



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I507195 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：100118671

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4155 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

C07D231/00 (2006.01)

A61K31/13 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/27 歐洲專利局

10382148.4

(71)申請人：以斯提夫博士實驗室股份有限公司 (西班牙) LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (ES)

西班牙

(72)發明人：賈西亞羅培茲 莫妮卡 GARCIA LOPEZ, MONICA (ES)；托倫斯喬維 安東尼 TORRENS JOVER, ANTONI (ES)；迪亞茲費南迪茲 喬斯 DIAZ FERNANDEZ, JOSE LUIS (ES)；卡瑪諾摩爾 雅娜 CAAMANO MOURE, ANA MARIA (ES)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

EP 1829866A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 84 頁

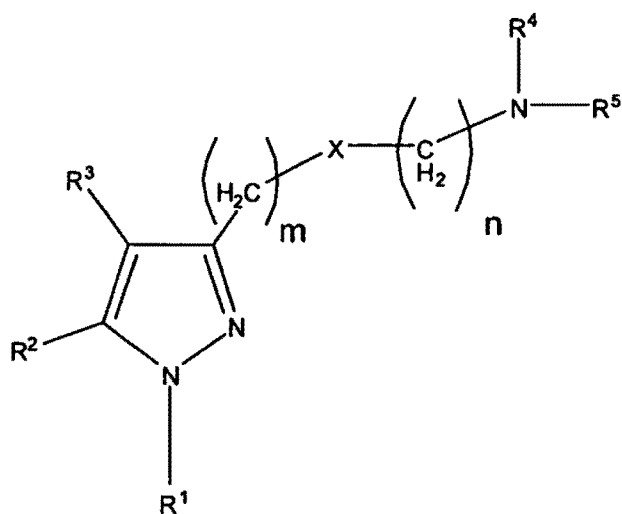
(54)名稱

σ-受體抑制劑

SIGMA RECEPTOR INHIBITORS

(57)摘要

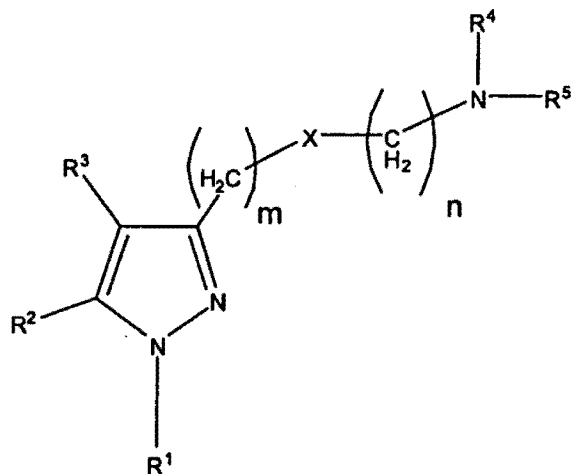
本發明有關對於 σ-受體具有藥理活性之通式(I)之化合物



(I)

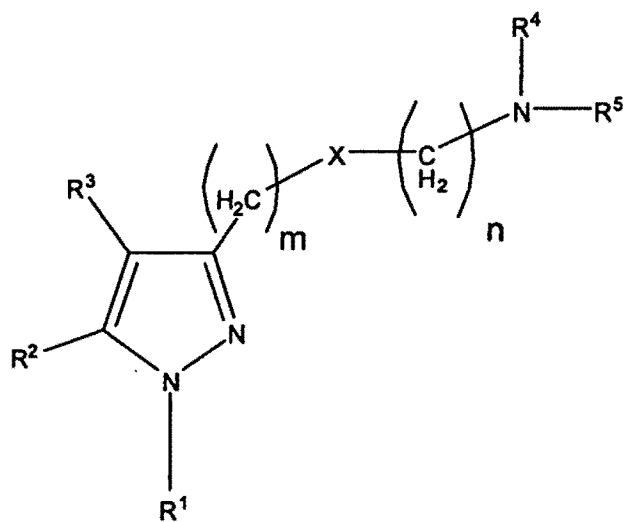
有關此等化合物之製備方法，有關包含該等化合物之醫藥組成物，及該等化合物用於治療或預防牽涉 σ-受體之疾病的用途。

The invention refers to compounds of general formula (I)



(I)

having pharmacological activity towards the sigma receptor, to processes of preparation of such compounds, to pharmaceutical compositions comprising them, and to their use for the treatment and or prophylaxis of a disease in which the sigma receptor is involved.



(I)

公告本

864036

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100118671

※申請日：100 年 05 月 27 日

※IPC 分類：

A61K 31/ 4155 (2006.01)

A61K 31/ 415 (2006.01)

C07D 23/ 00 (2006.01)

A61K 31/ 13 (2006.01)

A61P 25/ 00 (2006.01)

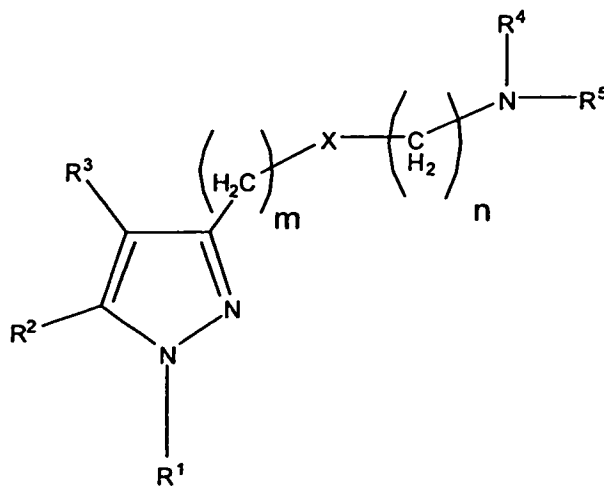
一、發明名稱：(中文／英文)

 σ -受體抑制劑

Sigma receptor inhibitors

二、中文發明摘要：

本發明有關對於 σ -受體具有藥理活性之通式(I)之化合物

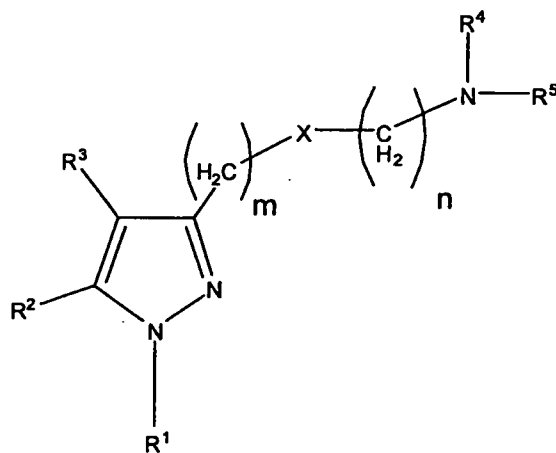


(I)

有關此等化合物之製備方法，有關包含該等化合物之醫藥組成物，及該等化合物用於治療或預防牽涉 σ -受體之疾病的用途。

三、英文發明摘要：

The invention refers to compounds of general formula (I)



(I)

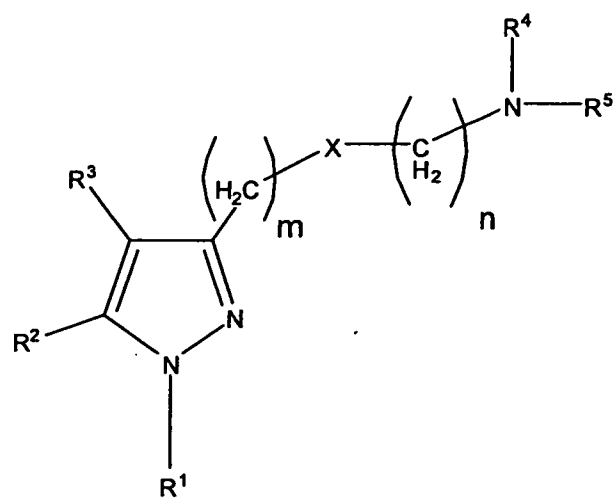
having pharmacological activity towards the sigma receptor, to processes of preparation of such compounds, to pharmaceutical compositions comprising them, and to their use for the treatment and or prophylaxis of a disease in which the sigma receptor is involved.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關對於 σ -受體具有藥理活性之化合物，更明確地說係有關一些吡唑衍生物，有關此等化合物之製備方法，有關包含該等化合物之醫藥組成物，及彼等用於治療或預防之用途，特別是用於治療或預防 σ -受體媒介之疾病或病症。

【先前技術】

近年來，藉由更佳地瞭解與目標疾病(target diseases)相關聯之蛋白質以及其他生物分子的結構，已大幅幫助新治療藥劑之探尋。該等蛋白質中一種重要類別為 σ -受體，其係可能與類鴉片之煩躁不安、迷幻及強心劑效果有關之中樞神經系統(CNS)之細胞表面受體。從 σ -受體的生物學及功能研究已呈現出 σ -受體配位子可用於治療精神病及運動失調，諸如與杭汀頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)或陶氏症候群(Tourette's syndrome)相關聯以及帕金森氏症(Parkinson's disease)中之肌張力不全與遲發性不自主運動及運動障礙(Walker, J.M.等人，Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355)之證據。已有報告指出習知 σ -受體配位子林卡唑(rimcazole)臨床上顯示出治療配位基之效果(Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7)。該 σ 結合位置對於特定鴉片苯並咪吩(benzomorphans)之右旋異構物，諸如(+)-SKF 10047、(+)-環唑辛(cyclazocine)及(+)-潘

他唑新 (pentazocine) 以及某些嗜睡症用藥諸如哈泊度 (haloperidol) 具有優先親和性。

該 σ -受體具有至少兩種亞型，其可藉由該等藥理活性藥物之立體選擇性異構物予以辨別。SKF 10047 具有對於 σ -1 位置之毫微莫耳 (nanomolar) 親和性及具有對於 σ -2 位置之微莫耳 (micromolar) 親和性。哈泊度 (Haloperidol) 對於此二種亞型具有相似親和性。內源性 σ 配位子尚未為人所知，惟已提出黃體激素為其中一者。可能之 σ 位置媒介之藥物效果包括調節麩胺酸鹽受體功能、神經傳導物反應、神經保護、行為及認知 (Quirion, R. 等人, Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86)。大部分研究已表明 σ 結合位置 (受體) 為訊息傳導串級之質膜基本要素。先前提出具有選擇性 σ 配位子的藥物已被評估作為抗精神病藥物 (Hanner, M. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077)。CNS、免疫系統及內分泌系統中存在 σ -受體已意指其可作為這三種系統之間的聯結。

考慮到 σ -受體之促效劑或拮抗劑的可能治療應用，有相當多的研究已導向發現選擇性配位子。因此，先前技術揭示不同 σ -受體配位子。

國際專利申請案 WO 91/09594 大致描述廣泛類別之 σ -受體配位子，其中一些為 4-苯基哌啶、-四氫-吡啶或-哌啶化合物，其環 N 原子上具有隨意地經取代之芳基或雜芳基、烷基、烯基、炔基、烷氧基或烷氧基烷基取代基。術語芳基及雜芳基係由許多此等取代基所定義。

歐洲專利申請案 EP 0 414 289 A1 大致揭示一類 1,2,3,4-四氫-螺[蔡-1,4'-哌啶]及 1,4-二氫-螺[蔡-1,4'-哌啶]衍生物，其哌啶 N 原子經宣稱具有選擇性 σ -受體拮抗活性之烴基取代。術語烴於該專利中定義涵蓋所有可能直鏈、環狀、雜環等基團。然而，只明確揭示哌啶氮原子處具有苯甲基、苯乙基、環烷基甲基、呋喃基或噻吩基甲基或較低碳烷基或烯基作為烴取代基之化合物。描述該等化合物以優於 200 nM 之效價自 σ 位置置換氫化聯甲苯胍(DTG)。提出 1'-苯甲基-1,2,3,4-四氫-螺[蔡-1,4'-哌啶]作為特佳之化合物。

歐洲專利申請案 EP 0 445 974 A2 大致描述對應之螺[二氫化茛-1,4'-哌啶]及螺[苯並環庚烯-5,4'-哌啶]衍生物。再次，只描述該等化合物以優於 200 nM 之效價自 σ 位置置換氫化聯甲苯胍(DTG)。

歐洲專利申請案 EP 0 431 943 A 另一極廣泛類別之螺哌啶化合物，其哌啶 N 原子經取代且主張可用作抗心律不整藥及用於受損心泵(cardiac pump)功能。該應用舉出數種化合物為例，其大部分之螺環系統中含有側氧基及/或磺醯基胺基取代基。在其餘化合物中，主要部分具有附接於該螺核之其他極性取代基及/或其在哌啶 N 原子上具有某些極性取代基。未建議或指示該等化合物對於 σ -受體的效果。

專利申請案 EP 518 805 A 及 WO 02/102387 描述具有哌啶或螺哌啶結構之 σ -受體配位子。

關於本專利申請案中所描述之化合物的化學結構，先前技術中已有一些文獻揭示吡唑衍生物，其特徵特別是在該吡唑基之不同位置經胺基烷氧基取代。

專利 US 4,337,263 揭示 1-芳基-4-芳基磺醯基-3-胺基丙氧基-1H-吡唑，其中該胺基可由 N-環基建構為咪啉、哌啶或吡咯啶基。其可用作降血脂劑或降血膽固液劑。

專利 FR 2301250 描述與上述提及者類似之化合物，諸如 1,4-二芳基-3-胺基烷氧基吡唑，其中該胺基包含吡咯啶、哌啶、羥基哌啶、咪啉或哌啶衍生物。

專利申請案 US2003/0144309 提及第 3 位經二甲基胺基乙氧基取代且第 4 位存在嘧啶基之吡唑。其係用作 JNK3、Lck 或 Src 激酶活性之抑制劑。

國際專利申請案 WO 02/092573 描述經取代哌唑(pirazole)化合物作為 SRC 及其他蛋白質激酶之抑制劑。

國際專利申請案 WO 2004/017961 揭示第 3 位經直接結合於環狀醯胺之烷氧基的吡唑化合物，其係用於治療性處理及/或預防病患之性荷爾蒙相關病症。

專利 US 6,492,529 描述用於治療發炎性疾病之吡唑衍生物。該等化合物之第 5 位存在脲基，該脲基在某些情況下鍵結於咪啉環氧基。

國際專利申請案 WO 04/016592 提到用於抑制蛋白質異戊二烯化之吡唑化合物，其第 5 位特別包含直接結合於環狀醯胺之烷氧基。

然而，該等文獻無一者建議該等化合物對於 σ -受體的

效果。

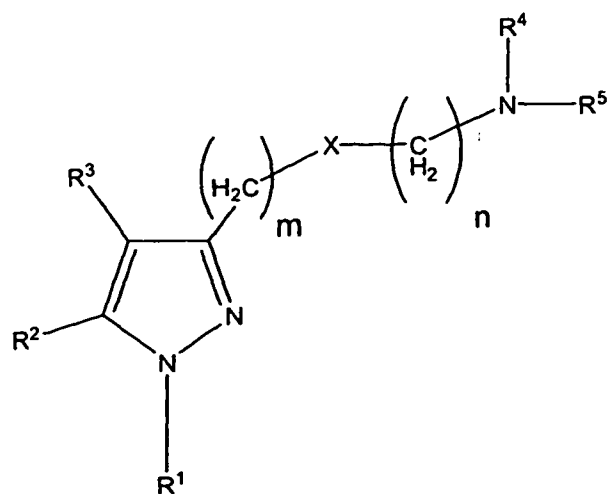
WO 2006/021462 及 WO 2007/098964 描述作為 σ -受體之選擇性抑制劑的吡唑衍生物。該等化合物之第 3 位存在烷氧基。

仍需要發現對於 σ -受體具有藥理活性之化合物，其係有效且具有選擇性，具有良好「可成藥性(drugability)」性質，即，與投藥、分布、代謝及排出相關的良好藥理性質。

【發明內容】

本發明之發明人已意外發現一族獨特的吡唑衍生物，其為 σ -受體之特別選擇性抑制劑。該等化合物存在吡唑基，其特徵為第 3 位經末端含有胺及随意的中間氧雜部分的烷基鏈取代。

因此，本發明之一實施樣態有關通式(I)之化合物：



(I)

其中

R^1 代表經取代或未經取代之芳族或非芳族雜環基；經取代或未經取代之芳基；或經取代或未經取代之環烷基；

R^2 及 R^3 係相同或不同，其代表氫原子；F；Cl；Br；I； CF_3 ；OH；SH； NH_2 ；CN；經取代或未經取代烷基；經取代或未經取代烯基；經取代或未經取代烷氧基；經取代或未經取代環烷基；經取代或未經取代芳基；經取代或未經取代之芳族或非芳族雜環基；經取代或未經取代環烷基烷基；經取代或未經取代芳基烷基；經取代或未經取代之芳族或非芳族雜環基烷基； $(C=O)-R^7$ 基； $(C=O)-O-R^8$ 基； $S(O)_t-R^9$ 基；或 $(C=O)-NR^{10}R^{11}$ 基；

R^4 及 R^5 係相同或不同，其代表氫原子；經取代或未經取代烷基；經取代或未經取代烯基；經取代或未經取代烷氧基；經取代或未經取代環烷基；經取代或未經取代芳基；經取代或未經取代之芳族或非芳族雜環基；經取代或未經取代環烷基烷基；經取代或未經取代芳基烷基；經取代或未經取代之芳族或非芳族雜環基烷基； $(C=O)-R^7$ 基； $(C=O)-O-R^8$ 基； $S(O)_t-R^9$ 基；或 $(C=O)-NR^{10}R^{11}$ 基；

或

其等與所附接之氮原子一起形成經取代或未經取代之芳族或非芳族雜環基；

X 代表氧原子或 $CH-R^{12}$ 基，其中 R^{12} 係選自 H、 CH_3 、SH、OH、 NH_2 、 CF_3 、Cl、F、Br、I 及 CN；

m 係選自 1、2、3 及 4；

n 係選自 1、2、3 及 4；

t 係選自 1、2 及 3；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係相同或不同，其代表氫原子；經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基；經取代或未經取代 C_{2-6} 烯基；經取代或未經取代 C_{1-6} 烷氧基；經取代或未經取代環烷基；經取代或未經取代芳基；經取代或未經取代之芳族或非芳族雜環基；經取代或未經取代環烷基烷基；經取代或未經取代芳基烷基；經取代或未經取代之芳族或非芳族雜環基烷基；或其藥學可接受之鹽、異構物、前藥或其溶劑合物。

本發明另一實施樣態有關製備如上述定義之式(I)化合物或其鹽、異構物或溶劑合物的方法。

本發明另一實施樣態提及藥物或醫藥組成物，其包含前文定義之式(I)之化合物或其藥學可接受之鹽、異構物、前藥或溶劑合物，及藥學可接受之賦形劑。

本發明之另一實施樣態提及前文定義之式(I)化合物用作藥物，特別是用於治療及/或預防 σ -受體媒介之疾病或病症。

本發明之另一實施樣態提及前文定義之式(I)化合物用於製造治療及/或預防 σ -受體媒介之疾病或病症的藥物之用途。

本發明另一實施樣態提及用於治療及/或預防 σ -受體媒介之疾病或病症的方法，該方法包括對需要此種治療或預防之對象投藥有效量之前文定義之式(I)化合物。

在一具體實例中，該 σ -受體媒介之疾病或病症係選自由以下者所組成之群組：下痢；脂蛋白失調；偏頭痛；肥胖症；高三甘油酯；乳糜微粒血症；異常 β -脂蛋白血症；高脂蛋白血症；高血脂症；混合性高血脂症；高膽固醇血症；脂蛋白失調；高三酸甘油脂血症；單發性高三酸甘油脂血症；遺傳性高三酸甘油脂血症；異常 β -脂蛋白血症；關節炎；高血壓；心律不整；潰瘍；學習、記憶及注意力不足；認知障礙；神經變性疾病；髓鞘脫失疾病；對於藥物及包括古柯鹼、安非他命、乙醇及尼古丁等化學物質成癮；遲發性不自主運動；缺血性中風；癲癇；中風；壓力；癌症；精神病症，特別是憂鬱、焦慮或精神分裂症；發炎；及自體免疫疾病。

在其他具體實例中，該 σ -受體媒介之疾病或病症係選自由以下者所組成之群組：疼痛，較佳為神經病性疼痛、發炎性疼痛或牽涉觸覺痛及/或感覺過敏之其他疼痛病症。

在其他具體實例，式(I)化合物係用作藥理工具。

該等實施樣態及其較佳具體實例另外亦在申請專利範圍中定義。

發明詳細說明

在本發明內容中，以下術語具有如下詳細意義。

「烷基」係指由 1 至 12 個碳原子所組成之直鏈或支鏈烴鏈基團，不含不飽和，且係藉由單鍵附接於該分子之

其餘部分，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正戊基等。烷基可隨意地經一或多個取代基取代，該等取代基係諸如芳基、鹵基、羥基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、鹽基、烷氧基羰基、胺基、硝基、巰基、烷硫基等。較佳之烷基具有 1 至 6 個碳原子。若被芳基取代，其對應於「芳基烷基」，諸如苯甲基或苯乙基。若被雜環基取代，其對應於「雜環烷基」。若被環烷基取代，其對應於「環烷基烷基」。

「烯基」係指由 2 至 12 個碳原子所組成之直鏈或支鏈烴鏈基團，其含有至少一個不飽和，且係藉由單鍵附接於該分子之其餘部分。烯基可隨意地經一或多個取代基取代，該等取代基係諸如芳基、鹵基、羥基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、鹽基、烷氧基羰基、胺基、硝基、巰基、烷硫基等。較佳之烯基具有 2 至 6 個碳原子。

「環烷基」係指安定之 3 員至 10 員單環或雙環基團，其係飽和或部分飽和，且只由碳及烴原子組成，諸如環己基或金剛烷基。除非說明書中另外陳述，否則術語「環烷基」意指包括隨意地經一或多個取代基(諸如烷基、鹵基、羥基、胺基、氰基、硝基、烷氧基羰基、烷氧基羰基)取代之環烷基。

「芳基」係指單及多芳環基團，包括含有分開及/或稠合之芳基的多環基團。典型芳基含有 1 至 3 個分開或稠合之環及 6 至約 18 個碳環原子，諸如苯基、萘基、茚基、菲基(fenanthryl)或蒽基(anthracyl)基。該芳基可隨意地

經一或多個取代基取代，該等取代基係諸如羥基、巰基、鹵基、烷基、苯基、烷氧基、鹵烷基、硝基、氰基、二烷基胺基、胺基烷基、醯基、烷氧基羰基等。

「雜環基」係指安定之 3 員至 15 員環基團，其係由碳原子及一至五個雜原子組成，該等雜原子係選自氮、氧及硫組成之群組，較佳為具有一或多個雜原子之 4 員至 8 員環，更佳為具有一或多個雜原子之 5 員或 6 員環。其可為芳族(即，「雜芳基」)或非芳族。為了本發明目的，該雜環可為單環系統、雙環系統或三環系統，其可包括稠環系統；且可隨意地氧化該雜環基中之氮、碳或硫原子；該氮原子可隨意地被四級化；及該雜環基團可部分或完全飽和，或可為芳族。此等雜環之實例包括但不侷限於氮呋、苯並咪唑、苯並噻唑、呋喃、異噻唑、咪唑、吡啶、吡啶、嘧啶、噻二唑、四氫呋喃、香豆素、咪啉；吡咯、吡唑、噁唑、異噁唑、三唑、咪唑等。

「烷氧基」係指式 $-OR_a$ 之基團，其中 R_a 為如前文所定義烷基，其具有一或多個(例如 1、2、3 或 4 個)氧鍵聯及 1 至約 12 個碳原子或較佳為 1 至約 6 個碳原子，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

「胺基」係指式 $-NH_2$ 、 $-NHR_a$ 或 $-NR_aR_b$ 之基團，其隨意地經四級化，例如甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、丙胺基等。

「鹵素」、「鹵基」或「hal」係指溴基、氯基、碘基或氟基。

此處稱為本發明化合物中之經取代基團者係指可在一或多個可用位置(例如第 1、2、3 或 4 位)經一或多個合適基團取代的指定部分，該等合適基團係例如鹵素，諸如氟基、氯基、溴基及碘基；氰基；羥基；硝基；疊氮基；醯基，諸如烷醯基，例如 C_{1-6} 烷醯基等；甲醯胺基；烷基，包括具有 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子及更佳為具有 1 至 3 個碳原子者；烯基及炔基，包括具有一或多個(例如 1、2、3 或 4)個不飽和鍵聯及 2 至約 12 個或 2 至約 6 個碳原子之基團；具有一或多個(例如 1、2、3 或 4)氧鍵聯及 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子之烷氧基；芳氧基，諸如苯氧基；烷硫基，包括具有一或多個(例如 1、2、3 或 4)硫醚鍵聯及 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子之部分；烷基亞磺醯基，包括具有一或多個(例如 1、2、3 或 4)亞磺醯基鍵聯及 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子之部分；烷基磺醯基，包括具有一或多個(例如 1、2、3 或 4)磺醯基鍵聯及 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子之部分；胺基烷基，諸如具有一或多個(例如 1、2、3 或 4)N 原子及 1 至約 12 個碳原子或 1 至約 6 個碳原子之基團；具有 6 或更多個碳之碳環芳基，特別是苯基或萘基，以及芳烷基，諸如苯甲基。除非另外指示，否則隨意地經取代之基團可在該基團之每一可替代位置具有取代基，且各取代基彼此獨立。

術語「鹽」應理解為本發明中所使用之活性化合物的任何形式，其中該化合物呈離子形式或帶電荷且偶合於相

對離子(陽離子或陰離子)，或呈溶液形式。此定義亦包括該活性分子與其他分子及離子的四級銨鹽及錯合物，特別是經由離子相互使用所形成之錯合物。該定義特別包括生理可接受鹽；該術語應理解為等同於「藥學可接受之鹽」。

本發明內容中之術語「藥學可接受之鹽」意指當以適當方式用於治療、施加或使用於(特別是)人類及/或哺乳類時生理上可耐受之任何鹽(通常意指其無毒性，特別是因相對離子之故)。該等生理可接受之鹽可以陰離子或酸形成，且在本發明內容中係理解為藉由本發明所使用之至少一種化合物所形成，通常經質子化，例如於氮中，特別是用於人類及/或哺乳類時之諸如陽離子與至少一種生理耐受陰離子。該定義明確包括本發明內容中之藉由生理耐受之酸所形成的鹽，即特定活性化合物與生理耐受有機或無機酸之鹽(特別是用於人類及/或哺乳類時)。此類型之鹽的實例係使用以下者形成：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、丁二酸、蘋果酸、酒石酸、苯乙醇酸、反丁烯二酸、乳酸或檸檬酸。

本發明之術語「溶劑合物」應理解為意指本發明中活性化合物之任何形式，其中該化合物係藉由非共價鍵鍵結於其他分子(通常為極性溶劑)，尤其包括水合物及醇化物，例如甲醇化物。較佳之溶劑合物為水合物。

本發明之化合物可呈結晶形式或為自由化合物或為溶劑合物，且希望二者形式均在本發明範圍內。本技術中大

致已知溶劑合之方法。適用之溶劑合物為藥學可接受之溶劑。特定具體實例中，該溶劑合物為水合物。

為式(I)化合物之前藥的任何化合物亦在本發明範圍內。術語「前藥係以其最廣義使用且包括在活體內轉化成本發明化合物之衍生物。前藥之實例包括但不侷限於式(I)化合物之衍生物及代謝物，其包括生物可水解部分，諸如生物可水解醯胺、生物可水解酯、生物可水解胺基甲酸酯、生物可水解碳酸酯、生物可水解醯基尿素，及生物可水解磷酸酯類似物。較佳地，具有羧基官能基之化合物的前藥為該羧酸之較低碳烷酯。該等羧酸酯係藉由酯化存在該分子中之任何羧酸部分而共價形成。前藥通常可使用習知方式製備，諸如以下文獻所描述之方法：Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 第6版(Donald J. Abraham 編，2001，Wiley)、"Design and Applications of Prodrugs"(H. Bundgaard 編，1985，Harwood Academic Publishers)及 Krogsgaard-Larsen 等人之 "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis(April 2002)。

由上述式(I)所表示之本發明化合物視手性中心之存在而可包括鏡像異構物或視多重鍵之存在而可包括異構物(例如 Z、E)。該單一異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物及其混合物在本發明範圍內。

此外，此處所指之任何化合物可存在為互變異構物。更明確地說，互變異構物係指均衡存在且容易從一種異構形式轉變成其他者之化合物的二或多種結構異構物。常見

互變異構對為胺-亞胺、醯胺-醯亞胺酸、酮-烯醇、內醯胺-內醯亞胺等。

除非另外說明，否則本發明之化合物亦意指包括同位素標記形式，即，僅於一或多種富同位素原子存在下不同之化合物。例如，具有本結構之化合物(除了被氘或氚替代至少一個氫原子，或被富含 ^{13}C 或 ^{14}C 碳替代至少一個碳，或被富含 ^{15}N 氮替代至少一個氮之外)係在本發明範圍內。

式(I)之化合物或其鹽或溶劑合物較佳呈藥學可接受或實質上純形式。藥學可接受之形式尤其意指具有藥學可接受水準之純度，排除正常藥學添加劑(諸如稀釋劑及載體)且不包括在正常劑量水準被視為具有毒性之材料。藥物物質之純度水準較佳為高於 50%，更佳為高於 70%，最佳為高於 90%。在較佳具體實例中，高於 95%之式(I)化合物或其鹽、溶劑合物或前藥。

術語「藥學可接受之鹽、溶劑合物、前藥」係指任何藥學可接受之鹽、酯、溶劑合物或當投藥於接受者時能提供(直接或間接)本文所述之化合物的任何其他化合物。然而，由於非藥學可接受之鹽在可用於製備藥學可接受之鹽，故將認可該等非藥學可接受之鹽亦在本發明範圍內。鹽、前藥或衍生物之製備可藉由本技術中習知之方法進行。

本文所使用之術語「治療」包括根除、移除、逆轉、緩解、變異或控制 σ -受體媒介之疾病或病症。

如本文所使用，術語「防治」及預防係指式(I)化合物

避免、最小化或令 σ -受體媒介之疾病或病症開始之前難以開始或發展的能力。

術語「藥理工具」係指本發明之化合物性質，經由該性質該等化合物為 σ -受體之特別具選擇性的配位子，此意指本文所描述之式(I)化合物可用作測試作為 σ 配位子(例如經替代之放射性配位子)之其他化合物的模型，且亦可用於建立與 σ -受體相關之生理作用的模型。

在一具體實例中，上述式(I)中之 R^1 係選自 5 至 10 員之經取代或未經取代之芳族或非芳族雜環基，較佳係含有 N、O 或 S 作為環構件；5 至 10 員之經取代或未經取代芳基；及 5 至 10 員之經取代或未經取代環烷基。

在一較佳具體實例中，上述式(I)之 R^1 係選自經取代或未經取代環戊基、經取代或未經取代環己基、經取代或未經取代苯基、經取代或未經取代萘基、經取代或未經取代噻吩、經取代或未經取代苯並噻吩、經取代或未經取代苯並呋喃、經取代或未經取代吡啶及經取代或未經取代喹啉。

在又更佳具體實例中，上述式(I)中之 R^1 係選自由以下者所組成之群組：2-噻吩基、3-噻吩基、2,5-二氯-3-噻吩基、2,3-二氯-5-噻吩基、2,3-二氯-4-噻吩基、2-苯並噻吩基、3-苯並噻吩基、4-苯並噻吩基、5-苯並噻吩基、7-苯並噻吩基、2-苯並呋喃基、5-苯並呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、環戊基及環己

基。

在其他較佳具體實例中，上述式(I)中之 R^1 為 α 或 β 萘基，較佳係選自以下之 α 或 β 萘基群組：7-羥基-2-萘基、6-羥基-2-萘基、5-羥基-2-萘基、6-氟-2-萘基、6-甲氧基-2-萘基、6-溴-2-萘基、6-羥甲基-2-萘基、6-氟甲基-2-萘基、7-羥基-1-萘基、6-羥基-1-萘基、5-羥基-1-萘基、5-氟-1-萘基、5-溴-1-萘基及 1-萘基。

在其他具體實例中，式(I)中 R^2 及 R^3 係獨立選自 H 及經取代或未經取代 C_{1-6} 烷基，較佳為甲基。特佳之具體實例係 R^2 為甲基且 R^3 為 H，或 R^2 及 R^3 同時為 H，或同時為甲基者。

在較佳具體實例中， R^4 及 R^5 與其等所附接之氮原子一起形成經取代或未經取代之雜環基。更佳地， R^4 及 R^5 一起形成咪啉-4-基、哌啶基、吡咯啶基或哌啉-4-基。

m 及 n 之較佳值獨立為 1 及 2。此外，X 較佳代表氧原子或 $-CH_2-$ 基團。

在另外之較佳具體實例中，結合上述較佳不同取代基。本發明亦有關於上述式(I)中之較佳取代的此等結合。

在式(I)之下的特佳之本發明個別化合物包括下列化合物：

4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(2-((5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(3-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基)咪啉、4-(3-(5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基)

丙基)咪啉、4-(2-(2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙氧基)乙基)咪啉、4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(3-(1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基)咪啉、1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-((2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶、1-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮、(2S,6R)-4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)-2,6-二甲基咪啉、4-(2-((5-甲基-1-(喹啉-3-基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)丁基)咪啉、4-(3-(5-甲基-1-(喹啉-3-基)-1H-吡啶-3-基)丙基)咪啉、4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(3-(1-(喹啉-3-基)-1H-吡啶-3-基)丙基)咪啉、4-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)丁基)咪啉、4-(4-(5-甲基-1-(喹啉-3-基)-1H-吡啶-3-基)丁基)咪啉、4-(3-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)咪啉、4-(2-((1-環戊基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、1-(4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽、(3S,5R)-1-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)-3,5-二甲基哌啶鹽酸鹽、4-(2-(2-(1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙氧基)乙基)咪啉鹽酸鹽、4-(2-((1-環己基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉鹽酸鹽、4-(2-((1-環己基-

4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉鹽酸鹽、1-(4-(2-((1-環己基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-環己基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(4-((1-環己基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(4-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(4-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮、4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(3-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)咪啉、1-(4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮、1-(4-(2-((1-環己基-1H-吡

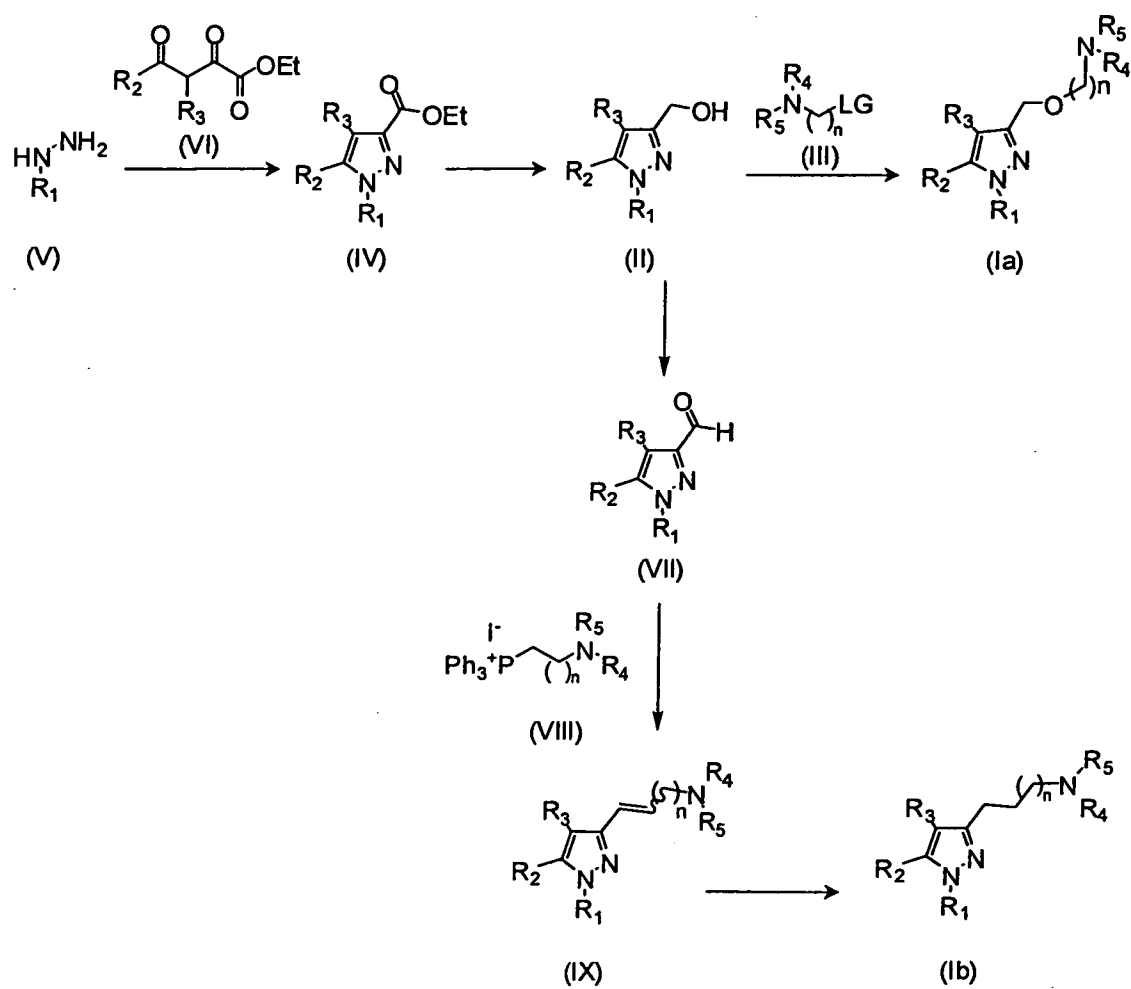
唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(4-(2-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮，

或其藥學可接受之鹽、前藥或溶劑合物。

本發明其他實施樣態有關製備如上述通式(I)之化合物的方法。

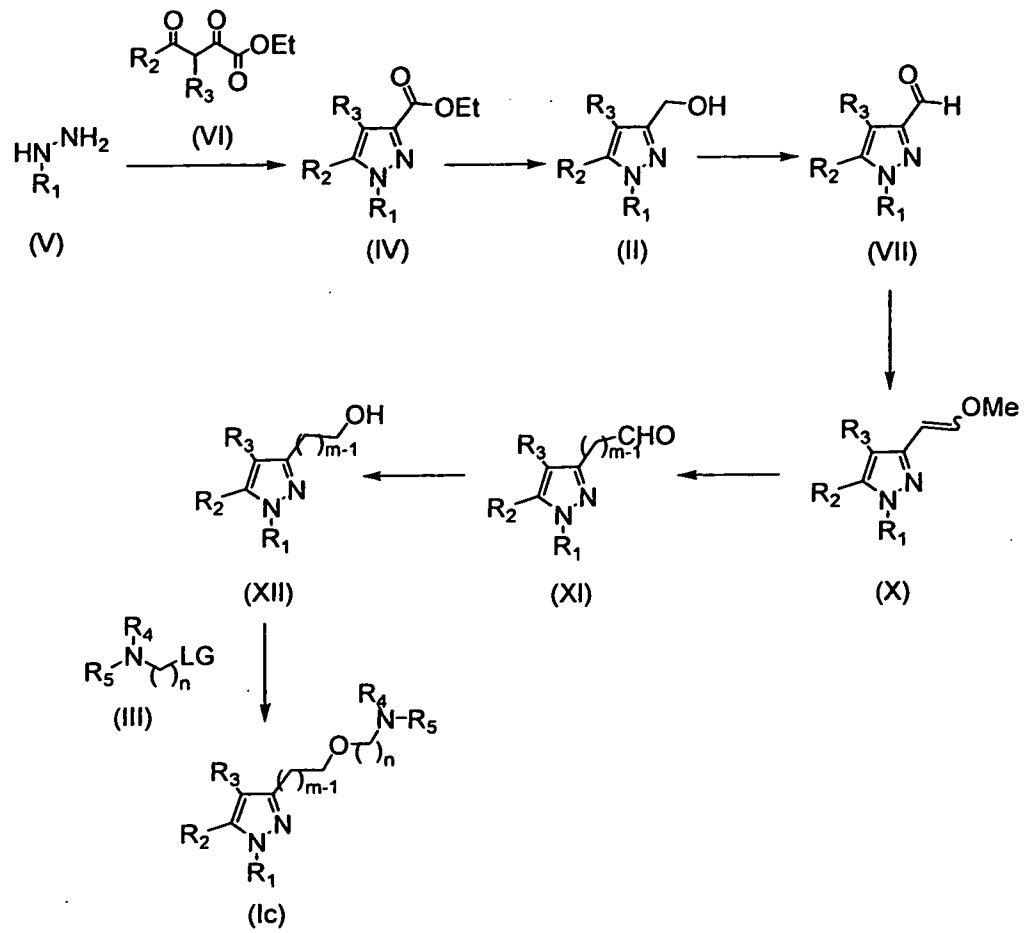
對應於根據通式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)之較佳具體實例的化合物可如下製備：

反應式(I)

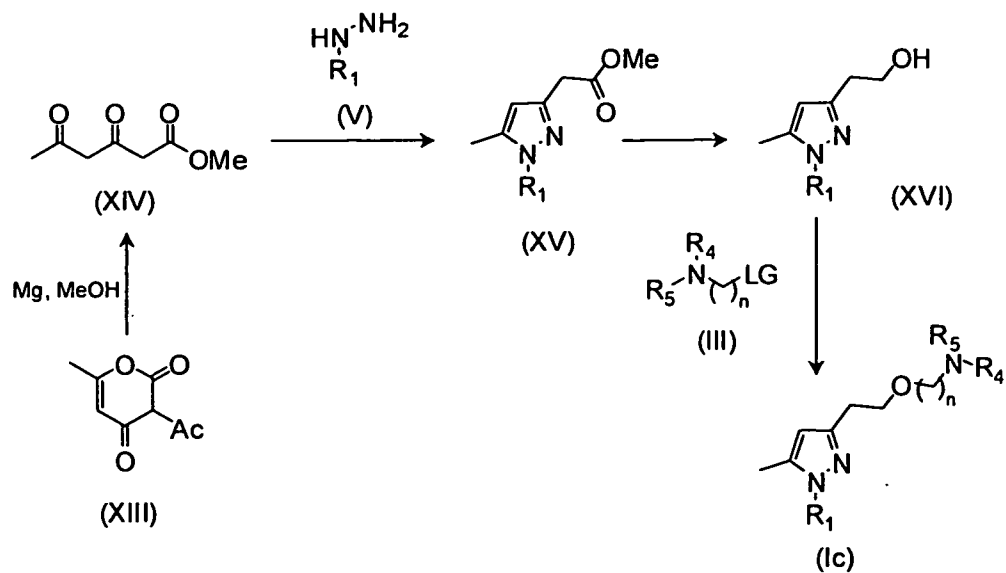


反應式(II)

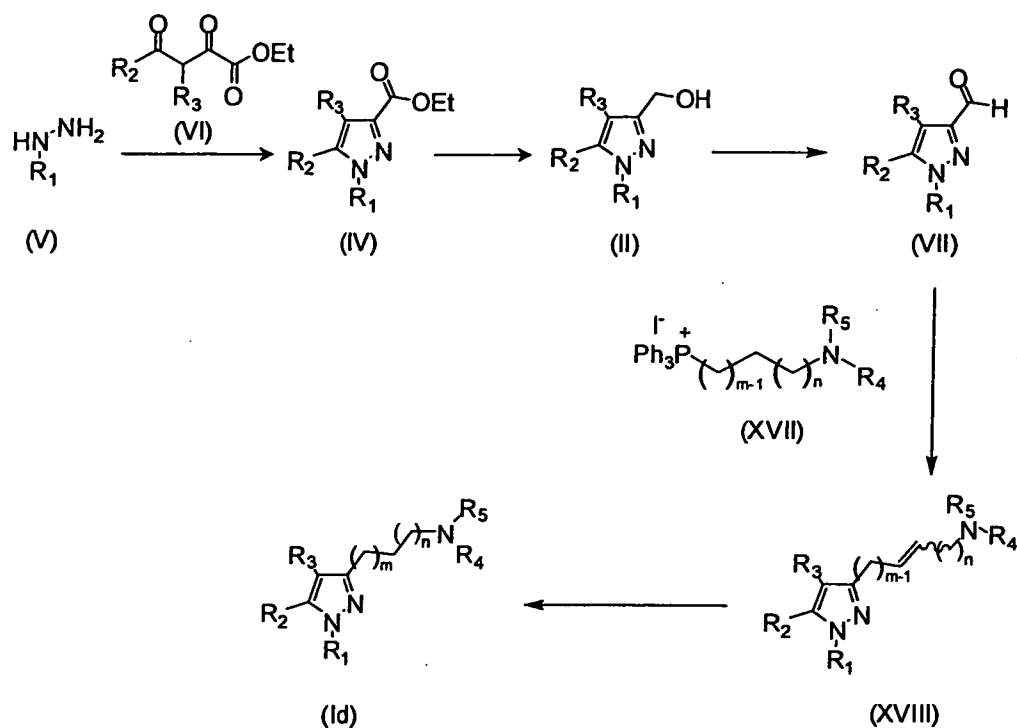
方法A



方法B



反應式(III)



製備式(Ia)化合物的方法：

在鹼及適用溶劑之存在下反應式(II)化合物與式(III)化合物；其中 LG 代表脫離基，其可選自鹵化物，例如溴化物或氯化物，或芳基磺醯基，例如甲苯磺酸鹽，三氟甲磺酸鹽或甲苯磺酸鹽等。該反應係在適當溶劑中進行，該溶劑為反應惰性溶劑，諸如烴，如甲苯；鹵化烴，例如二氯化甲烷、氯仿；二極性非質子性溶劑，諸如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺(HMPT)；醚，諸如四氫呋喃(THF)，其與水之混合物等等。該鹼強到足以自羥基轉移氫，例如鹼金屬氫化物之鹼，諸如氫化鋰或氫化鈉，或

鹼金屬烷氧化物，諸如甲氧化鈉或甲氧化鉀或乙氧化鈉或乙氧化鉀、第三丁氧化鉀，或碳酸鉀、三乙胺、吡啶、碘化鈉、碳酸銨等。

式(III)化合物為市售或由熟悉本技術之人士習知之方法(例如描述於 EP0529973)所獲得。

式(II)之中間物可如 WO2007079086 中所述藉由還原式(IV)化合物而獲得。

式(IV)之碳酸吡唑可如 WO2007079086 所述藉由在適當溶劑(諸如乙酸)中反應肼衍生物(V)與式(VI)之 1,3-二酮而獲得。

肼(V)可為市售或藉由熟悉本技術之人士習知之方法而從適當硝基、胺基或鹵基取代之衍生物獲得。(J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6621; Angew. Chem., Int. Ed. 1998, 37, 2090)。

1,3-二酮(VI)可由式 CH_3COR_2 與草酸二乙酯之間的克來森縮合作用獲得。

製備式(Ib)化合物的方法：

式(Ib)之化合物可藉由熟悉本技術之人士習知之方法還原式(IX)化合物而獲得(Paul N. Rylander in "Hydrogenation Methods", Ed. Academic Press, 1990)。

式(IX)化合物可藉由式(VII)化合物與式(VIII)之磷鹽於鹼及適當溶劑之存在下反應而獲得。該適當溶劑為反應惰性溶劑，諸如烴，如甲苯；鹵化烴，例如二氯化甲烷、

氯仿；二極性非質子性溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)等；醚，諸如四氫呋喃 (THF)等；及鹼，例如鹼金屬氫化物之鹼，諸如氫化鈉，或鹼金屬烷氧化物，諸如甲氧化鈉或甲氧化鉀或乙氧化鈉或乙氧化鉀、第三丁氧化鉀，或碳酸鉀、丁基鋰、三乙胺、吡啶等。(Chem. Rev. 1989, 89, 863-927; Top. Stereochem. 1994, 21, 1)。

磷鹽 (VIII)係藉由熟悉本技術之人士習知之方法，藉由市售鹵化物與三苯磷於適當溶劑存在下反應而獲得。(I. Gosney, A. G. Rowley in "Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis", Ed. J. I. G. Cadogan, Academic Press, New York, 1979, Chpt 2; J Org. Chem. 1984, 49, 4293-4295 及其中所引用之參考文獻)。

式 (VII)之化合物可藉由在適當氧化劑(諸如氧化錳 (IV)存在下於適當溶劑(諸如鹵化烴，例如二氯甲烷、氯仿)中其他上述中間物 (II)而獲得。(Gabriel Tojo, Marcos Fernández in "Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice", Ed. Springer, 2006, Chpt 8)。

製備式 (Ic)化合物的方法：

根據方法 A：

在鹼及適用溶劑之存在下反應式 (XII)化合物與式 (III)化合物；其中 LG 代表脫離基，其可選自鹵化物，例如溴化物或氯化物，或芳基磺醯基，例如甲苯磺酸鹽，三氟甲

磺酸鹽或甲苯磺酸鹽等。該反應係在適當溶劑中進行，該溶劑為反應惰性溶劑，諸如烴，如甲苯；鹵化烴，例如二氯化甲烷、氯仿；二極性非質子性溶劑，諸如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺(HMPT)；醚，諸如四氫呋喃(THF)，其與水之混合物等等。該鹼強到足以自羥基轉移氫，例如鹼金屬氫化物之鹼，諸如氫化鋰或氫化鈉，或鹼金屬烷氧化物，諸如甲氧化鈉或甲氧化鉀或乙氧化鈉或乙氧化鉀、第三丁氧化鉀，或碳酸鉀、三乙胺、吡啶、碘化鈉、碳酸銨等。

式(III)化合物為市售或由熟悉本技術之人士習知之方法(例如描述於 EP0529973)所獲得。

式(XII)之中間物可如 WO2007079086 中所述藉由還原式(XI)化合物而獲得。

式(XI)之化合物可藉由熟悉本技術之人士習知之方法酸水解而獲得。

式(X)化合物可藉由式(VII)化合物與式(VII)之磷鹽於鹼及適當溶劑之存在下反應而獲得。該適當溶劑為反應惰性溶劑，諸如烴，如甲苯；鹵化烴，例如二氯化甲烷、氯仿；二極性非質子性溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)等；醚，諸如四氫呋喃(THF)等；及鹼，例如鹼金屬氫化物之鹼，諸如氫化鈉，或鹼金屬烷氧化物，諸如甲氧化鈉或甲氧化鉀或乙氧化鈉或乙氧化鉀、第三丁氧化鉀，或碳酸鉀、丁基鋰、三乙胺、吡啶等。(Chem. Rev. 1989, 89,

863-927; Top. Stereochem. 1994, 21, 1)。

磷鹽係藉由熟悉本技術之人士習知之方法，藉由市售鹵化物與三苯磷於適當溶劑存在下反應而獲得。(I. Gosney, A. G. Rowley in "Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis", Ed. J. I. G. Cadogan, Academic Press, New York, 1979, Chpt 2; J Org. Chem. 1984, 49, 4293-4295 及其中所引用之參考文獻)。

式(VII)之化合物可藉由在適當氧化劑(諸如氧化錳存在下於適當溶劑(諸如鹵化烴，例如二氯甲烷、氯仿)中其他上述中間物(II)而獲得。(Gabriel Tojo, Marcos Fernández in "Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice", Ed. Springer, 2006, Chpt 8)。

式(II)之中間物可如 WO2007079086 中所述藉由還原式(IV)化合物而獲得。

式(IV)之碳酸吡唑可如 WO2007079086 所述藉由在適當溶劑(諸如乙酸)中反應肼衍生物(V)與式(VI)之 1,3-二酮而獲得。

肼(V)可為市售或藉由熟悉本技術之人士習知之方法而從適當硝基、胺基或鹵基取代之衍生物獲得。(J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6621; Angew. Chem., Int. Ed. 1998, 37, 2090)。

1,3-二酮(VI)可由式 CH_3COR_2 與草酸二乙酯之間的克來森縮合作用獲得。

根據方法 B：

在鹼及適用溶劑之存在下反應式(XVI)化合物與式(III)化合物；其中 LG 代表脫離基，其可選自鹵化物，例如溴化物或氯化物，或芳基磺醯基，例如甲苯磺酸鹽，三氟甲磺酸鹽或甲苯磺酸鹽等。該反應係在適當溶劑中進行，該溶劑為反應惰性溶劑，諸如烴，如甲苯；鹵化烴，例如二氯化甲烷、氯仿；二極性非質子性溶劑，諸如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺(HMPT)；醚，諸如四氫呋喃(THF)，其與水之混合物等等。該鹼強到足以自羥基轉移氫，例如鹼金屬氫化物之鹼，諸如氫化鋰或氫化鈉，或鹼金屬烷氧化物，諸如甲氧化鈉或甲氧化鉀或乙氧化鈉或乙氧化鉀、第三丁氧化鉀，或碳酸鉀、三乙胺、吡啶、碘化鈉、碳酸銨等。

式(III)化合物為市售或由熟悉本技術之人士習知之方法(例如描述於 EP0529973)所獲得。

式(XVI)之中間物可如 WO2007079086 中所述藉由還原式(XV)化合物而獲得。

式(XV)之碳酸吡啶可如 WO2007079086 所述藉由在適當溶劑(諸如 MeOH)中反應肼衍生物(V)與式(XIV)之 3,5-二側氧己酸甲酯而獲得。

肼(V)可為市售或藉由熟悉本技術之人士習知之方法而從適當硝基、胺基或鹵基取代之衍生物獲得。(J. Am. Chem.

Soc. 1998, 120, 6621; Angew. Chem., Int. Ed. 1998, 37, 2090)。

式 (XIV) 之 3,5-二側氧己酸甲酯可由市售脫水乙酸 (XIII) 與鎂於 MeOH 中之反應獲得 (Tetrahedron Letters 2010, 51, 2741)。

製備式 (Id) 化合物的方法：

該製程與上述式 (Ib) 化合物相同，惟使用適當化合物 (XVII)。

在上述程序期間，可能必要及/或需要敏感性基團或試劑之保護。習用保護基之引入及其移除可藉由熟悉本技術之人士詳知之方法進行。

若通式 (I) 化合物本身係獲得呈立體異構物 (特別是鏡像異構物或非鏡像異構物) 之混合物，該等混合物可藉由熟悉本技術之人士習知的標準製程予以分離，例如層析法或以手性試劑分段結晶。若存在手性中心，則該等化合物可製備成消旋形式，或個別鏡像異構物可藉由鏡像異性合成 (enantiospecific synthesis) 或藉由拆分旋光對製備。

通式 (I) 之化合物、其對應立體異構物或其對應鹽的溶劑合物 (較佳為水合物) 亦可藉由熟悉本技術之人士習知的標準製程獲得。

若需要的話，通式 (I) 之本發明化合物、其對應立體異構物或其鹽、溶劑合物或任何中間物的純化及單離可藉由熟悉本技術之人士習知的慣用方法進行，例如層析法或再

結晶作用。

已發現通式(I)之化合物、其對應立體異構物或對應之鹽及對應之溶劑合物對 σ -受體具有高親和性，即其為 σ -受體之選擇性配位子，且作為調節劑，例如在該等受體上之拮抗劑、反促效劑或促效劑。

本發明另外提出包含本發明化合物之藥物或醫藥組成物，或其藥學可接受之鹽、衍生物、前藥或立體異構物(連同藥學可接受之賦形劑一起)，其用於投藥予病患，特別是人類。

術語「賦形劑」係指活性成分以外之藥物化合物的組分(定義來自 European Medicines Agency-EMA)。其等較佳包括「載體、佐劑及/或載劑」。載體為結合有用以改善藥物傳遞及有效性之物質的形式。藥物載體係用於藥物傳遞系統，諸如受控制釋放技術，以延長活體內藥物作用、減緩藥物代謝及降低藥物慣性。載體亦用以提高藥物傳遞至藥理作用之目標位置的有效性之設計(U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health)。佐劑係添加至藥物產物調配物且以預期方式影響該活性成分之作用的物質。載劑係賦形劑或物質，較佳係無治療作用，其用作提供投予藥劑之體積的介質(Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins)。此等藥學載體、佐劑或載劑可為滅菌液體，諸如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源，諸如花生油、大豆油、礦油、芝麻油等，賦形劑、分散劑、濕潤劑或稀釋劑。適用之藥

學載體描述於 E.W. Martin 之 "Remington's Pharmaceutical Sciences"。該等賦形劑的選擇及欲使用之量將視醫藥組成物之施用形式而定。

本發明之藥物或醫藥組成物可呈適合施用於人類及 / 或動物(較佳係人類，包括嬰兒、孩童及成人)之任何形式，且可藉由熟悉本技術之人士習知的標準製程製造。因此，本發明之調配物可適於局部或系統性施用，特別是用於皮膚、經皮、皮下、肌內、關節內、腹膜內、靜脈內、動脈內、膀胱內、骨內、海綿體內、肺、頰、舌下、眼、玻璃體內(intravitreal)、鼻內、經皮、直腸、陰道、口服、硬膜上、椎管內、室內、腦內、腦室內、小腦延髓池內、脊椎內、脊椎旁(perispinal)、顱內、具有或不具泵裝置而經由針或導管傳遞，或其他施用途徑。

在較佳具體實例中，該醫藥組成物呈口服形式，為固態或液態。口服投藥之適用劑型可為錠劑、丸劑、長橢圓形錠(caplet)、軟膠囊(gel cap)、口香糖、膠囊、顆粒、滴劑、糖漿或溶液，且可含有本技術中習知之慣用賦形劑，諸如黏合劑，例如糖漿、阿拉伯樹膠、明膠、山梨醇、黃耆樹膠或聚乙烯吡咯啶酮；纖維，例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨醇或甘胺酸；成錠潤滑劑，例如硬脂酸鎂；崩解劑，例如澱粉、聚乙烯吡咯啶酮、澱粉羧乙酸钠或微晶纖維素；或藥學可接受之濕潤劑，諸如月桂基硫酸鈉。

該固態口服組成物可藉由摻合、裝填或成錠之慣用方

法製備。重複摻合操作可用以使該活性劑遍佈於使用大量填料之組成物中。此等操作在本技術中為慣用操作。該等錠劑可例如藉由濕潤或乾燥粒化並隨意地根據一般藥學實務詳知之方法塗覆，特別是使用腸溶塗層塗覆。

該醫藥組成物亦可適於非經腸投藥，諸如滅菌溶液、懸浮液或可復水乾燥製劑、氣溶膠或噴霧，其呈適當單元劑量形式。可使用適當賦形劑，諸如增積劑、緩衝劑或界面活性劑。

本發明之組成物可調配成溶解形式之沉積物或貼片以用於經皮施用。

皮膚施用包括油膏、凝膠、乳霜、洗劑、懸浮液或乳液。直腸施用之適用形式係利用栓劑。上述調配物可使用標準方法製備，諸如描述於或參考 *Spanish and US Pharmacopoeias* 或類似參考文章。

在本發明一具體實例中，較佳係使用治療有效量之式 (I) 化合物。醫生將會判定最適合之本治療劑的劑量，且其隨投藥形式及所選用之特定化合物而定，此外，其隨接受治療之病患、病患年齡、治療之疾病或病症類型而定。當口服投藥組成物時，將需要較大量活性劑以產生與較小量非經腸投藥所提供的相同效果。該等化合物可以與相當之治療劑相同方式使用，且其劑量水準與該等其他治療劑一般使用的相同量級。活性化合物通常一天投藥一或多次，例如每日 1、2、3 或 4 次，典型每日總劑量在 0.1 至 1000 mg/kg/日之範圍內。

本發明之化合物及組成物可與其他藥物合用以提供組合治療。該等其他藥物可形成相同組成物之一部分，或提供作為同時或於不同時投藥的分別組成物。

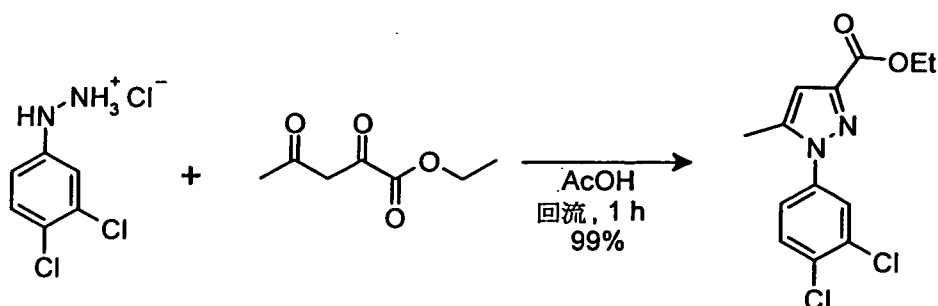
下列實例只為本發明特定具體實例的範例，且不可視為在任何方式限制本發明。

【實施方式】

實施例 1

合成 4-(2-{[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基}乙基)咪啉

1.1 合成 1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



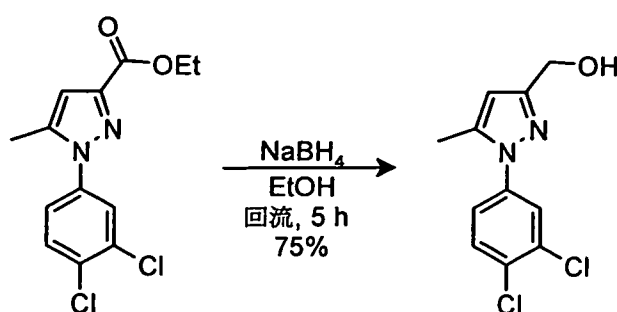
在起始材料 (100 mg, 0.468 mmol) 於 AcOH (5 mL) 中之懸浮液上添加乙醯丙酮酸乙酯 (74 mg, 0.468 mmol)，並將該混合物回流 1 小時。然後，使之冷卻至室溫，並以 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀釋。以 H_2O (1×10 mL) 及以 ac. 10% 之 NaOH (2×10 mL) 清洗該有機相，在無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮至乾。殘留物 (171 mg) 係藉由閃蒸柱式層析於矽膠 (21% AcOEt/己烷) 中純化，獲得 139 mg 之所希望產物 ($R_f =$

0.6(30% AcOEt/己烷)，淺黃色固體，99%產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.62(d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH); 7.54(d, $J=8.3$ Hz, 1H, ArH); 7.32(dd, $J=2.4$ y 8.3 Hz, 1H, ArH); 6.72(s, 1H, ArH); 4.39(c, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2); 2.34(s, 3H, CH_3); 1.39(t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3)。

MS-EI+ m/z : 300.0($M+1$)。

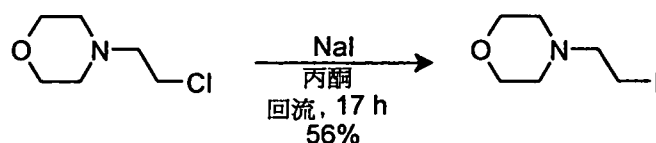
1.2 合成 [1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲醇



將 NaBH_4 (104 mg, 2.76 mmol)加入起始酯(551 mg, 1.84 mmol)於 EtOH (12 mL)中之懸浮液。將該混合物回流(其於回流時溶解)1 小時，然後添加更多 NaBH_4 (104 mg, 2.76 mmol)。將之再回流 4 小時，並使之冷卻至室溫。將之倒入 H_2O (10 mL)，並以 CH_2Cl_2 (2×10 mL)萃取水層。以 NH_4Cl ac. sat.(1×15 mL)及以 H_2O (1×15 mL)清洗該等混合有機相，並在無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮至乾。殘留物係藉由閃蒸柱式層析於矽膠(42-60% AcOEt/己烷)中純化，以產生 354 mg 之所希望產物($R_f=0.5$ (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$))，黃色固體，75%產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.82(d, $J=2.5$ Hz, 1H, ArH); 7.75(d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH); 7.52(m, 1H, ArH); 6.43(s, 1H, ArH); 4.91(s, 2H, CH_2); 2.57(s, 3H, CH_3)。

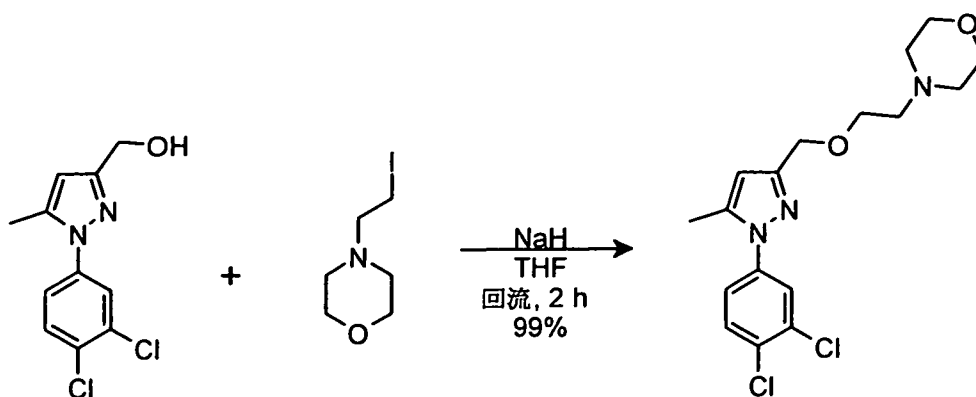
1.3 合成 4-(2-碘乙基)哌啶



將 NaI(25.54 g, 170.40 mmol)加入起始氯化物(8.5 g, 56.80 mmol)於丙酮(150 mL)中之懸浮液。將該混合物回流 17 小時，然後使之冷卻至室溫並過濾之，以 CH_2Cl_2 (3×100 mL)清洗。以 H_2O (3×250 mL)溶劑該濾液，在無水 Na_2SO_4 上乾燥該有機相，過濾並濃縮至乾以產生 7.71 g 之所希望碘化物($R_f=0.4$ (40% AcOEt/己烷)，油狀黃色固體，56%產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 3.64(t, $J=4.7$ Hz, 4H, CH_2); 3.14(t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2) 2.65(t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2) 2.42(t, $J=4.7$ Hz, 4H, CH_2)。

1.4 合成 4-(2-{[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基}乙基)哌啶



將 NaH(於礦油中 60%，25 mg，0.622 mmol)加入起始醇(80 mg，0.311 mmol)於 THE(3 mL)之溶液。該混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，並加入於 THE(2 mL)中之起始碘化物(225 mg，0.933 mmol)。將該混合物回流 2 小時，然後使之冷卻至室溫並倒入 NaHCO₃ ac. sat.(8.0 mL)中。加入 CH₂Cl₂(10 mL)並分離出有機相。以 CH₂Cl₂(2×8 mL)萃取水相，並在無水 Na₂SO₄ 上乾燥該等混合有機相，過濾並濃縮至乾。殘留物係藉由閃蒸柱式層析於矽膠(3-5.2% MeOH/CH₂Cl₂)中純化，以產生 114 mg 之所希望產物(R_f=0.5(10% MeOH/CH₂Cl₂)，乳霜固體，99%產率)。

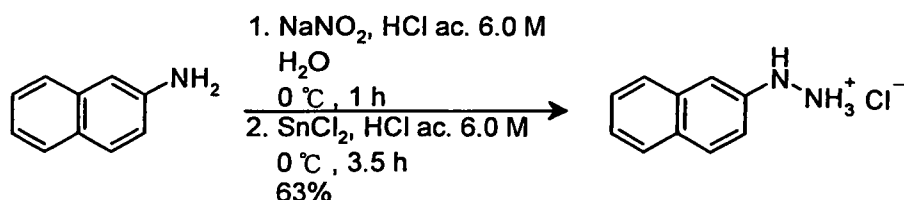
NMR-¹H(CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.59(d, J=2.5 Hz, 1H, ArH); 7.52(d, J=8.6 Hz, 1H, ArH); 7.32-7.27(dd, J=2.5 y 8.6 Hz, 1H, ArH); 6.24(s, 1H, ArH); 4.54(s, 2H, CH₂); 3.73(t, J=4.6 Hz, 4H, CH₂); 3.65(t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂); 2.62(t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂); 2.51(t, J=4.6 Hz, 4H, CH₂); 2.35(s, 3H, CH₃)。

MS-EI+ m/z: 370.3, 372.3(M+1)。

實施例 2

合成 4-(2-{[1-(2-萘基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基}乙基)咪啉

2.1 合成 2-萘基胍鹽酸鹽

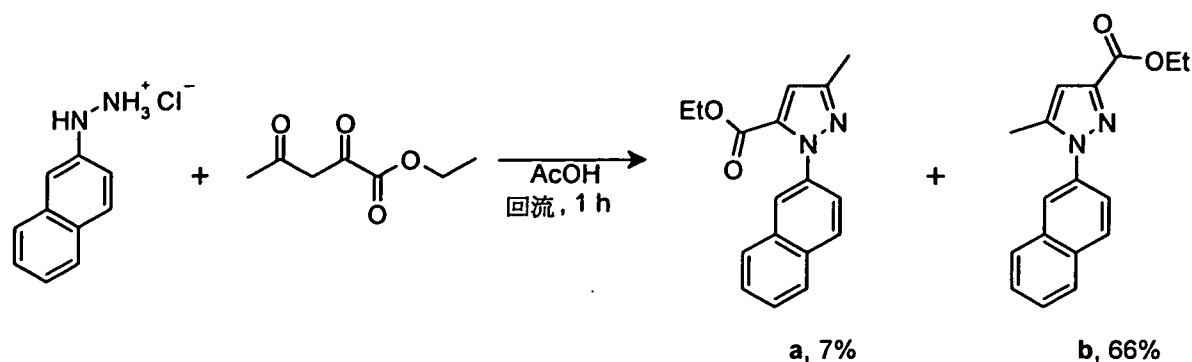


將於 H_2O (1.2 mL) 中之 NaNO_2 (578 mg, 8.38 mmol) 緩慢加入 (添加時間 2 分鐘) 在 H_2O 冰浴中冷卻之 2-萘基胺 (800 mg, 5.59 mmol) 於 HCl ac. 6.0 M (6 mL) 之懸浮液上。將形成之溶液於 H_2O 冰浴中攪拌 1 小時，並緩慢添加 (添加時間 5 分鐘) SnCl_2 (3.71 g, 19.56 mol)。所形成之懸浮液在 H_2O 冰浴中攪拌 3.5 小時，然後過濾之。以 0°C 之 H_2O (4×8 mL)、以室溫之 H_2O (1×8 mL)、以 0°C 之 Et_2O (2×4 mL)、以 Et_2O /己烷 (1:1, 2×4 mL) 及以己烷 (2×5 mL) 連續清洗該固體。乾燥該固體以產生 690 mg 之所希望產物 ($R_f=0.7$ (40% AcOEt /己烷)，乳霜固體，63% 產率)。

$\text{NMR-}^1\text{H}$ (DMSO-d_6 , 250 MHz, δ): 7.81 (m, 2H, ArH); 7.71 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H, ArH); 7.49-7.19 (m, 4H, ArH)。

$\text{MS-EI}^+ m/z$: 159.1 ($\text{M-HCl}+1$)。

2.2 合成 5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



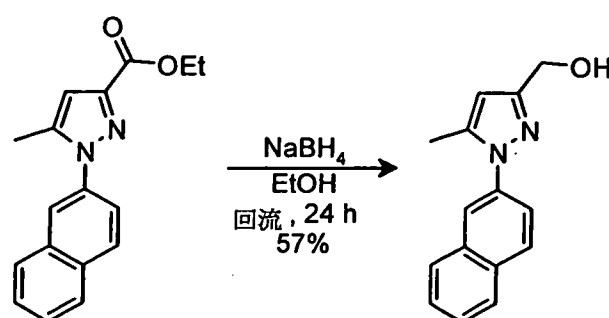
將乙醯丙酮酸乙酯 (544 mg, 3.44 mmol) 加入起始肼 (670 mg, 3.44 mmol) 於 AcOH (5 mL) 中之懸浮液。將形成之懸浮液回流 1 小時，然後使之冷卻至室溫，並以 CH₂Cl₂ (15 mL) 稀釋。以 H₂O (2×20 mL)、以 NaOH a.c. 10% (1×20 mL) 及再次以 H₂O (1×20 mL) 連續清洗該有機相。在無水 Na₂SO₄ 上乾燥該有機相，過濾並濃縮至乾。殘留物係藉由閃蒸柱式層析於矽膠 (15-41% AcOEt/己烷) 中純化，以產生 68 mg 之異構物 a (R_f=0.8 (20% AcOEt/己烷)，橘色固體，7% 產率)，及 640 mg 之異構物 b (R_f=0.6 (20% AcOEt/己烷)，橘色固體，66% 產率)。

NMR-¹H 異構物 b (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.95-7.84 (m, 4H, ArH); 7.60-7.51 (m, 3H, ArH); 6.78 (s, 1H, ArH); 4.43 (c, J=7.1 Hz, 2H, CH₂); 2.38 (s, 3H, CH₃); 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₃)。

NMR-¹H 異構物 a (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.91-7.85 (m, 4H, ArH); 7.53-7.48 (m, 3H, ArH); 6.86 (s, 1H, ArH); 4.22 (c, J=7.1 Hz, 2H, CH₂); 2.39 (s, 3H, CH₃); 1.20 (t,

$J=7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH_3)。

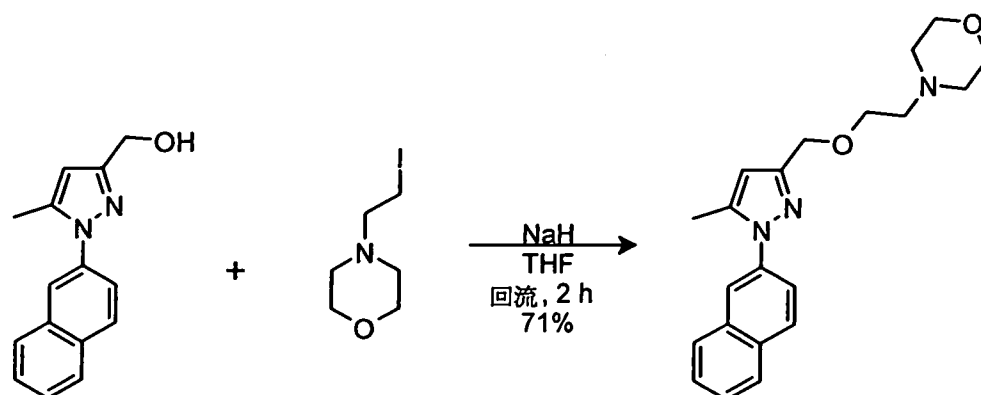
2.3 合成 [5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡唑-3-基] 甲醇



將 NaBH_4 (129 mg, 3.42 mmol) 加入起始酯 (640 mg, 2.28 mmol) 於 EtOH (15 mL) 中之懸浮液。將該混合物回流 (其於回流時溶解) 1.5 小時，然後添加更多 NaBH_4 (640 mg, 2.28 mmol)。將其再回流 4 小時，並加入更多 NaBH_4 (640 mg, 2.28 mmol)。又 2.5 小時之後，加入更多 NaBH_4 (640 mg, 2.28 mmol)，且將其再回流 16 小時。使該反應混合物冷卻至室溫並倒入 H_2O (10 mL) 中。以 CH_2Cl_2 (2×15 mL) 萃取水相，並以 NH_4Cl ac. sat. (2×30 mL) 清洗該等混合有機相，在無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮至乾。殘留物係藉由閃蒸柱式層析於矽膠 (60-70% AcOEt /己烷) 中純化，以產生 309 mg 之所希望產物 ($R_f=0.2$ (40% AcOEt /己烷)，黃色固體，57% 產率)。

$\text{NMR-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.96-7.96(m, 4H, ArH); 7.61(d, $J=1.9 \text{ Hz}$, 1H, ArH); 7.56(m, 2H, ArH); 6.25(s, 1H, ArH); 4.74(sa, 2H, CH_2); 2.39(s, 3H, CH_3)。

2.4 合成 4-(2-{[1-(2-萘基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基}乙基)哌啶



將 NaH(於礦油中 60%，56 mg，1.40 mmol)加入起始醇(167 mg，0.70 mmol)於 THE(6 mL)之溶液。該混合物於室溫下攪拌 5 分鐘，並加入於 THE(2 mL)中之起始碘化物(354 mg，1.47 mmol)。將該反應混合物回流 2 小時，然後使之冷卻至室溫並倒入 NaHCO₃ ac. sat.(15 mL)中。以 CH₂Cl₂(2×10 mL)萃取水相，並以 NaHCO₃ ac. sat.(1×20 mL)及以 H₂O(1×10 mL)清洗該等混合有機相，在無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮至乾。殘留物係藉由閃蒸柱式層析於矽膠(4% MeOH/CH₂Cl₂)中純化，以產生 176 mg 之所希望產物(R_f=0.1(5% MeOH/CH₂Cl₂))，橘色油，71%產率)。

NMR-¹H(CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.89(m, 4H, ArH); 7.61-7.50(m, 3H, ArH); 6.28(s, 1H, ArH); 4.60(s, 2H, CH₂); 3.74(t, J=4.7 Hz, 4H, CH₂); 3.69(t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂); 2.65(t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂); 2.53(m, 4H, CH₂);

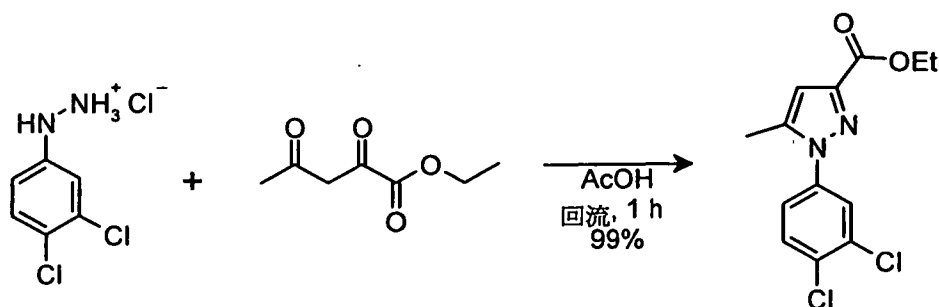
2.39(s, 3H, CH₃)。

MS-EI+ m/z: 352.4(M+1)。

實施例 3

合成 4-{3-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]丙基}咪啉

3.1 合成 1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



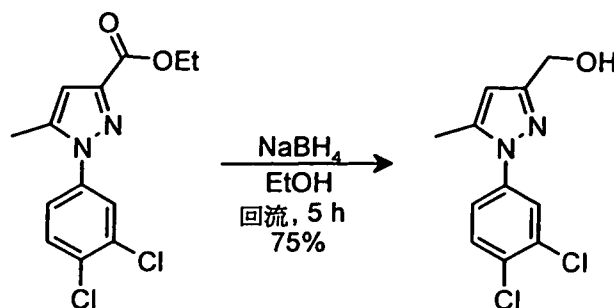
將乙醯丙酮酸乙酯(74 mg, 0.468 mmol)加入起始材料(100 mg, 0.468 mmol)於 AcOH(5 mL)中之懸浮液。將形成之混合物回流 1 小時，然後使之冷卻至室溫，並以 CH₂Cl₂(10 mL)稀釋。以 H₂O(1×10 mL)及以 NaOH ac. 10%(2×10 mL)清洗該有機相，在無水 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮至乾。殘留物(171 mg)係藉由閃蒸柱式層析於矽膠(21% AcOEt/己烷)中純化，獲得 139 mg 之所希望產物(R_f=0.6(30% AcOEt/己烷)，淺黃色固體，99%產率)。

NMR-¹H(CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.62(d, J=2.4 Hz, 1H, ArH); 7.54(d, J=8.3 Hz, 1H, ArH); 7.32(dd, J=2.4 y 8.3 Hz, 1H, ArH); 6.72(s, 1H, ArH); 4.39(c, J=6.8 Hz, 2H,

CH₂); 2.34(s, 3H, CH₃); 1.39(t, J=6.8 Hz, 3H, CH₃)。

MS-EI+ m/z: 300.0(M+1)。

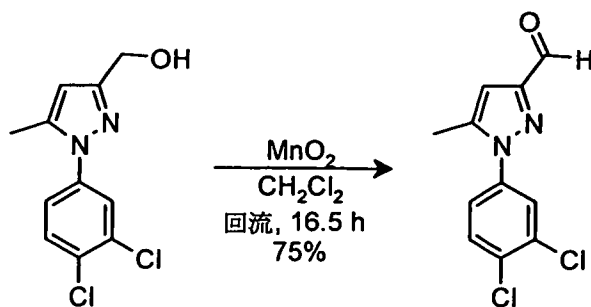
3.2 合成 [1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基] 甲醇



將 NaBH₄(104 mg, 2.76 mmol)加入起始酯(551 mg, 1.84 mmol)於 EtOH(12 mL)中之懸浮液。將該混合物回流(其於回流時溶解)1 小時，然後添加更多 NaBH₄(104 mg, 2.76 mmol)。將其再回流 4 小時，然後使之冷卻至室溫並倒入 H₂O(10 mL)中。以 CH₂Cl₂(2×10 mL)萃取水相，並以 NH₄Cl ac. sat.(1×15 mL)及以 H₂O(1×15 mL)清洗該等混合相，在無水 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮至乾。殘留物係藉由閃蒸柱式層析於矽膠(42-60% AcOEt/己烷)中純化，以產生 354 mg 之所希望產物(R_f=0.5(10% MeOH/CH₂Cl₂))，黃色固體，75%產率)。

NMR-¹H(CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.82(d, J=2.5 Hz, 1H, ArH); 7.75(d, J=8.5 Hz, 1H, ArH); 7.52(m, 1H, ArH); 6.43(s, 1H, ArH); 4.91(s, 2H, CH₂); 2.57(s, 3H, CH₃)。

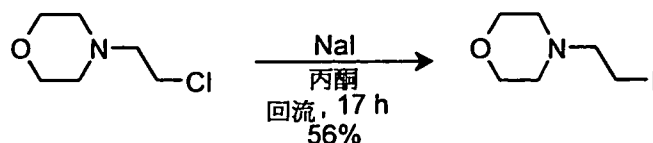
3.3 合成 1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醛



將 MnO_2 (85%純度, 2.16 g, 21.10 mmol) 加入起始醇 (542 mg, 2.11 mmol) 於 CH_2Cl_2 (30 mL) 中之溶液。將該混合物回流 16.5 小時, 然後使之冷卻至室溫並經由矽藻土過濾, 以 CH_2Cl_2 (3×50 mL) 及以 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1×40 mL) 清洗。該濾液係濃縮至乾並藉由閃蒸柱式層析於矽膠 (20% AcOEt /己烷) 中純化, 以產生 403 mg 之所希望產物 ($R_f=0.5$ (20% AcOEt /己烷), 淺黃色固體, 75%產率)。

$\text{NMR-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 9.98(s, 1H, CHO); 7.65(d, $J=2.5$ Hz, 1H, ArH); 7.61(d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH); 7.36(dd, $J=2.5$ y 8.5 Hz, 1H, ArH); 6.73(s, 1H, ArH); 2.39(s, 3H, CH_3)。

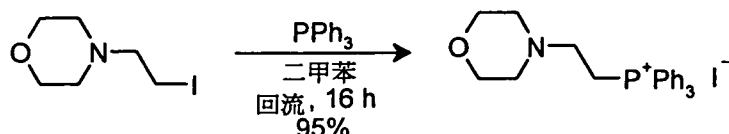
3.4 合成 4-(2-碘乙基)哌啶



將 NaI(25.54 g, 170.40 mmol)加入起始氯化物(8.5 g, 56.80 mmol)於丙酮(150 mL)中之懸浮液。將該混合物回流 17 小時，然後使之冷卻至室溫並過濾，以 CH_2Cl_2 (3×100 mL)清洗。以 H_2O (3×250 mL)溶劑該濾液，在無水 Na_2SO_4 上乾燥該有機相，過濾並濃縮至乾以產生 7.71 g 之所希望碘化物($R_f=0.4$ (40% AcOEt/己烷)，油狀黃色固體，56%產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 3.64(t, $J=4.7$ Hz, 4H, CH_2); 3.14(t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2) 2.65(t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2) 2.42(t, $J=4.7$ Hz, 4H, CH_2)。

3.5 合成(4-乙基哌啶)(三苯基)碘化鎂



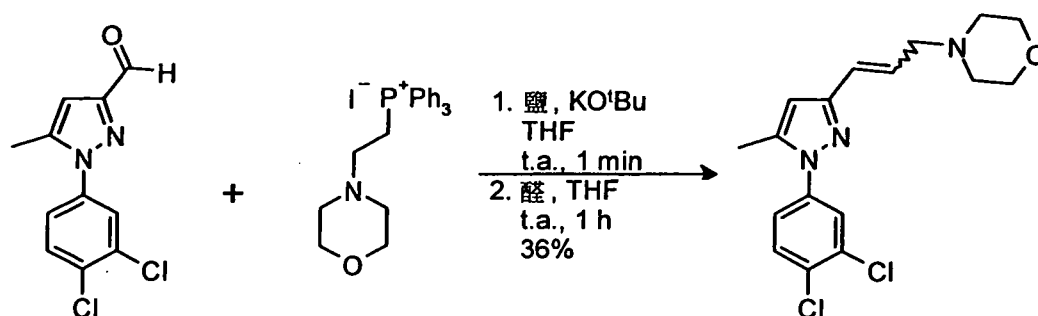
將 PPh_3 (3.26 g, 12.44 mmol)加入起始碘化物(2.0 g, 8.29 mmol)於二甲苯(15 mL)中之溶液。將該混合物回流 16 小時，然後使之冷卻至室溫。添加甲苯(8 mL)並在室溫下攪拌 2 小時。在真空下過濾該固體，以 Et_2O (3×10 mL)清洗之並乾燥，以產生 3.96 g 之所希望產物($R_f=0.1$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2)，白色固體，95%產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.93-7.83(m, 15H, ArH); 3.84(m, 2H, CH_2); 3.29(m, 4H, CH_2) 2.59(m, 2H,

CH_2)2.30(m, 4H, CH_2)。

MS-EI+ m/z : 376.0(M-I)。

3.6 合成 4-(3-{[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]丙-2-烯基}哌啶)



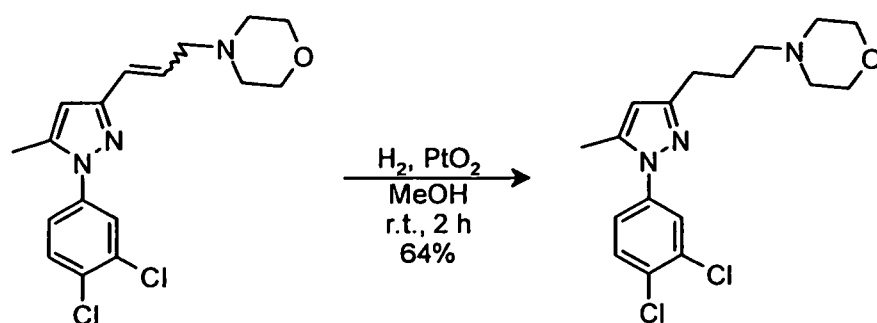
將一部分的 KO^tBu (79 mg, 0.703 mmol) 加入磷鹽 (177 mg, 0.353 mmol) 於 THF (3 mL) 中之懸浮液。在室溫下攪拌約 1 分鐘 (亮黃色懸浮液)，並加入於 THF (3 mL) 中之起始醛 (108 mg, 0.423 mmol)。在室溫下攪拌該反應混合物 1 小時，然後以 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀釋並添加 H_2O (10 mL)。分離有機相且以 CH_2Cl_2 (1 × 10 mL) 萃取水相。在無水 Na_2SO_4 上乾燥該等混合有機相，過濾並濃縮至乾。該殘留物係藉由三個連續閃蒸柱式層析於矽膠 (4% MeOH/ CH_2Cl_2 ，50% 丙酮/己烷及 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH 98:2:1) 中純化，以產生 45 mg 之所希望產物 ($R_f=0.5$ (50% 丙酮/己烷)，淺黃色油，36% 產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ) 主要異構物：7.62(d,

$J=2.5$ Hz, 1H, ArH); 7.54(d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH); 7.33(dd, $J=2.5$ y 8.5 Hz, 1H, ArH); 6.45(d, $J=11.8$ Hz, 1H, CH); 6.22(s, 1H, ArH); 5.84(m, 1H, CH); 3.74(m, 4H, CH₂); 3.46(dd, $J=1.9$ y 6.3 Hz, 2H, CH₂); 2.53(m, 4H, CH₂); 2.37(s, 3H, CH₃)。

MS-EI+ m/z : 352.0, 354.0(M)。

3.7 合成 4-{3-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]丙基}咪啉



將 PtO_2 (4 mg, 0.017 mmol) 加入起始材料 (123 mg, 0.349 mmol) 於 MeOH (4 mL) 中之溶液。在室溫下於 H_2 氣氛 (汽球) 下攪拌該懸浮液 2 小時，然後經由矽藻土過濾之，以 MeOH (3×5 mL) 清洗。該濾液係濃縮至乾並藉由閃蒸柱式層析於矽膠 (40% 丙酮 / 己烷) 中純化，以產生 79 mg 之所希望產物 ($R_f=0.4$ (50% 丙酮 / 己烷)，淺黃色油，64% 產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.59(d, $J=2.5$ Hz, 1H,

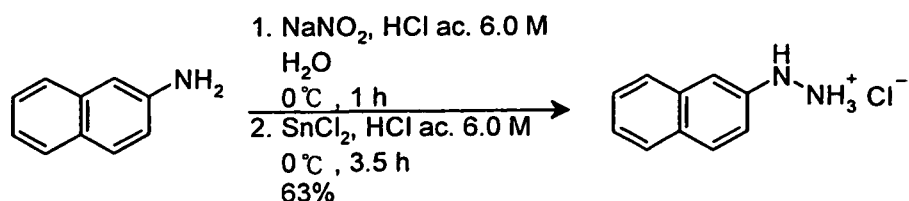
ArH); 7.50(d, J=8.8 Hz, 1H, ArH); 7.29(dd, J=2.5 y 8.8 Hz, 1H, ArH); 6.02(s, 1H, ArH); 3.72(m, 4H, CH₂); 2.64(t, J=7.7 Hz, 2H, CH₂); 2.44(m, 6H, CH₂); 2.32(s, 3H, CH₃); 1.87(m, 2H, CH₂)。

MS-EI+ m/z: 351.8, 353.8(M)。

實施例 4

合成 4-{3-[5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡啶-3-基]丙基}咪啉

4.1 合成 2-萘基肼鹽酸鹽

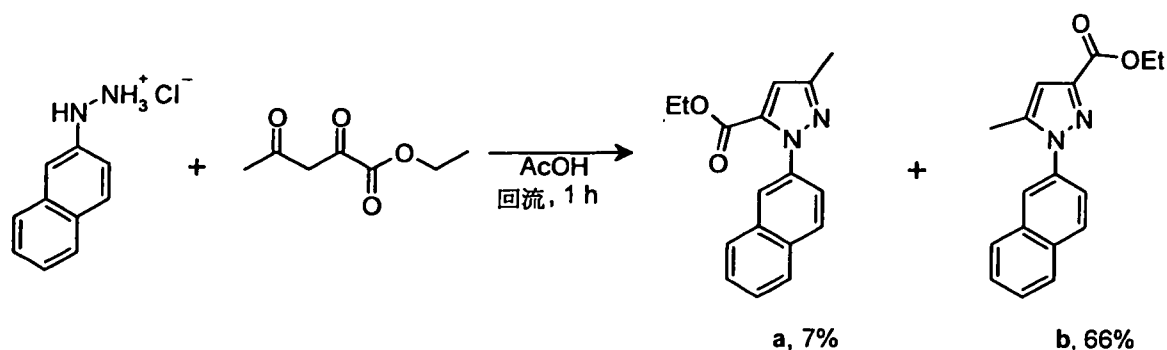


將於 H₂O(1.2 mL)中之 NaNO₂(578 mg, 8.38 mmol)緩慢加入(添加時間 2 分鐘)在 H₂O 冰浴中冷卻之 2-萘基胺(800 mg, 5.59 mmol)於 HCl ac. 6.0 M(6 mL)之懸浮液上。將形成之溶液於 H₂O 冰浴中攪拌 1 小時，並緩慢添加(添加時間 5 分鐘)SnCl₂(3.71 g, 19.56 mol)。所形成之懸浮液在 H₂O 冰浴中攪拌 3.5 小時，然後過濾之。以 0°C 之 H₂O(4×8 mL)、以室溫之 H₂O(1×8 mL)、以 0°C 之 Et₂O(2×4 mL)、以 Et₂O/己烷(1:1, 2×4 mL)及以己烷(2×5 mL)清洗該固體。乾燥該固體以產生 690 mg 之所希望產物(R_f=0.7(40% AcOEt/己烷)，乳霜固體，63%產率)。

NMR- ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz, δ): 7.81(m, 2H, ArH); 7.71(d, $J=7.7$ Hz, 1H, ArH); 7.49-7.19(m, 4H, ArH)。

MS-EI+ m/z : 159.1(M-HCl+1)。

4.2 合成 5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



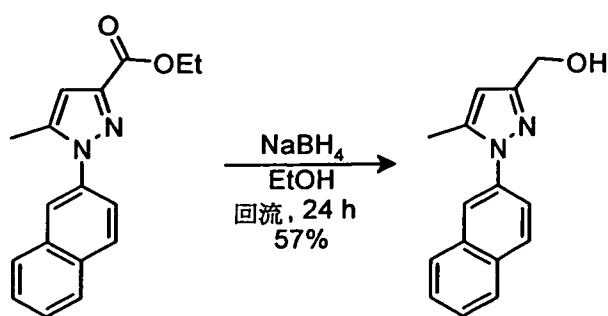
將乙醯丙酮酸乙酯 (544 mg, 3.44 mmol) 加入起始肼 (670 mg, 3.44 mmol) 於 AcOH (5 mL) 中之懸浮液。將形成之懸浮液回流 1 小時，然後使之冷卻至室溫，並以 CH_2Cl_2 (15 mL) 稀釋。以 H_2O (2×20 mL)、以 NaOH ac. 10% (1×20 mL) 及再次以 H_2O (1×20 mL) 清洗該有機相。在無水 Na_2SO_4 上乾燥該有機相，過濾並濃縮至乾。粗產物係藉由閃蒸柱式層析於矽膠 (15-41% AcOEt/己烷) 中純化，以產生 68 mg 之異構物 a ($R_f=0.8$ (20% AcOEt/己烷)，橘色固體，7% 產率)，及 640 mg 之異構物 b ($R_f=0.6$ (20% AcOEt/己烷)，橘色固體，66% 產率)。

NMR- ^1H 異構物 b (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.95-7.84(m, 4H, ArH); 7.60-7.51(m, 3H, ArH); 6.78(s, 1H, ArH);

4.43(c, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2); 2.38(s, 3H, CH_3); 1.40(t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3)。

NMR- ^1H 異構物 a(CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.91-7.85(m, 4H, ArH); 7.53-7.48(m, 3H, ArH); 6.86(s, 1H, ArH); 4.22(c, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2); 2.39(s, 3H, CH_3); 1.20(t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3)。

4.3 合成 [5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡唑-3-基] 甲醇

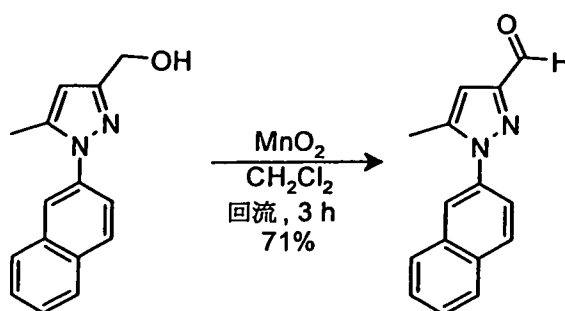


將 NaBH_4 (129 mg, 3.42 mmol) 加入起始酯 (640 mg, 2.28 mmol) 於 EtOH (15 mL) 中之懸浮液。將該混合物回流 (其於回流時溶解) 1.5 小時，然後添加更多 NaBH_4 (640 mg, 2.28 mmol)。將其再回流 4 小時，並加入更多 NaBH_4 (640 mg, 2.28 mmol)。2.5 小時之後，加入更多 NaBH_4 (640 mg, 2.28 mmol)，且將其再回流 16 小時。使該反應混合物冷卻至室溫並倒入 H_2O (10 mL) 中。以 CH_2Cl_2 (2×15 mL) 萃取水相，並以 NH_4Cl ac. sat. (2×30 mL) 清洗該等混合有機相，在無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮至乾。粗產物係藉由閃蒸柱式層析於矽膠 (60-70% AcOEt /己烷) 中純

化，以產生 309 mg 之所希望產物 ($R_f=0.2$ (40% AcOEt/己烷)，黃色固體，57%產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.96-7.96(m, 4H, ArH); 7.61(d, $J=1.9$ Hz, 1H, ArH); 7.56(m, 2H, ArH); 6.25(s, 1H, ArH); 4.74(sa, 2H, CH_2); 2.39(s, 3H, CH_3)。

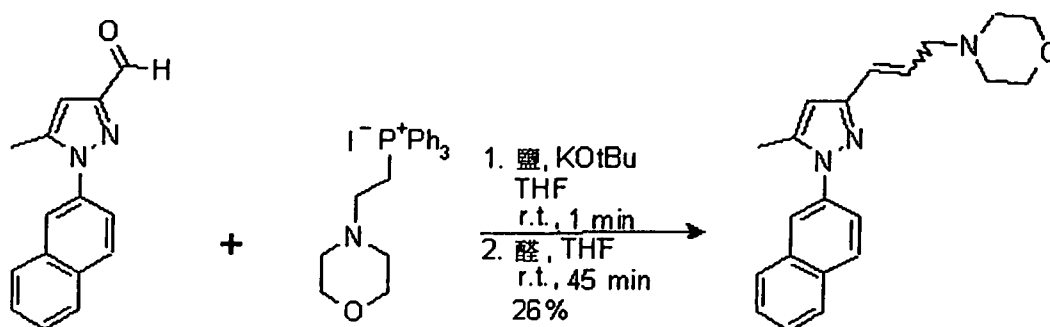
4.4 合成 5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡唑-3-甲醛



將 MnO_2 (85%分析，1.33 g，12.97 mmol)加入起始醇 (309 mg，1.29 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液。將該混合物回流 3 小時，然後使之冷卻至室溫並經由矽藻土過濾，以 CH_2Cl_2 (2×15 mL)及以 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (3×15 mL)清洗。該濾液係濃縮至乾並藉由閃蒸柱式層析於矽膠(20% AcOEt/己烷)中純化，以產生 218 mg 之所希望產物 ($R_f=0.8$ (40% AcOEt/己烷)，淺黃色固體，71%產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 10.04(s, 1H, CHO); 7.94(m, 4H, ArH); 7.60(m, 3H, ArH); 6.77(s, 1H, ArH); 2.43(s, 3H, CH_3)。

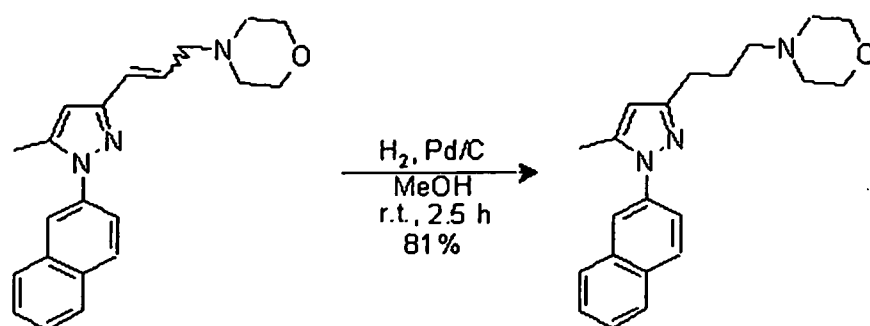
4.5 合成 4-{3-[5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡唑-3-基]丙-2-烯基}咪啉



將一部分的 KOtBu (69 mg, 0.6214 mmol) 加入磷鹽 (154 mg, 0.307 mmol) 於 THF (3 mL) 中之懸浮液。在室溫下攪拌約 1 分鐘 (亮黃色懸浮液)，並加入於 THF (2 mL) 中之起始醛 (87 mg, 0.368 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 45 分鐘，然後加入 NH₄Cl ac. sat. (10 mL) 並以 AcOEt (1 × 10 mL) 萃取。以 NH₄Cl ac. sat. (2 × 10 mL) 及以 H₂O (1 × 10 mL) 清洗該有機相，並在無水 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮至乾。粗產物係藉由閃蒸柱式層析於矽膠 (3% MeOH/CH₂Cl₂) 中純化，以產生 27 mg 之所希望產物 (R_f = 0.2 (5% MeOH/CH₂Cl₂))，黃色油，26% 產率)。

NMR-¹H (CDCl₃, 250 MHz, δ) 主要異構物：7.88 (m, 4H, ArH); 7.62 (dd, J = 2.0 y 8.6 Hz, 1H, ArH); 7.55 (m, 2H, ArH); 6.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CH); 6.27 (s, 1H, ArH); 5.84 (m, 1H, CH); 3.80 (m, 4H, CH₂); 3.51 (m, 2H, CH₂); 2.57 (m, 4H, CH₂); 2.42 (s, 3H, CH₃)。

4.6 合成 4-{3-[5-甲基-1-(2-萘基)-1H-吡唑-3-基]丙基}哌啶



將於 MeOH(4 mL)中之起始材料(57 mg, 0.171 mmol)加入 Pd/C(10 重量%, 18 mg, 0.017 mmol)於 MeOH(4 mL)之懸浮液。在室溫下於 H₂ 氣氛(汽球)下攪拌該形成之懸浮液 2.5 小時, 然後經由矽藻土過濾之, 以 MeOH(3×5 mL)清洗。該濾液係濃縮至乾並藉由閃蒸柱式層析於矽膠(3% MeOH/CH₂Cl₂)中純化, 以產生 46 mg 之所希望產物(R_f=0.15(5% MeOH/CH₂Cl₂), 黃色油, 81%產率)。

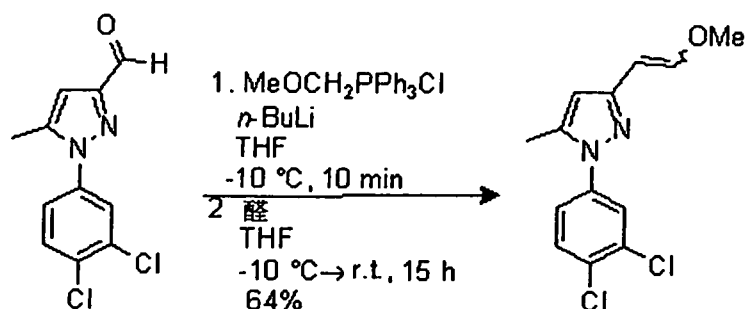
NMR-¹H(CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.84-7.94(m, 4H, ArH); 7.59(dd, J=2.2 y 8.8 Hz, 1H, ArH); 7.52(m, 2H, ArH); 6.06(s, 1H, ArH); 3.74(m, 4H, CH₂); 2.71(t, J=7.7 Hz, 2H, CH₂); 2.49(m, 6H, CH₂); 2.38(s, 3H, CH₃); 1.91(m, 2H, CH₂)。

MS-EI+ m/z: 335.9(M+1)。

實施例 5

合成 4-(2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]乙氧基}乙基)咪啉

5.1. 合成 1-(3,4-二氯苯基)-3-[2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-1H-吡唑

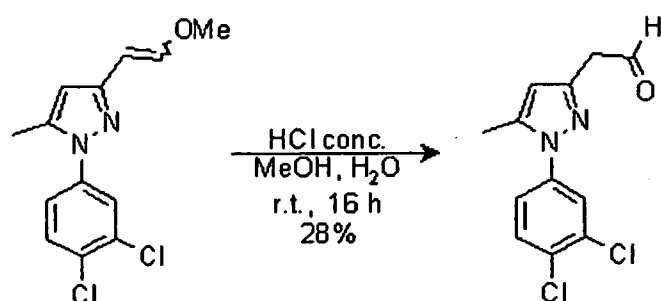


在 CO_2 丙酮浴中以 $-35\text{ }^\circ\text{C}$ 冷卻之氯化(甲氧基甲基)三苯磷 (2.06 g, 6.0 mmol) 於 THF (10 mL) 之懸浮液上緩慢添加 $n\text{-BuLi}$ (於己烷中 2.5 M, 2.4 mL, 6.0 mmol; 添加時間 20 分鐘)。攪拌該混合物，使之冷卻至 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 10 分鐘，且緩慢添加於 THF (5.0 mL) 中之起始醛 (770 mg, 3.02 mmol)。使該混合物冷卻至室溫，並攪拌 15 分鐘並倒入 NH_4Cl ac. sat. (30 mL) 中。以 AcOEt (1×30 mL) 萃取水相。以 NH_4Cl ac. sat. (1×30 mL) 及以 H_2O (1×20 mL) 清洗該等有機相，並在無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮至乾。粗產物係藉由閃蒸柱式層析於 Biotage SP1 (0-30% AcOEt /己烷) 中純化，以產生 550 mg 之所希望產物 ($R_f=0.5$ (20% AcOEt /己烷)，黃色油，64% 產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.61(d, $J=2.5$ Hz, 1H, ArH); 7.50(d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH); 7.31(dd, $J=8.5$ and 2.5 Hz, 1H, ArH); 7.17(d, $J=13.2$ Hz, 0.5H, CH); 6.59(s, 0.5H, ArH); 6.22(d, $J=6.9$ Hz, 0.5H, CH); 6.13(s, 0.5H, ArH); 5.78(d, $J=13.2$ Hz, 0.5H, CH); 5.45(d, $J=6.9$ Hz, 0.5H, CH); 3.80(s, 1.5H, CH_3); 3.68(s, 1.5H, CH_3); 2.35(s, 1.5H, CH_3); 2.33(s, 1.5H, CH_3)。

MS-EI+ m/z : 282.6, 285.3($M+1$)。

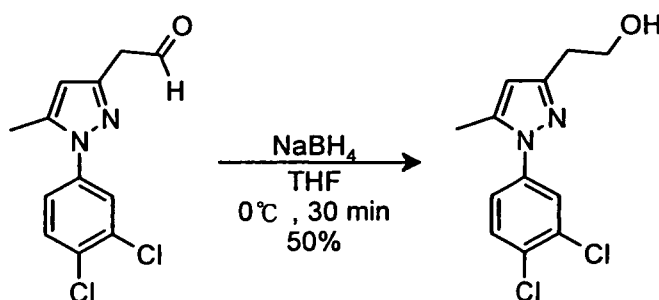
5.2 合成 [1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]乙醛



將 H_2O (1.0 mL) 及濃縮 HCl (2.3 mL) 加入起始酯 (400 mg, 1.41 mmol) 於 MeOH (4.0 mL) 之溶液。該混合物於室溫氣氛下攪拌 16 小時。添加 NaOH ac. 50% 至 pH 7-8, 並以 AcOEt (4x15 mL) 萃取水相。在無水 Na_2SO_4 上乾燥該等混合有機相, 過濾並濃縮至乾。粗產物係藉由 Biotage SP1 (0-30% AcOEt /己烷) 純化, 以產生 106 mg 之所希望產物 ($R_f=0.3$ (20% AcOEt /己烷), 黃色油, 28% 產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 9.76(t, $J=1.9$ Hz, 1H, CHO); 7.56(d, $J=2.5$ Hz, 1H, ArH); 7.49(d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH); 7.27(dd, $J=8.5$ and 2.5 Hz, 1H, ArH); 6.11(s, 1H, ArH); 3.68(d, $J=1.9$ Hz, 2H, CH_2); 2.31(s, 3H, CH_3)。

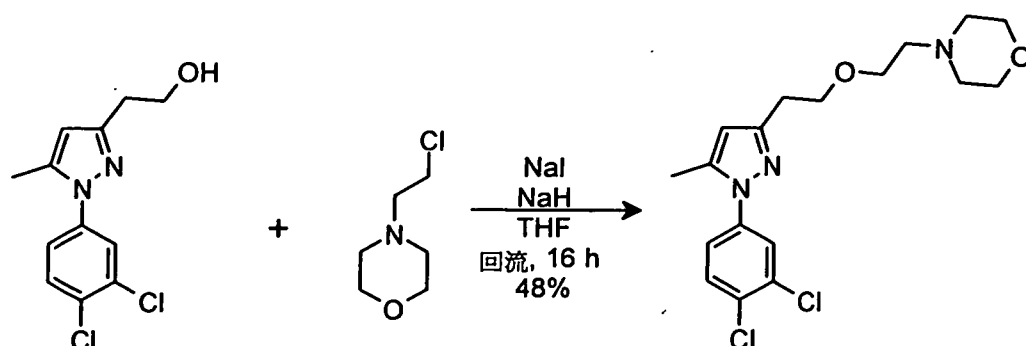
5.3 合成 2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]乙醇



將 NaBH_4 (92 mg, 2.43 mmol) 加入在 H_2O 冰浴中冷卻之起始醛 (219 mg, 0.814 mmol) 於 THF (5.0 mL) 之溶液。於 H_2O 冰浴中攪拌所形成之溶液 30 分鐘，並倒入 NH_4Cl ac. sat. (15 mL) 中。以 AcOEt (2×15 mL) 萃取水相，並在無水 Na_2SO_4 上乾燥該等混合有機相，過濾並濃縮至乾。粗產物係藉由 Biotage SP1 (0-60% AcOEt /己烷) 純化，以產生 110 mg 之所希望產物 ($R_f=0.3$ (40% AcOEt /己烷)，白色固體，50%產率)。

NMR- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7.58(d, $J=2.5$ Hz, 1H, ArH); 7.52(d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH); 7.30(dd, $J=8.5$ and 2.5 Hz, 1H, ArH); 6.07(s, 1H, ArH); 3.91(m, 2H, CH_2); 2.87(t, $J=5.9$ Hz, 2H, CH_2); 2.34(s, 3H, CH_3)。

5.4 合成 4-(2-{2-[1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]乙氧基}乙基)哌啶



將 NaH(於礦油中 60%，30 mg，0.76 mmol)加入起始醇(104 mg，0.383 mmol)於 THF(5 mL)之溶液。該混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，並加入 4-(2-氯化乙基)哌啶(69 mg，0.461 mmol)及 NaI(74 mg，0.493 mmol)。將該反應混合物回流 16 小時，然後使之冷卻至室溫並倒入 H₂O(10 mL)中。以 AcOEt(3×15 mL)萃取水相，並在無水 Na₂SO₄ 上乾燥該等混合有機相，過濾並濃縮至乾。殘留物係藉由 Biotage SP1(4-15% MeOH/CH₂Cl₂)純化，以產生 70 mg 之所希望產物(R_f=0.2(5% MeOH/CH₂Cl₂)，橘色油，48%產率)。

NMR-¹H(CDCl₃, 250 MHz, δ): 7.59(d, J=2.5 Hz, 1H, ArH); 7.51(d, J=8.5 Hz, 1H, ArH); 7.29(dd, J=8.5 and 2.5 Hz, 1H, ArH); 6.09(s, 1H, ArH); 3.76-3.68(m, 6H, CH₂); 3.62(t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂); 2.91(t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂);

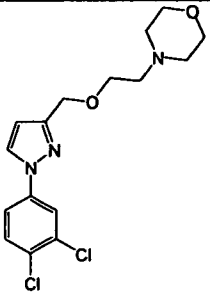
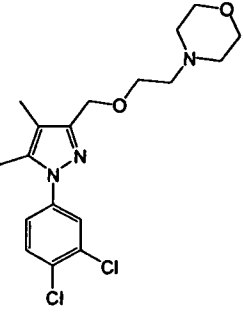
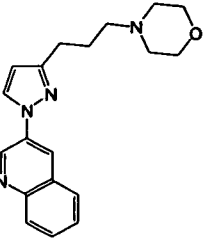
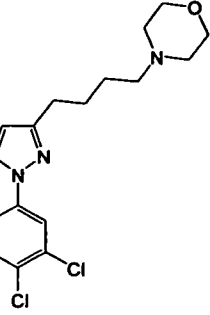
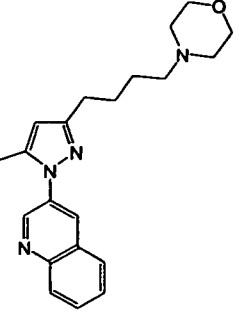
2.59 (t, J=5.8 Hz, 2H, CH₂); 2.49 (m, 4H, CH₂); 2.33 (s, 3H, CH₃)。

MS-EI+ m/z: 384.2; 386.0 (M+1)。

本發明之其他化合物係示於下表之實例：

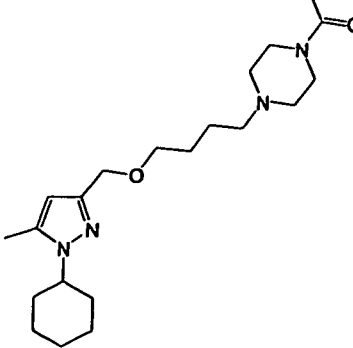
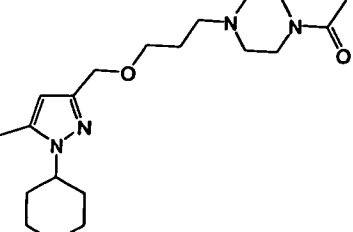
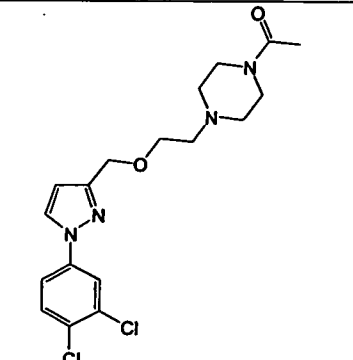
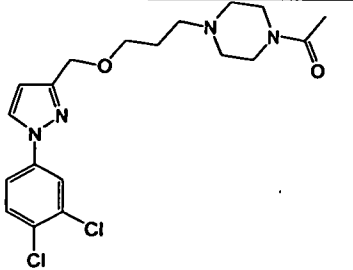
實例	結構	名稱	NMR
6		4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 5.98 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 4H), 3.61 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 – 2.41 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.99 – 1.80 (m, 6H), 1.52 – 1.15 (m, 4H).
7		4-(3-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌啶	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 5.76 (s, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 4H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.99 – 1.64 (m, 9H), 1.49 – 1.17 (m, 3H).
8		1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-((2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.90 – 1.57 (m, 4H).
9		合成1-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.65 – 1.50 (m, 4H), 1.50 – 1.37 (m, 2H).

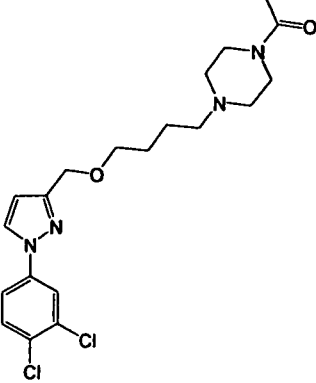
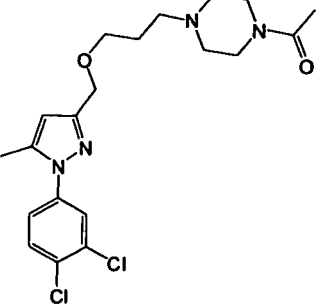
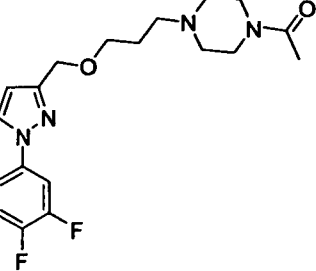
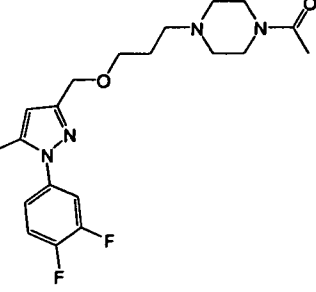
10		1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)乙酮	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.61 – 2.49 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.84 – 1.72 (m, 4H), 1.78 (s, 3H).
11		(2S,6R)-4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)-2,6-二甲基吗啉	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.40 – 4.23 (m, 2H), 4.14 – 4.00 (m, 2H), 3.29 – 3.09 (m, 2H), 2.61 – 2.41 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.18 (d, J = 5.8 Hz, 6H).
12		4-(2-((5-甲基-1-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)吗啉	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 9.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.70 (m, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 6H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 – 2.46 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
13		4-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)丁基)吗啉	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.89 – 3.60 (m, 4H), 2.82 – 2.37 (m, 8H), 2.33 (s, 3H), 1.90 – 1.39 (m, 4H).
14		4-(3-(5-甲基-1-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)吗啉	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.00 – 3.65 (m, 4H), 2.89 – 2.62 (m, 2H), 2.59 – 2.46 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.03 – 1.87 (m, 2H).

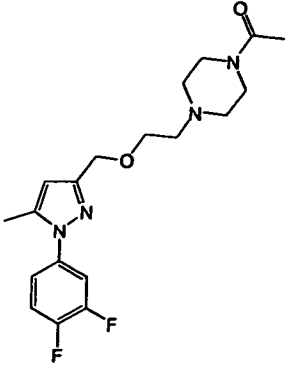
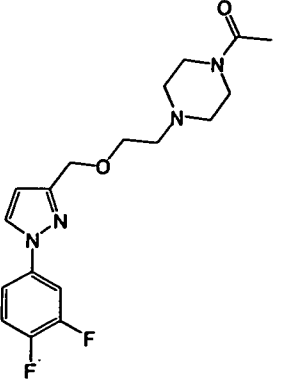
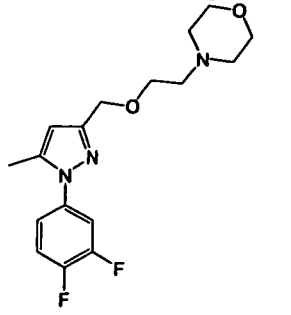
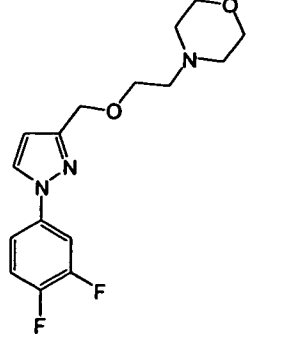
15		4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)吗啉	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.85 – 7.82 (m, 2H), 7.62 – 7.40 (m, 2H), 6.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.77 – 3.69 (m, 4H), 3.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 – 2.46 (m, 4H).
16		4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)吗啉	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.82 – 3.67 (m, 4H), 3.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 – 2.43 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
17		4-(3-(1-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)吗啉	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 9.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.64 (m, 4H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 – 2.40 (m, 6H), 2.06 – 1.86 (m, 2H).
18		4-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丁基)吗啉	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 6.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.60 (m, 4H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 4H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 1.76 – 1.50 (m, 4H).
19		4-(4-(5-甲基-1-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-3-基)丁基)吗啉	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 4H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.64 – 1.39 (m, 4H).

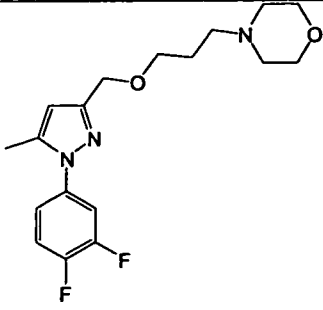
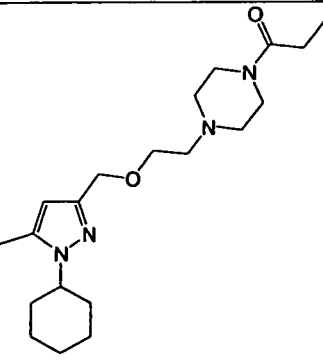
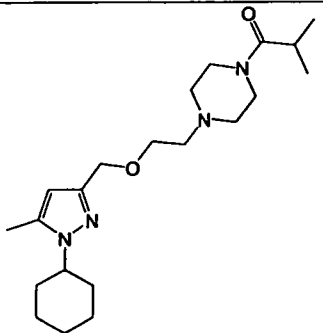
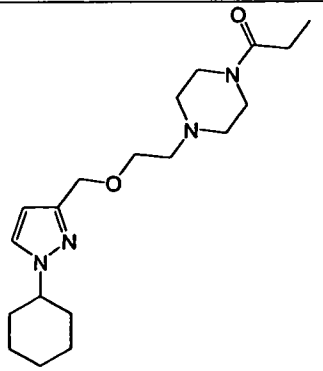
20		4-(3-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丙基)哌啶	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 5.99 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.99 – 3.81 (m, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 4H), 3.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51 – 2.36 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.98 – 1.63 (m, 8H), 1.47 – 1.18 (m, 2H).
21		4-(2-((1-環戊基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 5.99 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 4H), 3.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 – 2.40 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 4H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.55 (m, 2H).
22		1-(4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)乙酮鹽酸鹽	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 6.00 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 3.52 – 3.35 (m, 4H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 3.32 – 2.95 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 – 1.64 (m, 7H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 1.30 – 1.14 (m, 1H).
23		(3S,5R)-1-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)-3,5-二甲基哌啶鹽酸鹽	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 5.93 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.09 – 3.91 (m, 1H), 3.58 – 3.43 (m, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 3.03 – 2.87 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 4H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.50 – 1.03 (m, 6H), 1.19 (d, J = 5.7 Hz, 6H).
24		4-(2-(2-(1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)乙氧基)乙基)哌啶鹽酸鹽	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 6.27 (s, 1H), 4.46 – 3.68 (m, 9H), 3.55 – 2.84 (m, 8H), 2.40 (s, 3H), 2.51 – 2.31 (m, 2H), 2.10 – 1.79 (m, 3H), 1.60 – 1.13 (m, 3H).

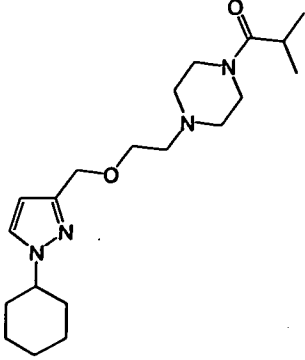
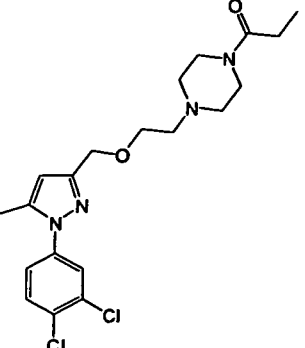
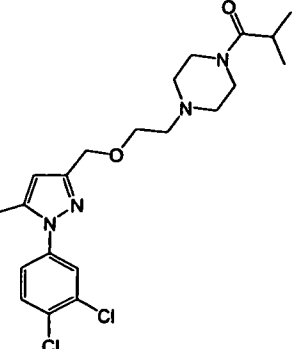
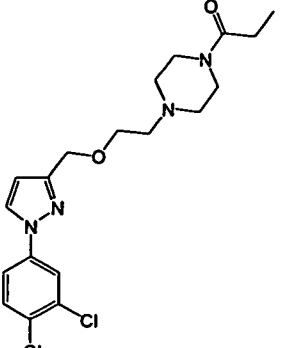
25		4-(2-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉鹽酸鹽	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.64 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.79 – 4.61 (m, 2H), 4.37 – 4.12 (m, 4H), 4.09 – 3.87 (m, 2H), 3.69 – 3.36 (m, 4H), 3.32 – 3.00 (m, 1H), 2.45 – 2.22 (m, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.39 (m, 2H), 1.39 – 1.13 (m, 1H).
26		4-(2-((1-環己基-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉鹽酸鹽	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 4.62 (s, 2H), 4.24 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 3H), 4.01 – 3.83 (m, 2H), 3.58 – 3.39 (m, 2H), 3.37 – 3.23 (m, 2H), 3.08 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.04 – 1.79 (m, 4H), 1.77 – 1.57 (m, 1H), 1.52 – 1.28 (m, 3H).
27		1-(4-(2-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)乙酮	
28		1-(4-(3-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1基)乙酮	
29		1-(4-(4-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丁基)哌啶-1基)乙酮	

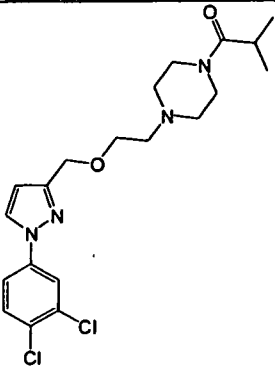
30		1-(4-(4-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丁基)哌啶-1基)乙酮	
31		1-(4-(3-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1基)乙酮	
32		1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)乙酮	
33		1-(4-(3-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1基)乙酮	

34		1-(4-(4-((1-(3,4- 二氯苯基)-1H- 吡唑-3-基)甲氧 基)丁基)哌啶-1 基)乙酮	
35		1-(4-(3-((1-(3,4- 二氯苯基)-5-甲 基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丙基)哌 啶-1基)乙酮	
36		1-(4-(3-((1-(3,4- 二氟苯基)-1H- 吡唑-3-基)甲氧 基)丙基)哌啶-1 基)乙酮	
37		1-(4-(3-((1-(3,4- 二氟苯基)-5-甲 基-1H-吡唑-3- 基)甲氧基)丙基)哌啶-1基)乙酮	

38		1-(4-(2-((1-(3,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)吡啶-1基)乙酮	
39		1-(4-(2-((1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)吡啶-1基)乙酮	
40		4-(2-((1-(3,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉	
41		4-(2-((1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉	

42		4-(3-((1-(3,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丙基)吗啉	
43		1-(4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)丙-1-酮	
44		1-(4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)-2-甲基丙-1-酮	
45		1-(4-(2-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)丙-1-酮	

46		1-(4-(2-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)-2-甲基丙-1-酮	
47		1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)丙-1-酮	
48		1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)-2-甲基丙-1-酮	
49		1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1基)丙-1-酮	

50		1-(4-(2-((1-(3,4- 二氯苯基)-1H-吡 唑-3-基)甲氧基) 乙基)吡啶-1基)- 2-甲基丙-1-酮	
----	---	---	--

生物活性

測試本發明某些代表性化合物作為 $\sigma(\sigma-1)$ 抑制劑之活性。依循以下醫療方案：

如 (DeHaven-Hudkins et al., 1992) 所述並具有某些修改進行針對 $\sigma-1$ 受體之腦膜製劑及結合分析。簡而言之，使用 Kinematica Polytron PT 3000 並以 15000 r.p.m. 在 10 vols. (w/v) 之 Tris-HCl 50 mM 0.32 M 蔗糖 (pH 7.4) 中均質化天竺鼠腦為時 30 秒。該均質物係以 1000 g 於 4°C 下離心分離 10 分鐘，且收集上澄液並再次以 48000g 於 4°C 下離心分離 15 分鐘。將該丸粒再懸浮液於 10 體積之 Tris-HCl 緩衝劑 (50 mM, pH 7.4)，於 37°C 培養 30 分鐘，並以 48000g 於 4°C 下離心分離 20 分鐘。之後，將該丸粒再懸浮於新鮮 Tris-HCl 緩衝劑 (50 mM, pH 7.4)，並貯存於冰上直使用時為止。

各分析管含有 10 μ L 之 [3 H](+)-潘他唑新 (最終濃度為 0.5 nM) 900 μ L 之組織懸浮液至最終分析體積為 1 mL 且最終組織濃度為約 30 mg 組織淨重/mL。非特定結合係藉由

添加最終濃度為 $1\ \mu\text{M}$ 之哈泊度來界定。所有管係在藉由在 Schleicher & Schuell GF 3362 玻璃纖維過濾器上快速過濾而終止反應之前於 37°C 下培養 150 分鐘[事先浸於 0.5% 聚乙烯亞胺之溶液中至少 1 小時]。然後以 4 mL 冷 Tris-HCl 緩衝劑 (50 mM, pH 7.4) 清洗過濾器四次。在添加閃爍計數液之後，使該等樣本均衡一夜。使用 Wallac Winspectral 1414 液體閃爍計數器藉由液體閃爍光譜測定法測定結合放射性之量。藉由 Lowry 等人 (1951) 之方法測定蛋白質濃度。

參考文獻：

DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner 及 F. Y. Ford-Rice, 1992, "Characterization of the binding of [^3H](+) pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain", Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378。

Lowry, O.H.、N.J. Rosebrough、A.L. Farr, 及 R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, J. Biol. Chem, 193, 265。

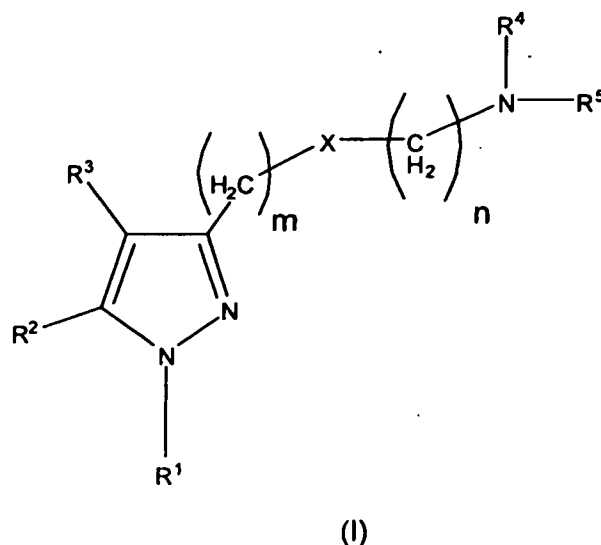
所獲得之一部分結果係示於表 (I)。

表(I)

化合物	K_i σ_1 nM
1	13.82
2	208.93
3	4.74
4	132.01
5	112.66
6	23.57
7	53.29
8	6.12
9	2.09
10	14.59
11	3.20
12	770.60
13	8.62
14	280.81
15	2.13
16	22.9
17	154.34
18	6.28
20	6.80
21	240.07
22	100.65
23	488.25
24	266.17
25	11.31
26	110.17

七、申請專利範圍：

1. 一種通式 (I) 之化合物，或其藥學可接受之鹽或異構物：



其中

R^1 代表經取代或未經取代之芳族或非芳族 3 員至 15 員雜環基，其係由碳原子及一至五個雜原子組成，該等雜原子係選自由氮、氧及硫所組成之群組；經取代或未經取代之 C_{6-18} 芳基；或經取代或未經取代之 C_{3-10} 環烷基；

R^2 代表氫原子；或甲基；

R^3 代表氫原子；或取代或未經取代之 C_{1-12} 烷基；

R^4 及 R^5 係與所附接之氮原子一起形成經取代或未經取代之非芳族 5 或 6 員雜環基，其係由碳原子及一至五個雜原子組成，該等雜原子係選自由氮、氧及硫所組成之群組；

X 代表氧原子或 $CH-R^{12}$ 基，其中 R^{12} 係選自 H、 CH_3 、SH、OH、 NH_2 、 CF_3 、Cl、F、Br、I 及 CN；

m 係選自 1、2、3 及 4；

n 係選自 1、2、3 及 4；

t 係選自 1、2 及 3；

其中任一定義經取代基團之取代係指可在一或多個可用位置經一或多個選自鹵素；氰基；羥基；硝基；疊氮基；醯基；甲醯胺基；C₁₋₁₂烷基；C₂₋₁₂烯基；C₂₋₁₂炔基；C₁₋₁₂烷氧基；C₆₋₁₈芳氧基；C₁₋₁₂烷硫基；C₁₋₁₂烷基亞磺醯基；C₁₋₁₂烷基磺醯基；C₁₋₁₂胺基烷基；具有 6 或更多個碳之碳環芳基之基團取代。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R¹係選自經取代或未經取代環戊基、經取代或未經取代環己基、經取代或未經取代苯基、經取代或未經取代萘基、經取代或未經取代噻吩、經取代或未經取代苯並噻吩、經取代或未經取代苯並呋喃、經取代或未經取代吡啶及經取代或未經取代喹啉；其中任一定義經取代基團之取代係如申請專利範圍第 1 項中所定義。

3.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R¹係選自由以下組成之群組：2-噻吩基、3-噻吩基、2,5-二氯-3-噻吩基、2,3-二氯-5-噻吩基、2,3-二氯-4-噻吩基、2-苯並噻吩基、3-苯並噻吩基、4-苯並噻吩基、5-苯並噻吩基、7-苯並噻吩基、2-苯並呋喃基、5-苯並呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、環戊基、環己基、7-羥基-2-萘基、6-羥基-2-萘基、5-羥基-2-萘基、6-

氟 -2-萘基、6-甲氧基 -2-萘基、6-溴 -2-萘基、6-羥甲基 -2-萘基、6-氟甲基 -2-萘基、7-羥基 -1-萘基、6-羥基 -1-萘基、5-羥基 -1-萘基、5-氟 -1-萘基、5-溴 -1-萘基及 1-萘基。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 為甲基且 R^3 為 H，或 R^2 及 R^3 同時為 H 或甲基。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 一起形成咪啉 -4-基、哌啶基、吡咯啶基或哌咍 -4-基。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 m 與 n 各獨立代表 1 或 2。

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自以下所組成之群組：

4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(2-((5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(3-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基)咪啉、4-(3-(5-甲基-1-(萘-2-基)-1H-吡啶-3-基)丙基)咪啉、4-(2-(2-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙氧基)乙基)咪啉、4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(3-(1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基)咪啉、1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-3-((2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶、1-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌咍-1-基)乙酮、(2S,6R)-4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡

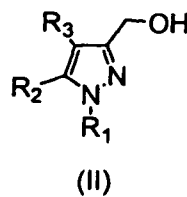
唑-3-基)甲氧基)乙基)-2,6-二甲基咪啉、4-(2-((5-甲基-1-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)丁基)咪啉、4-(3-(5-甲基-1-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)咪啉、4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(3-(1-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)咪啉、4-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丁基)咪啉、4-(4-(5-甲基-1-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-3-基)丁基)咪啉、4-(3-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丙基)咪啉、4-(2-((1-環戊基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、1-(4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽、(3S,5R)-1-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)-3,5-二甲基哌啶鹽酸鹽、4-(2-(2-(1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)乙氧基)乙基)咪啉鹽酸鹽、4-(2-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉鹽酸鹽、4-(2-((1-環己基-4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)咪啉鹽酸鹽、1-(4-(2-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(4-((1-環己基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(4-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-環己基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基)乙

基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(4-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(3-((1-(3,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酮、4-(2-((1-(3,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(2-((1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)咪啉、4-(3-((1-(3,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)丙基)咪啉、1-(4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(4-(2-((1-環己基-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮、1-(4-(2-((1-環己基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(4-(2-((1-環己基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(4-(2-((1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基)甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-2-

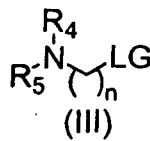
甲基丙-1-酮，或其藥學可接受之鹽。

8.一種製備如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項中定義之式 (I) 之化合物或其鹽或異構物的方法，其係選自以下方法之一：

a) 一種包括反應式 (II) 之化合物與式 (III) 之化合物的方法

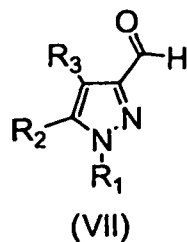


其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如申請專利範圍第 1 項定義，

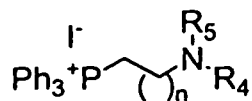


其中 R_4 、 R_5 及 n 如申請專利範圍第 1 項定義，且 LG 代表脫離基；

b) 包括以下步驟之方法：氧化式 (II) 之化合物以提供式 (VII) 之化合物

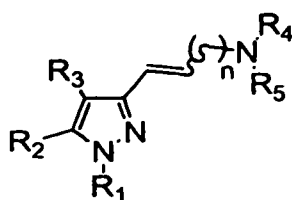


其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如申請專利範圍第 1 項定義，接著將式 (VII) 之化合物與式 (VIII) 之磷鹽反應，以提供式 (IX) 之化合物



(VIII)

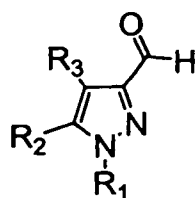
其中 R_4 、 R_5 及 n 如申請專利範圍第 1 項定義，



(IX)

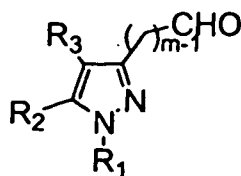
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 n 如申請專利範圍第 1 項定義，以及還原式 (IX) 之化合物；

c) 包括以下步驟之方法：氧化式 (II) 之化合物以提供式 (VII) 之化合物



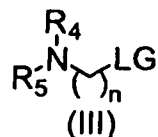
(VII)

其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如申請專利範圍第 1 項定義，接著將式 (VII) 之化合物與適用之磷鹽反應且隨後酸水解以提供式 (XI) 之化合物



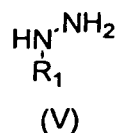
(XI)

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 m 如申請專利範圍第 1 項定義，
將式 (XI) 之化合物還原且隨後與式 (III) 之化合物反應

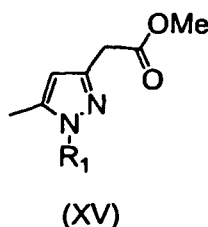


其中 R_4 、 R_5 及 n 如申請專利範圍第 1 項定義，且 LG
代表脫離基；

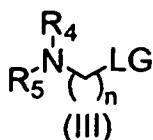
d) 包括以下步驟之方法：將 3-乙醯基-6-甲基-嘓喃-
2,4-二酮與鎂反應，隨後與式 (V) 之化合物反應，以提供式
(XV) 之化合物：



其中 R_1 如申請專利範圍第 1 項定義，



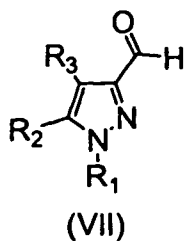
其中 R_1 如申請專利範圍第 1 項定義，以及將式 (XV)
之化合物還原且隨後與式 (III) 之化合物反應



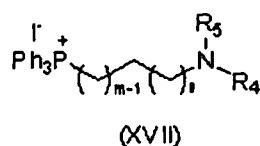
其中 R_4 、 R_5 及 n 如申請專利範圍第 1 項定義，且 LG
代表脫離基；

e) 包括以下步驟之方法：氧化式 (II) 之化合物以提供

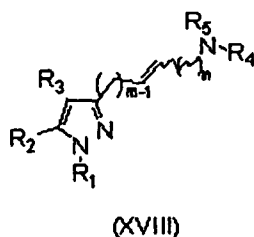
式 (VII) 之化合物



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如申請專利範圍第 1 項定義，接著將式 (VII) 之化合物與式 (XVII) 之磷鹽反應，以提供式 (XVIII) 之化合物



其中 R_4 、 R_5 、 m 及 n 如申請專利範圍第 1 項定義，



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 及 n 如申請專利範圍第 1 項定義，以及還原式 (XVIII) 之化合物。

9. 一種藥物，其包含至少一種如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項中定義之式 (I) 之化合物或其藥學可接受之鹽或異構物，及藥學可接受之賦形劑。

10. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其具有式 (I)，且其係用作藥物。

11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中該藥物係用於治療 σ -受體媒介之疾病或病症。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中該疾病包

括下痢；脂蛋白失調；偏頭痛；肥胖症；高三甘油酯；乳糜微粒血症；異常 β -脂蛋白血症；高脂蛋白血症；高血脂症；混合性高血脂症；高膽固醇血症；高三酸甘油酯血症；單發性高三酸甘油酯血症；遺傳性高三酸甘油酯血症；關節炎；高血壓；心律不整；潰瘍；學習、記憶及注意力不足；認知障礙；神經退化性疾病；髓鞘脫失疾病；對於藥物及包括古柯鹼、安非他命、乙醇及尼古丁等化學物質成癮；遲發性不自主運動；缺血性中風；癲癇；中風；壓力；癌症；精神病症；發炎；及自體免疫疾病。

13.如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中該疾病包括疼痛。

14.如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中該疾病包括神經病性疼痛、發炎性疼痛或牽涉觸覺痛及/或感覺過敏之其他疼痛病症。

15.如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中該疾病包括憂鬱、焦慮或精神分裂症。

16.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其具有通式 (I)，且其係用作藥理工具。