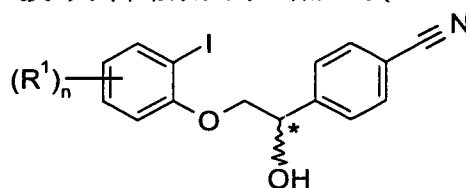


與下式之化合物進行反應：



以提供式(INT-1)化合物，其中R¹及n係如上文針對式(I)化合物所定義。

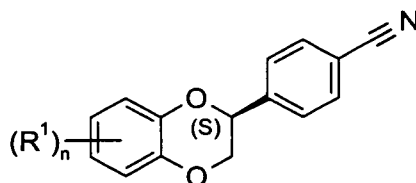
在另一實施例中，本發明係關於製備式(INT-2)化合物之方法：



INT-2

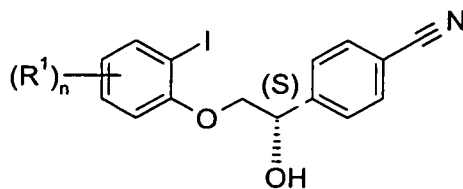
該方法包括還原式INT-1化合物之羰基以提供式INT-2化合物，其中R¹及n係如上文針對式(I)化合物所定義；且使用星號「*」指定之碳原子可為(R)或(S)立體異構體或(R)及(S)立體異構體之混合物。

在另一實施例中，本發明係關於製備式(INT-3)化合物之方法：



INT-3

該方法包括在對掌性過渡金屬觸媒及甲酸存在下還原式INT-1化合物之羰基以提供式INT-4化合物，



INT-4

且使式INT-4化合物在過渡金屬鹽及1,10-菲咯啉存在下進行反應以提供式INT-3化合物。

反應圖1-3中所使用之起始材料及試劑係市面有售，或可藉由熟習此項技術者使用化學文獻及下文合成實例部分中所闡述之方法自市售起始材料來製備。

下文實例係說明性實例，且如熟習此項技術者所瞭解，可根據需要在無需過多實驗時修改用於個別化合物之特定試劑或條件。

合成實例

一般方法：除非另有所述，否則所有反應皆係在室溫(約25℃)、惰性氣氛(例如氬、N₂)及無水條件下運行。藉由下列方法中之至少一者來表徵所有化合物：¹H NMR、HPLC、HPLC-MS及熔點。

通常，藉由薄層層析(TLC)或HPLC-MS監測反應進程。使用下列方法中之至少一者純化中間體及產物：

矽膠上之急驟層析，

重結晶，

對掌性HPLC，其使用20 × 500 mm Chiralpak AD-H管柱或20 × 500 mm Chiralpak OD-H管柱，且使用異丙醇存於庚烷中之具有0.1% 二乙胺(DEA)之等梯度混合物在7.5 mL/min下洗脫，

20 × 250 mm Chiralcel OD-H管柱，且使用異丙醇存於庚烷中之等梯度混合物在7.5 mL/min下洗脫，

超臨界流體(SCF)對掌性HPLC，其使用3.0 × 25.0 cm RegisPack管柱，使用MeOH、異丙胺(IPA)及超臨界二氧化碳之等梯度混合物在

125巴、80 mL/min下洗脫，及/或

反相HPLC，其使用利用MeCN+0.1% TFA /H₂O+0.1% TFA或MeCN+0.1%甲酸/H₂O+0.1%甲酸之梯度洗脫之C18半製備型管柱。

所報告MS數據係所觀察之[M+H]⁺。對於含溴化合物而言，報告一種或兩種溴同位素(亦即⁷⁹Br及⁸¹Br)之[M+H]⁺。

用於表徵及分離本發明化合物之LC/MS方法闡述於下文之表2a、2b及2c中。

表2a.LC/MS方法及滯留時間(RT)

LC/MS 方法	時間 (min)	流動相		流速 (mL/min)	管柱
		H ₂ O (0.1%FA)	CH ₃ CN (0.1%FA)		
1	0	95	5	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 um 4.6×30 mm柱
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	95	5	2.5	
	2.3	95	5	2.5	
2	0	70	30	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 um 4.6×30 mm柱
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	70	30	2.5	
	2.3	70	30	2.5	
3	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 um 4.6×30 mm柱
	1.7	50	50	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	5	95	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
4	0	95	5	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB- C8 5 um 4.6×150 mm
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	95	5	1.5	
	10	95	5	1.5	

5	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 um 4.6×30 mm柱
	1.6	80	20	2.5	
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	99	1	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
6	0	99	1	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 um 4.6×150 mm管柱
	2	80	20	1.5	
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	99	1	1.5	
	10	99	1	1.5	
7	0	88	12	1.5	Agilent SB-C18 1.8 um 3×50 mm管柱
	0.25	70	30	1.5	
	0.3	60	40	1.5	
	1.19	5	95	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
8	0	60	40	1.5	Agilent Eclipse C8 1.8 um 3×50 mm管柱
	1.19	15	85	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
9	0	95	5	1.5	Agilent SB-AQ 1.8 um 3×50 mm管柱
	0.25	50	50	1.5	
	0.3	70	30	1.5	
	1.3	10	90	1.5	
	1.7	0	100	1.5	
10	0	95	5	1.5	Agilent SB-C18 1.8 um 3×50 mm管柱
	3.8	10	90	1.5	
	4.5	0	100	1.5	

表2b.LC/MS方法及滯留時間(RT)

LC/MS 方法	時間 (min)	流動相		流速 (mL/min)	管柱
		95% H ₂ O 2+ 5% CH ₃ CN (0.05%甲酸)	CH ₃ CN (0.05% 甲酸)		
11	0	90	10	0.8	BEH 2.1×50 mm C18 , 1.7 um顆粒 直徑
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	
12	0	90	10	0.8	BEH 2.1×50 mm C18 , 1.7 um顆粒 直徑
	1.19	0	100	0.8	
	1.7	0	100	0.8	
13	0	95	5	0.6	Waters HSS T3 2.1×100 mm 18 um 管柱
	4.45	0	100	0.6	
	5	0	100	0.6	
14	0	100	0	0.6	Waters HSS T3 2.1×100 mm 18 um 管柱
	1	100	0	0.6	
	4.45	0	100	0.6	
	5	0	100		
15	0	90	10	0.6	BEH 2.1×50 mm C18 , 1.7 um顆粒 直徑
	4.45	0	100	0.6	
	4.58	0	100	0.6	

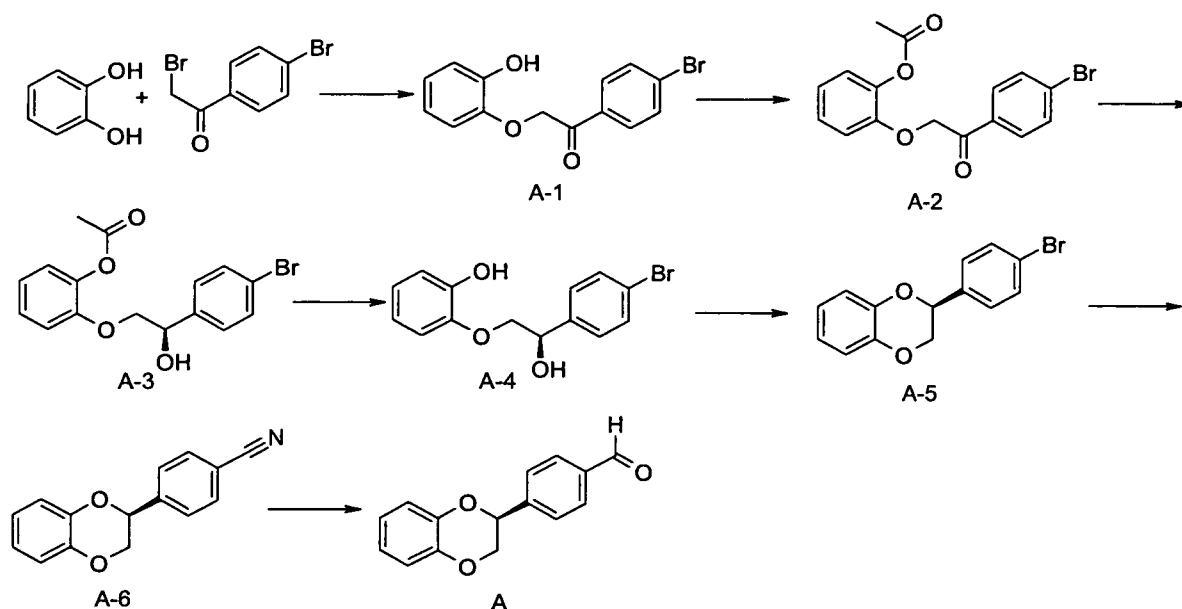
表2c.LC/MS方法及滯留時間(RT)

LC/MS 方法	時間 (min)	流動相		流速 (mL/min)	管柱
		H ₂ O (0.1%FA)	CH ₃ CN (0.1%FA)		
16	0	90	10	0.5	Thermo Scientific Aquasil C18 2.1×50 mm 5 um 35°C
	0.5	90	10	0.5	
	1.5	1	99	0.5	
	2.5	1	99	0.5	
	3.3	90	10	0.5	
	4.0	90	10	0.5	

中間體之合成

根據如下文所展示之方法1或方法2來製備(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苯甲醛(A)：

方法1



在室溫下，向存於丙酮(300mL)中之焦兒茶酚(23.8 g, 216 mmol)之攪拌溶液中添加碳酸鉀(84.4 g, 259 mmol)及2-溴-1-(4-溴-苯基)-乙酮(60 g, 216 mmol)。將反應液在室溫下攪拌1小時，然後添加水(200 mL)。過濾沈澱物並使用EtOAc (150 mL)研磨以得到固體A-1。

向存於無水THF (375 mL)中之A-1 (50.0 g, 163 mmol)之溶液中添加乙酸酐(23.0 mL, 244 mmol)、TEA (34.0 mL, 244 mmol)及DMAP (199 mg, 1.63 mmol)。將反應混合物在40℃下攪拌45 min，冷卻至室溫並使用EtOAc (250 mL)稀釋。使用水(2 × 100mL)、0.25N HCl (100mL)、飽和碳酸氫鈉溶液(100mL)及鹽水(100mL)洗滌有機溶液，並藉由Na₂SO₄乾燥。在去除揮發性溶劑之後，使用存於庚烷中之5% EtOAc (1500 mL)研磨殘餘物。過濾固體並風乾以得到A-2。

向脫氣DMF (500 mL)中添加A-2 (41.0 g, 117 mmol)、(1S,2S)-(+)-N-(4-甲苄磺醯基)-1,2-二苯基乙二胺(756 mg, 2.10 mmol)及五甲基環戊二烯基二氯銲(III) (Cp*₂RhCl₂)二聚體(319 mg, 0.520 mmol)。將所得

混合物在0℃及氫噴布下攪拌20分鐘並使用甲酸/三乙胺複合物(5:2, 31 mL, 72 mmol)逐滴處理。將反應混合物在氫及0℃下攪拌2小時，使用EtOAc (600mL)稀釋，並使用半飽和碳酸氫鈉溶液、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮。經由矽膠墊(400mL)純化殘餘物，使用EtOAc/庚烷(1:1, 3 L)洗脫以得到固體A-3。

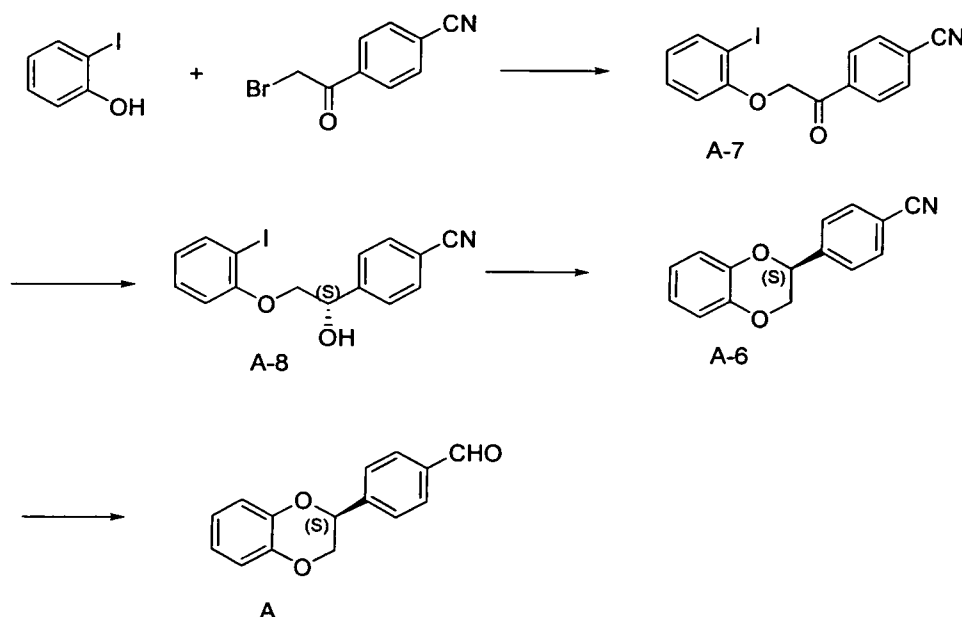
向A-3 (24.6 g, 69.0 mmol)之MeOH溶液(125 mL)中添加存於水(125 mL)中之LiOH·H₂O (5.8 g, 137 mmol)之溶液。將混合物在60℃下攪拌30 min，冷卻至室溫並濃縮。使用水稀釋殘餘物並使用1N HCl水溶液中和至pH為6。使用EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。藉由飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌合併之有機萃取物，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以得到油狀物形式之A-4。

經30 min向存於THF (無水，400 mL)中之三苯基膦(32.7 g, 125 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(24.7mL, 125 mmol)之0℃溶液中添加存於THF (無水，200 mL)中之A-4 (35 g, 113 mmol)之溶液。將所得溶液升溫至室溫，攪拌1小時，並濃縮。將殘餘物在庚烷(1.8 L)中劇烈攪拌2小時。過濾沈澱物，並使用庚烷沖洗。濃縮濾液並藉由矽膠(存於庚烷中之0-10% EtOAc)上之急驟管柱層析純化以得到固體A-5。

向存於DMF (無水，400 mL)中之A-5 (30.7 g, 105 mmol)之氫脫氣溶液中添加Zn(CN)₂ (12.4 g, 105 mmol)、叁(二亞苺基丙酮)二鈀(0) (Pd₂(dba)₃) (2.9 g, 3.2 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(dppf) (3.5 g, 6.3 mmol)。使用氫噴布所得混合物並在80℃下攪拌過夜。將反應液冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾，且使用EtOAc沖洗。使用水(400mL)稀釋濾液並使用EtOAc (2 × 400mL)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機萃取物並使用活性碳(80 g)攪拌。在30 min之後，經由矽藻土墊過濾混合物並濃縮。使用存於庚烷中之2% EtOAc (1L)研磨殘餘物，並過濾以得到固體A-6。

在0℃下，使用DIBAL-H (25 wt%，存於甲苯中，77.8 mL，117 mmol)逐滴處理存於THF (無水，400 mL)中之A-6 (11.1 g, 46.7 mmol)之溶液。將反應液在0℃下攪拌30分鐘，升溫至室溫並攪拌2小時。將反應液冷卻至0℃並使用EtOAc (250 mL)驟冷，隨後使用飽和酒石酸鉀鈉溶液(400mL)驟冷。使用EtOAc (300 mL)及水(300 mL)稀釋混合物並攪拌30 min。分離有機層並使用水、1N HCl溶液及鹽水洗滌，並藉由Na₂SO₄乾燥。在經由矽藻土墊過濾之後，濃縮濾液並藉由矽膠(存於庚烷中之0-30% EtOAc)上之急驟管柱層析純化以得到固體標題產物。

方法2



在氮氣氛下，向反應器中裝填2-碘苯酚(110 g, 0.50 mol)、碳酸鉀(76.0 g, 0.55 mol)及乙腈(165 mL)並在約20℃下攪拌約45分鐘。使用存於乙腈(330 mL)中之4-(2-溴乙醯基)苯甲腈(123.2 g, 0.55 mol)之溶液處理反應器內容物。將混合物在約20 - 25℃下攪拌50 min。將混合物冷卻至約15℃並使用2N HCl溶液(280 mL)處理。藉由過濾收集所得固體並在減壓及45℃下乾燥以提供A-7：產率：172.2 g (98.6

wt%)。MS: 386.0 $[M+Na]^+$ 。

向反應器中裝填A-7 (20.0g, 54.3 mmol)、(1R,2R)-(-)-N-(4-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙二胺(142mg, 0.380 mmol)、五甲基環戊二烯基二氯銦(III)二聚體(101 mg, 0.163 mmol)、乙腈(100 mL)及三乙胺(18.2 mL, 130.6 mmol)，在約20℃下攪拌約1小時，並冷卻至約0℃。以內部溫度並不超過15℃之速率添加甲酸(96%, 8.75 mL, 190 mmol)。將混合物在約5-10℃下攪拌約30 min，隨後在劇烈攪拌下使用水處理。藉由過濾收集固體並在減壓及約45℃下乾燥以提供A-8。產率：18.3 g；90%。純度：99.7A%，>99%對映異構體過量，MS：388.0 $[M+Na]^+$ (參見下表2d)。

表2d.LC/MS方法及滯留時間(RT)

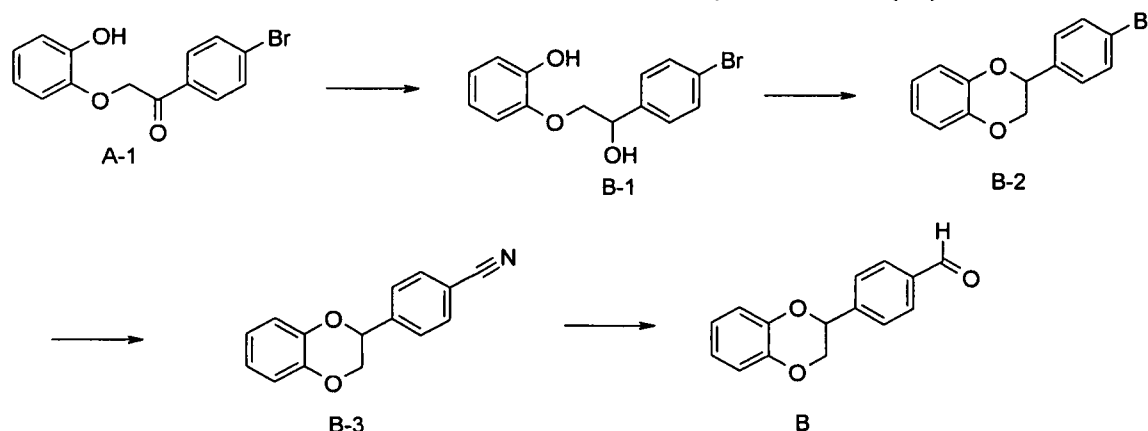
LC/MS 方法	時間 (min)	流動相		流速 (mL/min)	管柱
		H ₂ O (0.1%甲酸)	CH ₃ CN (0.1%甲酸)		
	0	95	5	0.5	ZoraxEclipseDB-C8 2.1×50 mm ; p/n 971700-906 ; 35℃
	7	5	95	0.5	
	9	5	95	0.5	
	10	95	5	0.5	
	後運行時間：2 min				

在氮氣氛下，向反應器中裝填A-8 (20.0g, 51.7 mmol)、CuI (0.985g, 5.17 mmol)、1,10-菲咯啉(1.86g, 10.34 mmol)及1,4-二噁烷(200 mL)，在回流下加熱約15小時至24小時，並冷卻至約20℃。使用6N HCl將反應器內容物中和至約pH5-6並過濾。使用活性碳處理所得濾液，過濾，濃縮，並在異丙醇中結晶以提供A-6。產率：9.9 g，79.5%。純度：99.7 wt%。MS 238.1 $[M+H]^+$

在氮氣氛下，向反應器中裝填A-6 (8 g, 33.7 mmol)及甲苯(40

ml)，且將所得溶液冷卻約 -5°C 至 -10°C 。使用存於甲苯中之二異丁基鋁(1.5M, 24.7 mL)處理反應器內容物。在添加期間，反應器內容物之溫度升至約 5°C 至 10°C 。然後將反應器內容物冷卻至約 0°C 並攪拌約2小時。使用2N HCl (80 mL)將反應器之內容物驟冷，攪拌約2小時，並經由矽藻土過濾。收集所得有機層並在減壓下濃縮以提供A。產率：91%。MS：241.2 (M + H)⁺。

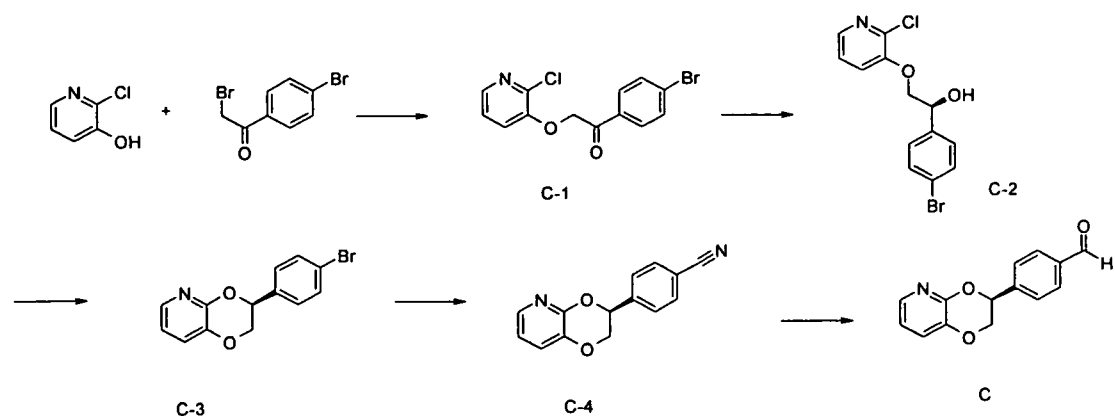
(±)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苯甲醛(B)之製備



向存於EtOH (40 mL)中之A-1 (1.2 g, 3.9 mmol)之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(295 mg, 7.80 mmol)。將反應液攪拌14 h，使用1N HCl (10 mL)驟冷並濃縮以去除EtOH。過濾固體殘餘物，使用水洗滌並在真空中乾燥以得到固體B-1。

根據針對自A-4合成A所闡述之程序自B-1來合成標題產物。若期望，則可使用熟習此項技術者已知且闡述於本文中之標準對掌性拆分方法(例如對掌性層析)來拆分化合物B。

(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苯甲醛(C)之製備



向存於丙酮(400 mL)中之2-氯-3-羥基-吡啶(25.0 g, 193 mmol)及2,4'-二溴-苯乙酮(53.6 g, 193 mmol)之溶液中添加 Cs_2CO_3 (75.4 g, 232 mmol)，且將懸浮液在室溫下攪拌1 h。將反應液在攪拌下傾倒至1L水中。過濾混合物以得到固體C-1。將存於無水DMF (400 mL)中之C-1 (30.0 g, 91.9 mmol)、 Cp^*RhCl_2 二聚體(0.57 g, 0.92 mmol)及N-((1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙基)-4-甲基-苯磺醯胺(1.0 g, 2.8 mmol)溶液冷卻至0℃並使用氫噴布20分鐘，然後逐滴添加甲酸: TEA混合物(5:2混合物；28.2 mL)。在0℃及氫噴布下將反應液攪拌1 hr。將反應混合物緩慢添加至1.5L劇烈攪拌之水中。過濾以得到固體C-2。

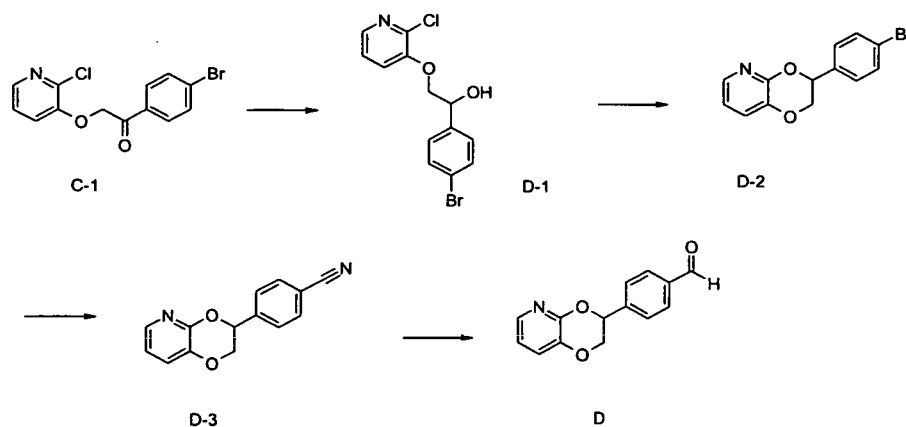
將存於DME (350 mL)中之C-2 (10.0 g, 30.4 mmol)之溶液加熱至60℃，緩慢添加KHMDs (61.5 mL, 0.5M，存於甲苯中)且將所得溶液攪拌30分鐘。將反應液冷卻至室溫，使用水驟冷，在真空中濃縮並使用EtOAc萃取。使用鹽水洗滌合併之有機物，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析(存於庚烷中之0-40% EtOAc)純化殘餘物以得到固體C-3。

向存於無水DMF (100 mL)中之C-3 (5.50 g, 18.8 mmol)之脫氣溶液中添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2.2 g, 18.8 mmol)及dppf (1.0 g, 1.9 mmol)，隨後添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.86 g, 0.90 mmol)，且將反應液升溫至80℃過夜。然後將反應液冷卻至室溫並攪拌48h。經由矽藻土床過濾混合物，且將濾

液緩慢傾倒至1 L劇烈攪拌之水中。藉由過濾分離所得固體並藉由矽膠(存於庚烷中之0-40% EtOAc)上之急驟層析純化以得到固體C-4。

將存於125 mL THF中之C-4 (3.5 g, 14.7 mmol)之溶液在冰浴中冷卻至0°C。經由加料漏斗逐滴添加存於甲苯中之25 mL 1.5M DIBAL-H (36.7 mmol, 2.5當量)溶液(經15 min)。將反應液在0°C下攪拌30 min且然後升溫至室溫。將反應混合物在室溫下攪拌2h。將反應液冷卻至0°C並使用EtOAc (總共200 mL)小心驟冷,隨後使用100 mL水及400 mL羅謝爾氏鹽(Rochelle's salt)飽和水溶液驟冷,且將混合物攪拌5分鐘。將整個混合物轉移至分液漏斗中且分離各層。使用100 mL EtOA將水層萃取兩次,且合併萃取物並使用0.5 N HCl (100mL)洗滌。在酸層中觀察到一些產物。將酸層冷卻至0°C,使用飽和NaHCO₃中和,並使用EtOAc萃取兩次。合併有機層,使用鹽水洗滌,且藉由無水Na₂SO₄乾燥,並蒸發。藉由急驟層析(使用0-80 % EtOAc/庚烷洗脫)純化所得殘餘物以得到固體形式之標題化合物。

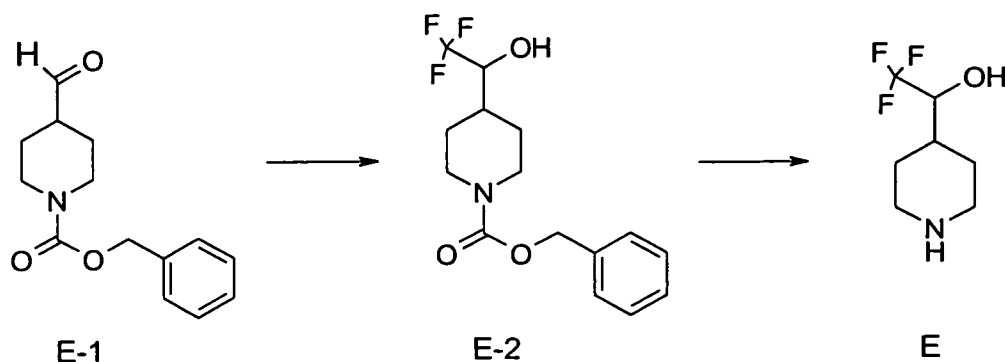
(±)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苯甲醛(D)之製備



根據針對合成B-1所闡述之程序自C-1來合成化合物D-1。

根據針對自C-2合成C所闡述之程序自D-1來合成標題化合物。

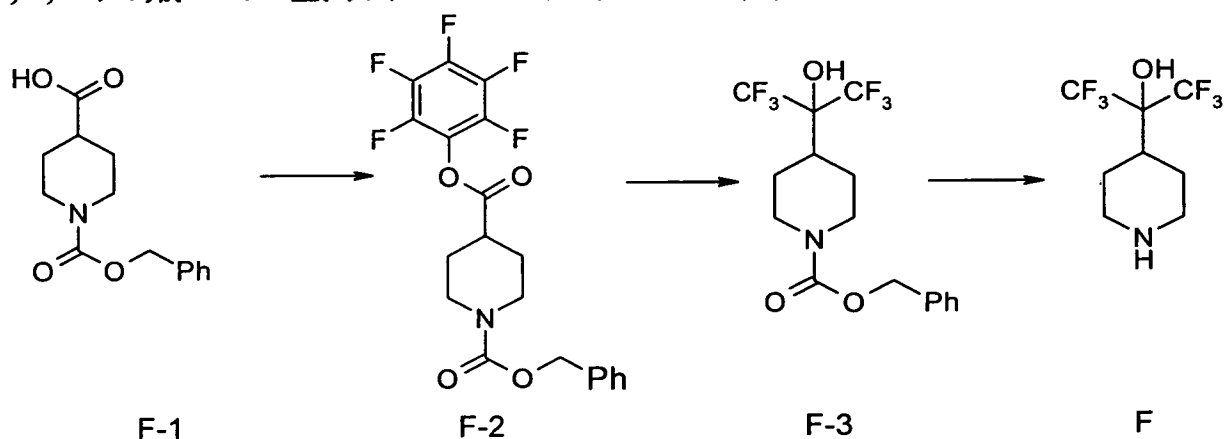
2,2,2-三氟-1-六氫吡啶-4-基-乙醇(E)之製備



將存於無水DMF (2 mL)中之E-1 (500 mg, 2.00 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(TMSCF₃) (863 mg, 6.00 mmol)之溶液冷卻至-25℃並使用1,3-雙(1-金鋼烷基)咪唑-2-亞基(3.4 mg, 0.010 mmol)處理。將混合物升溫至室溫，攪拌1h，並使用2N HCl (2 mL)處理。完成上述操作後，使用NaOH (5M, 0.7 mL)中和混合物，濃縮，並藉由反相HPLC (10-90% MeCN/H₂O梯度)純化以提供E-2 (LC/MS方法1；RT = 0.88 min；ES+ m/z [M+H]⁺ 318.2)。

將存於MeOH (16 mL)中之E-2 (524 mg, 1.65 mmol)及10%碳載鈀 (200 mg)之混合物在H₂氣氛及室溫下攪拌15h。經由矽藻土過濾混合物，且使用MeOH洗滌過濾墊。濃縮濾液以提供標題產物。

1,1,1,3,3,3-六氟-2-六氫吡啶-4-基-丙烷-2-醇(F)之製備

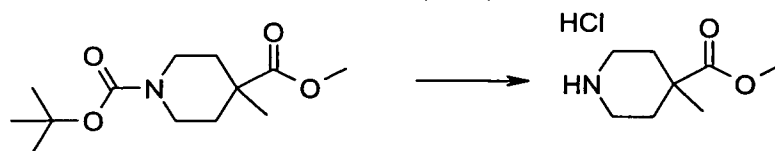


將存於二噁烷(12 mL)中之六氫吡啶-1,4-二甲酸單苄基酯(1.0 g, 3.80 mmol)、2,3,4,5,6-五氟-苯酚(0.77 g, 4.18 mmol)及二環己基-碳化二亞胺(0.86 g, 4.18 mmol)之溶液在室溫下攪拌16 h。過濾混合物並在真空中濃縮。藉由急驟層析(EtOAc/庚烷)純化殘餘物以得到F-2。

在-50℃下，向存於DME (1.0 mL)中之F-2 (200 mg, 0.47 mmol)之溶液中添加TMSF₃ (139 mg, 0.98 mol)及四甲基氟化銨(43 mg, 0.47 mmol)。將所得混合物升溫至室溫並攪拌16h。在真空中濃縮混合物並藉由反相HPLC (30-95%，MeCN/水)純化殘餘物以得到F-3。

將存於MeOH (17 mL)中之F-3 (670 mg, 1.74 mmol)及10%碳載鈀(210 mg)之混合物在H₂氣氛及室溫下攪拌15h。經由矽藻土過濾混合物且使用MeOH洗滌過濾墊。濃縮濾液以提供標題產物(F)。

4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸甲酯之鹽酸鹽(I-1)之製備



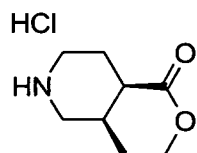
向存於MeOH (2 mL)中之4-甲基-六氫吡啶-1,4-二甲酸單-第三丁基酯(1.00 g, 4.10 mmol)之攪拌溶液中添加HCl (5 ml, 4 M, 存於二噁烷中)。在18h之後，將混合物蒸發至乾燥，將殘餘物溶於MeOH (3mL)中，且使用Et₂O (45 ml)處理經攪拌溶液。過濾所得固體並乾燥以得到標題化合物。

亦根據合成I-1所闡述之程序來製備下列中間體：

中間體編 結構

號

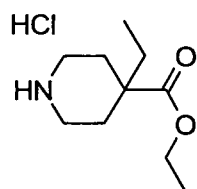
I-2

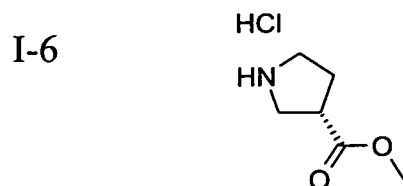
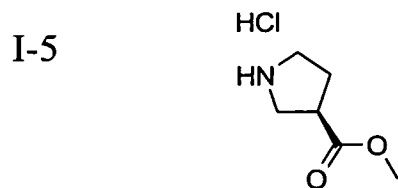


I-3

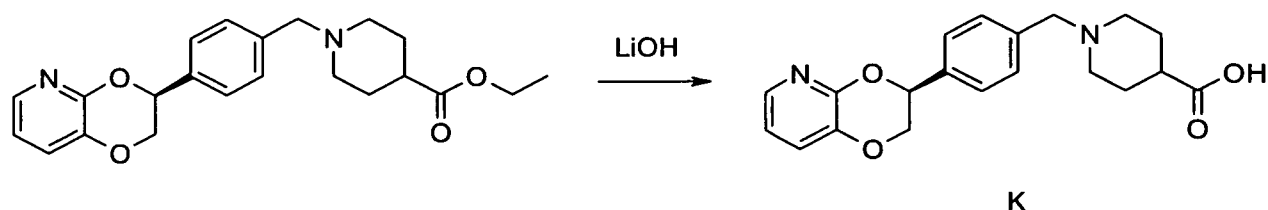


I-4





1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸(K)之製備



向存於4:1 EtOH/水(80 mL)中之1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸乙酯(根據一般方法F自中間體C及六氫吡啶-4-甲酸乙酯製得)(3.00 g, 7.90 mmol)之溶液中添加單水合LiOH (0.994 g, 23.7 mmol)且將反應液在約25℃下攪拌過夜。濃縮反應液，使用水稀釋並使用Et₂O (2×)洗滌。將水層凍乾至乾燥，然後藉由使用20% (存於MeOH中之2M NH₃)/DCM洗脫之矽膠層析純化。將所彙集部分濃縮並乾燥以提供起泡固體形式之標題化合物(K)。

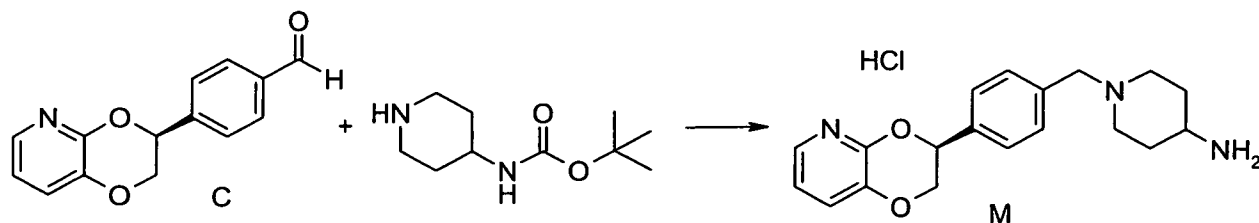
硫代嗎啉1-氧化物(L)之製備



在0℃下經10 min向存於DCM (50 mL)中之硫代嗎啉(500 mg, 4.85 mmol)之溶液中逐滴添加存於DCM (25 mL)中之mCPBA (1.14, g 5.09 mmol)之溶液。將反應液在約25℃下攪拌24h並濃縮。將殘餘物溶於DCM (10 mL)中並添加MP-碳酸酯樹脂(3.16 g, 9.72 mmol)，且將懸浮

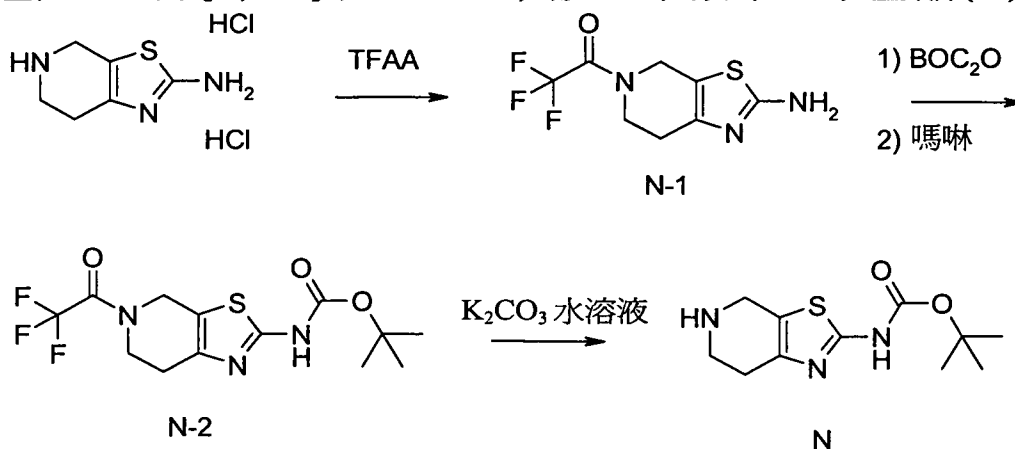
液攪拌1h。過濾並濃縮以提供標題化合物(L)。

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基胺(M)之製備



根據實例217自中間體C及六氫吡啶-4-基-胺基甲酸第三丁基酯來製備中間體M。

(4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯(N)之製備



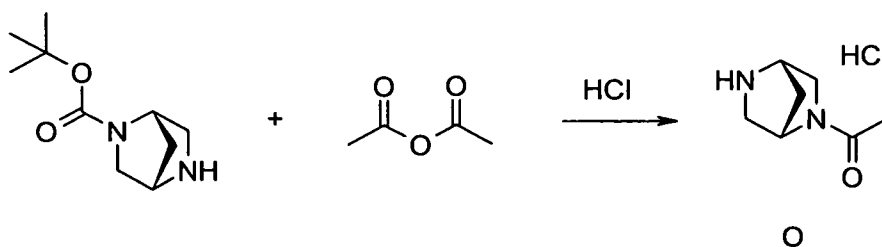
在0°C下，向存於DCM (20 mL)中之4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺二鹽酸鹽(1.79 g, 7.83 mmol)及DIPEA (4.43 mL, 24.0 mmol)之溶液中以逐滴方式添加三氟乙酸酐(2.24 mL, 16.0 mmol)。將混合物攪拌1h，使用DCM (200 mL)稀釋並使用飽和NH₄Cl (200 mL)驟冷。分離各層並使用水(2×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌有機層，乾燥(MgSO₄)，並濃縮。藉由使用0-10% MeOH/DCM洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到1:1雙三氟乙醯胺/單三氟乙醯胺。將混合物溶於EtOH (5 mL)中且添加存於1,4-二噁烷中之4M HCl (4 mL)，並將反應液在60°C下加熱2h。濃縮混合物以提供中間體(N-1)。

向存於THF (100 mL)中之1-(2-胺基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟-乙酮(3.00 g, 11.9 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯s

(11.8 g, 52.2 mmol)之溶液中添加催化量二甲基-吡啶-4-基-胺(50 mg, 0.41 mmol)並將反應液在25℃下攪拌24小時。濃縮反應液並藉由使用0-20% EtOAc/己烷洗脫之矽膠層析純化以提供[5-(2,2,2-三氟-乙醯基)-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-胺基甲酸雙(第三丁基酯) (5.00 g; 11.1 mmol)。向存於THF (20 mL)中之此溶液中添加嗎啉(3.24 ml; 36.6 mmol)並將反應液在約25℃下攪拌24小時。在45℃下濃縮反應液以得到半固體殘餘物。將此半固體殘餘物懸浮於EtOAc (300 mL)中，使用水(300 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，並乾燥(Na_2SO_4)。濃縮並在MeOH (50 mL)中研磨以提供白色固體中間體(N-2)。

向存於MeOH (75 mL)中之[5-(2,2,2-三氟-乙醯基)-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-胺基甲酸第三丁基酯(3.50 g, 9.86 mmol)之懸浮液中添加存於水(125 mL)中之碳酸鉀(13.8 g; 98.6 mmol)之溶液並將反應液在約25℃下攪拌24小時。濃縮懸浮液並將殘餘物懸浮於EtOAc (300 mL)中。使用飽和 NH_4Cl (300 mL)洗滌此混合物，然後使用鹽水(100 mL)洗滌。在EtOAc層中形成固體產物。過濾出此固體產物作為批次1。使用額外EtOAc (3 × 300 mL)萃取水層並使用鹽水洗滌合併之萃取物並乾燥(Na_2SO_4)。濃縮至白色固體並與上述沈澱物合併。在EtOAc (50 mL)中研磨此混合物並過濾以得到標題化合物(N)。

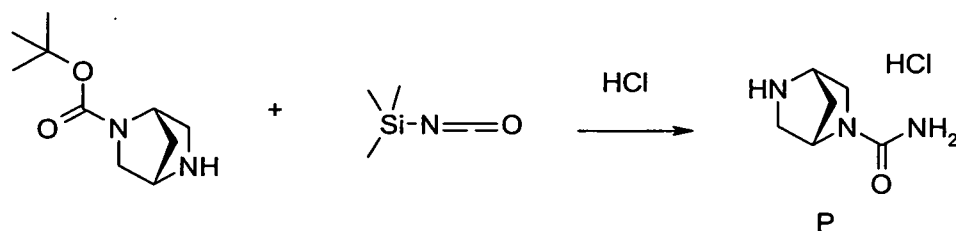
(1S,4S)-1-(2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮鹽酸鹽(O)之製備



向存於DCM (15 mL)中之(1S,4S)-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(1.00 g, 5.04 mmol)之溶液中添加乙酸酐(0.52 mL, 5.55 mmol)並將反應液在約25℃下攪拌72小時。濃縮反應液，且將殘

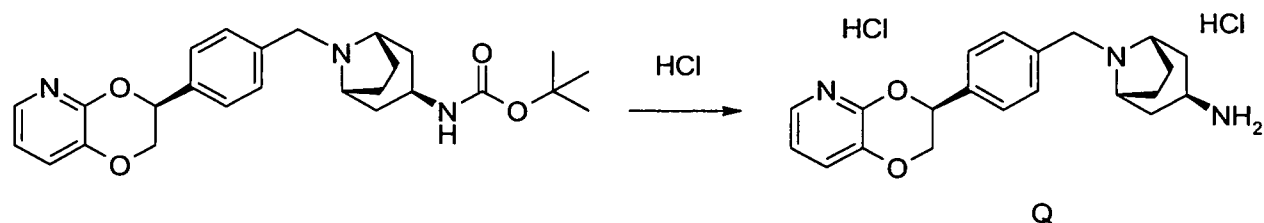
餘物溶於DCM (15 mL)中並使用存於1,4-二噁烷中之4M HCl (5.04 mL, 20.2 mmol)處理。將反應液攪拌過夜，並過濾固體以提供標題化合物(O)。

(1S,4S)-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺之鹽酸鹽(P)之製備



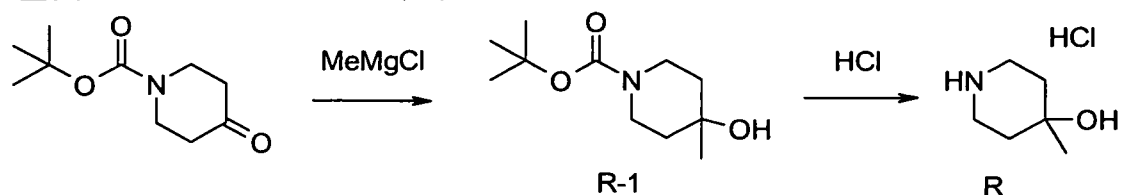
向存於DCM (15 mL)中之(1S,4S)-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(1.00 g, 5.04 mmol)之溶液中添加TMS-異氰酸酯(2.68 mL, 20.2 mmol)並將反應液在約25°C下攪拌72小時。濃縮反應液，且將殘餘物溶於DCM (15 mL)中並使用存於1,4-二噁烷中之4M HCl (5.04 mL, 20.2 mmol)處理。將反應液攪拌過夜，並過濾固體以提供標題化合物(P)。

(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基胺二鹽酸鹽(Q)之製備



向存於DCM (15 mL)中之{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-胺基甲酸第三丁基酯(根據一般方法I自中間體C及(內)-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-胺基甲酸第三丁基酯製得) (285 mg, 0.568 mmol)之溶液中添加存於1,4-二噁烷中之4M HCl (6.0 mL; 24.0 mmol)並將反應液在約25°C下攪拌24小時。濃縮反應液並將固體懸浮於DCM及庚烷中。過濾固體以提供標題化合物(Q)。

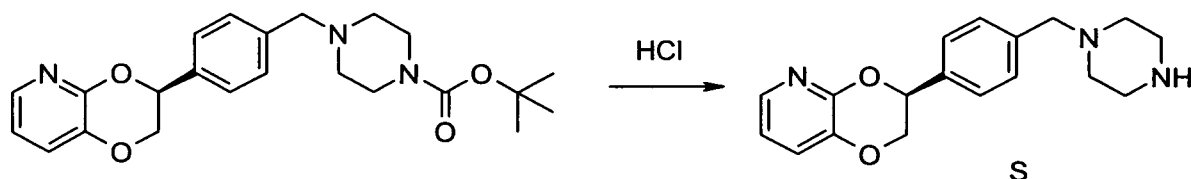
4-甲基-六氫吡啶-4-醇鹽酸鹽(R)之製備



在 -78°C 下經1 min向存於無水THF (50 mL)中之4-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.00 g, 4.92 mmol)之溶液中逐滴添加存於THF中之3.0M甲基氯化鎂(3.00 mL, 9.00 mmol)。將反應液經1h升溫至 0°C 。將反應液冷卻至 -20°C 並藉由在劇烈攪拌下添加冷飽和 NH_4Cl (100 mL)驟冷。向懸浮液中添加EtOAc (200 mL)並分配兩相。使用EtOAc (200 mL)再萃取水層且使用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機物並乾燥(Na_2SO_4)。在真空中去除溶劑以得到膠狀物R-1。

向存於DCM (25 mL)中之4-羥基-4-甲基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.08 g, 4.87 mmol)之溶液中添加存於1,4-二噁烷中之4M HCl (20 mL, 80 mmol)並將反應液在約 25°C 下攪拌18小時。濃縮反應液，懸浮於 Et_2O 及庚烷中，並過濾以提供白色粉末形式之標題化合物(R)。

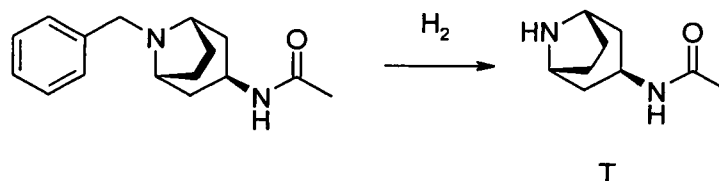
(S)-3-(4-六氫吡嗪-1-基甲基-苄基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(S)之製備



向存於1,4-二噁烷(200 mL)中之4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(根據一般方法N自中間體C及六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯製得) (7.32 g, 17.8 mmol)之溶液中添加存於1,4-二噁烷中之4M HCl (22.2 mL, 88.9 mmol)。將所得漿液攪拌過夜。將反應液傾倒至水(600 mL)中並使用2M Na_2CO_3 水溶液鹼化。使用DCM萃取產物，且使用鹽水洗滌合併之

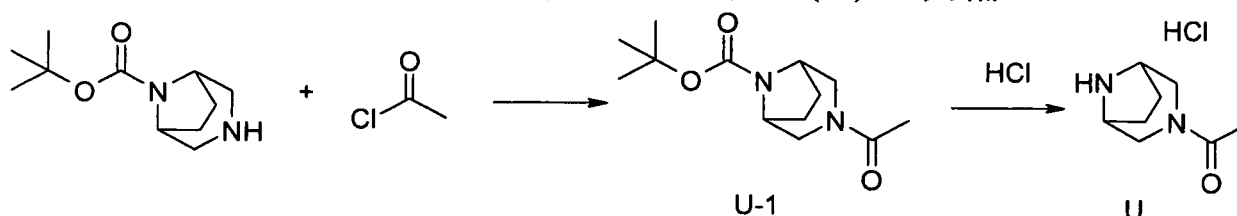
萃取物並藉由 Na_2SO_4 乾燥以提供油狀物形式之標題化合物(S)，該標題化合物會部分地發生結晶。

(內)-N-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺(T)之製備



根據WO2009/126806A2中所闡述之程序來製備中間體T。

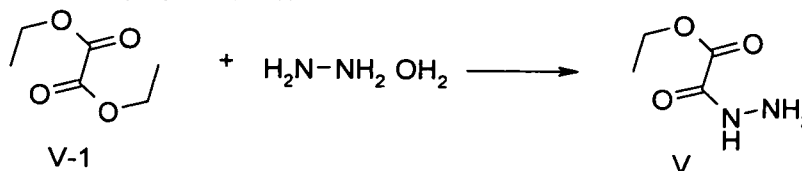
1-(3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮鹽酸鹽(U)之製備



向存於DCM (20 mL)中且冷卻至 -20°C 之3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(1.00 g, 4.71 mmol)及三乙胺(1.41 mL, 10.0 mmol)之溶液中添加乙醯氯(0.36 mL, 5.0 mmol)並將反應液在約 25°C 下攪拌24小時。濃縮反應液，懸浮於EtOAc (125 mL)中，然後使用0.1M HCl (100 mL)、飽和 NaHCO_3 (100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機層並濃縮以得到油狀物(U-1)。

向存於DCM (25 mL)中之3-乙醯基-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(1.20 g, 4.49 mmol)之溶液中添加存於1,4-二噁烷中之4M HCl (20.0 mL, 80.0 mmol)並將反應液在約 25°C 下攪拌18小時。濃縮反應液，浮於 Et_2O 中，並過濾以提供吸濕性固體形式之標題化合物(U)。

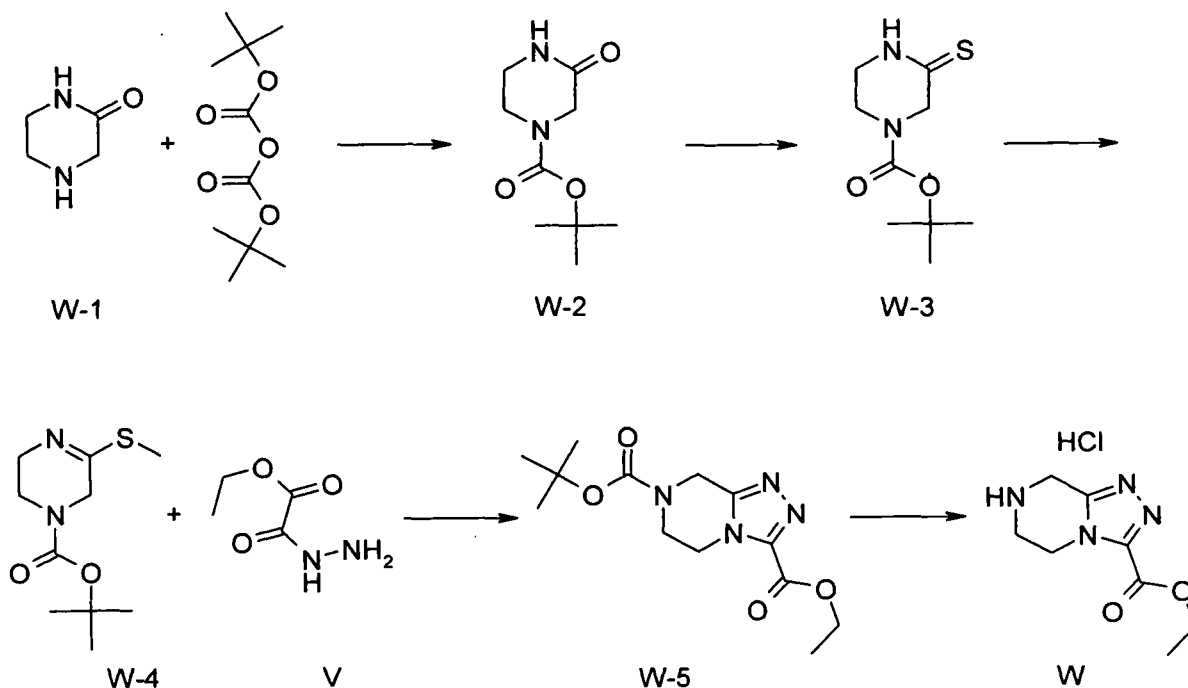
肼基-側氧基-乙酸乙酯(V)之製備



在 -15°C 至 -25°C 下，向存於EtOH中之V-1 (85.0 g ; 0.582 mol)之

溶液中添加 $\text{H}_4\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (36.4 g, 0.582 mol)。藉由過濾去除沈澱物且濃縮濾液以得到標題產物(V)。

5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯·HCl (W)之製備



向存於DCM中之W-1 (20.0 g, 0.200 mol)之攪拌溶液中添加Boc酐 (43.6 g, 0.200 mol)及TEA (40.4 g, 0.400 mol)。將混合物在約25°C下攪拌約18小時。濃縮混合物並將殘餘物溶於EtOAc中，然後使用水萃取。濃縮有機層並藉由矽膠層析純化殘餘物以得到W-2。

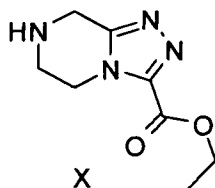
向存於THF中之W-2 (20.0 g, 0.100 mol)之攪拌溶液中添加 P_2S_5 (6.70 g, 0.03 mol)。將反應液在60°C下攪拌12 h。過濾沈澱物，且蒸發濾液以得到粗製W-3。

向存於DCM中之粗製W-3 (20.0 g, 0.092 mol)之攪拌溶液中添加 CH_3I (150 g, 1.06 mol)。將反應液在約25°C下攪拌12 h，然後濃縮以得到粗製W-4。

向存於EtOH中之粗製W-4 (20.0 g, 0.087 mol)之攪拌溶液中添加中間體V (11.5 g, 0.087 mol)，且將反應混合物在回流下攪拌12 h。濃縮混合物並藉由矽膠層析純化殘餘物以得到W-5。

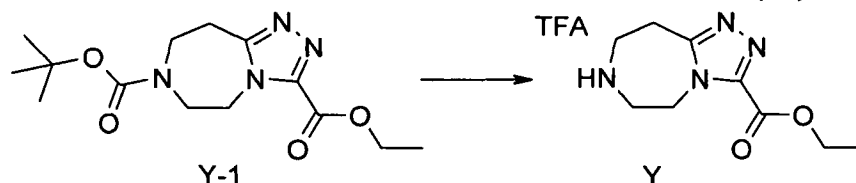
向HCl-MeOH (200 mL)之溶液中添加W-5 (8.50 g, 28.7 mmol)，且在室溫下攪拌溶液。在4 h之後，濃縮溶液以提供標題化合物(W)。

5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(X)之製備



可根據以下文獻中所闡述之程序來合成中間體X：Kim, D. ; Kowalchick, J. E. ; Edmondson, S. D. ; Mastracchio, A. ; Xu, J.; Eiermann, G. J. ; Leiting, B. ; Wu, J. K. ; Pryor, K. D. ; Patel, R. A. ; He, H. ; Lyons, K. A. ; Thornberry, N. A. ; Weber, A. E. Bioorg. Med. Chem. Lett. 17, 2007, 3373。

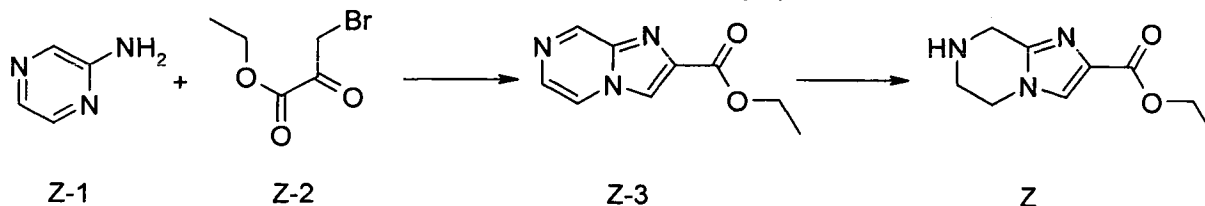
5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸乙酯.TFA (Y)之製備



根據針對合成中間體W-5所闡述之程序自[1,4]二氮雜環庚烷-5-酮開始來合成中間體Y-1。

使用TFA (1.00 mL, 13.0 mmol)逐滴處理存於DCM (5 mL)中之Y-1 (500 mg, 1.61 mmol)之溶液，且將反應液攪拌過夜。濃縮反應液以提供粗製標題產物Y。

5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(Z)之製備

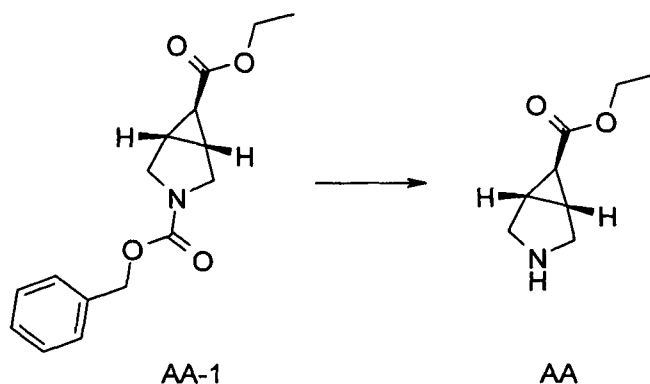


在室溫下經1h，使用Z-2 (16.3 mL, 129 mmol)逐滴處理存於DME (100 mL)中之Z-1 (10.0 g, 105 mmol)之溶液。在3h之後，將混合物冷卻至0℃並過濾。使用乙醚(50 mL)洗滌固體並在真空下乾燥。將固體

在回流EtOH (100 mL)中加熱3h。濃縮混合物，將殘餘物溶於CHCl₃ (100 mL)中，並使用飽和NaHCO₃ (100 mL)鹼化至pH 9。經由矽藻土墊過濾懸浮液，使用水(100 mL)及CHCl₃ (3 × 100 mL)洗滌。分離各相，並使用CHCl₃ (100 mL)萃取水層。藉由MgSO₄乾燥合併之有機萃取物，過濾並濃縮。自EtOH (100 mL)使殘餘物結晶以得到Z-3。

向存於EtOH (50 mL)中之Z-3 (1.00 g, 5.23 mmol)之攪拌溶液中添加5%碳載鈀(300 mg)，並在H₂氣氛下攪拌混合物。在72h之後，經由矽藻土墊過濾混合物，並濃縮以得到標題產物(Z)。

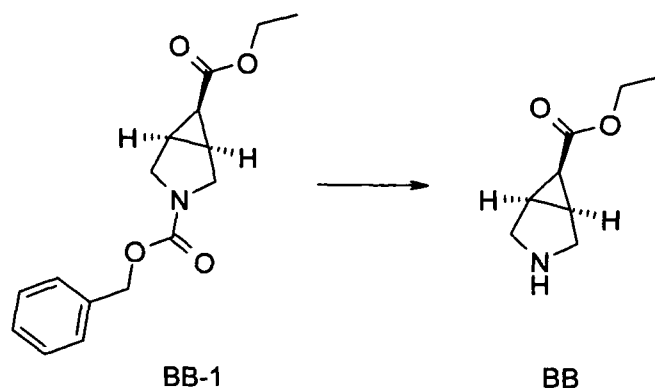
[(1 α ,5 α ,6 α)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸乙酯(AA)之製備



可根據WO2010/116328中所闡述之程序來合成中間體AA-1。

向存於MeOH (5 mL)中之AA-1 (700 mg, 2.42 mmol)之溶液中添加5% Pd/C (52 mg)並在H₂及室溫下攪拌混合物。在18 h之後，將混合物抽真空並使用氬吹掃，經由矽藻土助濾劑之墊過濾，並濃縮以得到標題產物(AA)。

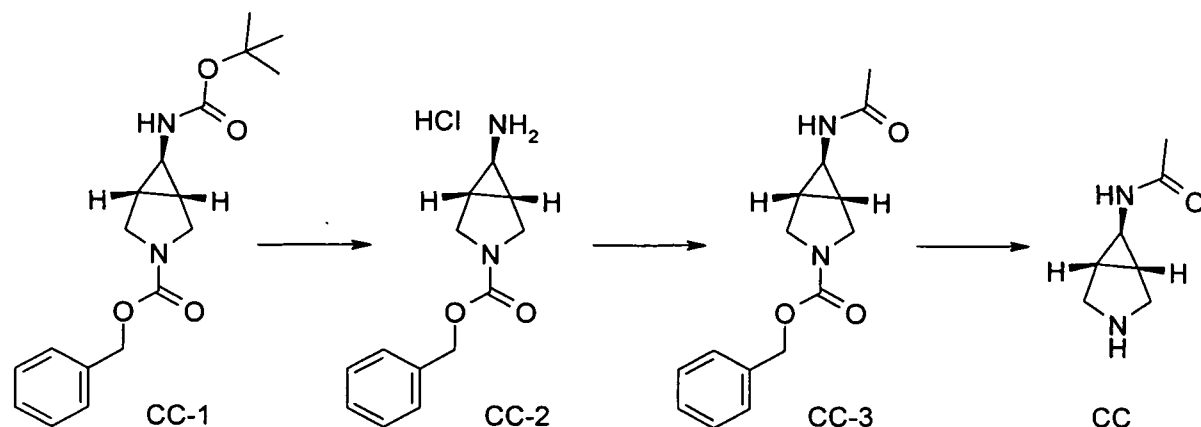
[(1 α ,5 α ,6 β)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸乙酯(BB)之製備



可根據WO2010/116328中所闡述之程序來合成中間體BB-1。

根據針對中間體AA所闡述之程序自BB-1來製備標題產物BB。

[(1 α ,5 α ,6 α)-N-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基)]-乙醯胺(CC)之製備



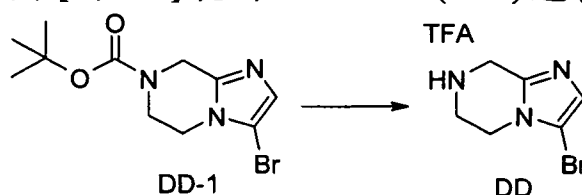
可根據Brighty, K. E., Castaldi, M. J., Synlett, **1996**, 1097中所闡述之程序來合成中間體CC-1。

向存於MeOH (8 mL)中之CC-1 (665 mg, 2.00 mmol)之溶液中添加存於1,4-二噁烷中之4M HCl (2.5 mL, 10 mmol)並將反應液攪拌過夜。濃縮混合物並將殘餘物懸浮於Et₂O中。分離所得混合物以提供CC-2。

向存於DCM (3 mL)中之CC-2 (200 mg, 0.744 mmol)之溶液中添加乙酸酐 (0.105 mL, 1.12 mmol)，隨後添加DIPEA (0.26 mL, 1.49 mmol)。在攪拌過夜之後，使用EtOAc (50 mL)稀釋反應液並使用飽和NH₄Cl (25 mL)、飽和NaHCO₃ (25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。藉由MgSO₄乾燥有機層，過濾，並濃縮以得到粗製CC-3。

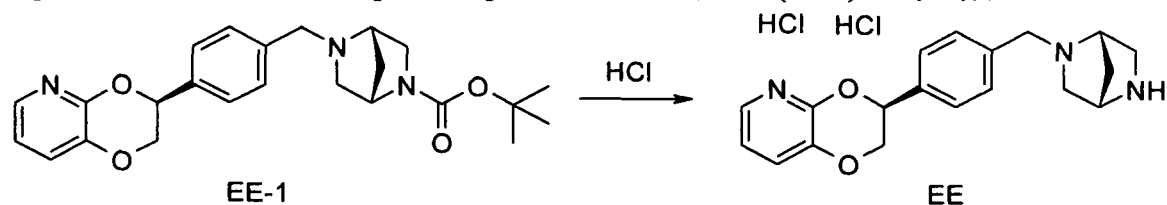
向存於MeOH (5 mL)中之CC-3 (189 mg, 0.689 mmol)之溶液中添加5% Pd/C (100 mg)，並在H₂及室溫下攪拌混合物。在18 h之後，經由矽藻土助濾劑之墊過濾混合物，並濃縮以得到標題產物(CC)。

3-溴-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪 • TFA (DD)之製備



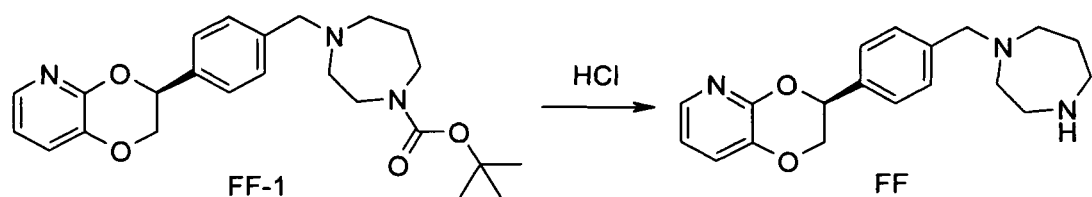
根據針對中間體Y所闡述之程序自DD-1來製備標題產物。

(S)-3-{4-[(1S,4S)-1-(2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基]-苯基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶二鹽酸鹽(EE)之製備



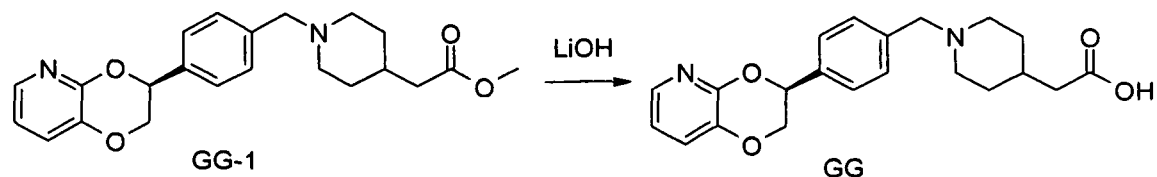
根據針對合成中間體Q所闡述之程序自化合物EE-1 (根據一般方法N自中間體C及(1S,4S)-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯製得)來製備標題產物EE。

(S)-3-(4-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基甲基-苯基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(FF)之製備



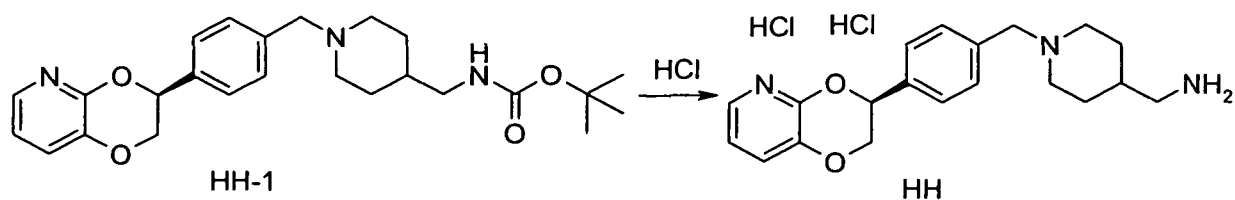
根據針對合成中間體S所闡述之程序自化合物FF-1 (根據一般方法N自中間體C及[1,4]二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁基酯製得)來製備標題產物FF。

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-乙酸(GG)之製備



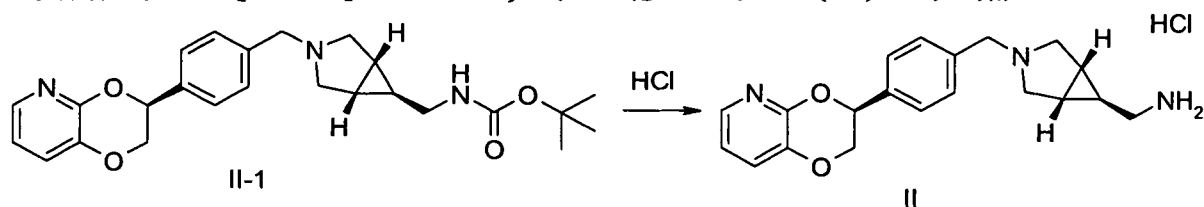
根據用於合成中間體K之程序自化合物GG-1 (根據一般方法F自中間體C及六氫吡啶-4-基-乙酸甲酯製得)來製備標題產物GG。

C-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-甲基胺二鹽酸鹽(HH)之製備



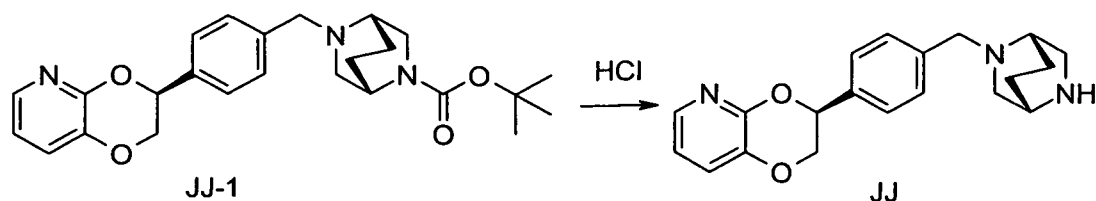
根據用於合成中間體Q之程序自化合物HH-1 (根據一般方法I自中間體C及六氫吡啶-4-基甲基-胺基甲酸第三丁基酯製得)來製備標題產物HH。

{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基}-甲基胺鹽酸鹽(II)之製備



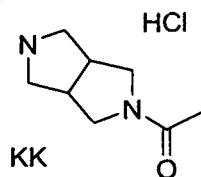
根據用於合成中間體Q之程序自化合物II-1 (根據一般方法I自中間體C及[(1 α ,5 α ,6 α)-1-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)甲基]-胺基甲酸第三丁基酯製得)來製備標題產物II。

(S)-3-{4-[(1S,4S)-1-(2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基)甲基]-苄基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(JJ)之製備



根據用於合成中間體S之程序自化合物JJ-1 (根據一般方法J自中間體C及(1S,4S)-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸第三丁基酯製得)來製備標題產物JJ。

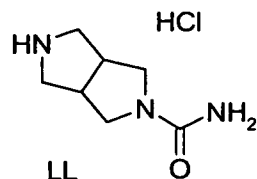
1-(六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-乙酮鹽酸鹽(KK)之製備



根據針對合成中間體O所闡述之程序自六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-s

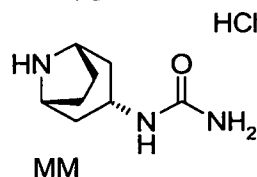
2-甲酸第三丁基酯來製備標題產物KK。

1-(六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-乙酮鹽酸鹽(LL)之製備



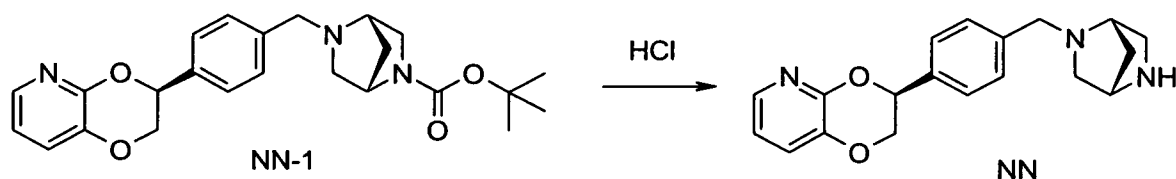
根據針對合成中間體P所闡述之程序自六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸第三丁基酯來製備標題產物LL。

[(外)-1-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)]-脲鹽酸鹽(MM)之製備



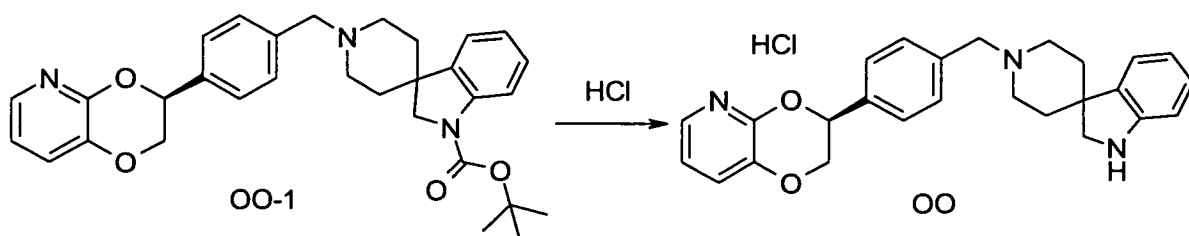
根據針對合成中間體P所闡述之程序自[(外)-3-胺基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷]-8-甲酸第三丁基酯來製備標題產物MM。

(S)-3-{4-[(1S,4S)-1-(2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基)甲基]-苯基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(NN)之製備



根據用於合成中間體S之程序自NN-1 (根據一般方法N自中間體C及(1S,4S)-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]-庚烷-2-甲酸第三丁基酯製得)來製備標題產物NN。

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并-[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-螺-(3,4'-六氫吡啶-3H-吡啶)}(OO)之製備



根據用於製備中間體S之程序自OO-1 (根據一般方法D自中間體C

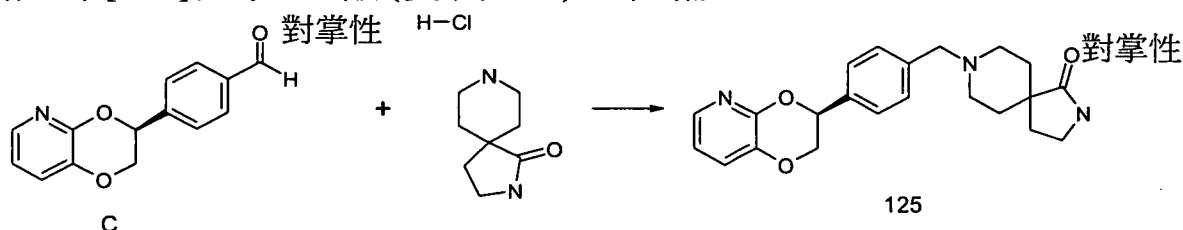
及螺-(3,4'-六氫吡啶-3H-吡啶)製得)來製備化合物OO。

式I化合物之合成

一般方法A至N (用於還原胺化之方案)。

一般方法A之實例：

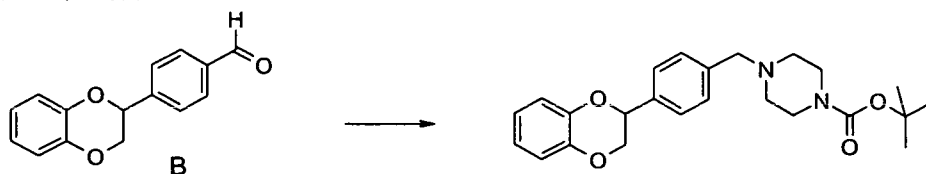
8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-1-酮(實例125)之製備



將TEA (0.12mL, 0.83 mmol)添加至存於2 mL DCM中之C (100 mg, 0.42 mmol)及2,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-1-酮鹽酸鹽(158 mg, 0.83 mmol)之混合物中。添加一滴乙酸，且將混合物攪拌10 min，添加乙醯氧基硼氫化鈉(132mg, 0.83 mmol)，且將所得混合物攪拌24 h。蒸發溶劑且將粗製混合物溶於2 ml MeCN/H₂O (1:1)中。在使用0-95% MeCN/H₂O梯度洗脫之反相C18半製備型HPLC管柱上純化混合物以得到標題產物。

一般方法B之實例：

(±)-4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯之製備

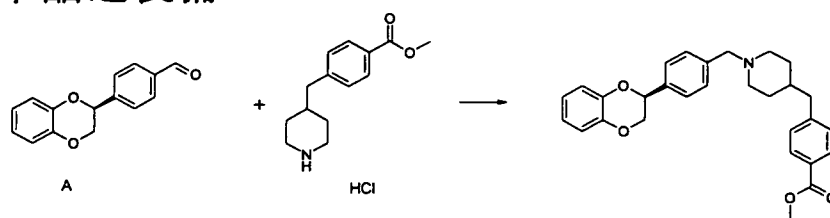


向存於DCE (4 mL)中之B (100 mg, 0.420 mmol)及六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(93 mg, 0.50 mmol)之溶液中添加乙酸(50 mg, 0.83mmol)。將混合物在室溫下攪拌10 min，使用三乙醯氧基硼氫化鈉(141 mg, 0.67 mmol)處理，並在室溫下攪拌16小時。使用飽和碳酸

氫鈉水溶液(5 mL)稀釋反應液並使用EtOAc (5 mL × 3)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。在使用5-85% MeCN+0.1%TFA /H₂O+0.1%TFA)梯度洗脫之反相C18半製備型HPLC管柱上純化殘餘物。濃縮合併之部分且藉由飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)鹼化並使用EtOAc (5 mL × 3)萃取。藉由鹽水洗滌合併之有機相，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮以得到標題產物。

一般方法C之實例：

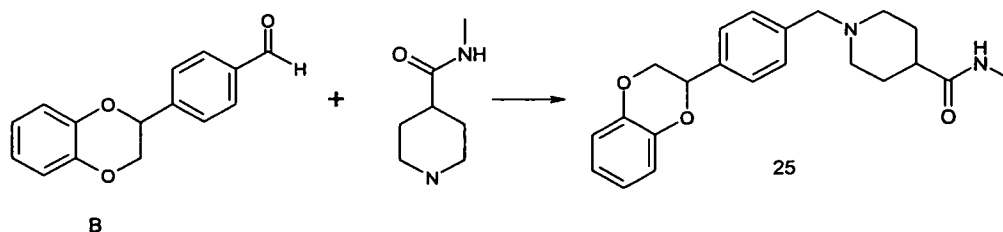
4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-苯甲酸甲酯之製備



使用2滴乙酸處理存於THF (5 mL)中之A (100 mg, 0.42 mmol)、4-六氫吡啶-4-基甲基-苯甲酸甲酯之鹽酸鹽(146 mg, 0.54 mmol)、氰基硼氫化鈉(52 mg, 0.83 mmol)及TEA (0.08 mL, 0.54 mmol)之溶液，並在室溫下攪拌16 h。濃縮混合物，並藉由使用存於DCM中之0-10% MeOH梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物。

一般方法D之實例：

1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸甲基醯胺(實例25)之製備：

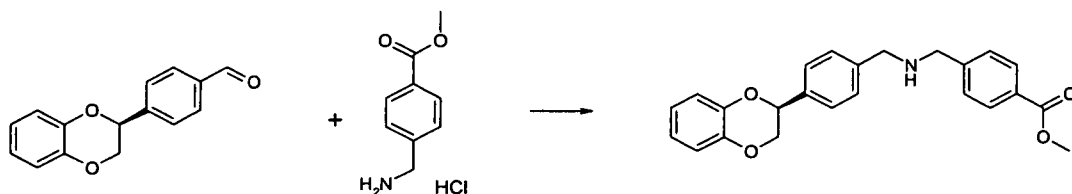


使用乙酸(0.01mL)處理B (40mg, 0.17mmol)及六氫吡啶-4-甲酸甲基醯胺(47.2mg, 0.332mmol)之溶液。在振動1小時之後，添加存於

DMA (0.5mL)中之三乙醯氧基硼氫化鈉(70.6mg, 0.33mmol)之溶液且將所得混合物振動過夜。濃縮混合物，使用DMSO (0.8 mL)稀釋，過濾並在使用5-85% MeCN+0.1%TFA /H₂O+0.1%TFA)梯度洗脫之C18半製備型HPLC管柱上純化以提供標題化合物。

一般方法E之實例：

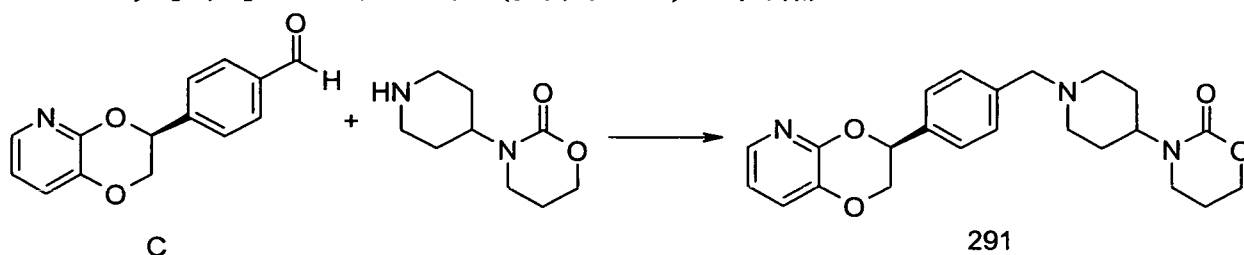
4-{[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基胺基]-甲基}-苯甲酸甲酯之製備



使用2滴乙酸處理存於MeOH (5 mL)中之A (310 mg)、4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯之鹽酸鹽(338 mg)、氰基硼氫化鈉(162 mg)及DIPEA (0.3 mL)之溶液，且將所得混合物在室溫下攪拌16h。濃縮混合物，並藉由使用存於DCM中之0-10% MeOH梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物。

一般方法F之實例：

3-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-[1,3]噁嗪烷-2-酮(實例291)之製備

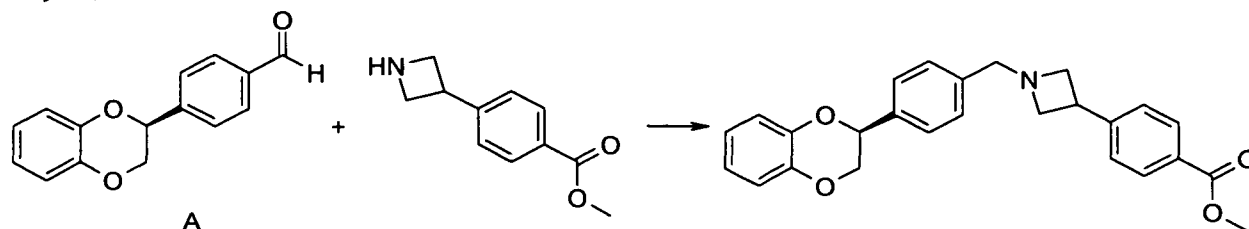


將中間體C (367 mg, 1.99 mmol)及3-六氫吡啶-4-基-[1,3]噁嗪烷-2-酮(400 mg, 1.66 mmol)之溶液在THF(3 mL)中攪拌10 min。向此溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(422 mg, 1.99 mmol)並將反應液攪拌24h。使用飽和NaHCO₃將反應液驟冷並使用EtOAc萃取。使用Na₂SO₄

乾燥合併之有機物並濃縮。藉由使用存於水中之 10-90% MeCN (+0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化殘餘物，且使用MeOH稀釋濃縮之彙集部分並通過碳酸酯樹脂柱以提供游離鹼形式之標題化合物291。(LC/MS方法16：ES+ m/z 410.3 $[M+H]^+$ ， R_t = 2.45 min)。

一般方法G之實例：

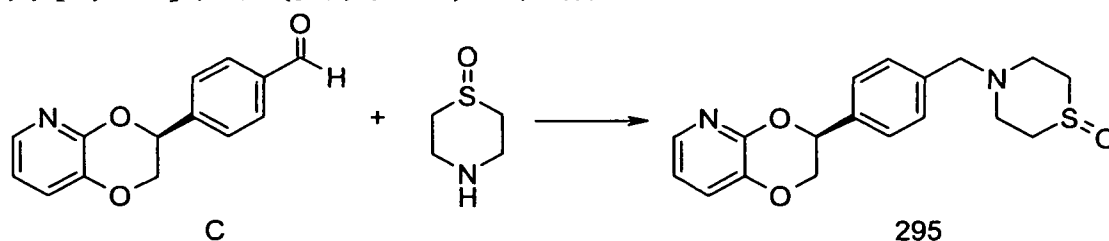
4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環丁烷-3-基}-苯甲酸甲酯之製備



將存於DMA (5 mL)中之中間體A (300 mg, 1.25 mmol)、4-氮雜環丁烷-3-基-苯甲酸甲酯之鹽酸鹽(313 mg, 1.37 mmol)及DIPEA (0.261 mL, 1.50 mmol)之溶液在約25°C下攪拌15分鐘。使用三乙醯氧基硼氫化鈉(318 mg, 1.5 mmol)處理此混合物並在約25°C下攪拌16小時。使用飽和NaHCO₃溶液將混合物驟冷並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，藉由硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物以得到無色油狀物形式之標題化合物。

一般方法H之實例：

(S)-3-[4-(1-側氧基-1,4-硫代嗎啉-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(實例295)之製備

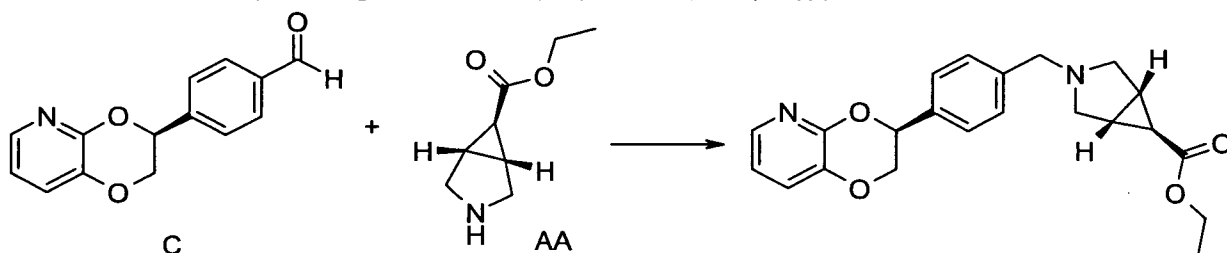


向存於DCM (4 mL)中之中間體C (60 mg, 0.25 mmol)及硫代嗎啉1-氧化物(中間體L) (60 mg, 0.50 mmol)之溶液中添加TEA (0.10 mL,

0.72 mmol)並將反應液攪拌10 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(91 mg, 0.41 mmol)並將反應液攪拌24 h。使用MeOH將反應液驟冷，濃縮並藉由使用存於水中之0-50 % MeCN (0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化。藉由使用0-15% MeOH/DCM洗脫之矽膠層析再純化濃縮部分。將濃縮之殘留物溶於DCM中，並使用飽和NaHCO₃洗滌。濃縮有機層並自MeCN/水將殘餘物凍乾以得到固體形式之標題化合物295。(LC/MS 方法16: ES+ m/z 345.4 [M+H]⁺, Rt = 0.35 min)。

一般方法I之實例：

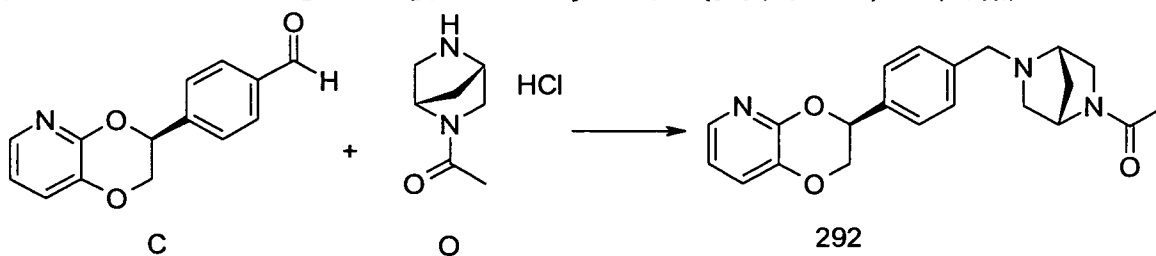
(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯之製備



使用TEA (3.50 mL, 24.9 mmol)及DMF (10 mL)處理存於DCM (50 mL)中之中間體C (4.10 g, 16.5 mmol)及中間體AA (4.79 g, 29.9 mmol)之溶液，且將溶液在室溫下攪拌45 min。向此溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(6.49 g, 30.0 mmol)並將混合物攪拌24h。濃縮反應液並藉由使用存於庚烷中之0- 50% EtOAc洗脫之矽膠層析純化殘餘物以提供油狀物形式之標題化合物，該標題化合物會發生結晶。

一般方法J之實例：

1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-乙酮(實例292)之製備

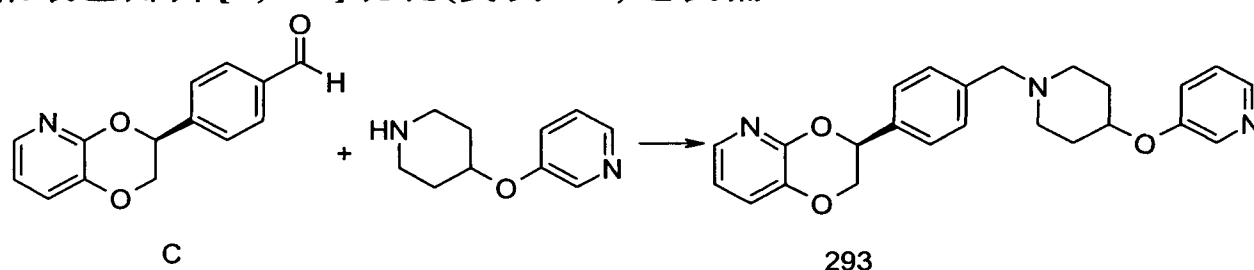


S

向存於1,4-二噁烷(2 mL)中之中間體C (100 mg, 0.415 mmol)及中間體O (73 mg, 0.42)及TEA (0.086 mL, 0.62 mmol)之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(177 mg, 0.833 mmol)並將反應液攪拌72h。使用1M HCl將反應液驟冷並藉由反相HPLC (存於水中之0-70% MeCN (0.1%甲酸))純化。將彙集並濃縮之部分溶於MeOH中並經由碳酸酯樹脂塞洗脫以在凍乾之後得到固體形式之標題化合物292。(LC/MS方法16: ES+ m/z 366.3 $[M+H]^+$, R_t = 0.28 min)。

一般方法K之實例：

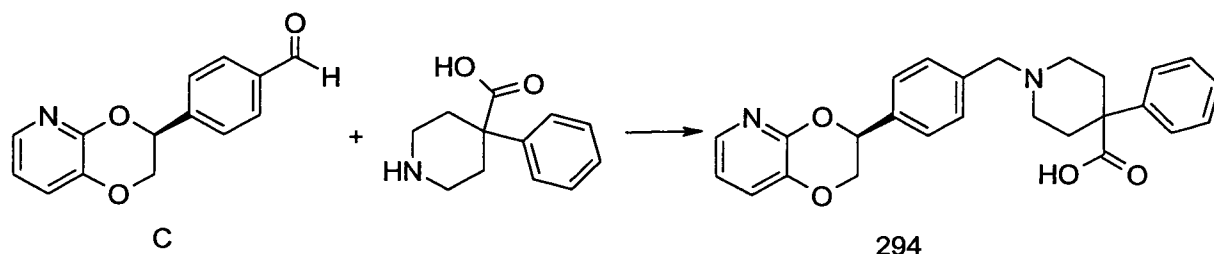
(S)-3-{4-[4-(吡啶-3-基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(實例293)之製備



使用TEA (0.100 mL, 0.710 mmol)處理存於DCM (2 mL)及MeOH (0.5 mL)中之中間體C (100 mg; 0.410 mmol)及3-(六氫吡啶-4-基氧基)-吡啶(122 mg, 0.657 mmol)之溶液且將懸浮液在100℃下微波處理20 min。向此懸浮液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(200 mg, 0.925 mmol)、乙酸(0.100 mL, 1.69 mmol)及MeOH (1.5 mL)。密封反應液並攪拌24h。濃縮反應液，然後藉由使用存於水中之10-60% MeCN (0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化。在真空中乾燥彙集並濃縮之部分以得到TFA鹽形式之標題化合物293。(LC/MS方法16: ES+ m/z 404.5 $[M+H]^+$, R_t = 2.47 min)。

一般方法L之實例：

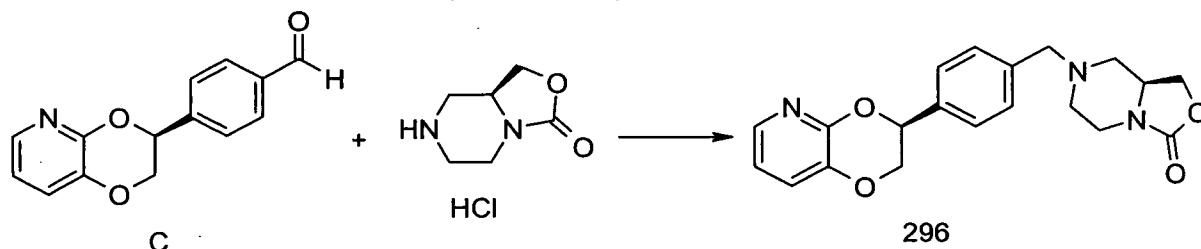
1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-甲酸(實例294)之製備



將存於DMF (5 mL)中之中間體C (100 mg, 0.42 mmol)及4-苯基-六氫吡啶-4-甲酸(85 mg, 0.42 mmol)之溶液在室溫下攪拌30 min。向此溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(88 mg, 0.42 mmol)並將反應液在室溫下攪拌2h。濃縮反應液並藉由使用存於水中之10-90% MeCN (0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化。在真空中乾燥彙集並濃縮之部分以得到標題化合物294。(LC/MS方法16: ES+ m/z 431.5 $[M+H]^+$, R_t = 2.70 min)。

一般方法M之實例：

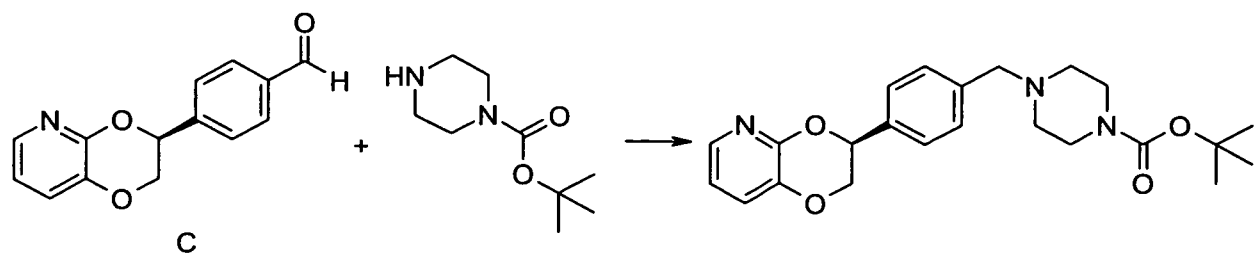
(S)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮(實例296)之製備



向存於DMF (2 mL)中之中間體C (200 mg, 0.829 mmol)及(S)-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮鹽酸鹽(178 mg, 0.995 mmol)之溶液中添加氰基硼氫化鈉(156 mg, 2.49 mmol)，隨後添加一滴乙酸。將反應液在約25°C下攪拌24小時。濃縮反應液並藉由使用75-100% EtOAc/庚烷洗脫之矽膠層析純化。濃縮產物部分以提供標題化合物296。(LC/MS方法16: ES+ m/z 368.4 $[M+H]^+$, R_t = 2.53 min)。

一般方法N之實例：

4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯之製備



向存於DCM (250 mL)中之中間體C (5.00 g, 20.7 mmol)及六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(7.72 g, 41.5 mmol)之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(8.79 g, 41.5 mmol)且密封反應液並攪拌過夜。使用MeOH (25 mL)將反應液驟冷並傾倒至劇烈攪拌之水(500 mL)中。使用2M Na₂CO₃水溶液將溶液鹼化。分離各層並使用DCM萃取水層。藉由Na₂SO₄乾燥合併之萃取物並濃縮。將殘餘物懸浮於庚烷中並藉由過濾分離固體以得到標題化合物。

表3提供根據如下文反應所繪示之一般方法A、B、C、D、E或F用於製備實例1-191之主要試劑之概述。

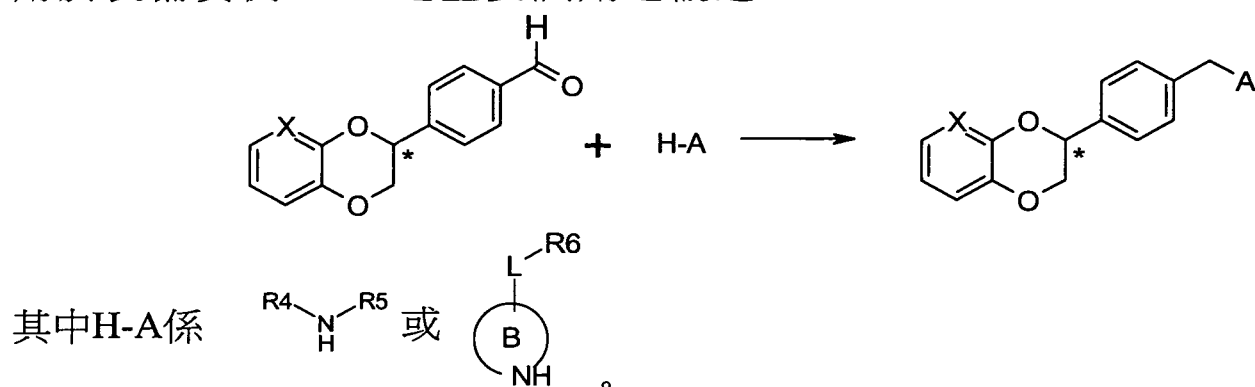
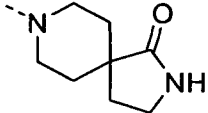
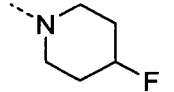
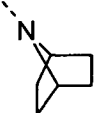
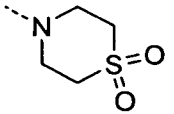
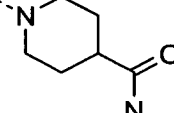
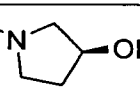
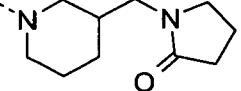
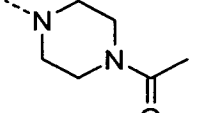
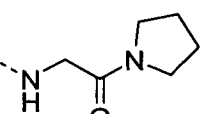
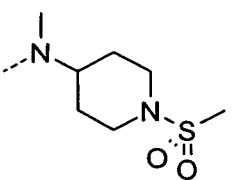
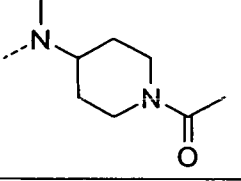
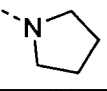
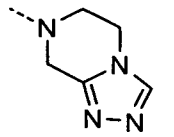
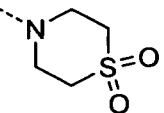
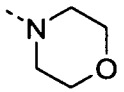
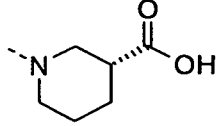
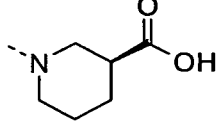
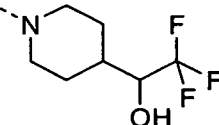
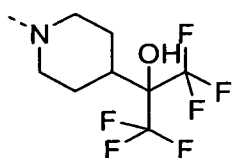
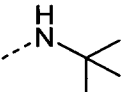
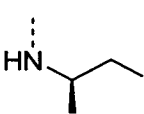
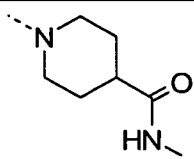
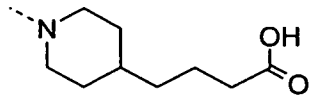
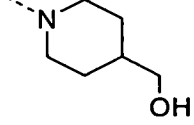
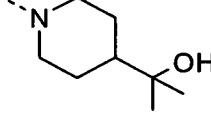
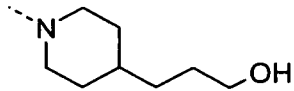
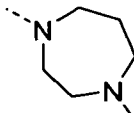
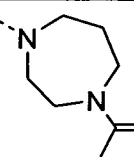
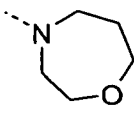
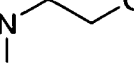
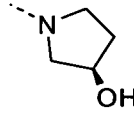
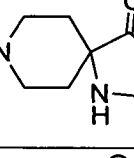
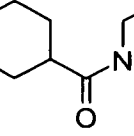
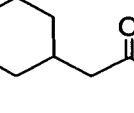
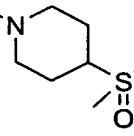
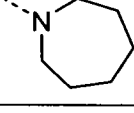
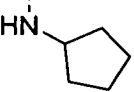
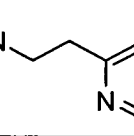
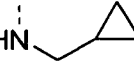


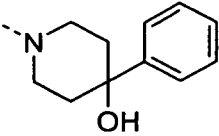
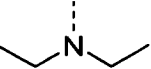
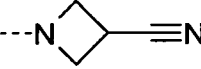
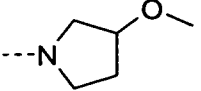
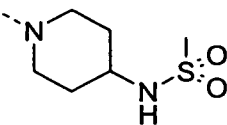
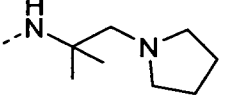
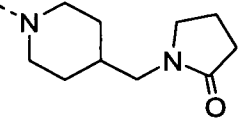
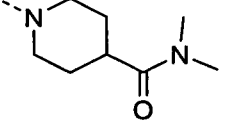
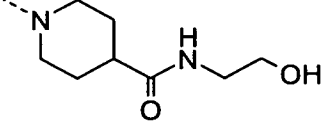
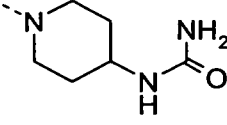
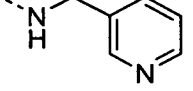
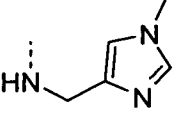
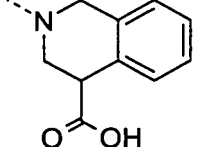
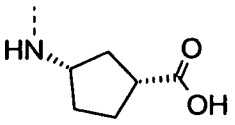
表3：藉由一般方法A至N合成之實例

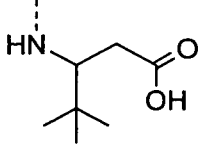
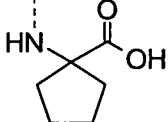
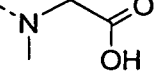
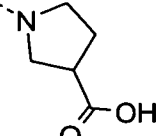
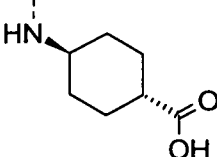
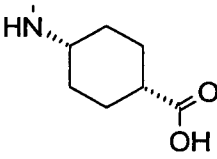
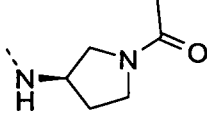
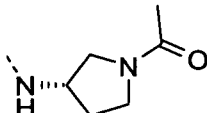
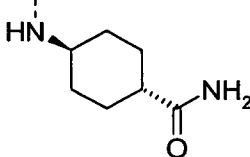
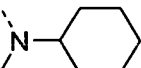
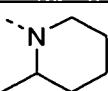
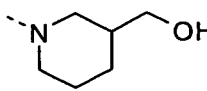
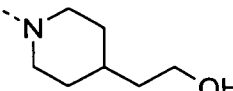
實例編號	X	*處之對掌性	---A	合成方法	LC/MS方法	[M+H] ⁺	Rt (min)
1	CH	外消旋		B	10	296.2	1.20
2	CH	外消旋		B	10	312.2	1.20
3	CH	外消旋		B	10	338.4	1.20

4	CH	外消旋		B	10	379.4	1.10
5	CH	外消旋		B	10	328.4	1.11
6	CH	外消旋		B	10	322.4	1.13
7	CH	外消旋		B	10	360.4	1.40
8	CH	S		B	10	381.3	0.67
9	CH	外消旋		B	10	312.4	1.04
10	CH	外消旋		B	10	407.4	1.14
11	CH	外消旋		B	10	353.40	1.47
12	CH	外消旋		B	10	353.40	1.57
13	CH	S		A	10	417.40	1.62
14	CH	S		A	10	381.40	1.57
15	N	外消旋		B	10	297.40	0.97
16	CH	外消旋		B	10	349.40	2.14

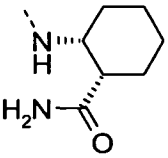
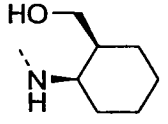
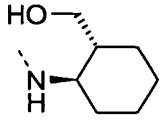
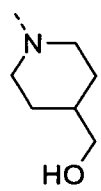
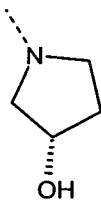
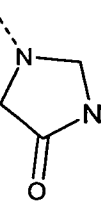
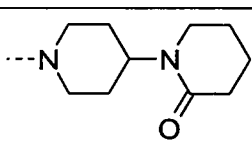
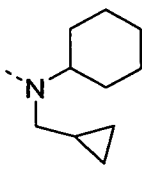
17	N	外消旋		B	10	361.20	1.66
18	N	外消旋		B	10	313.40	0.89
19	CH	S		C	1	354.52	0.55
20	CH	S		C	1	354.24	0.56
21	CH	S		C	1	408.26	0.71
22	CH	S		C	1	476.23	0.77
23	CH	外消旋		D	11	298.2	0.7
24	CH	外消旋		D	11	298.2	0.73
25	CH	外消旋		D	11	367.3	0.66
26	CH	外消旋		D	11	396.3	0.73
27	CH	外消旋		D	11	340.2	0.66
28	CH	外消旋		D	11	368.3	0.72
29	CH	外消旋		D	11	368.5	0.7

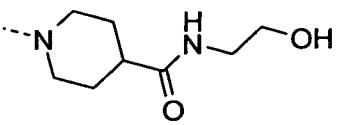
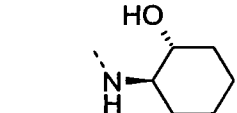
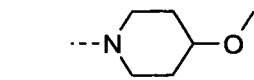
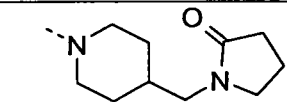
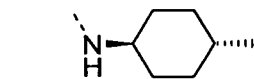
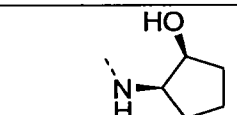
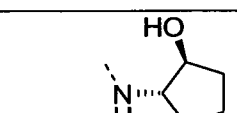
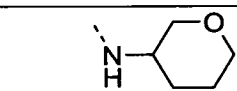
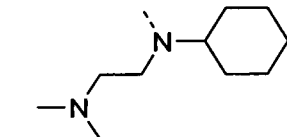
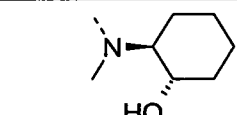
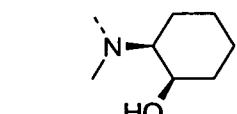
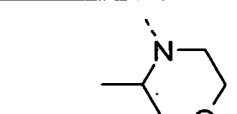
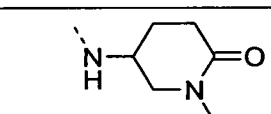
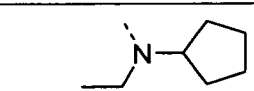
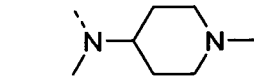
30	CH	外消旋		D	11	339.2	0.56
31	CH	外消旋		D	11	367.2	0.65
32	CH	外消旋		D	11	326.2	0.67
33	CH	外消旋		D	11	314.2	0.71
34	CH	外消旋		D	11	312.2	0.65
35	CH	外消旋		D	11	394.2	0.65
36	CH	外消旋		D	11	312.4	0.68
37	CH	外消旋		D	11	423.3	0.69
38	CH	外消旋		D	11	395.3	0.70
39	CH	外消旋		D	11	388.2	0.66
40	CH	外消旋		D	11	324.3	0.79
41	CH	外消旋		D	11	310.2	0.78
42	CH	外消旋		D	11	361.2	0.79
43	CH	外消旋		D	11	296.2	0.75

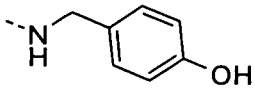
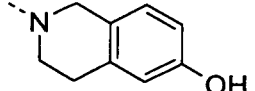
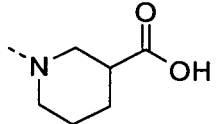
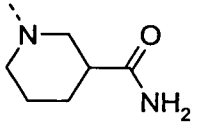
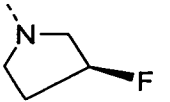
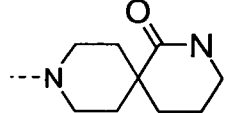
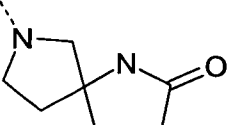
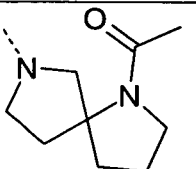
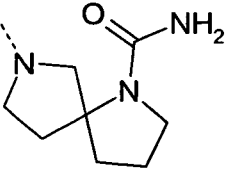
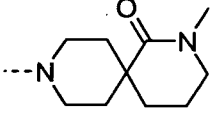
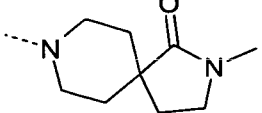
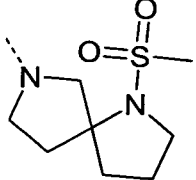
44	CH	外消旋		D	11	402.3	0.82
45	CH	外消旋		D	11	298.2	0.75
46	CH	外消旋		D	11	306.8	0.73
47	CH	外消旋		D	11	326.2	0.74
48	CH	外消旋		D	11	403.2	0.71
49	CH	外消旋		D	11	367.2	0.68
50	CH	外消旋		D	11	407.3	0.73
51	CH	外消旋		D	11	381.3	0.73
52	CH	外消旋		D	11	397.3	0.67
53	CH	外消旋		D	11	368.2	0.67
54	CH	外消旋		D	11	333.2	0.66
55	CH	外消旋		D	11	336.2	0.59
56	CH	S		D	11	402.3	0.75
57	CH	S		D	11	354.1	0.63

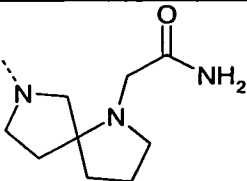
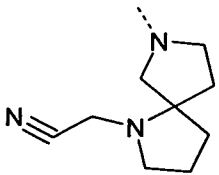
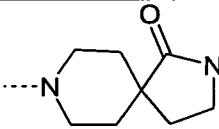
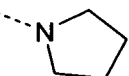
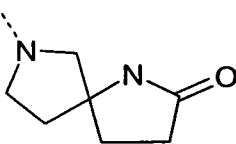
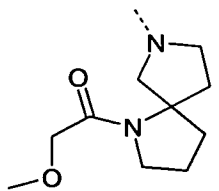
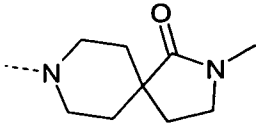
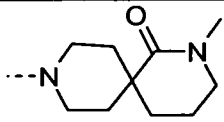
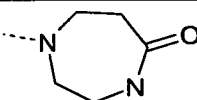
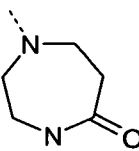
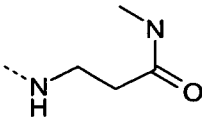
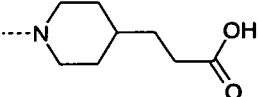
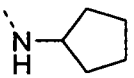
58	CH	S		D	11	370.2	0.70
59	CH	S		D	11	354.2	0.66
60	CH	S		D	11	314.3	0.63
61	CH	S		D	11	340.1	0.61
62	CH	S		D	11	367.9	0.61
63	CH	S		D	11	368.2	0.64
64	CH	S		D	11	353.8	0.63
65	CH	S		D	11	353.1	0.63
66	CH	S		D	11	367.1	0.64
67	CH	S		D	11	337.8	0.78
68	CH	S		D	11	323.9	0.73
69	CH	S		D	11	339.8	0.66
70	CH	S		D	11	353.9	0.67

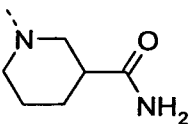
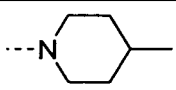
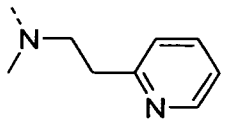
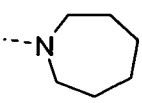
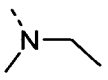
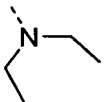
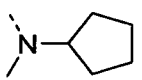
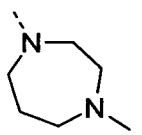
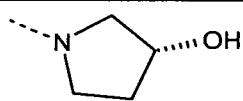
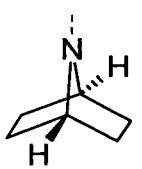
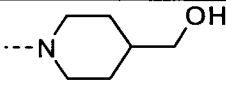
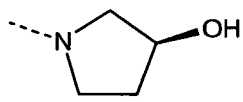
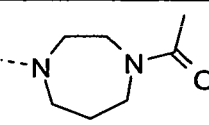
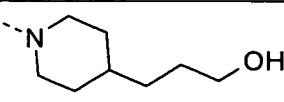
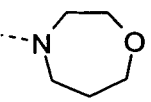
71	CH	S		D	11	284.3	0.68
72	CH	S		D	11	313.6	0.70
73	CH	S		D	11	283.8	0.7
74	CH	S		D	11	283.9	0.67
75	CH	S		D	11	269.8	0.65
76	CH	S		D	11	340.2	0.65
77	CH	S		D	11	310.2	0.70
78	CH	S		D	11	325.9	0.65
79	CH	S		D	11	327.1	0.61
80	CH	S		D	11	367.9	0.76
81	CH	S		D	11	311.7	0.71
82	CH	S		D	11	352.9	0.64
83	CH	S		D	11	366.9	0.67
84	CH	S		D	11	336.2	0.73
85	CH	S		D	11	363.8	0.76

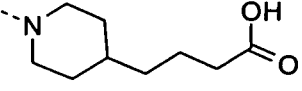
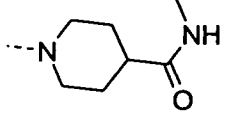
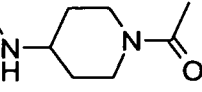
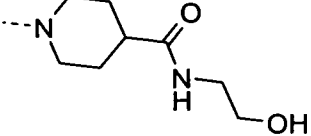
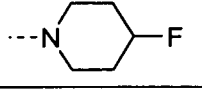
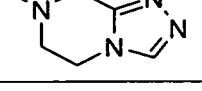
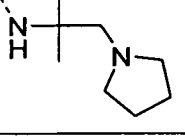
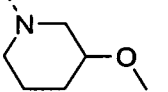
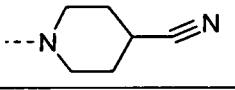
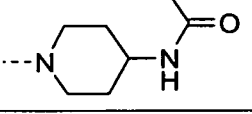
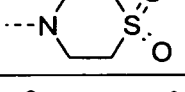
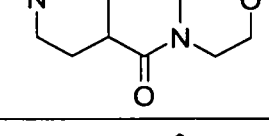
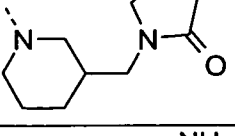
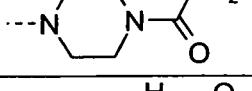
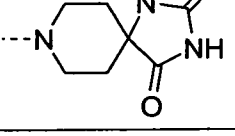
86	CH	S		D	11	366.9	0.63
87	CH	S		D	11	354.4	0.68
88	CH	S		D	11	313.3	0.64
89	CH	S		D	11	353.9	0.70
90	CH	S		D	11	340.8	0.59
91	CH	S		D	11	311.8	0.57
92	CH	S		D	11	311.1	0.75
93	CH	S		D	11	339.1	0.49
94	CH	S		D	11	407.2	0.63
95	CH	S		D	11	377.8	0.78

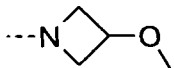
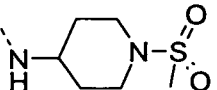
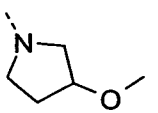
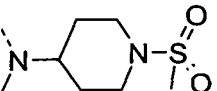
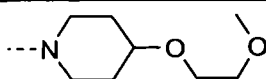
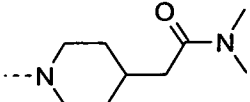
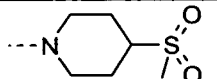
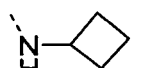
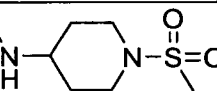
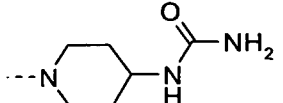
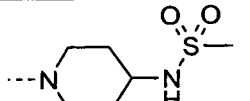
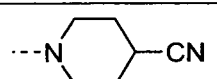
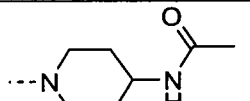
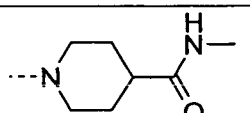
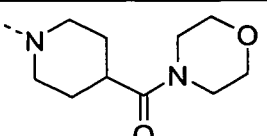
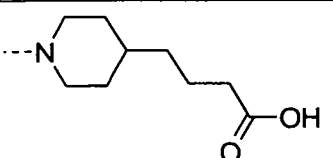
96	CH	S		D	11	397.3	0.56
97	CH	S		D	11	339.8	0.65
98	CH	S		D	11	340.2	0.63
99	CH	S		D	11	407.4	0.62
100	CH	S		D	11	338.2	0.76
101	CH	S		D	11	325.8	0.62
102	CH	S		D	11	325.7	0.6
103	CH	S		D	11	326.3	0.61
104	CH	S		D	11	395.2	0.8
105	CH	S		D	11	353.9	0.66
106	CH	S		D	11	353.9	0.67
107	CH	S		D	11	325.9	0.61
108	CH	S		D	11	352.9	0.56
109	CH	S		D	11	338.4	0.71
110	CH	S		D	11	353.1	0.44

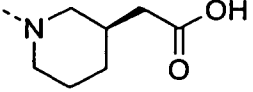
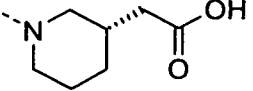
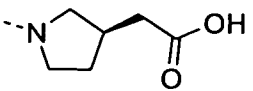
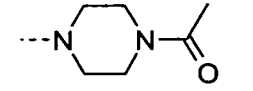
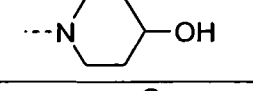
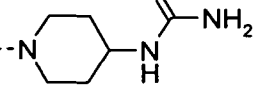
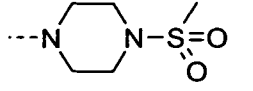
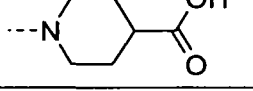
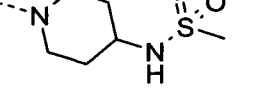
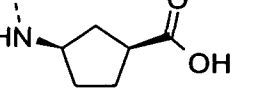
111	CH	S		D	11	348.1	0.64
112	CH	S		D	11	374.1	0.66
113	CH	外消旋		A	13	354.4	1.1
114	CH	外消旋		A	13	353.4	1.0
115	CH	外消旋		A	13	314.4	1.0
116	CH	S		A	12	393.1	1.3
117	CH	S		A	13	365.4	1.3
118	CH	S		A	13	393.4	1.2
119	CH	S		A	13	393.4	1.1
120	CH	S		A	7	407.3	0.7
121	CH	S		A	13	393.4	1.1
122	CH	S		A	7	429.5	0.7

123	CH	S		A	7	408.3	0.6
124	CH	S		A	7	390.3	0.7
125	N	S		A	11	380.4	0.4
126	N	S		A	11	297.2	0.4
127	N	S		A	11	366.2	0.4
128	CH	S		A	11	423.3	0.6
129	N	S		A	11	394.2	0.4
130	N	S		A	11	408.3	0.5
131	CH	S		A	11	339.2	0.6
132	N	S		A	13	340.2	0.9
133	N	S		A	11	328.2	0.4
134	CH	S		A	13	382.4	0.6
135	N	S		D	11	311.1	0.52

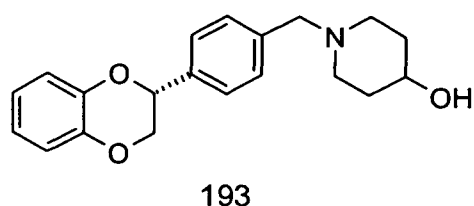
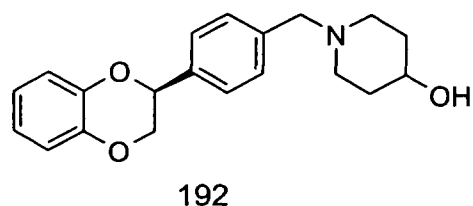
136	N	S		D	11	354.1	0.42
137	N	S		D	11	325.1	0.53
138	N	S		D	11	362.1	0.51
139	N	S		D	11	325.1	0.52
140	N	S		D	11	285.3	0.43
141	N	S		D	11	299.1	0.47
142	N	S		D	11	325.1	0.53
143	N	S		D	11	340.1	0.31
144	N	S		D	11	313.1	0.41
145	N	S		D	11	323.1	0.49
146	N	S		D	11	341.1	0.43
147	N	S		D	11	313.1	0.41
148	N	S		D	11	368.1	0.41
149	N	S		D	11	369.1	0.47
150	N	S		D	11	327.1	0.44

151	N	S		D	11	397.1	0.51
152	N	S		D	11	368.1	0.42
153	N	S		D	11	368.1	0.42
154	N	S		D	11	398.1	0.40
155	N	S		D	11	329.1	0.47
156	N	S		D	11	350.1	0.56
157	N	S		D	11	368.1	0.40
158	N	S		D	11	341.1	0.48
159	N	S		D	11	336.1	0.44
160	N	S		D	11	368.1	0.41
161	N	S		D	11	361.0	0.65
162	N	S		D	11	424.1	0.46
163	N	S		D	11	408.1	0.47
164	N	S		D	11	355.1	0.38
165	N	S		D	11	395.1	0.41

166	N	S		D	11	313.1	0.45
167	N	S		D	11	404.1	0.45
168	N	S		D	11	327.1	0.46
169	N	S		D	11	418.1	0.47
170	N	S		D	11	385.1	0.50
171	N	S		D	11	396.1	0.47
172	N	S		D	11	389.1	0.43
173	N	S		D	11	297.1	0.48
174	CH	S		A	15	403.2	0.69
175	CH	S		A	15	368.4	0.55
176	CH	S		A	15	403.2	0.90
177	CH	S		A	15	336.2	0.85
178	CH	S		A	15	368.0	0.98
179	CH	S		A	15	367.2	1.02
180	CH	S		A	15	423.3	1.03
181	CH	S		A	15	395.9	1.13

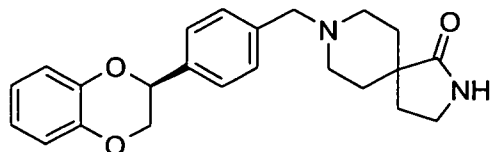
182	CH	S		A	15	368.2	1.04
183	CH	S		A	15	368.2	1.05
184	CH	S		A	15	354.2	0.99
185	N	S		A	14	354.4	2.09
186	N	S		A	14	327.1	2.13
187	N	S		A	14	369.2	2.09
188	N	S		A	14	390.4	2.22
189	N	S		A	14	355.1	2.16
190	N	S		A	14	404.2	2.16
191	CH	S		A	14	353.8	0.63

實例192及193：(S)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-醇(192)及(R)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-醇(193)之製備

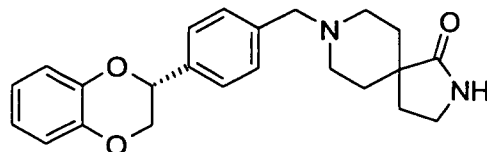


根據一般方法B自中間體B及4-羥基六氫吡啶來製備192及193之外消旋混合物，並藉由使用20% MeOH、1% IPA及超臨界二氧化碳之SCF對掌性HPLC拆分以得到192 (作為第一洗脫峰)及193 (作為第二洗脫峰)。192：LC/MS方法10；Rt = 0.98 min.；[M+H]⁺ = 326.4。193：LC/MS方法10；Rt = 0.98 min.；[M+H]⁺ = 326.4。

實例194及195：8-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-2,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-1-酮(194)及(8-[(R)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-2,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-1-酮(195)之製備



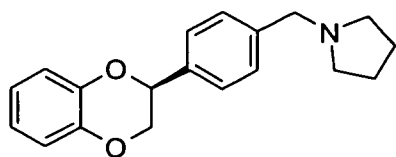
194



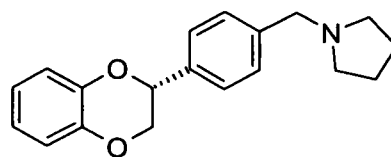
195

藉由使用55%甲醇、1%異丙胺及超臨界二氧化碳之SCF對掌性HPLC拆分化合物4 (外消旋物)以得到194 (作為第一洗脫峰)及195 (作為第二洗脫峰)。194：LC/MS方法10； $R_t = 1.10 \text{ min.}$ ； $[M+H]^+ = 379.4$ 。195：LC/MS方法10； $R_t = 1.09 \text{ min.}$ ； $[M+H]^+ = 379.4$ 。

實例196及197：1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-吡咯啉(196)及1-[(R)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-吡咯啉(197)之製備



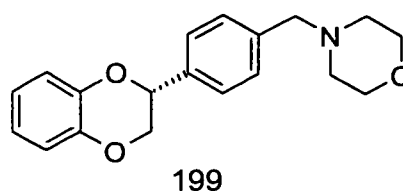
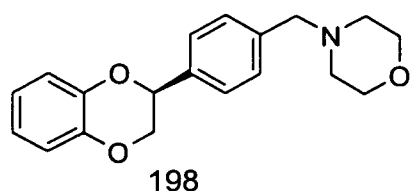
196



197

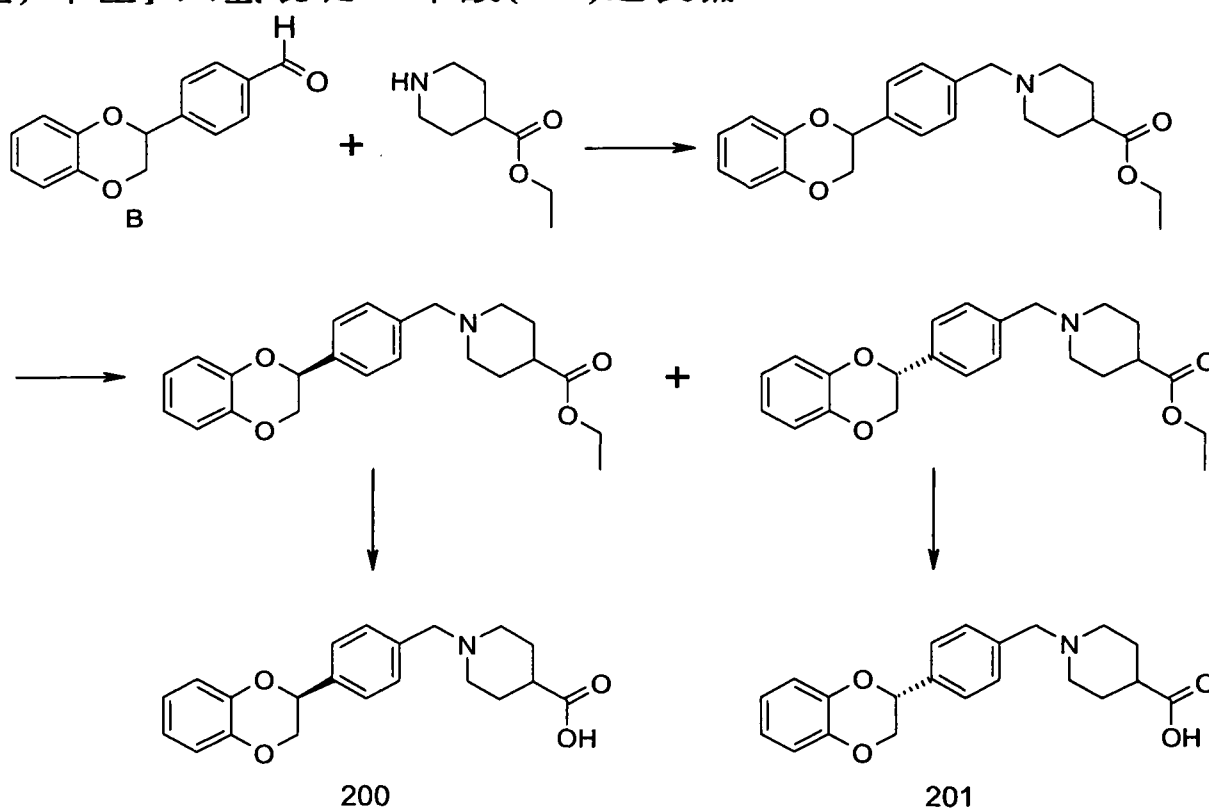
藉由使用Chiralpak AD-H管柱且使用存於庚烷中且具有0.1% DEA之7% IPA洗脫之HPLC拆分化合物1 (外消旋物)以得到196 (作為第一洗脫峰)及197 (作為第二洗脫峰)。196：LC/MS方法10； $R_t = 1.21 \text{ min.}$ ； $[M+H]^+ = 296.2$ 。197：LC/MS方法10； $R_t = 1.21 \text{ min.}$ ； $[M+H]^+ = 296.2$ 。

實例198及199：4-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-嗎啉(198)及4-[(R)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-嗎啉(199)之製備



藉由使用 Chiralpak OD-H管柱且使用存於庚烷中且具有0.1% DEA之7% IPA洗脫之HPLC拆分化合物2 (外消旋物)以得到198 (作為第一洗脫峰)及199 (作為第二洗脫峰)。198: LC/MS方法10; $R_t = 1.20$ min.; $[M+H]^+ = 312.4$ 。199: LC/MS方法10; $R_t = 1.21$ min.; $[M+H]^+ = 312.4$ 。

實例200及201: (S)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸(200)及(R)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸(201)之製備



根據一般方法B中所闡述之程序自中間體B及異六氫吡啶甲酸乙酯來製備1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸乙酯，並藉由使用Chiralpak OD-H管柱且使用存於庚烷中且具有0.1% DEA之12% IPA洗脫之HPLC拆分以得到(S)-1-[4-(2,3-二氫-

苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸乙酯(作為第一洗脫峰)及(R)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸乙酯(作為第二洗脫峰)。

化合物200：

方法1：將(S)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸乙酯(145 mg, 0.380 mmol)及單水合氫氧化鋰(48 mg, 1.1 mmol)在75°C下於MeOH/水之1:1混合物(2 mL)中加熱2小時。使用TFA (300 μ L)將反應混合物酸化。過濾出所得白色沈澱物，使用水洗滌，並乾燥以得到化合物200。LC/MS方法10； $R_t = 1.14$ min.； $[M+H]^+ = 382.4$ 。

方法2：將含於2-甲基-THF (40 mL)中之中間體A (7.5 g, 29.66 mmol)及六氫吡啶-4-甲酸乙酯(5.27 mL, 34.1 mmol)之混合物在約20°C下於反應器中攪拌約45 min。向第二反應器中裝填三乙醯氧基硼氫化鈉(8.8 g, 41.5 mmol)及2-甲基-THF (50 mL)，並將內容物在約20°C下攪拌約30 min。將來自第一反應器之溶液轉移至第二反應器中，在約22°C下攪拌約16小時，並使用水處理。收集所得有機相，使用碳酸氫鈉飽和溶液及5%鹽水溶液洗滌，並濃縮以提供(S)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸乙酯。產率：76%。MS：382.2 (M + H)⁺。

向反應器中裝填(S)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸乙酯(229 g, 381.46 mmol)、四氫呋喃(366 mL)及N-甲基吡咯啶酮(275 mL)並冷卻至約0°C。使用4N NaOH (525 mL)處理反應器內容物，同時維持反應溫度低於5°C。將混合物升溫至約20°C，攪拌約16小時，並冷卻至約5°C。使用2N HCl (110 mL)處理反應器內容物，同時維持內部溫度低於15°C。添加額外2N HCl直至pH達到約4.5-5.0為止。經30分鐘添加水(750 mL)，將混合物攪拌約2小

時，並過濾。在減壓下乾燥所得固體以提供化合物200。產率：87%。MS：354.2 (M + H)⁺。

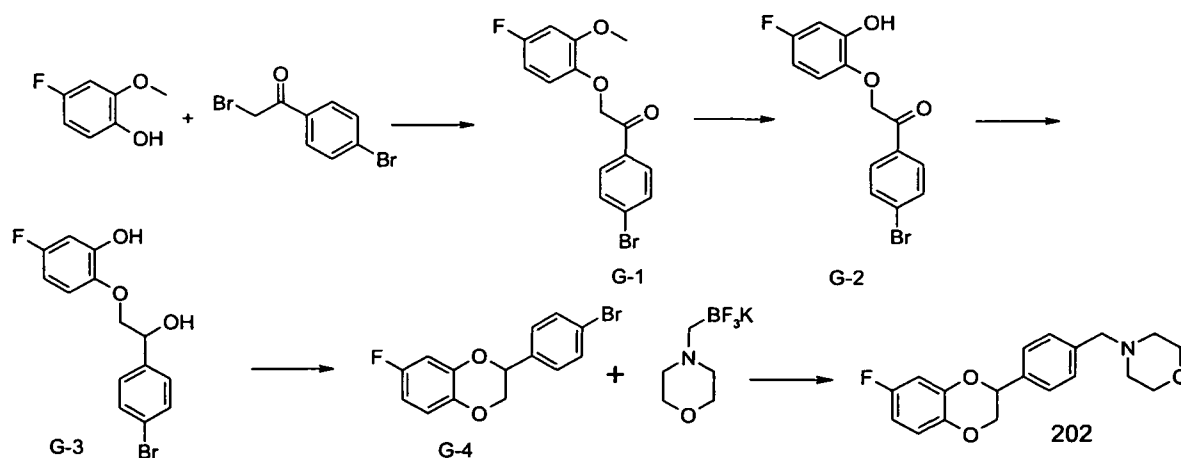
化合物201：

根據上文方法1中用以合成化合物200所闡述之程序來製備化合物201，只是使用(R)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸乙酯代替(S)-1-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸乙酯。LC/MS方法10；R_t = 1.13 min.；MS：382.4 [M+H]⁺。

另一選擇為，亦可根據上文在方法2中針對合成化合物200所闡述之程序來製備化合物201，只是使用(R)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苯甲醛(中間體A之R對映異構體)代替(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苯甲醛(A)。可藉由使用上文所闡述之方法拆分中間體B來製備(R)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苯甲醛。

實例：202

4-[4-(7-氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-嗎啉(202)之製備



依次使用碳酸鉍(8.3 g, 25.3 mmol)及2-溴-1-(4-溴-苯基)-乙酮(5.9 g, 21.1 mmol)處理存於丙酮(250 mL)中之4-氟-2-甲氧基-苯酚(3.0 g,

21.1 mmol)之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。將水(600 mL)緩慢添加至劇烈攪拌之溶液中。在攪拌30分鐘之後，過濾出沈澱物並使用大量水洗滌以得到1-(4-溴-苯基)-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-乙酮(G-1)。

將G-1 (3.0 g, 8.85 mmol)溶於DCM (30 mL)中並冷卻至0°C。一次性添加氯化鋁(2.9 g, 22.1 mmol)且將反應液在0°C下攪拌10分鐘。添加乙硫醇(1.6 mL, 22.1 mmol)且將反應液在0°C下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒於冰上且將所得漿液攪拌30分鐘。使用EtOAc (3 × 50 mL)萃取產物。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，濃縮，並藉由矽膠上(存於庚烷中之0-50% EtOAc)上之急驟管柱層析純化以提供1-(4-溴-苯基)-2-(4-氟-2-羥基-苯氧基)-乙酮(G-2)。

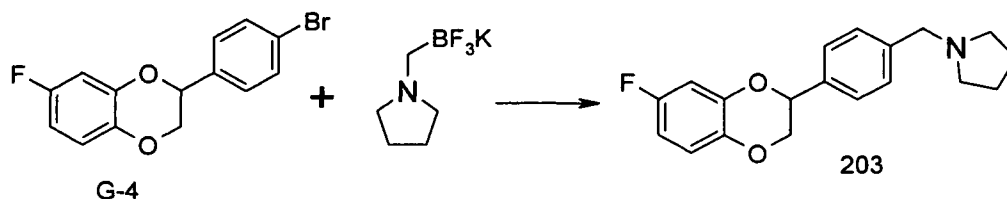
向存於EtOH (25 mL)中之G-2 (1.25g, 3.85 mmol)之溶液中添加硼氫化鈉(291 mg, 7.69 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。添加水(5 mL)，且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶於1N HCl中並使用EtOAc萃取。使用鹽水洗滌有機層，藉由硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠上(存於庚烷中之0-40% EtOAc)之急驟管柱層析純化殘餘物以提供2-[2-(4-溴-苯基)-2-羥基-乙氧基]-5-氟-苯酚(G-3)。

將三苯基膦(918 mg, 3.5 mmol)溶於THF(25 mL)中並冷卻至0°C。將偶氮二甲酸二異丙酯(0.7 mL, 3.5 mmol)添加至混合物中並在0°C下攪拌20分鐘。然後使用存於THF (10 mL)中之G-3 (1.1 g, 3.33 mmol)之溶液經5分鐘逐滴處理混合物且將所得混合物在0°C下攪拌30分鐘並在室溫下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物，並藉由矽膠(存於庚烷中之0-40% EtOAc)上之急驟管柱層析純化殘餘物以得到2-(4-溴-苯基)-7-氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯(G-4)。

將存於10:1 THF/水(2 mL)中之G-4 (200 mg, 0.65 mmol)、(嗎啉₅

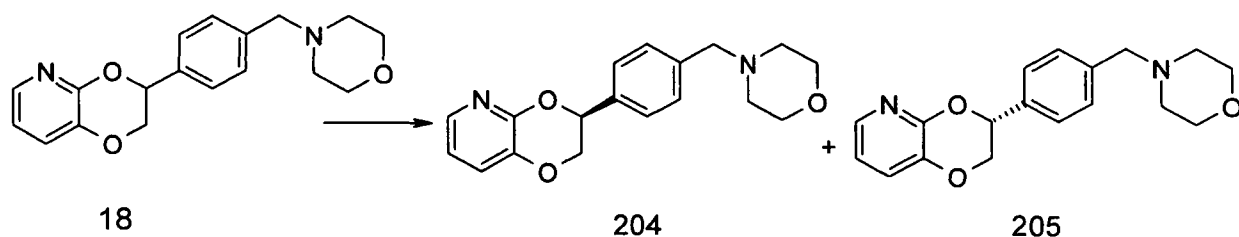
4-基)甲基三氟硼酸鉀(134 mg, 0.65 mmol)、(II)乙酸鈮(4.3 mg, 0.019 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯(19 mg, 0.039 mmol)及碳酸鉍(632 mg, 1.9 mmol)之溶液在95℃及氮氣氛下攪拌18 h。將混合物吸收於EtOAc中，且使用水、鹽水洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由製備型C18反相HPLC (MeCN/水；0.1% TFA)純化殘餘物以得到標題化合物。LC/MS方法10；R_t = 1.09 min.；[M+H]⁺ = 354.4。

實例203：1-[4-(7-氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-吡咯啉(203)之製備



根據針對合成化合物202所闡述之程序自G-4及1-三氟硼酸根基甲基吡咯啉鉀來製備標題化合物。203：LC/MS方法10；R_t = 1.07 min.；[M+H]⁺ = 354.4。

實例204及205：(S)-3-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(204)及(R)-3-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(205)之製備



藉由使用利用存於庚烷中之28%異丙醇洗脫之Chiralcel OD-H管柱之HPLC拆分化合物18 (外消旋物)以得到化合物204 (LCMS方法15：ES⁺ m/z 313.2 [M+H]⁺，rt = 0.47 min)及化合物205 (LCMS方法15：ES⁺ m/z 313.2 [M+H]⁺，rt = 0.50 min)。

實例206及207：1-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-

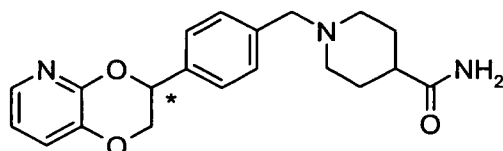
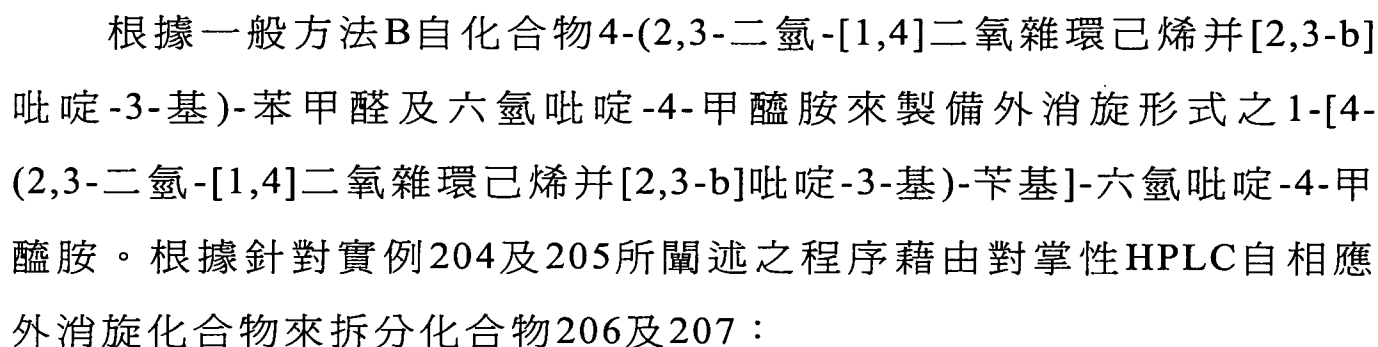
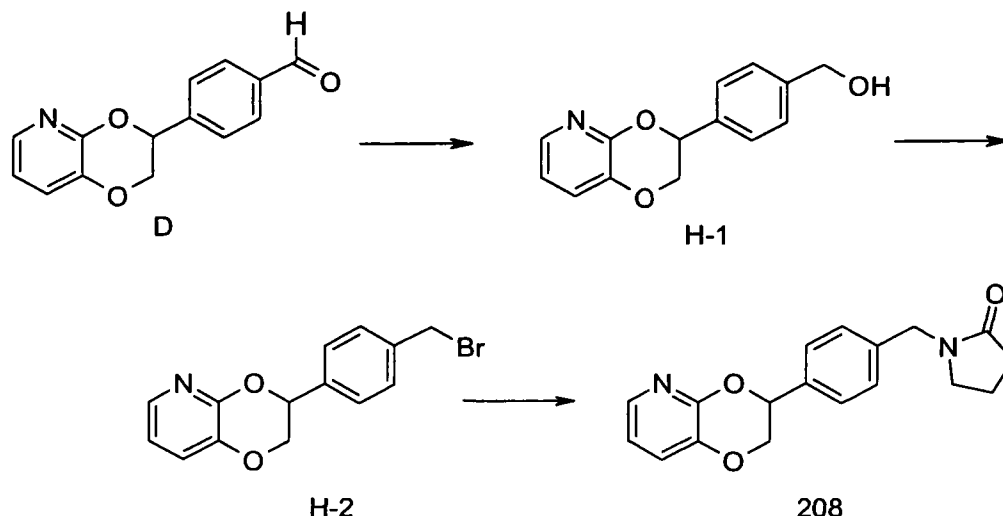


表4.化合物206及207之製備

實例 編號	*處之對 掌性	MS方 法	[M+H] ⁺	rt (min)
206	S	15	354.2	0.47
207	R	15	354.2	0.45

實例208：11-[4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-吡咯啉-2-酮(208)之製備



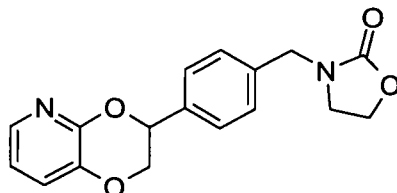
在0℃下，使用硼氫化鈉(188 mg, 5.00 mmol)處理存於THF (50mL)中之D (1.0g, 4.15 mmol)之溶液。將所得混合物升溫至室溫並在室溫下攪拌1h。濃縮反應混合物並將殘餘物溶於EtOAc中。使用水及鹽水洗滌有機溶液，藉由硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由使用存於DCM中之MeOH (2%至8%)之急驟管柱層析(矽膠)純化殘餘物以得到[4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苯基]-甲醇H-1。

在室溫下，使用三苯基二溴化磷(1.39g, 3.29 mmol)及咪唑(224 mg, 3.29 mmol)處理存於THF (10 mL)中之H-1 (400 mg, 1.64 mmol)之溶液，且將所得混合物在室溫下攪拌72h。使用水稀釋混合物並使用EtOAc (25mL, 3×)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由使用存於庚烷中之EtOAc (15%至50%)之急驟管柱層析(矽膠)純化殘餘物以得到3-(4-溴甲基-苯基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶H-2。

使用氫化鈉(存於礦物油中之60%分散液，7.8 mg, 0.2 mmol)處理存於無水DMF (2 mL)中之吡咯啉酮(18 mg, 0.21 mmol)之溶液，且將混合物在室溫下攪拌15分鐘。添加中間體H-2 (50 mg, 0.16 mmol)，且在50℃下攪拌混合物。在15分鐘之後，使用水將混合物驟冷並使用EtOAc萃取。濃縮有機層，並藉由使用存於H₂O中之5-85% MeCN (+0.1%TFA)梯度洗脫之反相HPLC純化殘餘物。濃縮期望部分。將殘

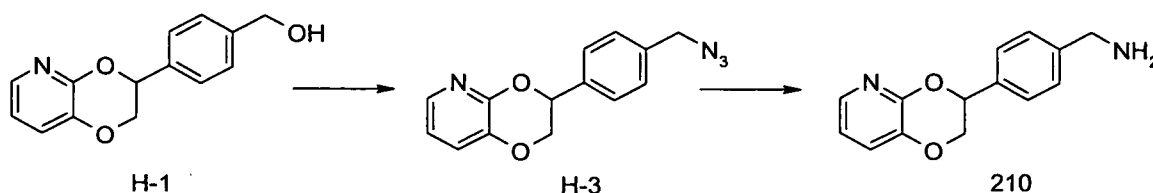
餘物溶於EtOAc中，使用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌，並藉由Na₂SO₄乾燥。然後過濾溶液並濃縮以得到固體形式之標題化合物(LCMS方法10：ES⁺ m/z 311.4 [M+H]⁺，Rt = 1.84 min)。

實例209：3-[4-(2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)苄基]-1,3-噁唑啉-2-酮(209)



根據針對合成208所闡述之程序自中間體H-2來製備化合物209。(LCMS方法10：ES⁺ m/z 313.4 [M+H]⁺，Rt = 1.72 min)

實例210：4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基胺(210)之製備

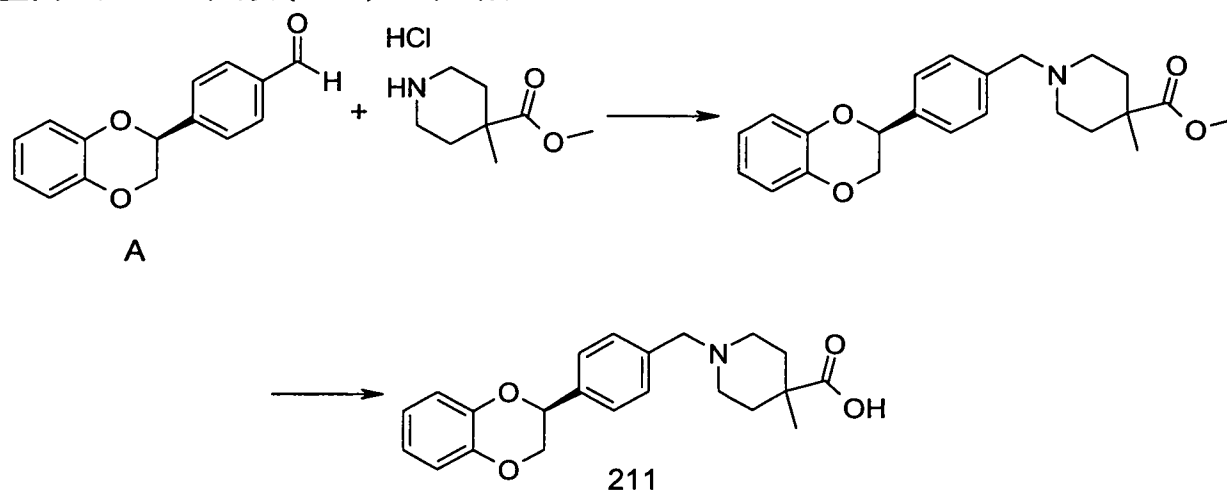


使用偶氮二甲酸二異丙酯(0.41 mL, 2.1 mmol)處理存於無水THF (30 mL)中之H-1 (340 mg, 1.4 mmol)、三苯基膦(550 mg, 2.1 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(0.45 mL, 2.1 mmol)之溶液。將反應液在室溫下攪拌24小時，使用水(50 mL)稀釋，並使用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機溶液，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由使用存於庚烷中之10-50% EtOAc梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物以得到油狀物形式之H-3。

使用水(0.2 mL, 11.3 mmol)處理存於THF (20 mL)中之H-3 (390mg, 78%純, 1.1 mmol)及三苯基膦(446 mg, 1.7 mmol)之溶液。將混合物在40℃下攪拌24小時，冷卻至室溫，使用水(25 mL)稀釋，並使用EtOAc (3 × 25 mL)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機溶液，藉由

Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。藉由使用存於H₂O中之5-85% MeCN (+0.1%TFA)梯度洗脫之反相HPLC純化殘餘物。濃縮合併之部分，使用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)鹼化，並使用EtOAc (10 mL × 3)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由Na₂SO₄乾燥，並濃縮以得到固體形式之標題化合物(LCMS方法10：ES⁺ m/z 243.4 [M+H]⁺，R_t = 0.57 min)。

實例211：1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸(211)之製備



將中間體A (100 mg, 0.42 mmol)、甲基-六氫吡啶-4-甲酸甲酯之鹽酸鹽(105 mg, 0.54 mmol)及TEA (75 uL, 0.54 mmol)在無水THF (3 mL)中攪拌10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(176 mg)並攪拌4h。使用飽和NaHCO₃稀釋混合物並使用EtOAc萃取。使用鹽水洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。藉由使用存於DCM中之0-3% MeOH梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物以得到1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸甲酯。

使用存於水(2 mL)中之LiOH·H₂O (52 mg, 1.23mmol)之溶液處理存於MeOH (2 mL)中之1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸甲酯之溶液。將混合物加熱至70℃保持2h，濃縮，並使用TFA (96 uL, 1.23 mmol)處理。使用水稀釋混

合物且使用EtOAc/THF萃取。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，經由矽藻土過濾，並濃縮。藉由使用存於水中之5-80% MeCN (+0.1%TFA)梯度洗脫之反相HPLC純化殘餘物以提供TFA鹽形式之標題化合物(LC/MS方法1：ES⁺ m/z 368.23 [M+H]⁺；Rt = 0.62 min)。

實例212-215：化合物212-215之製備

根據針對合成化合物211所闡述且展示於表5中之程序自中間體I-2、I-3、I-5及I-6來製備化合物212-215。

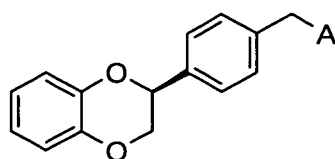
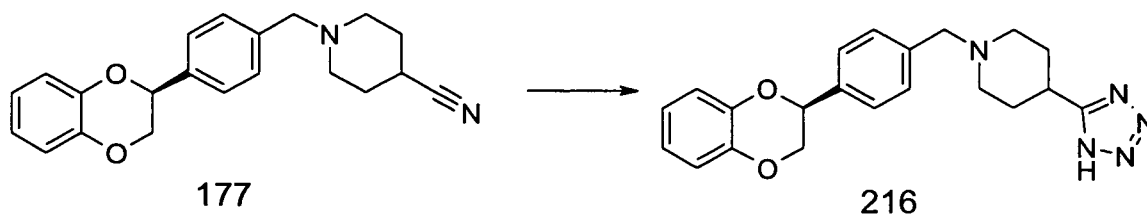


表5.化合物212-215之製備

實例編號	--A	MS方法	[M+H] ⁺	Rt (min)
212		1	368.24	0.62
213		1	372.20	0.61
214		1	341.20	0.61
215		1	341.23	0.58

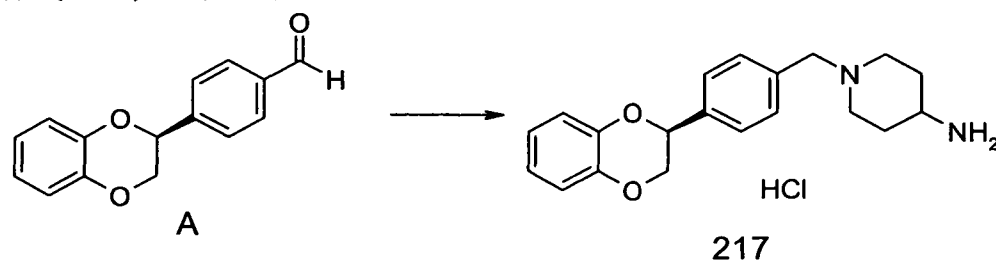
實例216：1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-4-(1H-四唑-5-基)-六氫吡啶(216)之製備



向存於DMF (2 mL)中之177 (115 mg, 0.34 mmol)之溶液中添加

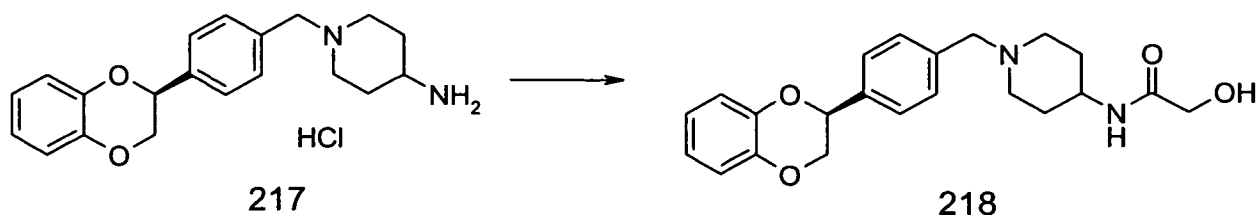
NaN_3 (89.0 mg, 1.38 mmol)及 NH_4Cl (147 mg, 2.75 mmol)。將混合物在120下加熱18 h。添加額外 NaN_3 (89.0 mg, 1.38 mmol)，且將反應液在120下再攪拌72 h。過濾反應液，且藉由使用存於水中之5-80% MeCN (+0.1%TFA)梯度洗脫之反相HPLC純化濾液以提供標題化合物(LC/MS方法1： ES^+ m/z 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $R_t = 0.54$ min)。

實例217：1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基胺(217)之製備



將中間體A (300 mg, 1.25 mmol)及六氫吡啶-4-基-胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 1.5 mmol, 1.2當量)之溶液在無水THF (3 mL)中攪拌10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(316 mg, 1.49 mmol)，且將反應液攪拌18h。濃縮反應液並分配於EtOAc與飽和 NaHCO_3 水溶液之間。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由使用存於DCM中之0-5% MeOH梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物。將殘餘物溶於MeOH (1 mL)中，使用HCl (10 mL, 4M, 存於二噁烷中)處理，並攪拌18h。使用 Et_2O (40 mL)稀釋反應液並過濾以提供HCl鹽形式之標題化合物(LC/MS方法1： ES^+ m/z 325.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ， $R_t = 0.35$ min)。

實例218：N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-羥基-乙醯胺(218)之製備



將存於DMF(2 mL)中之化合物217 (80 mg, 0.22 mmol)、TEA

(0.09 mL, 0.67 mmol)、羥基乙酸(22 mg, 0.29 mmol)及TBTU (93 mg, 0.29 mmol)之溶液攪拌2h。過濾反應液並藉由使用存於水中之0-80% MeCN (+0.1%TFA)梯度洗脫之反相HPLC純化以提供標TFA鹽形式之題化合物(LC/MS方法1: ES+ m/z 383.2 [M+H]⁺, Rt = 0.59 min)。

實例219-220：N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-甲氧基乙醯胺(219)及N-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡啶-4-基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺(220)之製備

根據針對化合物218所闡述且展示於表6中之程序來製備化合物219至223。藉由使用存於DCM中之0-10% MeOH梯度洗脫之反相HPLC或急驟層析純化產物。

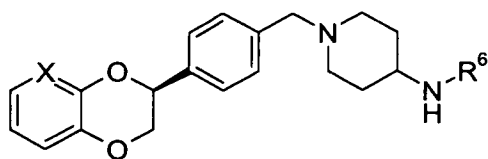
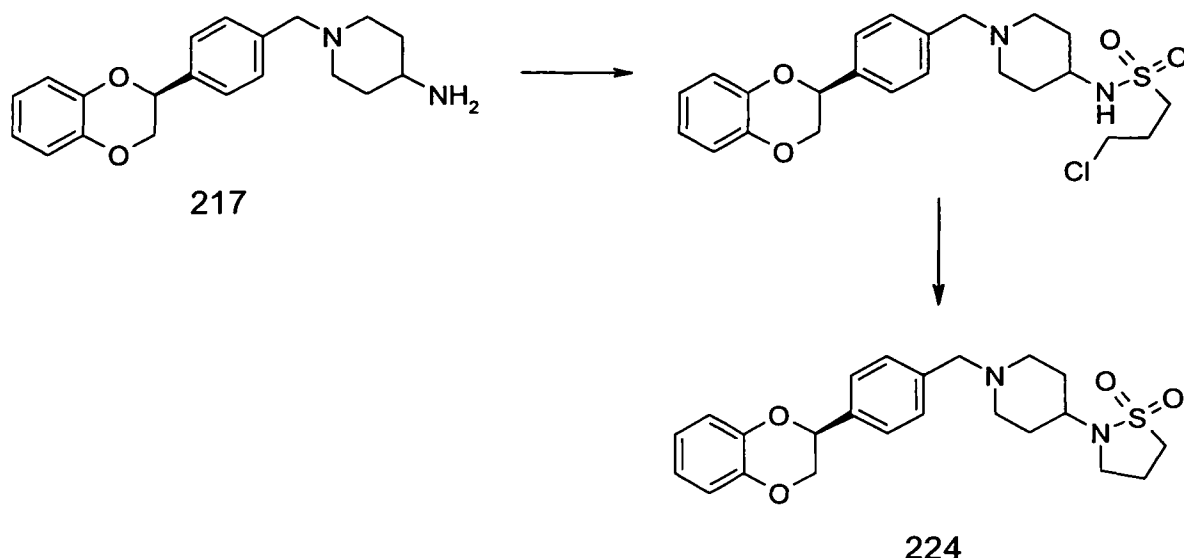


表6.化合物219-223之製備

實例編號	X	---R ⁶	MS 方法	[M+H] ⁺	Rt (min)
219	CH		1	397.08	0.61
220	CH		1	411.30	0.55
221	N		1	412.27	0.48
222	N		1	384.22	0.43
223	N		1	410.26	0.47

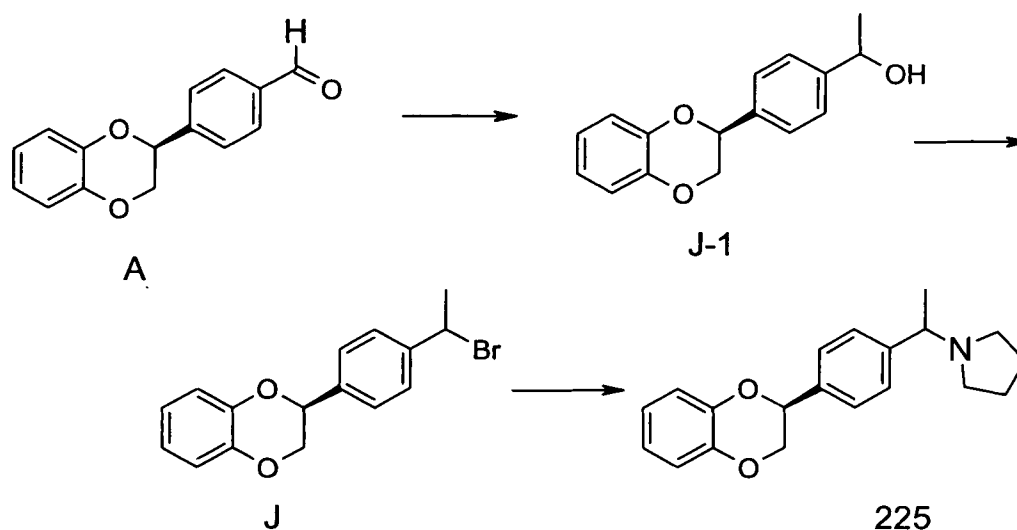
實例224：1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-4-(1,1-二側氧基-1λ⁶-異噻啉-2-基)-六氫吡啶(224)之製備



向存於THF (10 mL)中之化合物217 (535 mg, 1.65 mmol)之攪拌溶液中添加3-氯-丙烷-1-磺醯氯(0.40 mL, 3.3 mmol)及吡啶(0.27 mL)。在18 h之後，使用飽和NaHCO₃稀釋混合物並使用EtOAc萃取。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由使用存於DCM中之0-10% MeOH梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物以提供3-氯-丙烷-1-磺酸{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-醯胺。LC/MS方法1：ES+ m/z 465.2 [M]⁺，Rt = 0.68 min)。

向存於DMF (5 mL)中之3-氯-丙烷-1-磺酸{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-醯胺(410 mg, 0.88 mmol)之溶液中添加NaH (存於礦物油中之60%分散液，71 mg, 1.8 mmol)。將反應液加熱至80°C保持1h，使用EtOAc稀釋，使用水及鹽水洗滌，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。藉由使用存於水中之0-80% MeCN (+0.1%TFA)梯度洗脫之反相HPLC純化殘餘物。凍乾期望部分，分配於飽和NaHCO₃水溶液與EtOAc之間。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並濃縮以提供標題化合物(LC/MS方法1：ES+ m/z 429.4 [M+H]⁺，Rt = 0.63 min)。

實例225：1-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-乙基}-吡咯啶(225)之製備



在0℃下，使用存於甲苯中之1.4M甲基溴化鎂溶液處理存於THF (10mL)中之A (1.0 g, 4.16 mmol)之溶液。將所得混合物在0℃下攪拌1h。然後使用飽和氯化銨溶液將混合物驟冷並使用EtOAc萃取。藉由Na₂SO₄乾燥有機溶液，過濾，並濃縮。藉由使用存於庚烷中之0-30% EtOAc梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物以得到1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苯基]-乙醇(J-1)。

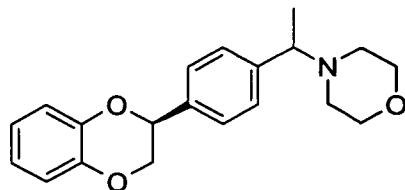
在室溫下，使用三苯基二溴化磷(1.65 g, 3.90 mmol)及咪唑(265 mg, 3.90 mmol)處理存於THF (10 mL)中之J-1 (500 mg, 1.95 mmol)之溶液，且將所得混合物在室溫下攪拌72h。使用水稀釋混合物並使用EtOAc (25mL, 3×)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由使用存於庚烷中之EtOAc (0%至30%)之急驟管柱層析(矽膠)純化殘餘物以得到(S)-2-[4-(1-溴-乙基)-苯基]-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯J。

將存於吡咯啉(0.5 mL)中之中間體J (560 mg, 90%純, 1.58 mmol)之混合物在60℃下加熱18h。使用MeOH稀釋反應液並藉由使用存於水中之5-80% MeCN (+0.1%TFA)梯度洗脫之反相HPLC純化。合併期望部分，使用EtOAc稀釋，並使用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並濃縮。將殘餘物溶於Et₂O (2 mL)中，使用HCl (2 mL, 2M, 存於Et₂O中)處理，並濃縮以提供HCl鹽形

式之標題產物(LC/MS方法1：ES+ m/z 311.2 $[M+H]^+$ ， R_t = 0.63 min)。

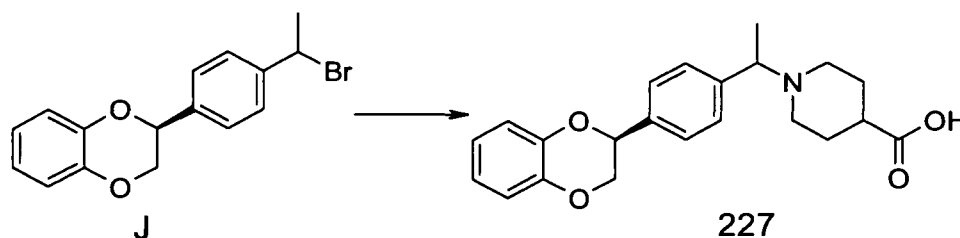
實例226：4-(1-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苯基}乙基)嗎啉(226)

根據針對合成化合物225所闡述之程序自中間體J及嗎啉來製備化合物226。



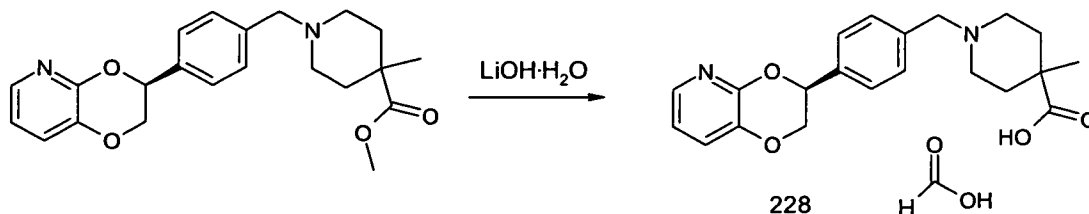
實例編號	MS方法	$[M+H]^+$	R_t (min)
226	1	327.20	0.89

實例227：1-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苯基]-乙基}-六氫吡啶-4-甲酸(227)之製備



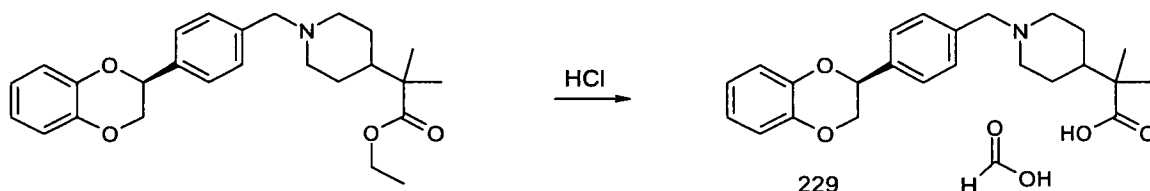
將中間體J (188 mg, 0.59 mmol)及六氫吡啶-4-甲酸乙酯(0.5 mL, 3.24 mmol)之混合物在60℃下加熱18h。使用MeOH稀釋反應液並藉由使用存於水中之5-80% CH_3CN (+0.1%TFA)梯度洗脫之反相HPLC純化。合併期望部分，使用EtOAc稀釋，並使用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並濃縮。將殘餘物溶於MeOH (4 mL)及水(4 mL)之含有KOH (110 mg, 2 mmol)之混合物中並在50℃下加熱18h。濃縮混合物，使用TFA (0.15 mL, 2 mmol)處理，並使用EtOAc萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並濃縮以提供TFA鹽形式之標題化合物(LCMS方法7：ES+ m/z 369.2 $[M+H]^+$ ， R_t = 0.56 min)。

實例228：1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸之甲酸鹽(228)之製備



將1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-甲酸甲酯(根據一般方法A製得) (43 mg, 0.10 mmol)、LiOH·H₂O (21 mg, 0.5 mmol)、MeOH (3 mL)及水(1 mL)之混合物升溫至50℃過夜。濃縮反應液，使用1 N HCl水溶液中中和，並藉由使用存於水中之0-70% MeCN (+0.1%甲酸)梯度洗脫之反相HPLC純化以提供甲酸鹽形式之標題化合物(LCMS方法15：ES+ m/z 382.8 [M+H]⁺，Rt = 0.54 min)。

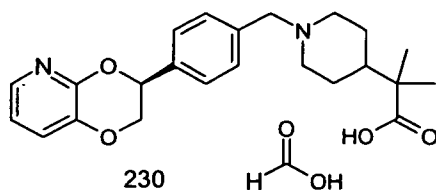
實例229：2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基-丙酸之甲酸鹽(229)之製備



使用HCl (1.5 mL, 4M, 存於二噁烷中, 6 mmol)及1 mL水處理2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基-丙酸乙酯(根據一般方法A製得) (226 mg, 0.430 mmol)。將混合物升溫至140℃保持1小時，濃縮，使用水稀釋，並使用2N Na₂CO₃水溶液中中和。傾析水層並藉由使用存於水中之0-70% MeCN (+0.1%甲酸)梯度洗脫之反相HPLC純化剩餘殘餘物以提供甲酸鹽形式之標題化合物(LCMS方法15：ES+ m/z 395.8 [M+H]⁺，Rt = 1.25 min)。

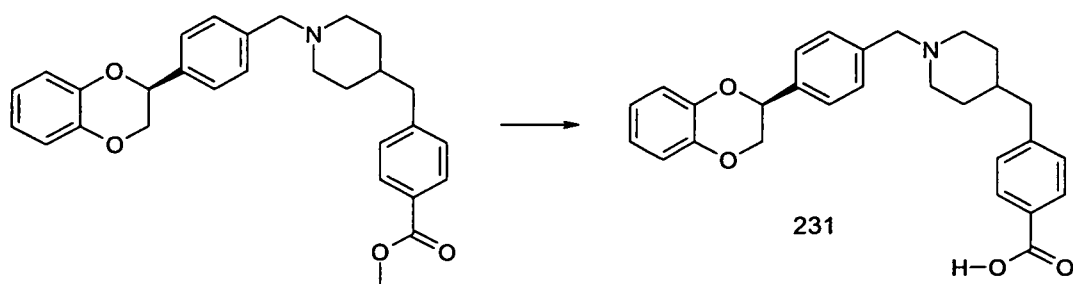
實例230：2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基-丙酸之甲酸鹽(230)之製備

基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基-丙酸之甲酸鹽(230)之製備



根據針對合成化合物229所闡述之程序來製備化合物230。

實例231：4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-苯甲酸(231)之製備



將4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-苯甲酸甲酯(根據一般方法C製得)(80 mg, 0.17 mmol)、LiOH·H₂O (15 mg, 0.36 mmol)、MeOH (3 mL)及水(0.5 mL)之混合物在室溫下攪拌16h。使用乙酸中和反應混合物並濃縮。使用水研磨殘餘物以得到標題化合物。

實例231-235：化合物231-235之製備

根據針對合成化合物231所闡述之程序來製備化合物231-235，如下表7中所展示。

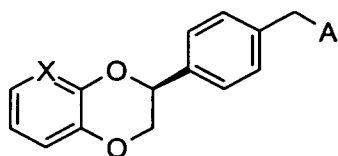
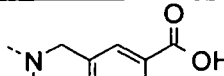
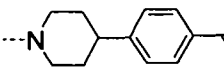
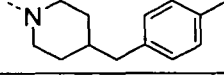
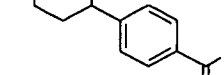
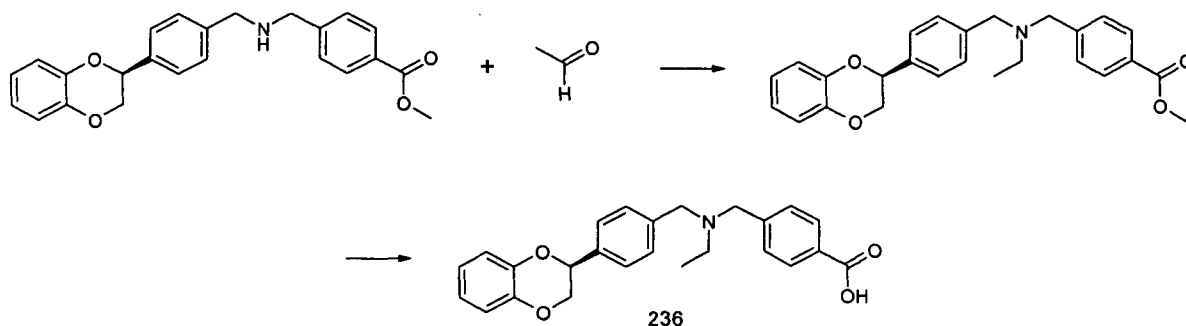


表7.化合物231-235之製備

實例編號	X	---A	MS 方法	[M+H] ⁺	Rt (min)
231	CH		4	444.30	1.42

232	CH		4	402.25	1.28
233	CH		4	430.26	1.21
234	N		4	445.29	0.81
235	N		3	431.25	1.59

實例236：4-({[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-乙基-胺基}-甲基)-苯甲酸(236)之製備



使用2滴乙酸處理存於MeOH (15 mL)中之4-{[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基胺基]-甲基}-苯甲酸甲酯(根據一般方法E製得) (130 mg, 0.33 mmol)、乙醛(0.03 mL, 0.50 mmol)及氰基硼氫化鈉(42 mg, 0.67 mmol)之混合物。將混合物在室溫下攪拌16h，並濃縮。藉由使用存於DCM中之0-10% MeOH梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物以得到4-({[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-乙基-胺基}-甲基)-苯甲酸甲酯。

將4-({[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-乙基-胺基}-甲基)-苯甲酸甲酯(65 mg, 0.16 mmol)、LiOH·H₂O (23 mg, 0.55 mmol)、MeOH (5 mL)及水(0.5 mL)之混合物在室溫下攪拌16h。使用乙酸中和反應混合物並濃縮。使用水及DCM稀釋殘餘物，分離各相，藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並濃縮。藉由使用存於DCM中之0-10% MeOH梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物。

實例236-238：化合物236-238之製備

根據針對合成化合物236所闡述且如下表8中所展示之程序來製備化合物236-238。

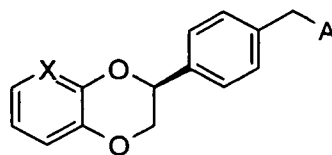
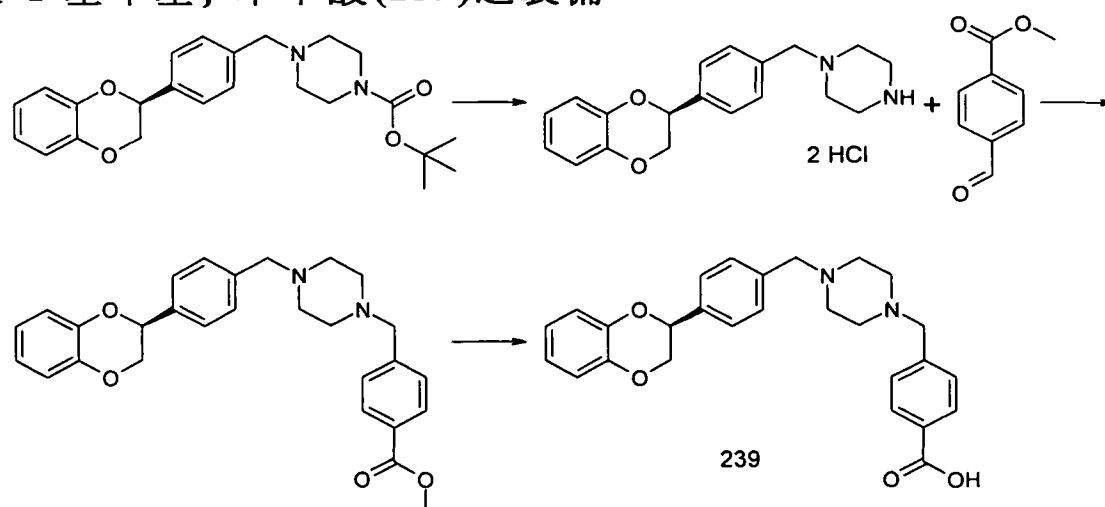


表8.化合物236-238之製備

實例編號	X	---A	MS 方法	[M+H] ⁺	Rt (min)
236	CH		3	404.40	1.86
237	CH		3	432.29	2.29
238	CH		3	404.26	1.98

實例239：3-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基甲基}-苯甲酸(239)之製備



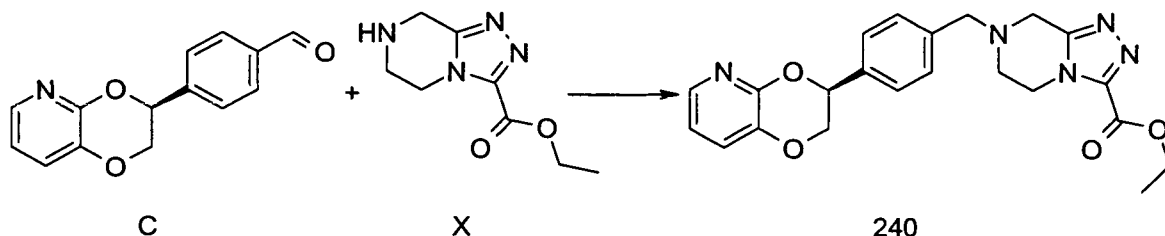
在0℃下，將甲醇(30mL)逐滴添加至乙醯氨(1.4 mL)中。將溶液添加至4-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(408 mg, 0.99 mmol) (根據一般方法E製得)中。將所

得混合物在室溫下攪拌16 h並濃縮。將殘餘物懸浮於庚烷及EtOAc之混合物中，且收集沈澱物並在真空下乾燥以得到1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡嗪二鹽酸鹽。

使用2滴乙酸處理存於MeOH (5 mL)中之1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡嗪二鹽酸鹽(80 mg, 0.21 mmol)、4-甲醯基-苯甲酸甲酯(41 mg, 0.25 mmol)、氰基硼氫化鈉(26 mg, 0.42 mmol)及DIPEA (0.07 mL, 0.42 mmol)之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌16 h，濃縮，使用水稀釋，並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。藉由使用存於DCM中之0-10% MeOH梯度洗脫之急驟層析純化殘餘物以得到4-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基甲基}-苯甲酸甲酯。

將4-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基甲基}-苯甲酸甲酯(48 mg, 0.11 mmol)、LiOH·H₂O (15 mg, 0.37 mmol)、二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)之混合物在室溫下攪拌16h。使用乙酸中和反應混合物並濃縮。使用水研磨殘餘物以得到標題化合物(LCMS方法4：ES+ m/z 445.2 [M+H]⁺，Rt = 1.31 min)。

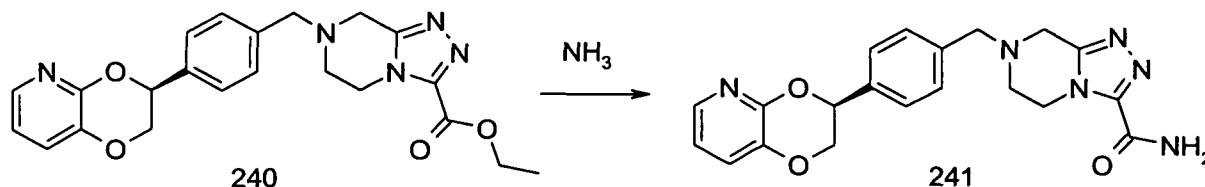
實例240：7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(240)之製備



將存於無水DCE (145 mL)中之中間體C (4.88 g, 20.0 mmol)及X (4.76 g, 24.3 mmol)之溶液攪拌20 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(8.58 g, 40.5 mmol)，且將反應液在室溫下攪拌過夜。使用DCM稀釋

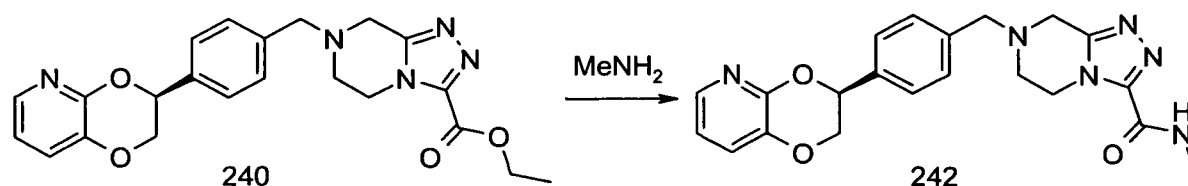
混合物並使用飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由使用存於DCM中之0-10% MeOH洗脫之矽膠層析純化殘餘物以提供標題產物240。(LC/MS方法16：ES+ m/z 422.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ， R_t = 2.81 min)。

實例241：7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲醯胺(241)之製備



將存於氨(存於甲醇中，102 mL，7 mmol)溶液中之化合物240 (6.98 g, 16.6 mmol)之溶液在90℃下於壓力管中攪拌22h。將混合物逐漸冷卻至室溫。過濾混合物，且使用冷凍甲醇洗滌固體，然後風乾以得到標題產物241。(LC/MS方法16：ES+ m/z 393.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ， R_t = 2.60 min)。

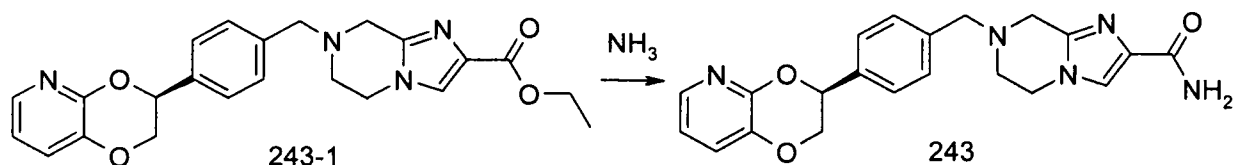
實例242：7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸甲基醯胺(242)之製備



將存於33%甲胺(存於乙醇中，1.0 mL)溶液中之化合物240 (75 mg, 0.18 mmol)之溶液在90℃下於壓力管中攪拌。在18小時之後，將混合物逐漸冷卻至室溫。過濾混合物，並使用冷凍乙醇及冷凍甲醇洗滌固體，然後風乾以得到標題產物。(LC/MS方法16：ES+ m/z 407.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ， R_t = 2.73 min)。

實例243：7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-

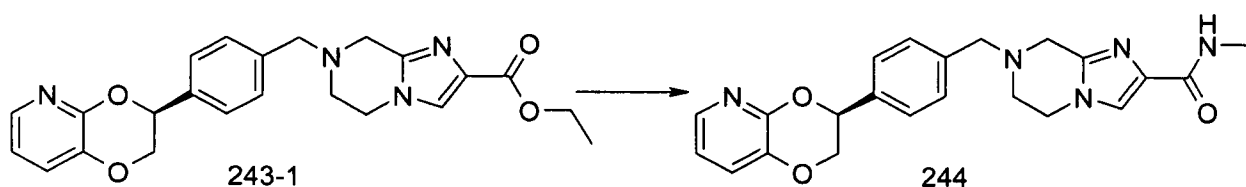
苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醯胺(243)之製備



根據針對合成化合物240所闡述之程序自中間體C (200 mg, 0.829 mmol)及Z (324 mg, 1.66 mmol)來合成化合物243-1。

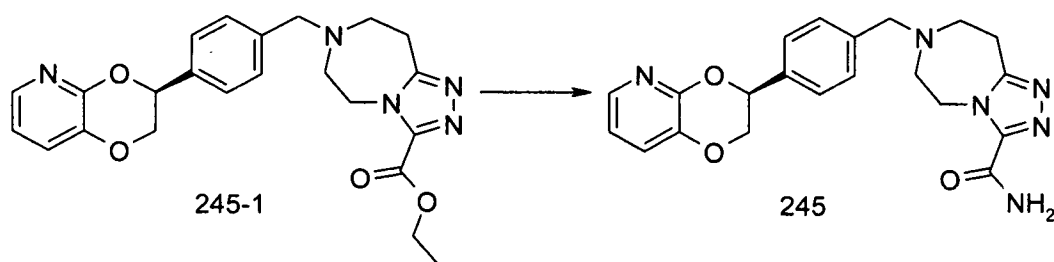
根據針對合成化合物241所闡述之程序自化合物243-1 (70 mg, 0.17 mmol)來合成標題化合物243。(LC/MS方法16: ES+ m/z 392.4 [M+H]⁺, Rt = 2.58 min)。

實例244: 7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸甲基醯胺(244)之製備



根據針對合成化合物242所闡述之程序自化合物243-1 (75 mg, 0.18 mmol)來合成標題化合物244。(LC/MS方法16: ES+ m/z 406.3 [M+H]⁺, Rt = 2.52 min)。

實例245: 6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲醯胺(245)之製備

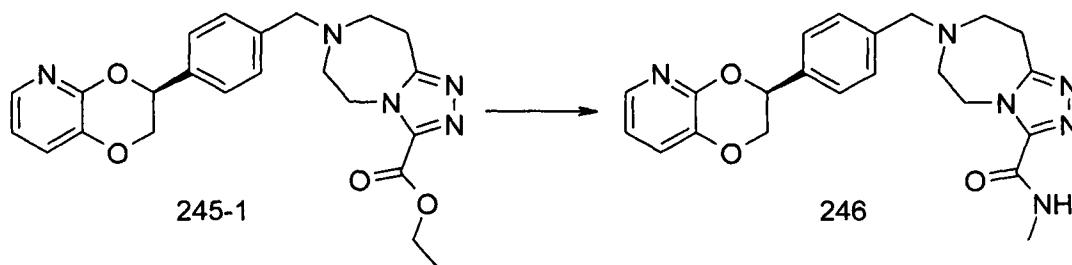


根據一般方法A自中間體C (360 mg, 1.49 mmol)及Y (519 mg, 1.60 mmol)來合成化合物245-1。

根據針對合成化合物241所闡述之程序自化合物245-1 (275 mg, 0.631 mmol)來合成標題化合物245。(LC/MS方法16: ES+ m/z 407.5

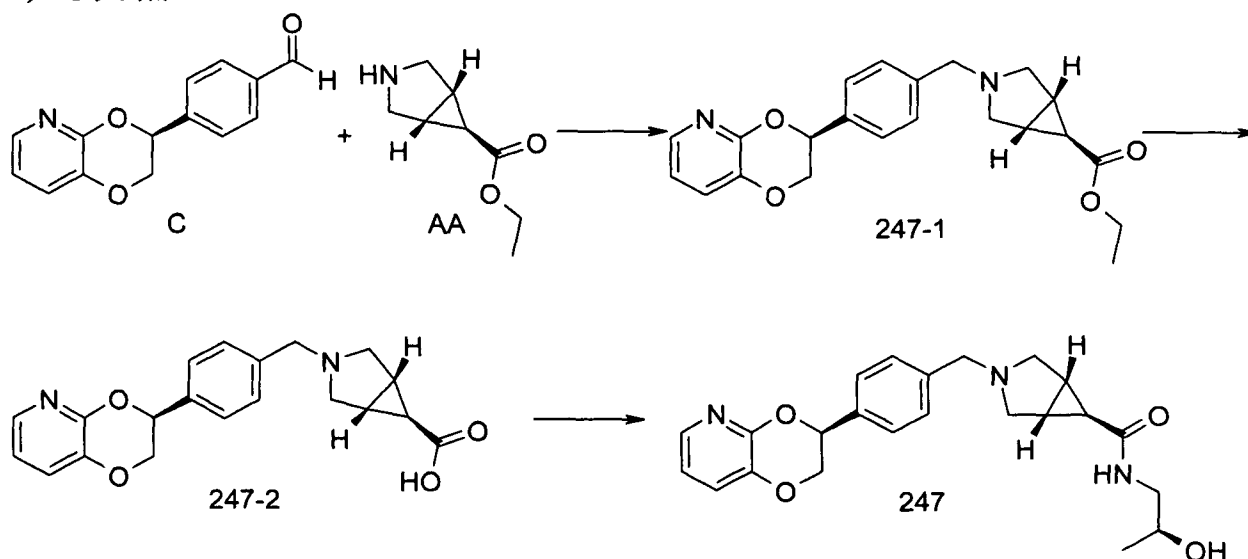
$[M+H]^+$, $R_t = 0.35$ min)。

實例 246： 6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸甲基醯胺(246)之製備



根據針對合成化合物242所闡述之程序自化合物245-1 (80 mg, 0.18 mmol)來合成標題化合物246。(LC/MS方法16: ES+ m/z 421.4 $[M+H]^+$, $R_t = 2.61$ min)。

實例 247： [(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-丙基)-醯胺(247)之製備



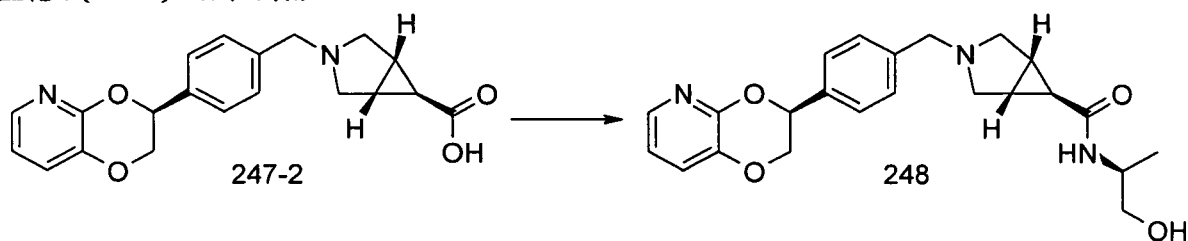
根據針對合成化合物240所闡述之程序自中間體C (400 mg, 1.66 mmol)及AA (796 mg, 5.13 mmol)來合成化合物247-1。

使用LiOH·H₂O (278 mg, 6.63 mmol)處理存於THF、MeOH及H₂O之混合物(3:1:1)中之化合物247-1 (631 mg, 1.66 mmol)之溶液。將所得

混合物在室溫下攪拌。完成上述操作後，使用TFA酸化反應混合物並濃縮。將混合物溶於DCM中並濃縮(3次)以得到粗製化合物247-2。

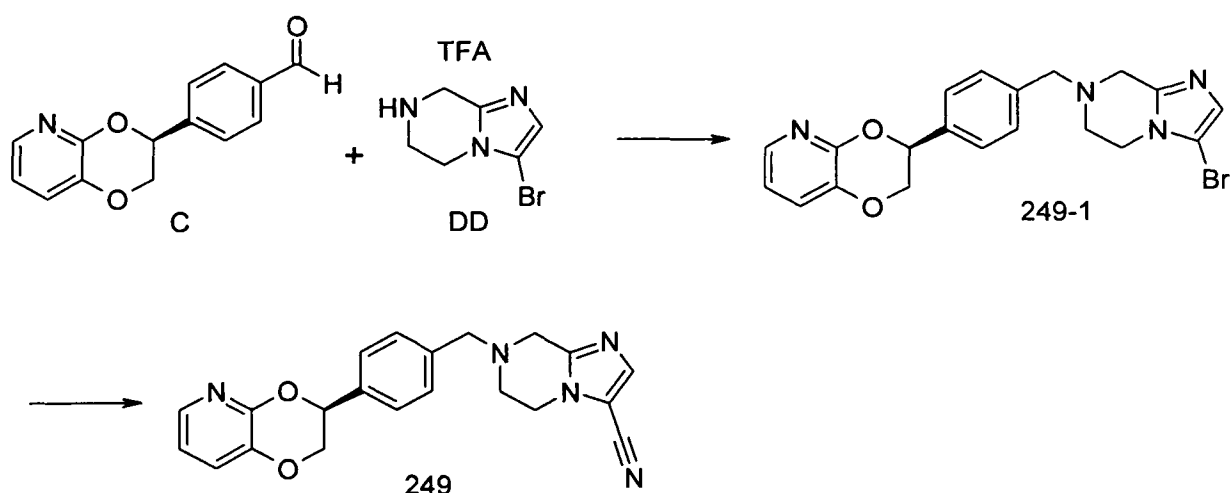
向存於DMF (2.0 mL)中之247-2 (200 mg)及DIPEA (0.129 mL, 2.54 mmol)之溶液中添加TBTU (407 mg, 1.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15 min並使用(S)-1-胺基-丙烷-2-醇(0.200 mL, 2.54 mmol)處理。在18小時之後，使用MeOH將混合物驟冷且藉由使用存於水中之5-95% MeCN (+0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化粗製物。彙集產物部分並凍乾。將固體溶於MeOH中，通過碳酸酯樹脂柱，並濃縮。藉由矽膠層析(存於庚烷中之0-100% EtOAc，隨後係存於DCM中之0-10% MeOH)純化殘餘物以得到標題產物247。(LC/MS方法16：ES+ m/z 410.4 [M+H]⁺，Rt = 1.46 min)。

實例248：[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺(248)之製備



根據針對合成化合物247所闡述之程序自化合物247-2 (200 mg)來合成標題化合物248。(LC/MS方法16：ES+ m/z 410.4 [M+H]⁺，Rt = 1.45 min)。

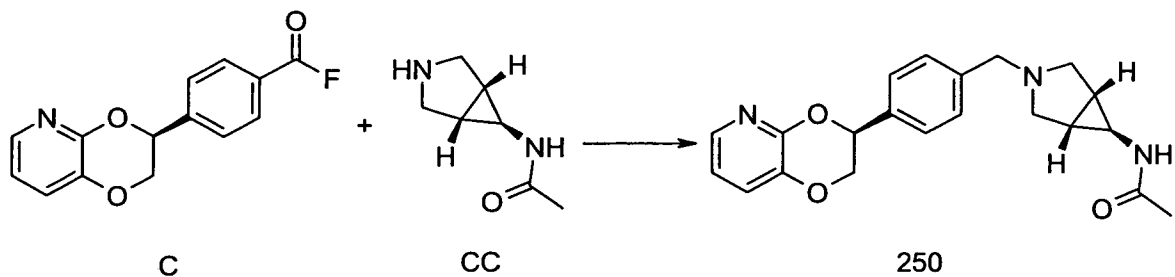
實例249：7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(249)之製備



根據一般方法A自中間體C (200 mg, 0.829 mmol)及DD (518 mg, 1.64 mmol)來合成化合物249-1。

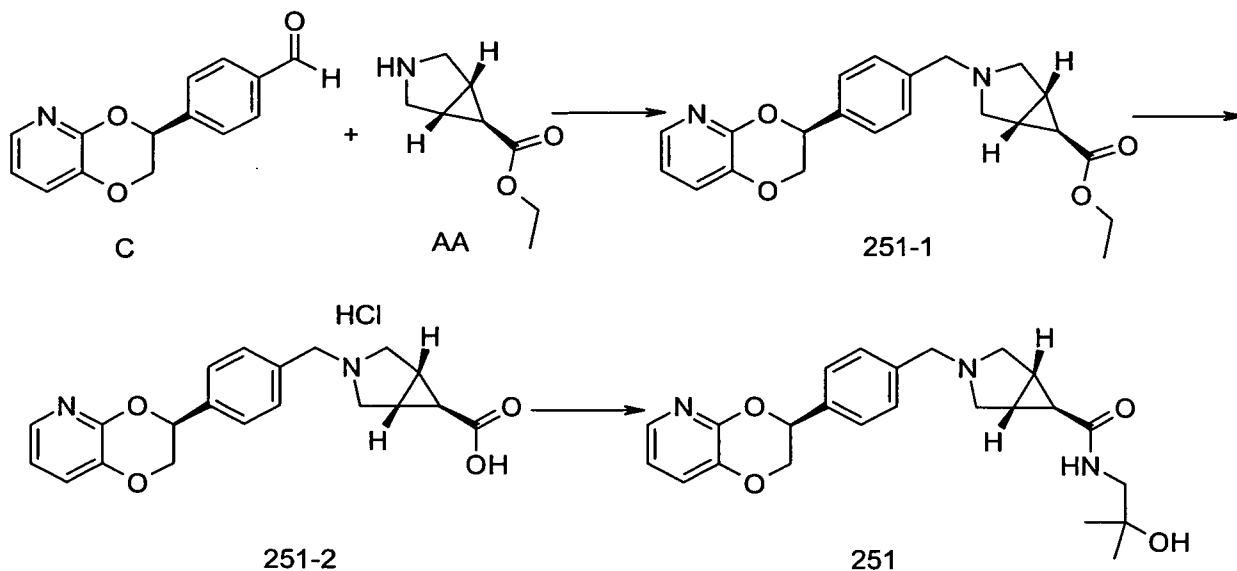
將存於脫氣DMF (1 mL)中之249-1 (80 mg, 0.19 mmol)、dppf (10 mg, 0.019 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (22 mg, 0.19 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.009)之攪拌混合物抽真空並使用Ar吹掃，並在90℃及Ar氣氛下攪拌。在18小時之後，經由矽藻土助濾劑之墊過濾混合物並使用EtOAc (2 × 10 mL)沖洗。使用EtOAc (10 mL)稀釋濾液並使用飽和 NaHCO_3 (20 mL)萃取。分離各相且使用EtOAc (3×10 mL)萃取水相。使用鹽水 (20 mL)萃取合併之有機層，藉由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由使用存於庚烷中之0-100% EtOAc洗脫之矽膠層析純化殘餘物。藉由使用存於水中之5-95% MeCN (+0.1% TFA)洗脫之反相HPLC進一步純化殘餘物。彙集含有期望產物之所有部分並凍乾。將固體溶於MeOH中，通過碳酸酯樹脂柱，並濃縮以得到標題產物249。(LC/MS方法16：ES+ m/z 374.4 [M+H]⁺，Rt = 2.75 min)。

實例250：N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基}-乙醯胺(250)之製備



根據針對合成化合物240所闡述之方法自中間體C (100 mg, 0.415 mmol)及CC (88 mg, 0.63 mmol)來合成標題化合物250。(LC/MS方法16: ES+ m/z 366.5 $[M+H]^+$, $R_t = 0.33$ min)。

實例251：[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)]-醯胺(251)之製備



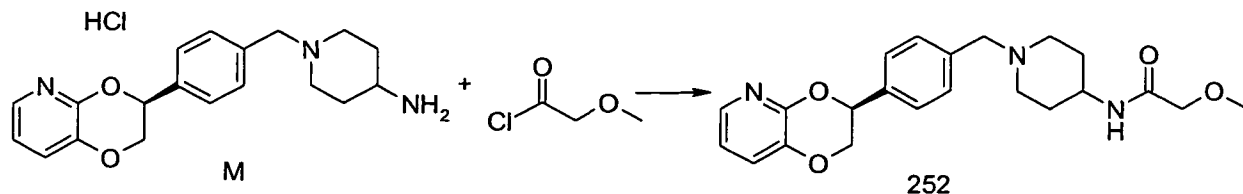
使用TEA (50.0 ml, 355 mmol)及DMF (200 mL)處理存於DCM (800 mL)中之中間體C (34.0 g, 136 mmol)及中間體AA HCl鹽(40.0 g, 202 mmol)之混合物。在室溫下攪拌90 min之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(59.0 g, 272 mmol)且將反應液攪拌72小時。濃縮混合物，使用水及飽和 NaHCO_3 之混合物(1000 mL, 1:1)驟冷，並使用EtOAc (2 $\times$ 1000 mL)萃取。使用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由使用3:1 $\rightarrow$ 1:1庚烷/EtOAc洗脫之矽膠層析純化殘餘物。彙集含有產物之部分並濃縮至大約300 mL。過濾固體產

物，並使用己烷洗滌以得到一批251-1。藉由矽膠層析(3:1 → 1:1庚烷/EtOAc)再純化不純濾液。濃縮該等部分，過濾並使用己烷洗滌以得到另一批251-1。

向存於EtOH (800 mL)中之251-1 (49.5 g, 128 mmol)之懸浮液中添加水(400 mL)氫氧化鈉(16.0 g, 388 mmol)。在室溫下攪拌18小時之後，濃縮反應混合物。將所得殘餘物溶於水(500 mL)中，冷卻至-10℃，並經15 min使用HCl (460 mL, 1M)緩慢中和以達到4之最終pH。將混合物濃縮至乾燥，且在MeOH及DCM (1000 mL, 1:1)之熱混合物中攪拌殘餘物。過濾混合物，且使用MeOH及DCM之1:1混合物洗滌固體。濃縮濾液且在真空下藉由P₂O₅在乾燥器中乾燥所得固體。將固體再懸浮於MeOH及DCM (500 mL, 1:1)之熱混合物中。添加丙酮(500 mL)，過濾混合物，且使用MeOH及丙酮洗滌固體。濃縮濾液且在真空下藉由P₂O₅在乾燥器中乾燥所得固體以提供251-2。

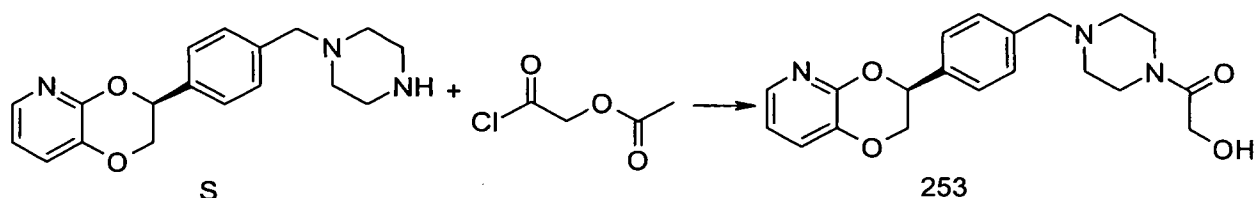
向存於DMF (1000 mL)中之251-2 (51.7 g, 128 mmol)之溶液中添加HATU (70.0 g, 183 mmol)及DIPEA (100 mL, 560 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物。在60 min之後，添加1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇(24.0 g, 261 mmol)且將反應液在室溫下攪拌96小時。濃縮反應混合物且將殘餘物溶於EtOAc (1000 mL)中。使用EtOAc (2 × 1000 mL)萃取水層。使用水及飽和NaHCO₃之混合物(1000 mL, 1:1)、鹽水(200 mL)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥並過濾。將濾液儲存1小時，且過濾所得固體，使用EtOAc (3 × 100 mL)洗滌並乾燥。將固體在45℃下於EtOAc中攪拌30 min，過濾，使用EtOAc (2 × 50 mL)洗滌，並在真空下藉由P₂O₅於乾燥器中乾燥以得到標題產物251。(LC/MS方法16：ES+ m/z 424.4 [M+H]⁺，R_t = 1.47 min)。

實例252：N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲氧基-乙醯胺(252)之製備



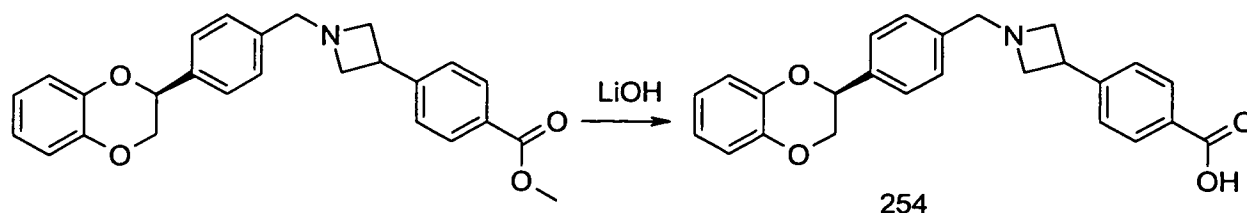
向存於THF (1 mL)及TEA (0.128 mL, 0.92 mmol)中之中間體M (75 mg, 0.23 mmol)中添加甲氧基-乙醯氯(0.042 mL, 0.46 mmol)。將反應液攪拌10 min，然後使用MeOH驟冷並藉由使用存於水中之0-60% MeCN (+0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化以提供標題化合物252。(LC/MS方法16：ES+ m/z 398.4 [M+H]⁺，R_t = 0.31 min)。

實例253：1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-2-羥基-乙酮(253)之製備



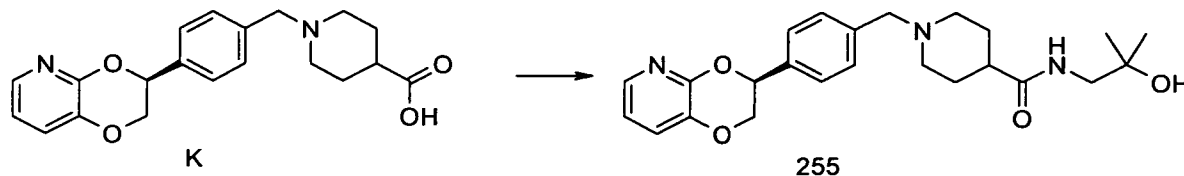
在0°C下，向存於DCM (200 mL)中之中間體S (5.80 g, 17.7 mmol)之溶液中添加乙酸酐羰基甲酯(2.16 mL, 19.5 mmol)，隨後添加DIPEA (7.50 mL, 35.4 mmol)並將混合物在室溫下攪拌1 h。濃縮反應液並將殘餘物溶於4:1 MeOH/水(100 mL)中，然後使用單水合LiOH (2.23 g, 53.1 mmol)處理。在72h之後，將反應液傾倒至冰水中並藉由過濾分離所得固體。將固體懸浮於回流之第三丁基甲醚(400 mL)中保持20 min並藉由過濾分離出剩餘未溶材料。冷卻之濾液生成固體，然後藉由過濾分若干批分離該固體。將來自第一次過濾之未溶材料溶於回流之1,4-二噁烷中並冷卻以得到其他批固體。合併各批以得到標題產物253。(LC/MS方法16：ES+ m/z 370.3 [M+H]⁺，R_t = 0.35 min)。

實例254：4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環丁烷-3-基}-苯甲酸(254)之製備



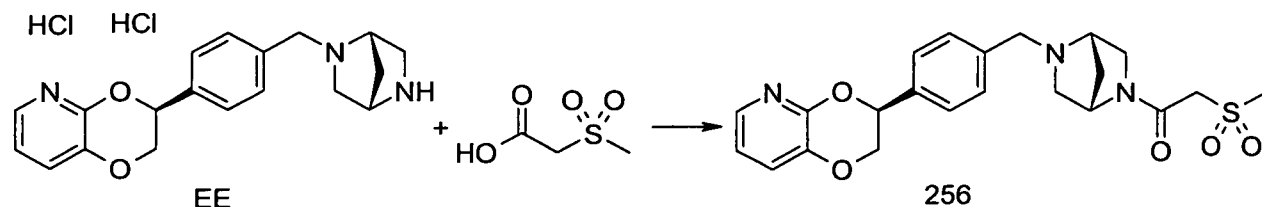
將存於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1.0 mL)中之4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環丁烷-3-基}-苯甲酸甲酯(根據一般方法G自中間體A及4-氮雜環丁烷-3-基-苯甲酸甲酯製得)(504 mg, 1.21 mmol)及單水合氫氧化鋰(210 mg, 5.0 mmol)之溶液在50°C下攪拌16h。使用1M HCl中和混合物並濃縮。使用水研磨殘餘物以得到固體形式之標題化合物254。(LC/MS方法16: ES+ m/z 402.5 [M+H]⁺, Rt = 2.70 min)。

實例255: 1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(255)之製備



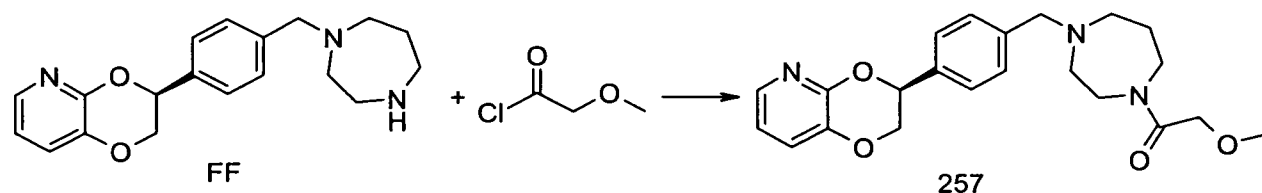
向存於DMA (1 mL)中之中間體K (50 mg, 0.14 mmol)之溶液中添加HATU (59 mg, 0.16 mmol)，隨後添加存於DMA (1 mL)及DIEA (0.10 mL, 0.56 mmol)中之1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇(14 mg, 0.16 mmol)之溶液，並將混合物在室溫下攪拌過夜。添加水(0.1 mL)並藉由使用存於水中之10-90% MeCN (+0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化。將濃縮之彙集部分溶於1:1甲醇/DCE中並通過碳酸酯樹脂柱以提供游離鹼形式之標題化合物255。(LC/MS方法16: ES+ m/z 426.5 [M+H]⁺, Rt = 1.48 min)。

實例256: 1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基]-2-甲磺醯基-乙酮(256)之製備



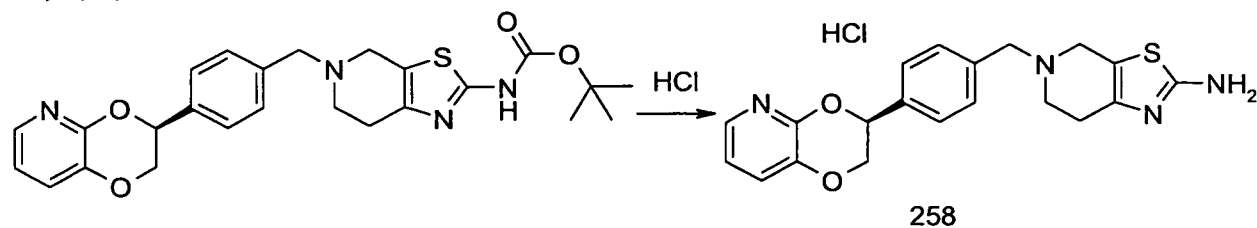
向存於THF (2 mL)中之甲磺醯基-乙酸(42 mg, 0.30 mmol)之溶液中添加TBTU (97 mg, 0.30 mmol)並將溶液攪拌30 min。向此溶液中添加中間體EE (100 mg, 0.202 mmol)，隨後添加DIPEA (0.129 mL, 0.737 mmol)並在室溫下攪拌過夜。藉由使用存於水中之0-70% MeCN (0.1% 甲酸)洗脫之反相HPLC純化反應液兩次。將彙集並濃縮之部分溶於MeOH中並使用碳酸酯樹脂處理以得到固體游離鹼形式之標題化合物256。(LC/MS方法16：ES+ m/z 444.4 $[M+H]^+$ ， R_t = 0.34 min)。

實例257：1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基}-2-甲氧基-乙酮(257)之製備



向存於THF (1.0 mL)中之FF (40 mg, 0.12 mmol)及TEA (0.034 mL, 0.25 mmol)之溶液中添加甲氧基-乙醯氯(13 mg, 0.12 mmol)。將反應液攪拌1h，然後使用MeOH驟冷並藉由使用存於水中之0-60% MeCN (0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化以提供標題化合物257。(LC/MS方法16：ES+ m/z 398.4 $[M+H]^+$ ， R_t = 2.50 min)。

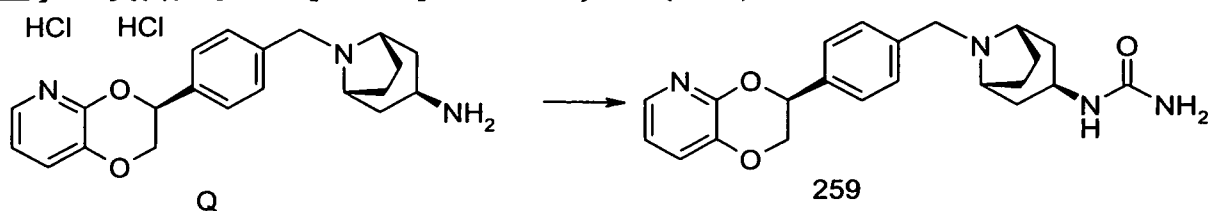
實例258：5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺(258)之製備



向存於DCM (2 mL)中且具有數滴MeOH之{5-[(S)-4-(2,3-二氫-5

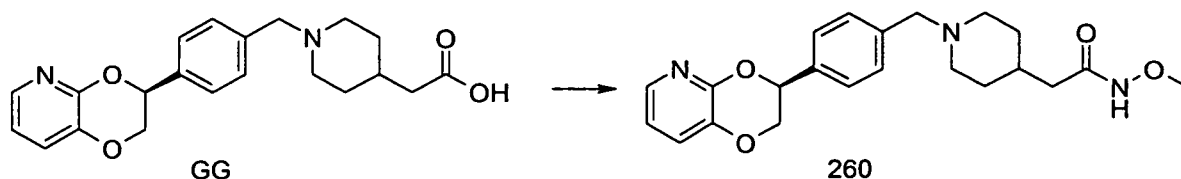
[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-胺基甲酸第三丁基酯(根據一般方法K自中間體N製得)(50 mg, 0.10 mmol)之溶液中添加存於1,4-二噁烷中之4M HCl (1.0 mL, 4.0 mmol)並將反應液在室溫下攪拌16h。濃縮反應液，懸浮於Et₂O中並過濾以得到標題化合物258。(LC/MS方法16：ES+ m/z 381.4 [M+H]⁺，Rt = 0.36 min)。

實例259：{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲(259)之製備



向存於DCM (2 mL)及TEA (0.100 mL, 0.710 mmol)中之中間體Q (100 mg, 0.212 mmol)之溶液中添加TMS-異氰酸酯(0.075 mL, 0.47 mmol)並將反應液在室溫下攪拌24h。濃縮反應液並藉由使用存於水中之10-55% MeCN (0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化殘餘物。將彙集並濃縮之部分溶於MeOH中且經由碳酸酯樹脂塞洗脫並濃縮以提供標題產物259。(LC/MS方法16：ES+ m/z 395.5 [M+H]⁺，Rt = 2.47 min)。

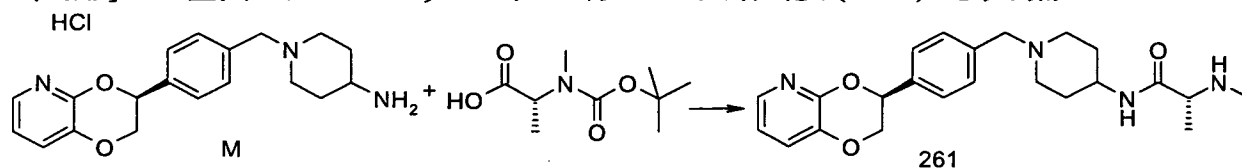
實例260：2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-N-甲氧基-乙醯胺(260)之製備



將存於DMF (2 mL)中之中間體GG (96 mg, 0.26 mmol)、O-甲基-羥基胺鹽酸鹽(26 mg, 0.31 mmol)、TEA (0.11 mL, 0.78 mmol)及TBTU (101 mg, 0.313 mmol)之溶液在60°C下加熱過夜。濃縮反應液並藉由

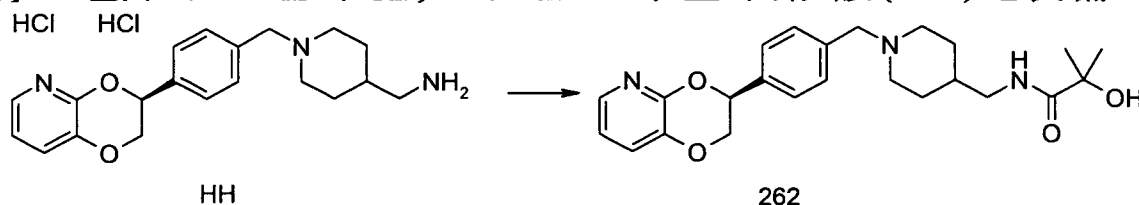
使用存於水中之10-26% MeCN (0.1%甲酸)洗脫之反相HPLC純化殘餘物。將彙集並濃縮之部分溶於MeOH中且經由碳酸酯樹脂塞洗脫，然後濃縮以提供標題產物 260。(LC/MS 方法 16：ES+ m/z 398.4 [M+H]⁺， R_t = 0.35 min)。

實例261：(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基胺基-丙醯胺(261)之製備



將存於DMF (2 mL)中之中間體M (100 mg, 0.276 mmol)、(R)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙酸(67 mg, 0.33 mmol)、TEA (0.115 mL, 0.828 mmol)及TBTU (106 mg, 0.331 mmol)之溶液在60°C下加熱過夜。使用EtOAc稀釋反應液，使用飽和NaHCO₃沖洗，且乾燥有機物並濃縮。藉由使用0-10% MeOH/DCM洗脫之矽膠層析純化殘餘物。使用存於1,4-二噁烷中之4M HCl (5 mL)處理彙集並濃縮之產物部分並攪拌過夜。濃縮反應液並藉由使用存於水中之10-90% MeCN (0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化。將濃縮之產物部分溶於MeOH中並經由碳酸酯樹脂柱洗脫以提供標題化合物261。(LC/MS方法16：ES+ m/z 411.4 [M+H]⁺， R_t = 0.33 min)。

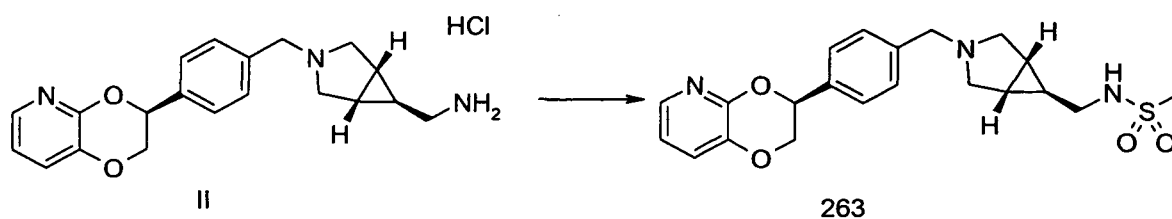
實例262：N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-2-羥基-2-甲基-丙醯胺(262)之製備



向存於DMF (2 mL)中之2-羥基-2-甲基-丙酸(67 mg, 0.64 mmol)之溶液中添加HATU (249 mg, 0.636 mmol)，隨後添加DIPEA (0.200 mL, 1.13 mmol)並將反應液在室溫下攪拌10 min。將此反應液添加至中間

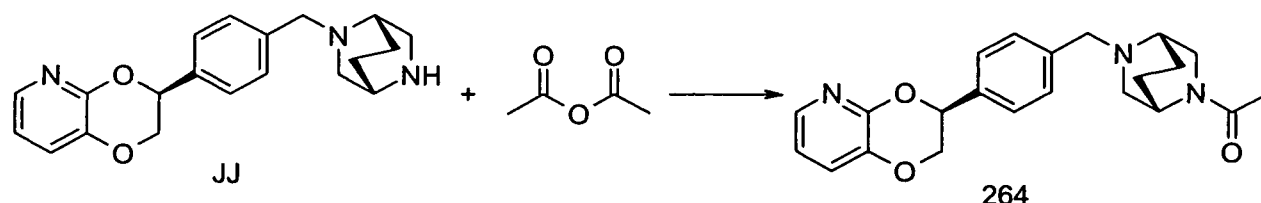
體HH (125 mg, 0.212 mmol)中並將反應液在室溫下攪拌72h。濃縮反應液並藉由使用存於水中之10-65% MeCN (0.1% TFA)洗脫之反相HPLC純化。藉由使用10% (存於MeOH中之2M NH₃)/DCM洗脫之矽膠層析進一步純化濃縮之產物部分以提供標題化合物262。(LC/MS方法16: ES+ m/z 426.4 [M+H]⁺, Rt = 2.69 min)。

實例263：N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基甲基}-甲磺醯胺(263)之製備



在0°C下，向存於吡啶(2 mL)中之II (120 mg; 0.244 mmol)之溶液中添加甲磺醯氯(0.096 mL, 1.22 mmol)並將反應液在室溫下攪拌18h。濃縮反應液並藉由使用存於水中之10-60% MeCN (0.1% TFA)洗脫之反相製備型HPLC純化。藉由使用10% (存於MeOH中之2M NH₃)/DCM洗脫之矽膠層析進一步純化濃縮之產物部分以提供油狀物形式之標題化合物263，該標題化合物會發生結晶。(LC/MS方法16: ES+ m/z 416.4 [M+H]⁺, Rt = 2.57 min)。

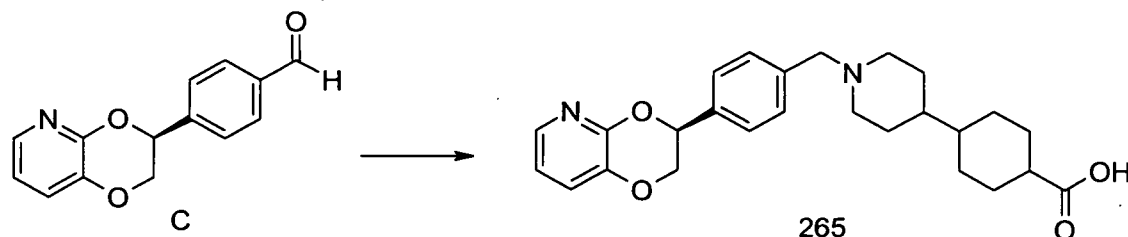
實例264：1-((1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基)-乙酮(264)之製備



向存於1,4-二噁烷(2 mL)中之中間體JJ (42 mg, 0.12 mmol)之溶液中添加乙酸酐(0.018 mL, 0.19 mmol)，隨後添加TEA (0.026 mL, 0.19 mmol)並將反應液在室溫下攪拌72h。藉由添加1M HCl水溶液來溶解

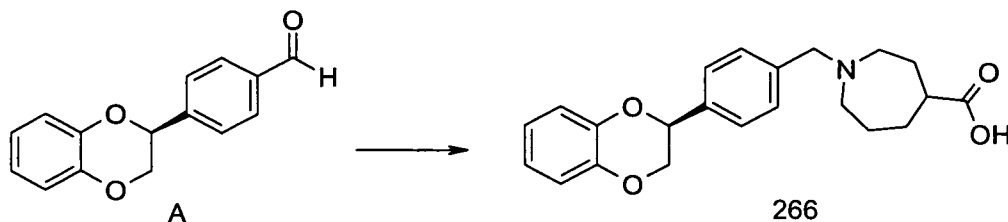
懸浮液並藉由使用存於水中之0-70% MeCN (0.1%甲酸)洗脫之反相 HPLC純化以提供固體。將材料溶於MeOH中並經由碳酸酯樹脂柱洗脫，濃縮並凍乾以提供標題化合物264。(LC/MS方法16：ES+ m/z 380.4 $[M+H]^+$ ， $R_t = 2.51$ min)。

實例265：4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-環己烷甲酸(265)之製備



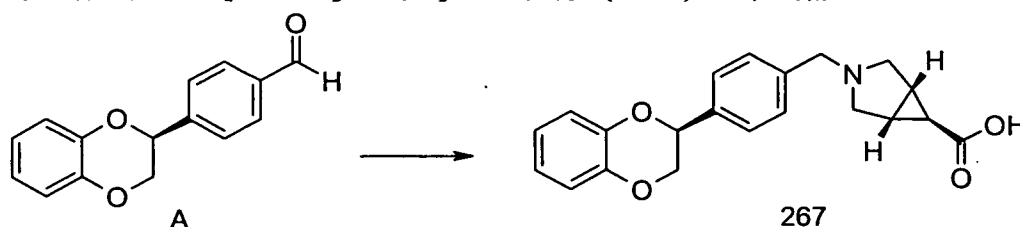
根據一般方法H自中間體C及4-六氫吡啶-4-基-環己烷-甲酸來製備化合物265。(LC/MS方法16：ES+ m/z 437.4 $[M+H]^+$ ， $R_t = 2.58$ min)。

實例266：1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環庚烷-4-甲酸(266)之製備



根據一般方法B自中間體A及氮雜環庚烷-4-甲酸來合成化合物266。(LC/MS方法16：ES+ m/z 368.3 $[M+H]^+$ ， $R_t = 2.76$ min)。

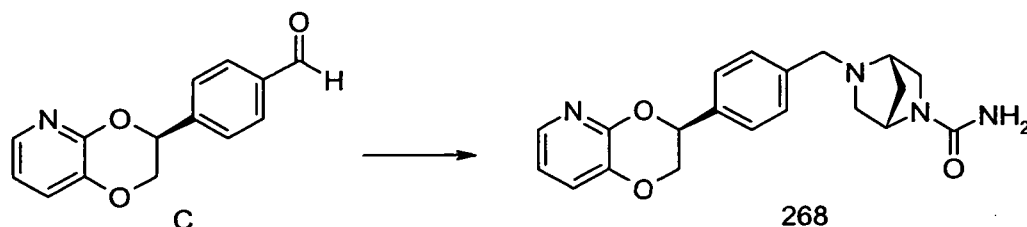
實例267：[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸(267)之製備



根據一般方法D及針對合成實例231所闡述之程序自中間體A及中

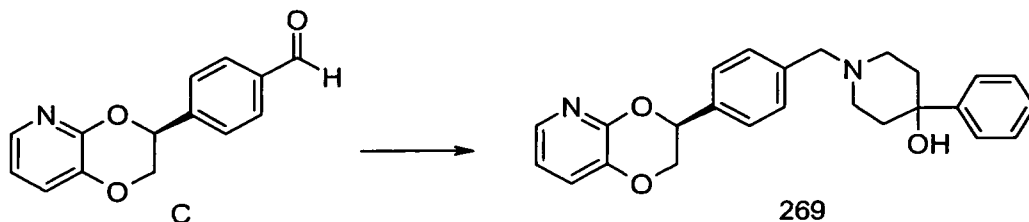
間體AA來合成化合物267。(LC/MS方法16: ES+ m/z 352.3 $[M+H]^+$, $R_t = 2.61$ min)。

實例268：1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺(268)之製備



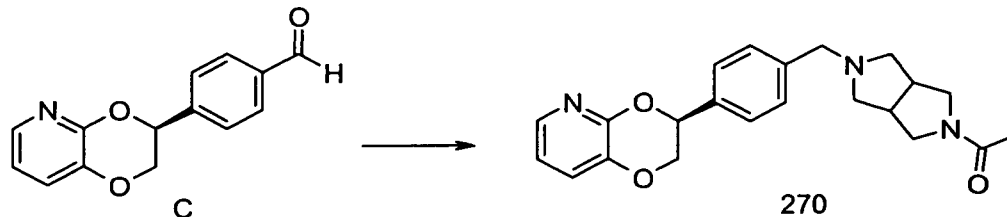
根據一般方法J自中間體C及中間體P來合成化合物268。(LC/MS方法16: ES+ m/z 367.3 $[M+H]^+$, $R_t = 0.27$ min)。

實例269：1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-醇(269)之製備



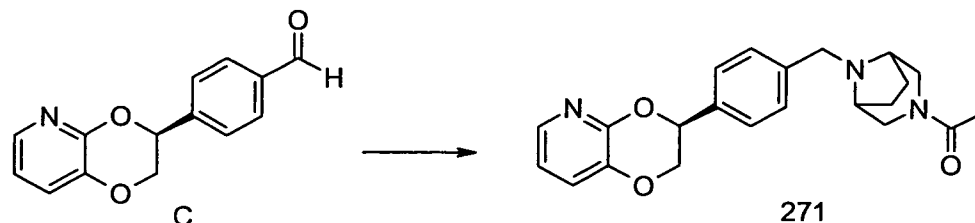
根據一般方法K自中間體C及4-苯基-六氫吡啶-4-醇來合成化合物269。(LC/MS方法16: ES+ m/z 403.4 $[M+H]^+$, $R_t = 2.68$ min)。

實例270：1-{5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-乙酮(270)之製備



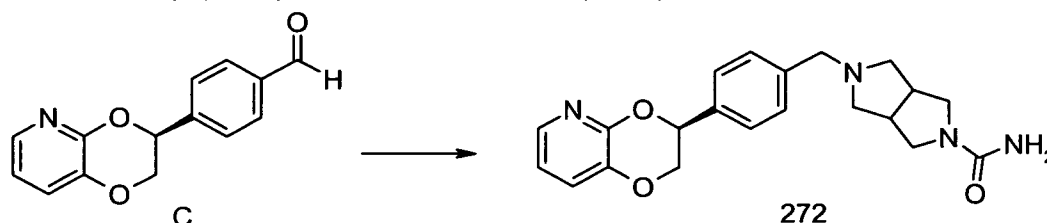
根據一般方法J自中間體C及中間體KK來合成化合物270。(LC/MS方法16: ES+ m/z 380.4 $[M+H]^+$, $R_t = 2.49$ min)。

實例271：1-{8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙酮(271)之製備



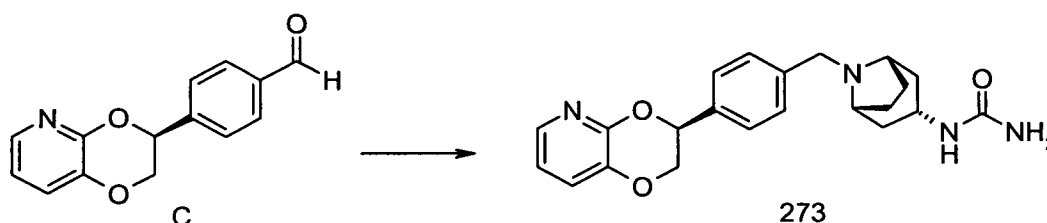
根據一般方法H自中間體C及中間體U來合成化合物271。(LC/MS方法16：ES+ m/z 380.5 $[M+H]^+$ ， R_t = 2.52 min)。

實例272：5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲醯胺(272)之製備



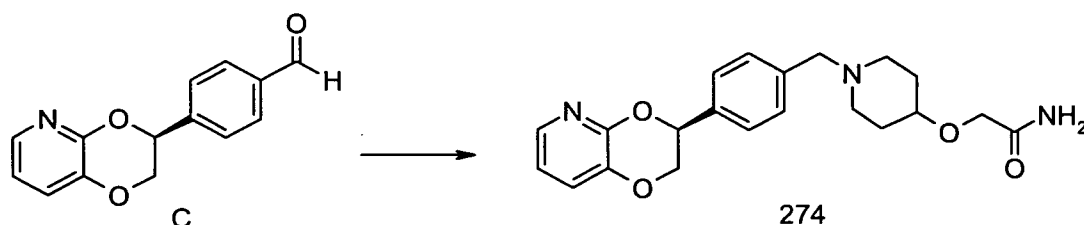
根據一般方法J自中間體C及中間體LL來合成化合物272。(LC/MS方法16：ES+ m/z 381.3 $[M+H]^+$ ， R_t = 0.28 min)。

實例273：{(外)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲(273)之製備



根據一般方法I自中間體C及中間體MM來製備化合物273。(LC/MS方法16：ES+ m/z 395.2 $[M+H]^+$ ， R_t = 0.30 min)。

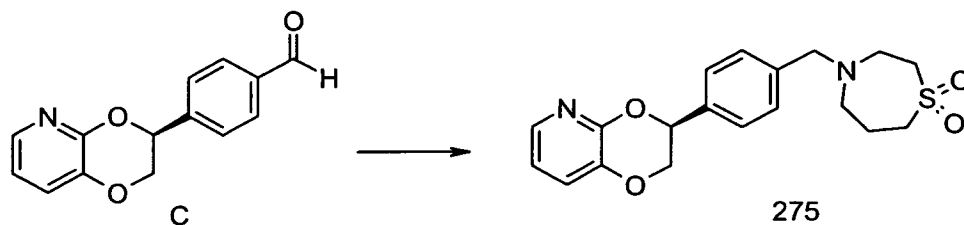
實例274：2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基氧基}-乙醯胺(274)之製備



根據一般方法K自中間體C及2-(六氫吡啶-4-基氧基)乙醯胺來合

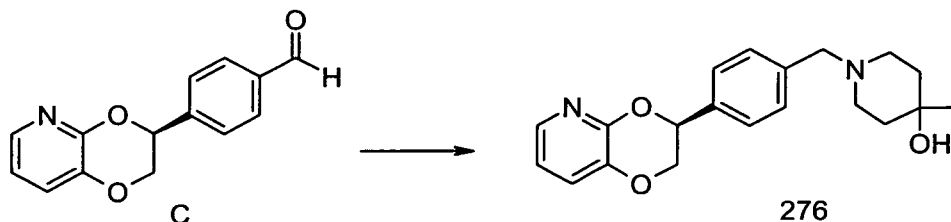
成化合物274。(LC/MS方法16: ES+ m/z 384.3 $[M+H]^+$, R_t = 0.32 min)。

實例275：(S)-3-[4-(1,1-二側氧基-1λ6-[1,4]硫氮雜環庚烷-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(275)之製備



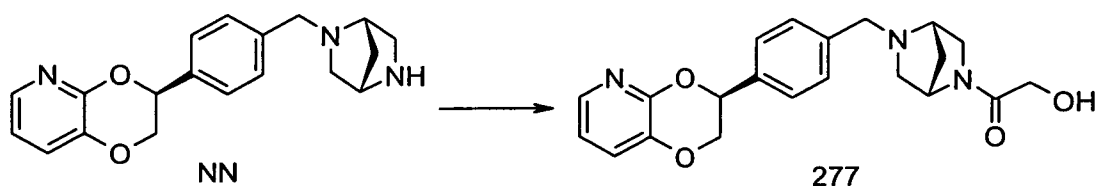
根據一般方法H自中間體C及[1,4]硫氮雜環庚烷1,1-二氧化物來合成化合物275。(LC/MS方法16: ES+ m/z 375.4 $[M+H]^+$, R_t = 2.51 min)。

實例276：1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-醇(276)之製備



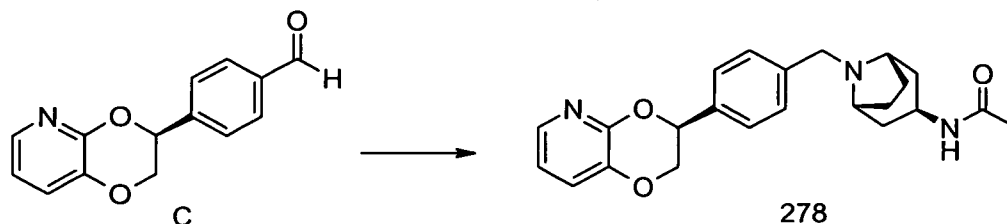
根據一般方法K自中間體C及中間體R來合成化合物276。(LC/MS方法16: ES+ m/z 341.2 $[M+H]^+$, R_t = 2.50 min)。

實例277：1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基]-2-羥基-乙酮(277)之製備



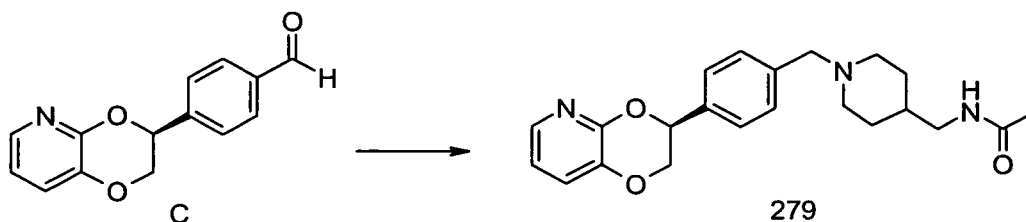
根據用於合成實例253之程序自中間體NN及乙酸氯羰基甲酯來合成化合物277。(LC/MS方法16: ES+ m/z 382.4 $[M+H]^+$, R_t = 0.34 min)。

實例278： N-{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙醯胺(278)之製備



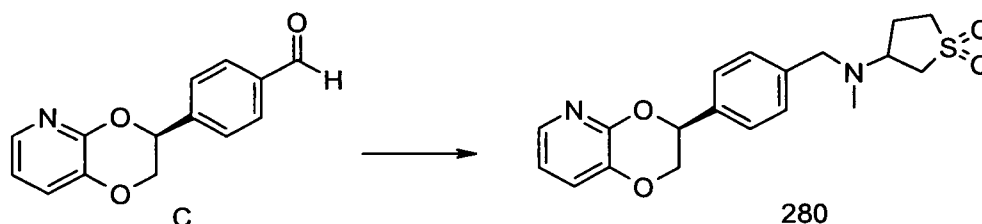
根據一般方法I自中間體C及中間體T來合成化合物278。(LC/MS方法16：ES+ m/z 394.4 [M+H]⁺，Rt = 0.34 min)。

實例279： N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-乙醯胺(279)之製備



根據一般方法H自中間體C及N-六氫吡啶-4-基甲基-乙醯胺來合成化合物279。(LC/MS方法16：ES+ m/z 382.4 [M+H]⁺，Rt = 2.50 min)。

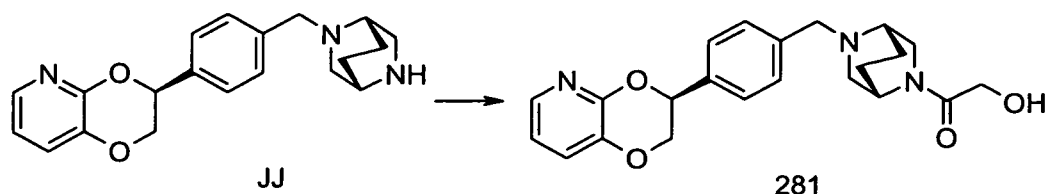
實例280： [(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-(1,1-二側氧基-四氫-1λ-6-噻吩-3-基)-甲基-胺(280)之製備



根據一般方法N自中間體C及(1,1-二側氧基-四氫-1λ-6-噻吩-3-基)-甲基-胺來合成化合物280。(LC/MS方法16：ES+ m/z 375.4 [M+H]⁺，Rt = 2.66 min)。

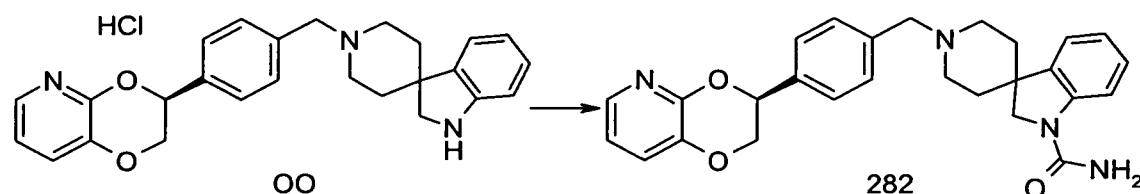
實例281： 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-2-羥基-乙酮(281)之

製備



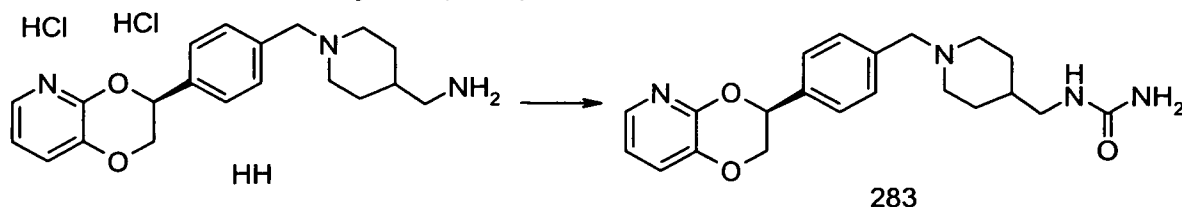
根據用於合成實例253之程序自中間體JJ及乙酸氯羰基甲酯來合成化合物281。(LC/MS方法16：ES+ m/z 396.5 $[M+H]^+$ ， R_t = 2.41 min)。

實例282：{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并-[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-螺-[3H-吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1(2H)-脲(282)之製備



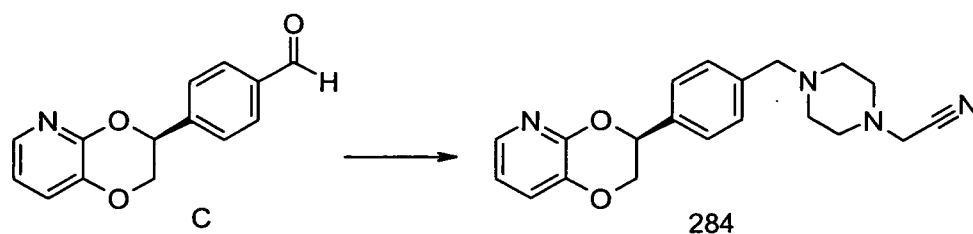
根據用於合成實例259之程序自中間體OO及TMS-異氰酸酯來合成化合物282。(LC/MS方法16：ES+ m/z 457.3 $[M+H]^+$ ， R_t = 2.58 min)。

實例283：{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-脲(283)之製備



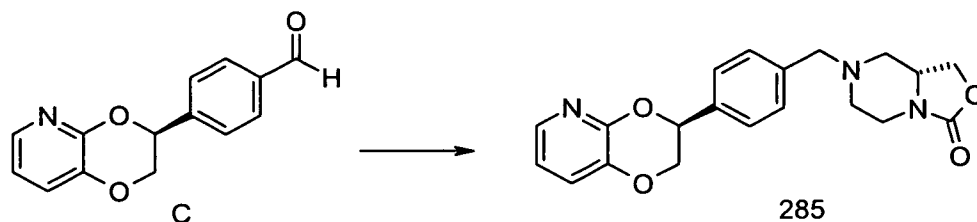
根據用於合成實例253之程序自中間體C及中間體HH來合成化合物283。(LC/MS方法16：ES+ m/z 383.4 $[M+H]^+$ ， R_t = 2.45 min)。

實例284：{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-乙腈(284)之製備



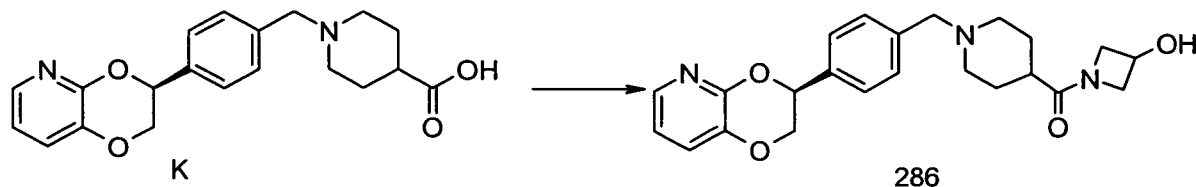
根據一般方法F自中間體C及六氫吡嗪-1-基-乙腈(根據用於自U-1合成中間體U之程序自4-氰基甲基-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯製得)來合成化合物284。(LC/MS方法16: ES+ m/z 351.3 $[M+H]^+$, R_t = 2.68 min)。

實例285：(R)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮(285)之製備



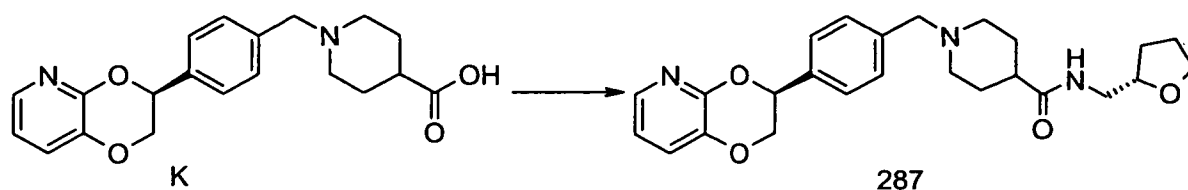
根據一般方法M自中間體C及(R)-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮來合成化合物285。(LC/MS方法16: ES+ m/z 368.4 $[M+H]^+$, R_t = 2.52 min)。

實例286：{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)-甲酮(286)之製備



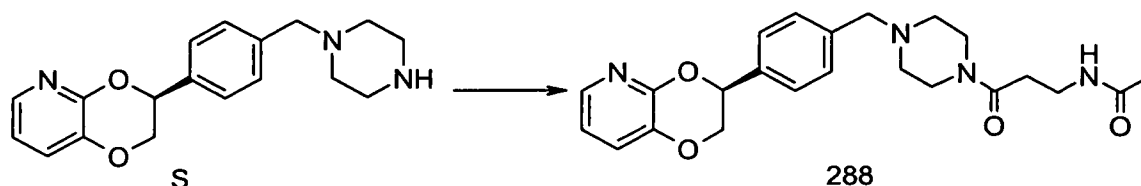
根據用於合成實例255之程序自中間體K及氮雜環丁烷-3-醇來合成化合物286。(LC/MS方法16: ES+ m/z 410.4 $[M+H]^+$, R_t = 0.35 min)。

實例287：1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺(287)之製備



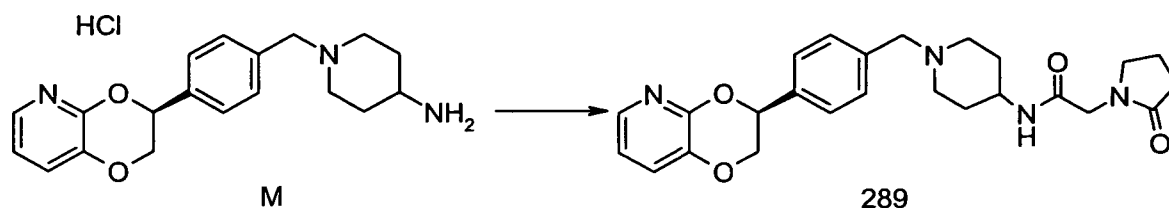
根據用於合成實例255之程序自中間體K及C-[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)]-甲基胺來合成化合物287。(LC/MS方法16：ES+ m/z 438.4 [M+H]⁺， R_t = 2.56 min)。

實例288：N-[3-[4-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]六氫吡嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]乙醯胺(288)之製備



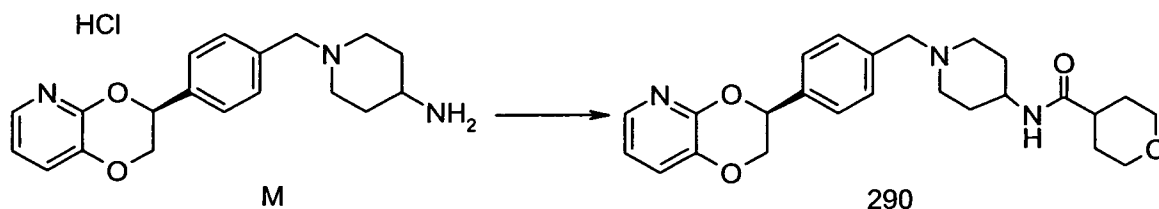
根據用於合成實例262之程序自中間體S及3-乙醯基氨基-丙酸來合成化合物288。(LC/MS方法16：ES+ m/z 425.4 [M+H]⁺， R_t = 1.47 min)。

實例289：N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙醯胺(289)之製備



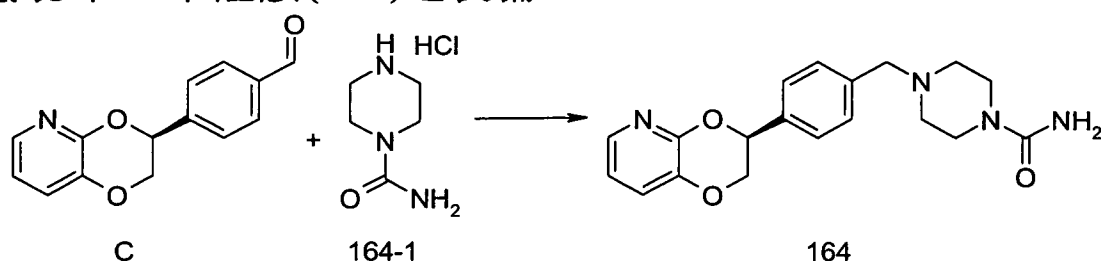
根據用於合成實例261之程序自中間體M及(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-乙酸來合成化合物289。(LC/MS方法16：ES+ m/z 451.4 [M+H]⁺， R_t = 2.51 min)。

實例290：N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]四氫吡喃-4-甲醯胺(290)之製備



根據用於合成實例261之程序自中間體M及四氫-吡喃-4-甲酸來合成化合物290。(LC/MS方法16: ES+ m/z 438.4 $[M+H]^+$, R_t = 1.44 min)。

實例164: 4-{4-[(3S)-2,3-二氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苄基}六氫吡嗪-1-甲醯胺(164)之製備



向存於DCM (500 mL)中之中間體C (30.0 g, 124 mmol)之溶液中添加164-1 (26.7 g, 161 mmol)，隨後添加TEA (20.9 mL, 149 mmol)。在室溫下攪拌10 min之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(36.0 g, 161 mmol)並將混合物在室溫下攪拌24小時。使用飽和 NaHCO_3 (2 $\times$ 300 mL)及鹽水(400 mL)洗滌反應混合物。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾並濃縮。在65°C下於乙醚中將固體研磨兩次。在第二次過濾之後，自乙醇將所得固體重結晶以提供標題化合物164。(LC/MS方法11: ES+ m/z 355.1 $[M+H]^+$, R_t = 0.38 min)。

生物性質之評價

在酶分析中評價本發明化合物與人類 LTA_4 水解酶相互作用之能力，該酶分析量測酶裂解精胺醯基-胺基甲基香豆素(Arg-AMC)之肽鍵之能力。在室溫下於反應緩衝液(50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、100 mM KCl、0.5%牛血清白蛋白)中合併 LTA_4 H酶(最終為1 nM)、Arg-AMC受質(最終為50 μM)及化合物並保持1h。藉由量測胺基甲基香豆

素產物之螢光來評價產物形成(激發波長：380 nm/發射波長：460 nm)。一般而言，化合物在LTA₄H酶分析中之較佳功效範圍(IC₅₀)介於0.1 nM至10 μM之間，更佳功效範圍為0.1 nM至0.1 μM，且最佳功效範圍為0.1 nM至10 nM。

表9. LTA₄H酶分析之IC₅₀值

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
1	0.38	61	0.60	121	0.37	181	0.042
2	2.45	62	1.79	122	0.91	182	0.29
3	2.57	63	7.90	123	0.73	183	0.48
4	0.74	64	0.83	124	2.45	184	0.11
5	2.96	65	1.15	125	0.16	185	0.59
6	0.46	66	1.79	126	0.18	186	0.24
7	2.79	67	0.61	127	0.12	187	0.07
8	0.32	68	0.10	128	0.65	188	0.87
9	1.49	69	0.60	129	0.23	189	0.16
10	0.75	70	0.57	130	0.51	190	0.09
11	2.95	71	1.88	131	1.73	191	1.62
12	10.19	72	1.80	132	0.91	192	0.43
13	0.36	73	3.65	133	1.75	193	5.35
14	0.27	74	1.00	134	0.47	194	0.15
15	0.36	75	4.51	135	0.47	195	1.59
16	2.32	76	1.90	136	0.19	196	0.39
17	0.77	77	0.18	137	0.26	197	2.69
18	1.14	78	1.40	138	0.18	198	2.28
19	0.73	79	0.51	139	0.10	199	40.12
20	1.30	80	0.71	140	0.38	200	0.12
21	4.43	81	0.31	141	0.26	201	1.59
22	200.00	82	0.20	142	0.17	202	23.37
23	5.20	83	0.13	143	0.30	203	2.94
24	5.90	84	2.69	144	0.14	204	0.15
25	0.76	85	0.45	145	0.09	205	27.50

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
26	0.43	86	0.92	146	0.29	206	0.19
27	1.20	87	0.69	147	0.35	207	0.86
28	3.40	88	0.54	148	0.28	208	21.45
29	2.04	89	1.40	149	0.24	209	12.41
30	1.77	90	0.77	150	0.21	210	19.00
31	1.54	91	0.54	151	0.10	211	0.69
32	1.80	92	35.99	152	0.17	212	0.49
33	3.19	93	1.98	153	0.82	213	0.81
34	1.89	94	0.45	154	0.20	214	0.47
35	0.26	95	0.49	155	0.28	215	0.70
36	4.45	96	0.22	156	0.91	216	0.13
37	1.05	97	2.87	157	0.18	217	2.28
38	1.14	98	0.61	158	0.13	218	0.37
39	2.14	99	0.37	159	0.16	219	0.49
40	0.82	100	2.36	160	0.18	220	0.47
41	3.71	101	1.90	161	0.41	221	0.16
42	0.69	102	2.68	162	0.14	222	0.14
43	4.42	103	2.40	163	0.17	223	0.16
44	0.69	104	0.18	164	0.84	224	0.13
45	0.90	105	0.51	165	0.13	225	5.30
46	24.82	106	0.46	166	0.68	226	42.95
47	1.73	107	1.35	167	0.27	227	1.40
48	0.16	108	0.87	168	0.31	228	0.61
49	0.32	109	0.17	169	0.33	229	3.85
50	0.60	110	2.15	170	0.47	230	1.24
51	0.82	111	2.25	171	0.45	231	0.29
52	0.75	112	1.07	172	0.53	232	2.75
53	0.42	113	2.49	173	0.73	233	0.22
54	5.93	114	0.77	174	0.60	234	0.14
55	3.63	115	3.03	175	0.22	235	0.08
56	6.08	116	0.82	176	0.24	236	6.04
57	13.66	117	0.23	177	1.45	237	0.81

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
58	1.36	118	0.45	178	0.35	238	0.55
59	89.24	119	0.10	179	0.16	239	0.15
60	31.02	120	0.51	180	0.12	240	0.56
241	0.50	242	0.60	243	0.42	244	0.26
245	0.32	246	0.29	247	0.17	248	0.17
249	0.25	250	0.56	251	0.16	252	0.15
253	0.70	254	0.24	255	0.17	256	0.49
257	0.48	258	0.37	259	0.30	260	0.57
261	2.50	262	0.51	263	0.49	264	0.09
265	0.16	266	0.22	267	0.30	268	0.11
269	0.20	270	0.14	271	0.65	272	0.09
273	0.16	274	0.15	275	0.70	276	1.20
277	0.30	278	0.26	279	0.34	280	2.40
281	0.17	282	0.17	283	0.36	284	3.90
285	1.00	286	0.35	287	0.19	288	0.88
289	0.40	290	0.20	291	0.19	292	0.16
293	0.24	294	5.80	295	0.79	296	0.32

另外在人類全血(HWB)分析中測試本發明化合物以測定其抑制細胞系統中之LTB₄合成之能力。將化合物與肝素化人類全血合併並在37°C下培育15分鐘。然後添加卡西黴素(Calcimycin) (最終為20 μM，在pH 7.4磷酸鹽緩衝鹽水中製得)且將混合物在37°C下再培育30分鐘。在低速度下(1500 × g)將試樣離心5 min且取出血漿層。然後使用基於抗體之均相時間解析螢光法(CisBio, Bedford, MA)量測血漿LTB₄濃度。一般而言，化合物在HWB分析中之較佳功效範圍(IC₅₀)介於10 nM至10 μM之間，更佳功效範圍為10 nM至1 μM，且最佳功效範圍為10 nM至100 nM。本發明之代表性化合物在HWB分析中之功效展示於表10中。

表10.人類全血中之LTB₄生成抑制分析之IC₅₀值

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
139	13	175	73	52	145	61	250
142	24	173	73	219	149	118	256
190	26	109	76	183	151	174	268
158	28	138	76	14	155	87	268
137	28	68	81	53	155	9	285
160	28	81	81	64	158	229	290
145	28	200	83	156	159	25	294
126	32	220	91	121	159	85	305
141	33	185	92	178	160	227	307
140	33	237	95	69	165	26	308
83	33	134	95	214	169	116	310
157	35	234	95	18	176	123	312
186	36	204	95	187	177	37	324
168	39	155	95	1	179	67	346
125	39	99	95	98	180	10	352
241	110	242	170	243	99	244	120
245	130	246	91	247	68	248	58
249	58	250	84	251	63	252	42
253	110	254	84	255	76	256	110
257	270	258	210	259	790	260	100
261	260	262	170	263	130	264	17
265	150	266	98	267	73	268	66
269	36	270	35	271	110	272	71
273	110	274	100	275	170	276	240
277	65	278	73	279	93	280	230
281	37	282	61	283	540	284	290
285	200	286	190	287	55	288	150
289	170	290	48	291	56	292	24
293	52	294	1300	295	120	296	90
240	140					164	100

使用方法

本發明化合物係白三烯素A₄水解酶(LTA₄H)之有效抑制劑且由此抑制白三烯素生成。因此，在本發明之一實施例中，提供使用本發明化合物治療白三烯素介導之病症之方法。在另一實施例中，提供使用本發明化合物治療心血管疾病、發炎疾病、過敏疾病、肺部疾病及纖維變性疾病、腎病及癌症之方法。

在一實施例中，本發明係關於本發明化合物用以製備用於治療白三烯素介導之病症之藥劑之用途。在另一實施例中，本發明係關於本發明化合物用以製備用以治療心血管疾病、發炎疾病、過敏疾病、肺部疾病及纖維變性疾病、腎病及癌症之藥劑之用途。

在一實施例中，本發明係關於用作用於治療白三烯素介導之病症之藥劑之本發明化合物。在另一實施例中，本發明係關於用於治療心血管疾病、發炎疾病、過敏疾病、肺部疾病及纖維變性疾病、腎病及癌症之方法中之本發明化合物。

不期望受限於理論，藉由抑制LTA₄H之活性，本發明化合物阻斷LTB₄ (其係藉由5-LO氧化花生四烯酸且隨後進行代謝所得)之生成。因此，抑制LTA₄H活性係預防及治療各種藉由LTB₄介導之疾病之有吸引力之方式。該等疾病包含：

心血管疾病，包含動脈粥樣硬化、心肌梗塞、中風、主動脈瘤、鐮狀細胞危象、缺血-再灌注損傷、肺動脈高血壓及敗血症；

過敏疾病，包含哮喘、過敏性鼻炎、鼻竇炎、特應性皮炎及蕁麻疹；

纖維變性疾病，包含哮喘中之氣道重塑、特發性肺纖維化、硬皮病、石棉肺病；

肺部症候群，包含成人型呼吸窘迫症候群、病毒性毛細支氣管炎、阻塞性睡眠呼吸暫停、慢性阻塞性肺部疾病、纖維性囊腫及支氣

管肺發育不良；

發炎疾病，包含類風濕性關節炎、骨關節炎、痛風、腎小球腎炎、間質性膀胱炎、牛皮癬、發炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、移植物排斥、發炎及過敏性眼部疾病；

癌症，包含實體腫瘤、白血病及淋巴瘤；及腎病，例如腎小球腎炎。

為治療上述疾病及病狀，本發明化合物之治療有效劑量通常介於約0.01 mg-約100 mg/kg體重/劑量之間；較佳為約0.1 mg-約20 mg/kg體重/劑量。舉例而言，對於投與70 kg個體而言，本發明化合物之劑量範圍可為約0.7 mg-約7000 mg/劑量，較佳為約7.0 mg-約1400 mg/劑量。可能需要在一定程度上優化常規劑量以確定最佳投藥量及方案。一天可投與活性成份1至6次。

一般投與及醫藥組合物

在作為藥物使用時，本發明化合物通常以醫藥組合物形式投與。該等組合物可使用醫藥技術中熟知之程序製得且其包括至少一種本發明化合物。本發明化合物亦可單獨投與或與佐劑一起投與，該等佐劑可增強本發明化合物之穩定性、在某些實施例中有助於投與含有該等物質之醫藥組合物、促進溶解或分散、增加拮抗劑活性、提供輔助療法及諸如此類。本發明化合物可單獨使用或連同本發明之其他活性物質、視情況亦連同其他藥理學活性物質一起使用。一般而言，本發明化合物可以治療有效量或醫藥有效量投與，但出於診斷或其他目的其可以較低量投與。

其他藥理學活性物質之非限制性實例包含彼等在下文針對組合療法所闡述者。

可使用任一公認之醫藥組合物投與模式以純淨形式或適當醫藥組合物形式來投與本發明化合物。因此，可以以下形式(例如)經口、

經頰(例如經舌下)、經鼻、非經腸、局部、經真皮、經陰道或經直腸進行投與：固體、半固體、凍乾粉末或液體劑型(例如錠劑、栓劑、丸劑、軟彈性膠囊及硬明膠膠囊、粉劑、溶液、懸浮液或氣溶膠或諸如此類)、較佳以適於簡單投與精確劑量之單位劑型。該等醫藥組合物通常包含習用醫藥載劑或賦形劑及作為活性劑之本發明化合物，且除此之外，其亦可包含其他醫學藥劑、醫藥藥劑、載劑、佐劑、稀釋劑、媒劑或其組合。該等醫藥上可接受之賦形劑、載劑或添加劑以及製備適於各種投與模式之醫藥組合物的方法為彼等熟習此項技術者所熟知。目前最佳技術可參見(例如) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，A. Gennaro (編輯)，Lippincott Williams & Wilkins, 2000；*Handbook of Pharmacy Additives*, Michael & Irene Ash (編輯)，Gower, 1995；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (編輯)，American Pharmaceutical Ass'n, 2000；H.C. Ansel及N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第5版，Lea and Febiger，1990；每一者之全部內容皆以引用方式併入本文中以更佳地闡述目前最佳技術。

組合療法

單獨或與至少一種其他活性劑組合投與本發明化合物。因此，在一實施例中，本發明係關於包括一或多種本發明化合物與至少一種其他藥劑之組合之醫藥組合物。在另一實施例中，本發明係關於治療藉由LTB₄介導之疾病之方法，該方法包括投與治療有效量之一或多種本發明化合物與醫藥有效量之至少一種其他藥劑之組合。

其他活性劑之非限制性實例包含他汀類藥物(statin) (或HMG-CoA還原酶抑制劑)、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑(或拮抗劑)、貝特類藥物(fibrate)、菸鹼酸衍生物、Lp-PLA₂-抑制劑(例如達雷拉地(darapladib)、瓦雷拉地(varespladib))、抗血小板劑及抗凝血劑。

在一實施例中，其他活性劑係他汀類藥物。在另一實施例中，其他活性劑係選自由以下組成之群之他汀類藥物：

阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、皮他伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅舒伐他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀。

在一實施例中，其他活性劑係CETP抑制劑。在另一實施例中，其他活性劑係選自由以下組成之群之CETP抑制劑：阿那匹布(anacetrapib)、達塞匹布(dalcetrapib)、衣塞匹布(evacetrapib)、TA-8995 (Mitsubishi Tanabe Pharma)、ATH-03 (Affris)、DRL-17822 (Dr. Reddy's)。在又一實施例中，其他活性係選自達塞匹布及阿那匹布。

如熟習此項技術者所預計，需選擇特定醫藥調配物中所用本發明化合物之形式(例如鹽)，其應擁有可有效地實施調配所需之適宜物理特性(例如水溶性)。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

3-[(4-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡嗪-1-基)甲基]苯甲酸，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸甲基醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸甲基醯胺，

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸醯胺，

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸甲基醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-丙基)-醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]

基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈，

N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基}-乙醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基))-醯胺，

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲氧基-乙醯胺，

1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-2-羥基-乙酮，

4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環丁烷-3-基}-苯甲酸，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-甲磺醯基-乙酮，

1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基}-2-甲氧基-乙酮，

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺，

{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲，

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-N-甲氧基-乙醯胺，

(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-

基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基胺基-丙醯胺，

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-2-羥基-2-甲基-丙醯胺，

N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基甲基}-甲磺醯胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-乙酮，

4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-環己烷甲酸，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環庚烷-4-甲酸，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸，

(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸醯胺，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-醇，

1-{5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-乙酮，

1-{8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙酮，

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸醯胺，

{(外)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲，

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)5

苄基]-六氫吡啶-4-基氧基}-乙醯胺，

(S)-3-[4-(1,1-二側氧基-1λ6-[1,4]硫氮雜環庚烷-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-醇，

1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-羥基-乙酮，

N-[(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙醯胺，

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-乙醯胺，

[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-(1,1-二側氧基-四氫-1λ-6-噻吩-3-基)-甲基-胺，

1-[(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-2-羥基-乙酮，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-螺-[3H-吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1(2H)-脲，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-脲，

{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-乙腈，

(R)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)-甲酮，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄

基]-六氫吡啶-4-甲酸[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺，

N-[3-[4-[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]六氫吡嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]乙醯胺，

N-[1-[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙醯胺，

N-[1-[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]四氫吡喃-4-甲醯胺，

3-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-[1,3]噁嗪烷-2-酮，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-乙酮，

(S)-3-{4-[4-(吡啶-3-基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-甲酸，

(S)-3-[4-(1-側氧基-1λ4-硫代嗎啉-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，及

(S)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮，

或前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

3-[(4-{4-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-2-基]苄基}六氫吡嗪-1-基)甲基]苯甲酸，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-

基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸甲基醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸甲基醯胺，

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸醯胺，

6-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-莖-3-甲酸甲基醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-丙基)-醯胺，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺，

7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈，

N-[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基]-乙醯胺，及

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)]-醯胺，

或前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-
苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲氧基-乙醯胺，

1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-
基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-2-羥基-乙酮，

4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-
氮雜環丁烷-3-基}-苯甲酸，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄
基]-六氫吡啶-4-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡
啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-甲磺醯基-乙
酮，

1-{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-
基)-苄基]-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基}-2-甲氧基-乙酮，

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄
基]-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺，

{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-
基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲，

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-
基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-N-甲氧基-乙醯胺，

(R)-N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-
3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-2-甲基胺基-丙醯胺，

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-
基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-2-羥基-2-甲基-丙醯胺，

N-{(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-
b]吡啶-3-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基甲基}-甲磺醯
胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-乙酮，

4-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-環己烷甲酸，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-氮雜環庚烷-4-甲酸，

[(1 α ,5 α ,6 α)-3-[(S)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-2-基)-苄基]-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷]-6-甲酸，

(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸醯胺，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苄基-六氫吡啶-4-醇，

1-{5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-乙酮，

1-{8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙酮，

5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸醯胺，

{(外)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-脲，及

2-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基氧基}-乙醯胺，

或前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

4. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

(S)-3-[4-(1,1-二側氧基-1 λ 6-[1,4]硫氮雜環庚烷-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-甲基-六氫吡啶-4-醇，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-羥基-乙酮，

N-{(內)-8-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基}-乙醯胺，

N-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-乙醯胺，

[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-(1,1-二側氧基-四氫-1λ-6-噻吩-3-基)-甲基-胺，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛-2-基}-2-羥基-乙酮，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并-[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-螺-[3H-吲哚-3,4'-六氫吡啶]-1(2H)-脲，及

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基甲基}-脲，

{4-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡嗪-1-基}-乙腈，

(R)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮，

{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)-甲酮，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-甲酸[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺，

N-[3-[4-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]六氫吡嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]乙醯胺，

N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]-2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙醯胺，

N-[1-[[4-[(3S)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]四氫吡喃-4-甲醯胺，

3-{1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫吡啶-4-基}-[1,3]噁嗪烷-2-酮，

1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基}-乙酮，

(S)-3-{4-[4-(吡啶-3-基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯基}-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，

1-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-4-苯基-六氫吡啶-4-甲酸，

(S)-3-[4-(1-側氧基-1λ4-硫代嗎啉-4-基甲基)-苯基]-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶，及

(S)-7-[(S)-4-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-3-基)-苄基]-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮，

或前述化合物中之每一者之其醫藥上可接受之鹽。

5. 一種醫藥組合物，其包括一或多種如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。
6. 一種醫藥組合物，其包括一或多種如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。
7. 一種醫藥組合物，其包括一或多種如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。
8. 一種醫藥組合物，其包括一或多種如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

9. 如請求項5至8中任一項之醫藥組合物，其進一步包括至少一種額外藥理學活性物質。
10. 一種如請求項5至9中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製備用於治療白三烯素介導之病症之藥劑。
11. 如請求項10之用途，其中該白三烯素介導之病症係心血管疾病。
12. 一種如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製備用於治療白三烯素介導之病症之藥劑。
13. 如請求項12之用途，其中該白三烯素介導之病症係心血管疾病。
14. 如請求項1至4中任一項之化合物，其係用作藥劑。
15. 如請求項1至4中任一項之化合物，其用於治療心血管疾病之方法中。