



(21)申請案號：103109325

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D239/42 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/15 美國

61/786,869

2013/12/19 美國

61/918,524

(71)申請人：艾伯維德國有限及兩合公司 (德國) ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG
(DE)

德國

艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：霍普特 安卓斯 HAUPT, ANDREAS (DE)；丁吉斯 喬俊 (DE)；安哲 莉莉蓮
UNGER, LILIANE (DE)；威克 卡斯頓 WICKE, KARSTEN (DE)；維 沃特史邱
特 羅伯特 VAN WATERSCHOOT, ROBERT (NL)；德里巧 卡拉 DRESCHER,
KARLA (DE)；瑞羅 安那 RELO, ANA (NL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 94 頁

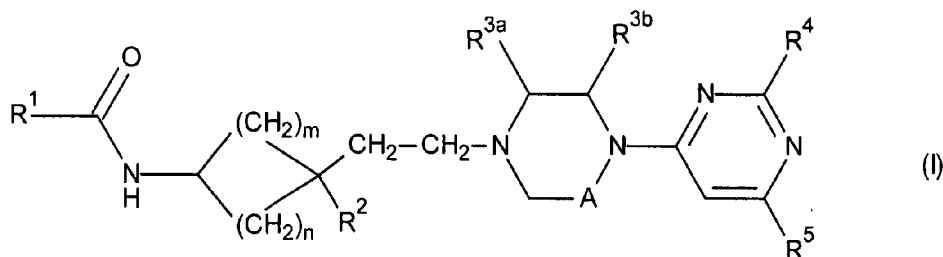
(54)名稱

適用於治療對多巴胺 D₃ 受體調節有反應的病症之醯胺基環烷基化合物

ACYLAMINOCYCLOALKYL COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT
RESPOND TO MODULATION OF DOPAMINE D₃ RECEPTOR

(57)摘要

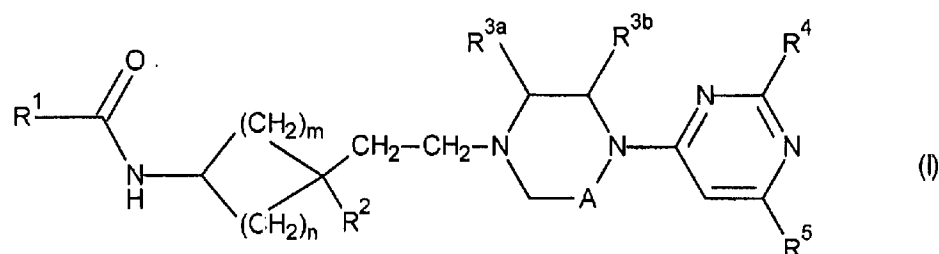
本發明係關於新穎醯胺基環烷基化合物，尤其關於如本文所描述之式 I 化合物及其鹽及 N-氧化物。該等化合物具有有價值之治療性質，且尤其適用於治療對多巴胺 D₃ 受體調節有反應的疾病。



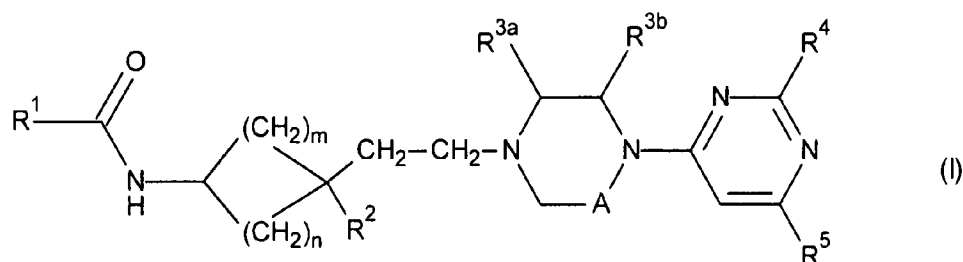
在式 I 中，變數具有以下意義：m 為 1 或 2，n 為 1 或 2，A 係選自由以下組成之群：CH₂、CH₂CH₂、CHFCH₂ 及 CF₂CH₂，R¹ 為所選擇之含氧環狀基團，諸如 C₃-C₆ 環烷基，其攜有一個或兩個選自由 OH、C₁-C₂ 烷氧基、氟化 C₁-C₂ 烷氧基及羰基氧組成之群的含氧基團，R² 係選自由氫、OH 及氟組成之群，R^{3a} 係選自由氫及甲基組成之群，R^{3b} 係選自由氫及甲基組成之群，R⁴ 為分支 C₄-C₆ 烷基或分支氟化 C₄-C₆ 烷基，及 R⁵ 尤其為 C₁-C₆ 烷基、氟化 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₂ 烷氧基-C₁-C₄ 烷基、氟化 C₁-C₂ 烷氧基-C₁-C₄ 烷基、羥基-C₁-C₄ 烷基、氟化羥基-C₁-C₄ 烷基、氧雜環

丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基(oxolanyl)、氟化氧雜環戊基、C₃-C₅ 環烷基、氟化 C₃-C₅ 環烷基等。

The present invention relates to novel acylaminocycloalkyl compounds, in particular to the compounds of the formula I as described herein and to their salts and N-oxides. The compounds possess valuable therapeutic properties and are suitable, in particular, for treating diseases that respond to modulation of the dopamine D3 receptor.



In formula I, the variables have the following meanings: m is 1 or 2, n is 1 or 2, A is selected from the group consisting of CH₂, CH₂CH₂, CHFCH₂ and CF₂CH₂, R¹ is an oxygen containing cyclic radical selected such as C₃-C₆ cycloalkyl, which carries one or two oxygen containing radicals selected from the group consisting of OH, C₁-C₂-alkoxy, fluorinated C₁-C₂-alkoxy, and a carbonyl oxygen, R² is selected from the group consisting of hydrogen, OH and fluorine, R^{3a} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl, R^{3b} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl, R⁴ is branched C₄-C₆ alkyl or branched fluorinated C₄-C₆ alkyl, and R⁵ is inter alia C₁-C₆ alkyl, fluorinated C₁-C₃ alkyl, C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, fluorinated C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, hydroxy-C₁-C₄-alkyl, fluorinated hydroxy-C₁-C₄-alkyl, oxetanyl, fluorinated oxetanyl, oxolanyl, fluorinated oxolanyl, C₃-C₅ cycloalkyl, fluorinated C₃-C₅ cycloalkyl, etc.



201514154

發明摘要

※ 申請案號：103/09325

※ 申請日：103.3.14

Co7D>39/42 (2006.01)
Co7D403/04 (2006.01)
※IPC 分類：A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

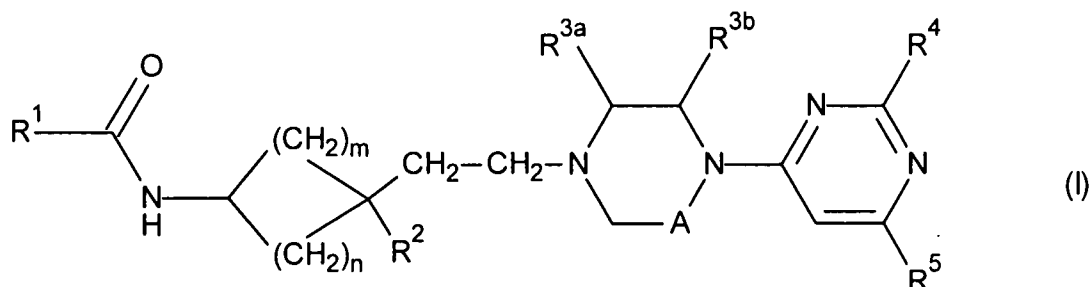
【發明名稱】

適用於治療對多巴胺D3受體調節有反應的病症之醯胺基環烷基化合物

ACYLAMINOCYCLOALKYL COMPOUNDS SUITABLE FOR
TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF
DOPAMINE D3 RECEPTOR

【中文】

本發明係關於新穎醯胺基環烷基化合物，尤其關於如本文所描述之式I化合物及其鹽及N-氧化物。該等化合物具有有價值之治療性質，且尤其適用於治療對多巴胺D3受體調節有反應的疾病。



在式I中，變數具有以下意義：

m 為1或2，

n 為1或2，

A 係選自由以下組成之群：CH₂、CH₂CH₂、CHFCH₂及CF₂CH₂，

R¹ 為所選擇之含氧環狀基團，諸如C₃-C₆環烷基，其攜有一個或兩個選自由OH、C₁-C₂烷氧基、氟化C₁-C₂烷氧基及羰基氧組成之群

的含氧基團，

R^2 係選自由氫、OH及氟組成之群，

R^{3a} 係選自由氫及甲基組成之群，

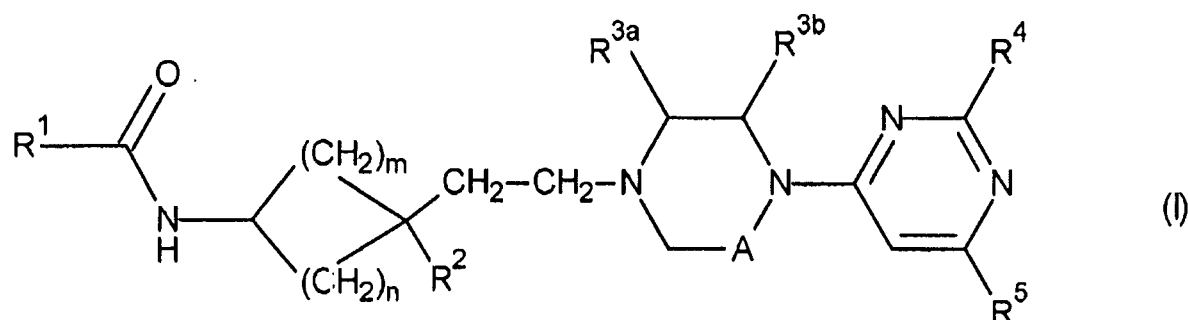
R^{3b} 係選自由氫及甲基組成之群，

R^4 為分支 C_4 - C_6 烷基或分支氟化 C_4 - C_6 烷基，及

R^5 尤其為 C_1 - C_6 烷基、氟化 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、氟化 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、羥基- C_1 - C_4 烷基、氟化羥基- C_1 - C_4 烷基、氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基(oxolanyl)、氟化氧雜環戊基、 C_3 - C_5 環烷基、氟化 C_3 - C_5 環烷基等。

【英文】

The present invention relates to novel acylaminocycloalkyl compounds, in particular to the compounds of the formula I as described herein and to their salts and N-oxides. The compounds possess valuable therapeutic properties and are suitable, in particular, for treating diseases that respond to modulation of the dopamine D3 receptor.



In formula I, the variables have the following meanings:

m is 1 or 2,

n is 1 or 2,

A is selected from the group consisting of CH₂, CH₂CH₂, CHFCH₂ and CF₂CH₂,

R¹ is an oxygen containing cyclic radical selected such as C₃-C₆ cycloalkyl, which carries one or two oxygen containing radicals selected from the group consisting of OH, C₁-C₂-alkoxy, fluorinated C₁-C₂-alkoxy, and a carbonyl oxygen, ,

R² is selected from the group consisting of hydrogen, OH and fluorine,

R^{3a} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl,

R^{3b} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl,

R⁴ is branched C₄-C₆ alkyl or branched fluorinated C₄-C₆ alkyl, and

R⁵ is inter alia C₁-C₆ alkyl, fluorinated C₁-C₃ alkyl, C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, fluorinated C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, hydroxy-C₁-C₄-alkyl, fluorinated hydroxy-C₁-C₄-alkyl, oxetanyl, fluorinated oxetanyl, oxolanyl, fluorinated oxolanyl, C₃-C₅ cycloalkyl, fluorinated C₃-C₅ cycloalkyl, etc.

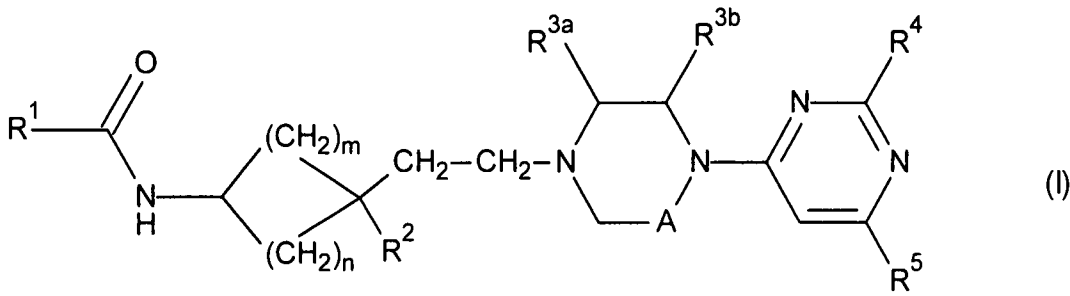
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【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】

適用於治療對多巴胺D3受體調節有反應的病症之醯胺基環烷基化合物

ACYLAMINOCYCLOALKYL COMPOUNDS SUITABLE FOR
TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION
OF DOPAMINE D3 RECEPTOR

【先前技術】

本發明係關於新穎醯胺基環烷基化合物，尤其係關於如本文所描述之式I化合物。該等化合物具有有價值之治療特性，且尤其適用於治療對多巴胺D3受體調節有反應的疾病。

其中，神經元尤其藉助於G蛋白質偶合之受體獲得其資訊。許多物質藉助於此等受體而發揮其效果。其中之一為多巴胺。存在關於多巴胺之存在及其作為神經傳遞素之生理功能的經證實之發現。多巴胺激導性傳遞系統中之病症導致中樞神經系統之疾病，包括，例如精神分裂症、躁鬱症、抑鬱症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、與藥物濫用相關之病症。此等疾病及其他此等用與多巴胺受體相互作用之藥物治療。

直至1990年，已在藥理學上明確定義兩個亞型之多巴胺受體，稱為D1及D2受體。最近，發現第三亞型，即D3受體，其似乎介導抗精神病藥及抗帕金森病藥物之一些作用(J.C. Schwartz等人，「The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics」，Novel Antipsychotic Drugs中，H.Y. Meltzer編，Raven Press, New York 1992，第135-144頁；M. Dooley等人，*Drugs and Aging* 1998，12:495-514；

J.N. Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 2001, 90:231-59, 「The Dopamine D3 Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs」)。此後。已將多巴胺受體分成兩個家族。一方面，存在由D2、D3及D4受體組成之D2族，而另一方面，由D1及D5受體組成之D1族。

儘管D1及D2受體分佈廣泛，但D3受體似乎區域選擇性地表現。因此，此等受體優先見於大腦邊緣系統及中腦邊緣多巴胺系統之突出區域中，尤其見於依伏神經核中，但亦見於諸如扁桃體之其他區域中。因為此相對區域選擇性表現，D3受體視為幾乎無副作用之目標，且假定雖然選擇性D3配體應具有已知抗精神病藥之特性，但其不應具有該等抗精神病藥的多巴胺D2受體介導之神經副作用(P. Sokoloff 等人, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1):224 (1992), 「Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor」; P. Sokoloff等人, *Nature*, 347:146 (1990), 「Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D3) as a Target for Neuroleptics」)。

已建議將選擇性多巴胺D3受體配體用於治療帕金森氏病、精神分裂症、抑鬱症、動機紊亂(無動機)(參見J.N. Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 90, 2001, 231-259; B. Levant, *CNS Drugs* 1999, 12, 391)，用於治療認知功能異常，尤其與精神分裂症或癡呆相關之認知功能異常(參見J. Laszy等人, *Psychopharmacology*, 2005, 179, 567-575)，用於治療與物質濫用相關之紊亂，亦即用於治療藥物成癮或藥物依賴(參見J.N. Joyce, 上述引文及C. A. Heidbreder, *Brain Research Reviews* 49, 2005, 77-105)，用於治療焦慮症(參見Z. Rogoz等人, *Polish Journal of Pharmacology*, 2003, 55, 449-454)，用於治療疼痛(參見Levant等人, *Neurosci. Lett.* 2001, 303, 9)，用於治療腎功能病症(參見B. Mühlbauer, E. Küster, G. Luippold, *Acta Physiologica*

Scandinavica, 2000, 168(1), 219-223), 用於治療飲食障礙(參見S.C. Benoit, J.A. McQuade, D.J. Clegg, M. Xu, P.A. Rushing, S.C. Woods, R.J. Seeley, J. Randy, Behavioral Neuroscience, 2003, 117(1), 46-54)及用於治療運動困難, 尤其L-3,4-二羥基苯丙胺酸(L-多巴)誘導之運動困難(LID) (參見Naomi P. Visanji, Susan H. Fox, Tom Johnston, Gabriela Reyes, Mark J. Millan, Jonathan M. Brotchie, Neurobiology of Disease 35 (2009), 184-192)。

WO 2006/082456描述環己胺, 其多巴胺D₃、D₂及5HT_{1A}拮抗劑。WO 2006/082456之化合物的環烷基部分攜有伸烷基-N-哌嗪基, 而其他氮攜有具有稠合飽和碳環基團之苯基。

亦自WO 2007/148208已知相似化合物, 其中稠合碳雙環基由未經取代或經取代之芳基或雜芳基替換, 且其中鹼基需要經取代。

亦自US2009/143398已知相似化合物, 其中碳雙環基由5,6-二氯-2-胺基-4-嘓啶基替換。

亦自WO 2011/161009及WO 2012/004206已知相似化合物, 其中碳雙環基由具有稠合雜環的5,6-二取代之2-吡啶基替換。

具有藉助於連接子結合至哌嗪基(其攜有1-(4-嘓啶基)哌嗪基受體)上之雜芳環的化合物先前已描述於WO 2004/080981、WO2004/108706、WO 2005/118558、WO 2005/118571、WO 2006/015842及WO 2009/056625中。該等化合物對多巴胺D₃受體具有高親和性, 且因此已提出適用於治療中樞神經系統之疾病。

儘管已知先前技術之化合物中的一些具有對多巴胺D₃受體之高親和性(小於10 nM), 但仍持續需要選擇性結合至多巴胺D₃受體上之化合物。詳言之, 持續需要具有以下特性之一的化合物:

i. 選擇性地結合至多巴胺D₃受體上, 尤其同結合至多巴胺D₂受體、腎上腺素激導性受體(諸如 α -1或 α -2受體)或血清素類型受體(諸

如血清素激導性5HT1及5HT2受體)上相比；

ii. 代謝穩定性，詳言之例如在活體外、各種物種(例如大鼠或人類)之肝臟微粒體中、人類細胞(諸如肝細胞)中所量測之微粒體穩定性；

iii. 不抑制或僅低度抑制細胞色素P450 (CYP)酵素：細胞色素P450 (CYP)為具有酵素活性之血色素蛋白(氧化酶)超家族之名稱。其對哺乳動物生物體中之外來物質(諸如藥物或異種生物素)的降解(代謝)而言亦尤為重要。人體中CYP之類型及亞型的主要代表為：CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2D6及CYP 3A4。若CYP 3A4抑制劑(例如葡萄柚汁、西咪替丁(cimetidine)、紅黴素)與由此酵素系統降解之醫藥物質同時使用且因此競爭酵素上之相同結合位點，則其降解可減緩且因此所投與醫藥物質之作用及副作用可不合需要地增強；

iv. 適合的於水中之溶解度(以mg/ml為單位)；

v. 適合之藥物動力學(本發明之化合物在血漿或組織(例如大腦)中之濃度的時間過程)。藥物動力學可藉由以下參數描述：半衰期、分佈體積(以 $l \cdot kg^{-1}$ 為單位)、血漿清除率(以 $l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ 為單位)、AUC(曲線下面積、濃度-時間曲線下面積(以 $ng \cdot h \cdot l^{-1}$ 為單位)、口服生物可用性(口服投藥後AUC與靜脈內投藥後AUC之劑量正規化比率)、所謂大腦-血漿比率(大腦組織中之AUC與血漿中之AUC的比率)；

vi. 不阻斷或僅低度阻斷hERG通道：阻斷hERG通道之化合物可造成QT時間間隔延長，且因此導致心節律嚴重紊亂(例如所謂「尖端扭轉性室性心動過速(torsade de pointe)」)。化合物阻斷hERG通道之可能性可藉助於文獻中所描述的使用放射性標記之多非利特(dofetilide)之置換分析來測定(G.J. Diaz 等人, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199)。此多非利特分析中之IC₅₀較小意謂有效hERG阻斷之機率較大。另外，

hERG通道之阻斷可藉由利用所謂全細胞膜片鉗技術(whole-cell patch clamping)對已用hERG通道轉染之細胞進行電生理學實驗來量測(G.J. Diaz等人, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199) ;

vii. 大腦中之游離分數較高，亦即結合至蛋白質上之化合物的分數應較低。

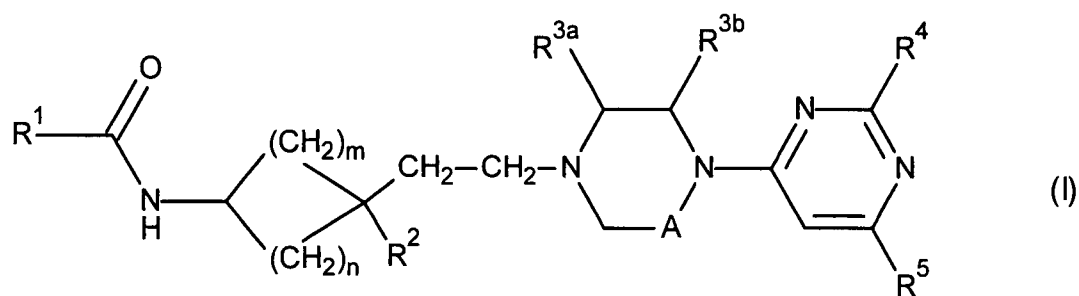
viii. 親脂性較低。

【發明內容】

本發明因此係基於提供在較低濃度下選擇性地結合至多巴胺D3受體上之化合物的目標。

該等化合物進一步意欲顯示上述特性i.至viii.中之至少一者，尤其對多巴胺D3受體(相對於多巴胺D2受體)之較高選擇性、增強之代謝穩定性(尤其微粒體穩定性、胞漿穩定性或肝細胞穩定性)、對HERG受體之較低親和性、對細胞色素P450 (CYP)酵素之較低抑制、適合的於水中之溶解度及適合之藥物動力學。

此目標及其他目標藉由下文描述之通式I化合物、其N-氧化物及醫藥學上適合之鹽來達成：



其中

m 為1或2，

n 為1或2，

A 係選自由以下各者組成之群： CH_2 、 CH_2CH_2 、 CHFCH_2 及

CF_2CH_2 ,

R^1 為選自以下各者之含氧環狀基團：氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基、 C_3 - C_6 環烷基，該基團攜有一個或兩個選自由OH、 C_1 - C_2 烷氧基、氟化 C_1 - C_2 烷氧基及羰基氧組成之群的含氧基團，且該基團可另外攜有1或2個選自氟、 C_1 - C_2 烷基及氟化 C_1 - C_2 烷基的基團；

R^2 係選自由氫及氟組成之群，

R^{3a} 係選自由氫及甲基組成之群，

R^{3b} 係選自由氫及甲基組成之群，

R^4 分支鏈 C_4 - C_6 烷基或分支鏈氟化 C_4 - C_6 烷基，及

R^5 係選自由以下各者組成之群： C_1 - C_6 烷基、氟化 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、氟化 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_4 烷基、羥基- C_1 - C_4 烷基、氟化羥基- C_1 - C_4 烷基、氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基、 C_3 - C_5 環烷基、氟化 C_3 - C_5 環烷基、 C_3 - C_5 環烷基- C_1 - C_4 烷基、氟化 C_3 - C_5 環烷基- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_5 環烷氧基- C_1 - C_4 烷基及氟化 C_3 - C_5 環烷氧基- C_1 - C_4 烷基，其中基團中所提及之最後六組基團中的環烷基部分可攜有1或2個選自羥基、 C_1 - C_2 烷氧基、氟化 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷基及氟化 C_1 - C_2 烷基的基團，其中所提及之最後兩個基團中的環烷氧基部分可攜有1或2個選自羥基、 C_1 - C_2 烷氧基、氟化 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷基及氟化 C_1 - C_2 烷基的基團。

本發明因此係關於通式I化合物、該式I化合物的N-氧化物及醫藥學上可接受之鹽、該式I化合物之前藥、及該式I化合物之該等N-氧化物及前藥的醫藥學上可接受之鹽。本發明尤其係關於通式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

本發明因此係關於通式I化合物、該式I化合物的N-氧化物及醫藥學上可接受之鹽、該式I化合物之前藥、及該式I化合物之該等N-氧化

物及前藥的醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

本發明因此係關於通式I化合物、N-氧化物、該式I化合物的醫藥學上可接受之鹽、該式I化合物之前藥、及該式I化合物之該等N-氧化物及前藥的醫藥學上可接受之鹽，其用於治療對用多巴胺D₃受體配體治療敏感之醫學病症，尤其對選自可藉由多巴胺D₃受體調節(尤其藉由至少部分拮抗多巴胺D₃受體)來治療之神經及精神病症的病症。

式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其N-氧化物及其前藥、及該等N-氧化物或前藥的醫藥學上可接受之鹽甚至在較低濃度下選擇性地結合至多巴胺D₃受體上，且尤其為D₃受體之至少部分拮抗劑。

其另外藉由與結合至多巴胺D₃受體上(同結合至多巴胺D₂受體或腎上腺素激導性或血清素激導性受體(諸如 α -1、 α -2、5HT₁及5HT₂)相比)有關之較高選擇性來加以區分。本發明化合物可另外具有上述性質ii.至viii.中之一或多者。

式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其N-氧化物、其前藥、及該等N-氧化物及前藥的醫藥學上可接受之鹽因此尤其適用於治療生物(尤其人類生物)中可藉由多巴胺D₃受體之調節而治療或控制的病症及病狀。

對多巴胺D₃受體配體或促效劑之影響有反應的疾病包括中樞神經系統之病症及疾病，尤其情感性紊亂、神經性紊亂、壓力性紊亂及軀體形式紊亂及精神病，及尤其帕金森氏病、精神分裂症、重型抑鬱症(major depressive disorder) (抑鬱症(depression))、動機紊亂、躁鬱症、與物質濫用(亦稱為藥物濫用)有關之病症、飲食障礙、認知功能異常(尤其與精神分裂症或癡呆相關之認知功能異常)、焦慮症、具有或不具有機能亢進之注意力不足病症、人格障礙及運動困難(尤其L-多巴誘導之運動困難(LID))。另外，D₃介導之疾病可包括腎臟功能紊亂，亦即腎功能病症、尤其由糖尿病(diabetes) (諸如糖尿病(diabetes

mellitus))造成之腎臟功能紊亂(亦稱為糖尿病性腎病)。亦可能藉由投與多巴胺D3受體配體來改善疼痛。

本發明因此亦係關於式I化合物、其N-氧化物、前藥及其醫藥學上可接受之鹽、及該等N-氧化物或前藥之醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造藥劑，尤其適用於治療可藉由多巴胺D3受體調節來治療之病症或病狀的藥劑。

本發明進一步係關於一種藥劑，尤其一種適用於治療可藉由多巴胺D3受體調節且尤其藉由至少部分拮抗多巴胺D3受體來治療之病症或病狀的藥劑。該藥劑包含至少一種如本文所描述之式I化合物、或該化合物I之N-氧化物或前藥、或該式I化合物的醫藥學上可接受之鹽、或該式I化合物之N-氧化物或前藥的醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

術語「式I化合物」及「化合物I」作為同義語使用。

術語「前藥」意謂活體內代謝為本發明之化合物I的化合物。前藥之典型實例描述於C.G. Wermuth (編者): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, 第671-715頁中。此等前藥包括例如磷酸酯、胺基甲酸酯、胺基酸、酯、醯胺、肽、脲及其類似物。在本發明之情況下適合之前藥可為例如攜有OH基之彼等化合物I的衍生物，其中該OH基形成酯鍵，亦即其中該OH基之氫原子經C₁-C₄烷基羰基(例如經乙醯基、丙醯基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基或第三丁基羰基(特戊醯基))取代，經苯甲醯基取代，或經來源於胺基酸之醯基(例如甘胺酸、丙胺酸、絲胺酸、苯丙胺酸及其類似物)取代，該來源於胺基酸之醯基藉助於該胺基酸之羰基連接至該OH基之氧或氮上。其他適合之前藥為攜有OH基之化合物I的烷基

羧氧基烷基碳酸酯，其中該OH基之氫原子已由式 $-C(=O)-O-CH(R^p)-O-C(=O)-R^q$ 之基團替換，其中 R^p 及 R^q 彼此獨立地為 C_1-C_4 烷基。該等碳酸酯描述於例如J. Alexander, R. Cargill, S.R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322中。此等基團可隨後在代謝條件下消除且產生化合物I。因此，該等前藥及其醫藥學上可接受之鹽亦為本發明之一部分。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指陽離子或陰離子鹽化合物，其中相對離子來源於醫藥學上可接受之無毒鹼或酸(包括無機或有機鹼及無機或有機酸)。

因為式I化合物或其前藥或N-氧化物為鹼性的，可自醫藥學上可接受之無毒酸(包括無機及有機酸)來製備鹽。該等酸包括乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及其類似物。尤佳為檸檬酸、氫溴酸、鹽酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸、反丁烯二酸及酒石酸。應理解，如本文所用，提及式I化合物意謂亦包括醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物可呈非對映異構體混合物形式、或其中兩種非對映異構體中之一者增濃的非對映異構體混合物形式、或基本上非對映異構性純之化合物(非對映異構體過量 $de>90\%$)形式。化合物較佳呈基本上非對映異構性純之化合物(非對映異構體過量 $de>90\%$)形式。此外，本發明之化合物I可呈對映異構體混合物形式(例如呈外消旋體形式)、其中兩種對映異構體中之一者增濃的對映異構體混合物形式、或基本上呈對映異構性純化合物(對映異構體過量 $ee>90\%$)。較佳採用對映異構性純或非對映異構性純之化合物。

此外，本發明係關於如本文所定義之化合物，其中式I中所描繪之原子中的一或多者已由穩定同位素替換(例如氫由氘， ^{12}C 由 ^{13}C ， ^{14}N 由 ^{15}N ， ^{16}O 由 ^{18}O 替換)或由不穩定同位素替換(例如 ^{12}C 由 ^{11}C ， ^{16}O 由 ^{15}O ， ^{19}F 由 ^{18}F 替換)，較佳由穩定同位素替換，或由該同位素增濃超出天然量。當然，本發明之化合物所含之各別同位素比天然存在且因此無論如何存在於化合物I中的同位素更多。

呈固體形式之式I化合物及其鹽可以一種以上晶體結構存在(多晶型現象)，且亦可呈水合物或其他溶劑合物形式。本發明包括化合物I或其鹽之任何多晶型物以及任何水合物或其他溶劑合物。

在本發明之實施方式的上下文中，除非另外說明，否則術語「烷基」、「氟化烷基」、「烷氧基」、「氟化烷氧基」及來源於其之基團(諸如「羥基烷基」、「烷氧基烷基」、「氟化羥基烷基」及「氟化烷氧基烷基」)表示單獨基團之組。非環狀基團「烷基」、「烷氧基」、「氟化烷氧基」、「羥基烷基」、「烷氧基烷基」、「氟化羥基烷基」及「氟化烷氧基烷基」之組始終分別包括非分支鏈及分支鏈兩者之「烷基」、「烷氧基」、「氟化烷氧基」、「羥基烷基」、「烷氧基烷基」、「氟化羥基烷基」及「氟化烷氧基烷基」。

字首 $\text{C}_n\text{-C}_m$ 指示烴單元中碳之對應數目。除非另外指示，否則氟化取代基通常具有1、2、3、4、5、6或7個氟原子。

意義之實例為：

烷基、及例如烷氧基、烷氧基烷基及羥基烷基中之烷基部分：具有一或多個C原子(例如1、2、3、4、5或6個碳原子)之飽和直鏈或分支鏈烴基。 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基之實例為甲基、乙基、正丙基及1-甲基乙基。

分支鏈 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 烷基為具有4、5或6個碳原子之分支鏈烷基。分支鏈 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 烷基之實例為1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基(= 第

三丁基)、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基及1-乙基-2-甲基丙基。

氟化烷基、及例如氟化烷氧基、氟化烷氧基烷基及氟化羥基烷基中的烷基部分：其中羥基氫原子中之至少一者已由氟原子替換的具有一或多個C原子(例如1、2、3、4、5或6個碳原子，尤其1或2個碳原子)之飽和、直鏈或分支鏈羥基，實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,1,2,2-四氟乙基、五氟乙基等。

分支鏈氟化C₄-C₆烷基為其中分支鏈烷基氫原子中之至少一者已由氟原子替換的如上文所定義之具有4、5或6碳原子之分支鏈烷基，實例包括

1-(氟甲基)乙基、1-(二氟甲基)乙基、1-(三氟甲基)乙基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙基、七氟-2-丙基、1-(氟甲基)-1-丙基、1-(二氟甲基)-1-丙基、1-(三氟甲基)-1-丙基、2-(氟甲基)-2-丙基、2-(二氟甲基)-2-丙基及2-(三氟甲基)-2-丙基。

C₁-C₂烷氧基為甲氧基及乙氧基。

C₁-C₂烷氧基-C₁-C₂烷基為甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、1-乙氧基乙基及2-甲氧基乙基。

C₁-C₂烷氧基-C₁-C₄烷基：如上文所提及之C₁-C₂烷氧基-C₁-C₂烷基，以及例如2-(甲氧基)丙基、2-(乙氧基)丙基、3-(甲氧基)丙基、3-(乙氧基)丙基、2-(甲氧基)丁基、2-(乙氧基)丁基、3-(甲氧基)丁基、3-(乙氧基)丁基、4-(甲氧基)丁基及4-(乙氧基)丁基。

經基烷基：其中一個氫原子由OH基團替換的通常具有1、2、3或4個C原子之烷基。其實例為經基甲基、1-經基乙基、2-經基乙基、1-經基丙基、2-經基丙基、1-甲基-1-經基乙基、1-甲基-2-經基乙基、3-經基丙基、2-經基丁基、3-經基丁基、4-經基丁基、1-甲基-2-經基丙基、1,1-二甲基-2-經基乙基、1-甲基-1-經基丙基等。

氟化烷氧基為其中此等烷氧基之氫原子部分或完全由氟原子替換的如上文所述之烷氧基，亦即例如氟化C₁-C₂烷氧基，諸如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基及五氟乙氧基。

氟化烷氧基烷基為其中烷氧基部分及/或烷基部分之氫原子部分或完全由氟原子替換的如上文所述之烷氧基烷基，亦即例如C₁-C₂烷氧基-C₁-C₂烷基，諸如氟甲氧基甲基、二氟甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、2-氟乙氧基甲基、2,2-二氟乙氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、1,1,2,2-四氟乙氧基甲基、五氟乙氧基甲基、1-(氟甲氧基)乙基、1-(二氟甲氧基)乙基、1-(三氟甲氧基)乙基、1-(2-氟乙氧基)乙基、1-(2,2-二氟乙氧基)乙基、1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基、1-(1,1,2,2-四氟乙氧基)乙基、1-(五氟乙氧基)乙基、2-(氟甲氧基)乙基、2-(二氟甲氧基)乙基、2-(三氟甲氧基)乙基、2-(2-氟乙氧基)乙基、2-(2,2-二氟乙氧基)乙基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基、2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)乙基、2-(五氟乙氧基)乙基、甲氧基氟乙基、乙氧基氟甲基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、二氟甲氧基氟乙基、2,2,2-三氟乙氧基氟甲基、二氟甲氧基二氟甲基、2,2,2-三氟乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1-氟乙基、2-乙氧基-1-氟乙基、2-二氟甲氧基-1-氟乙基、2-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟乙基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)-1-氟乙基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、2-乙氧基-1,1-二氟乙基、2-二氟甲氧基-1,1-二氟乙基、2-(2,2-二氟乙氧基)-1,1-二氟乙基及2-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1-二氟乙基。氟

化C₁-C₂烷氧基-C₁-C₄烷基之實例為如上文所定義的氟化C₁-C₂烷氧基-C₁-C₂烷基，以及例如3-(氟甲氧基)丙基、3-(二氟甲氧基)丙基、3-(三氟甲氧基)丙基、3-(2-氟乙氧基)丙基、3-(2,2-二氟乙氧基)丙基、3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)丙基、3-(五氟乙氧基)丙基、2-氟-3-甲氧基丙基、2-氟-3-乙氧基丙基、2,2-二氟-3-甲氧基丙基、3-二氟甲氧基-2,2-二氟丙基、2-氟-3-(氟甲氧基)丙基、4-(氟甲氧基)丁基、4-(二氟甲氧基)丁基、4-(三氟甲氧基)丁基、4-(2-氟乙氧基)丁基、4-(2,2-二氟乙氧基)丁基、4-(2,2,2-三氟乙氧基)丁基、4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)丁基、4-(五氟乙氧基)丁基、1-氟-4-甲氧基丁基、2-氟-4-甲氧基丁基、3-氟-4-甲氧基丁基、2-氟-3-乙氧基丙基、2-氟-3-氟甲氧基-2-甲基丁基、2,2-二氟-3-甲氧基丁基、4-二氟甲氧基-2,2-二氟丁基、2-氟-4-(氟甲氧基)丁基。

C₃-C₆環烷基為具有3、4、5或6個碳原子作為環成員的環脂族基團，而C₃-C₅環烷基為具有3、4或5個碳原子作為環成員之環脂族基團，實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

氟化C₃-C₅環烷基為其中環烷氧基部分及/或烷基部分之氫原子部分或完全由氟原子替換的如上文所定義之C₃-C₅環烷基，實例包括1-氟環丙基、2-氟環丙基、2,2-二氟環丙基、1-氟環丁基、2-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3-氟環丁基、3,3-二氟環丁基、1-氟環戊基、2-氟環戊基、3-氟環戊基、2,2-二氟環戊基、2,3-二氟環戊基等。

C₃-C₅環烷基-C₁-C₄烷基為其中一個氫原子由環烷基替換的如上文所定義之C₁-C₄烷基，實例包括環丙基甲基、環丁基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丁基乙基、2-環丁基乙基、環戊基甲基、1-環戊基乙基及2-環戊基乙基。

氟化C₃-C₅環烷基-C₁-C₄烷基為其中環烷基部分及/或烷基部分之氫原子部分或完全由氟原子替換的如上文所定義之C₃-C₅環烷氧基-C₁-

C₄烷基。

C₃-C₅環烷氧基-C₁-C₄烷基為其中一個氫原子由環烷氧基(諸如環丙氧基、環丁氧基或環戊氧基)替換的如上文所定義之C₁-C₄烷基，實例包括環丙氧基乙基、環丁氧基甲基、1-環丙氧基乙基、2-環丙氧基乙基、1-環丁氧基乙基、2-環丁氧基乙基、環戊氧基甲基、1-環戊氧基乙基及2-環戊氧基乙基。

氟化C₃-C₅環烷氧基-C₁-C₄烷基為其中環烷氧基部分及/或烷基部分之氫原子部分或完全由氟原子替換的如上文所定義之C₃-C₅環烷氧基-C₁-C₄烷基。

氧雜環丁基之實例包括2-氧雜環丁基及3-氧雜環丁基。氟化氧雜環丁基包括例如2-氟-2-氧雜環丁基、3-氟-2-氧雜環丁基、3,3-二氟-2-氧雜環丁基、2-氟氧雜環丁-3-基、3-氟氧雜環丁-3-基及2,2-二氟氧雜環丁-3-基。

氧雜環戊基之實例包括2-氧雜環戊基及3-氧雜環戊基。氟化氧雜環戊基包括例如2-氟-2-氧雜環戊基、3-氟-2-氧雜環戊基、4-氟-2-氧雜環戊基、5-氟-2-氧雜環戊基、2-氟-3-氧雜環戊基、3-氟-3-氧雜環戊基、4-氟-3-氧雜環戊基、5-氟-3-氧雜環戊基、3,3-二氟-2-氧雜環戊基、4,4-二氟-2-氧雜環戊基、5,5-二氟-2-氧雜環戊基、2,2-二氟-3-氧雜環戊基、4,4-二氟-3-氧雜環戊基及5,5-二氟-3-氧雜環戊基。

詳言之，關於其預定用途，式I中之變數m、n、A、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴及R⁵(其中此等變數在視為獨立及與至少另一個或所有組合時表示式I化合物之具體實施例)具有以下意義：

在第一組特定實施例中，式I中之R¹係選自由以下各者組成之群：C₃-C₆環烷基，其攜有一個選自由OH、甲氧基及羰基氧組成之群的含氧基團，且其可另外攜有1個選自氟、C₁-C₂烷基及氟化C₁-C₂烷基的基團。更特定言之，R¹係選自由以下各者組成之群：C₃-C₆環烷

基，其攜有一個羥基，且其可另外攜有1個選自氟、 C_1 - C_2 烷基及氟化 C_1 - C_2 烷基的基團。 R^1 之尤佳實例包括1-羥基環丙基、2-羥基環丙基、1-羥基環丁基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基、2-側氧基環丁基、3-羥基環戊基、2-羥基環戊基、3-羥基環己基、4-羥基環己基、4-甲氧基環己基及4-側氧基環己基。 R^1 尤其為順-或反-3-羥基環丁基、順-或反-3-羥基環戊基、順-或反-3-羥基環己基、或順-或反-4-羥基環己基。在一個極具體實施例組中， R^1 為反-4-羥基環己基。在另一個極具體實施例組中， R^1 為順-4-羥基環己基。在再一個極具體實施例組中， R^1 為反-3-羥基環丁基。在又再一個極具體實施例組中， R^1 為順-3-羥基環丁基。

在第二組特定實施例中，式I中之 R^1 係選自由以下各者組成之群：氧雜環丁基及氧雜環戊基。更特定言之， R^1 係選自由以下各者組成之群：2-氧雜環丁基及3-氧雜環丁基。

R^2 尤其為氫。

在一個特定實施例組中，式I中之變數 m 為2。

在另一個特定實施例組中，式I中之變數 m 為1。

在一個特定實施例組中，式I中之變數 n 為2。

在一個具體實施例組中，式I中之變數 m 及 n 兩者均為2。

在另一個具體實施例組中，式I中之變數 m 及 n 兩者均為1。

在另一個具體實施例組中，式I中之變數 m 為2，而變數 n 為1。

在本發明之特定實施例組中， R^{3a} 及 R^{3b} 兩者均為氫，或 R^{3a} 及 R^{3b} 中之一者為甲基而另一個為氫。

在本發明之一個具體實施例組中，式I中之 R^{3a} 及 R^{3b} 兩者均為氫。

在本發明之另一個具體實施例組中，式I中之 R^{3a} 及 R^{3b} 中的一者為甲基，而另一個為氫。

若 R^{3a} 為甲基，則攜有基團 R^{3a} 之碳原子為不對稱中心，且因此該

碳原子可採用S組態或R組態中之一者。本發明因此係關於基本上純之R對映異構體(對映異構體過量 $ee > 90\%$)，亦即關於其中 R^{3a} 為甲基且攜有該基團 R^{3a} 之碳原子具有R組態的式I化合物；且係關於基本上純之S對映異構體(對映異構體過量 $ee > 90\%$)，亦即關於其中 R^{3a} 為甲基且攜有該基團 R^{3a} 之碳原子具有S組態的式I化合物。本發明亦係關於該R對映異構體及該S對映異構體之外消旋混合物，以及係關於由該R對映異構體或該S對映異構體中之一者增濃的非外消旋混合物。

類似地，若 R^{3b} 為甲基，則攜有基團 R^{3b} 之碳原子為不對稱中心且因此該碳原子可採用S組態或R組態。本發明因此係關於基本上純之R對映異構體(對映異構體過量 $ee > 90\%$)，亦即關於其中 R^{3b} 為甲基且攜有該基團 R^{3b} 之碳原子具有R組態的式I化合物；且係關於基本上純之S對映異構體(對映異構體過量 $ee > 90\%$)，亦即關於其中 R^{3b} 為甲基且攜有該基團 R^{3b} 之碳原子具有S組態的式I化合物。本發明亦係關於該R對映異構體及該S對映異構體之外消旋混合物，以及係關於由該R對映異構體或該S對映異構體中之一者增濃的非外消旋混合物。

在特定之實施例組中，式I中之變數A為 CH_2 。

在其他之特定實施例組中，式I中之變數A為 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 。若A為 CHF_2CH ，則A之 CH_2 基團較佳連接至氮上。若A為 CF_2CH_2 ，則A之 CH_2 基團較佳連接至氮上。A尤其為 CH_2 。

在特定實施例組中，式I中之變數 R^4 藉由第三碳原子(諸如第三丁基或2-甲基-2-丁基)連接至嘧啶環上。詳言之，式I中之變數 R^4 為第三丁基。

具體實施例組1.1係關於式I化合物，其中

A 為 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 ，且尤其 CH_2 ；

R^1 為4-羥基環己基、3-羥基環丁基或3-(三氟甲基)-3-羥基環丁基；

R^2 為氫；

R^{3a} 及 R^{3b} 為氫，或在 R^{3a} 為甲基且 R^{3b} 為氫，或 R^{3a} 為氫且 R^{3b} 為甲基中擇一；及

R^4 為第三丁基。

另一個具體實施例組1.2係關於式I化合物，其中

A 為 CH_2 ；

R^1 為反-4-羥基環己基或反-3-羥基環丁基；

R^2 為氫；

R^{3a} 及 R^{3b} 為氫，或在 R^{3a} 為甲基且 R^{3b} 為氫，或 R^{3a} 為氫且 R^{3b} 為甲基中擇一；及

R^4 為第三丁基。

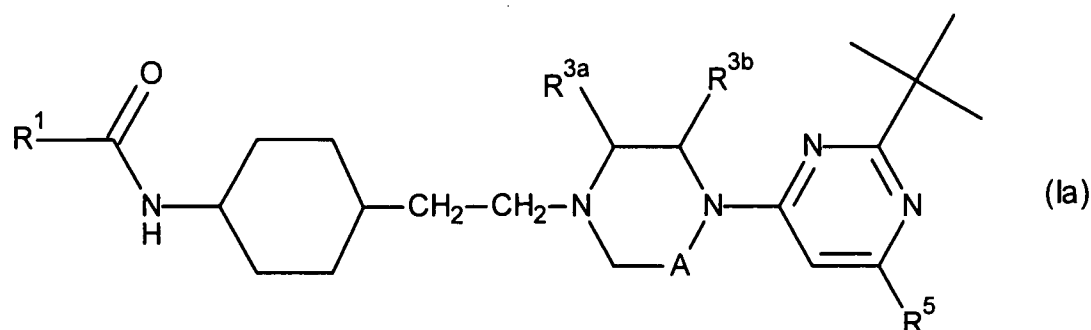
在特定實施例組中，尤其在實施例1.1及1.2中，式I中之變數 R^5 較佳選自由以下各者組成之群： C_1 - C_6 烷基、氟化 C_1 - C_3 烷基及 C_3 - C_5 環烷基，其未經取代或攜有1或2個選自氟、 C_1 - C_2 烷基及氟化 C_1 - C_2 烷基的基團。在此等實施例組中， R^5 詳言之係選自由以下各者組成之群：二氟甲基、三氟甲基、異丙基、第三丁基、環丙基、1-甲基環丙基、1-氟環丙基、2-氟環丙基、2,2-二氟環丙基、環丁基、1-氟環丁基、3,3-二氟環丁基及環戊基，且甚至更特定言之係選自由以下各者組成之群：環丁基、二氟甲基、三氟甲基、異丙基及第三丁基，且尤其為環丁基。

在另一個特定實施例組中，式I中之變數 R^5 係選自由以下各者組成之群： C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基、氟化 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基及羥基- C_1 - C_4 烷基，尤其來自由以下各者組成之群： C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基及羥基- C_1 - C_4 烷基。在此等實施例組中， R^5 詳言之係選自由以下各者組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、二氟甲氧基甲基、2-(二氟甲氧基)乙基、三氟甲氧基甲基、2-(三氟甲氧基)乙基、

甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基，尤其來自由以下各者組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基。

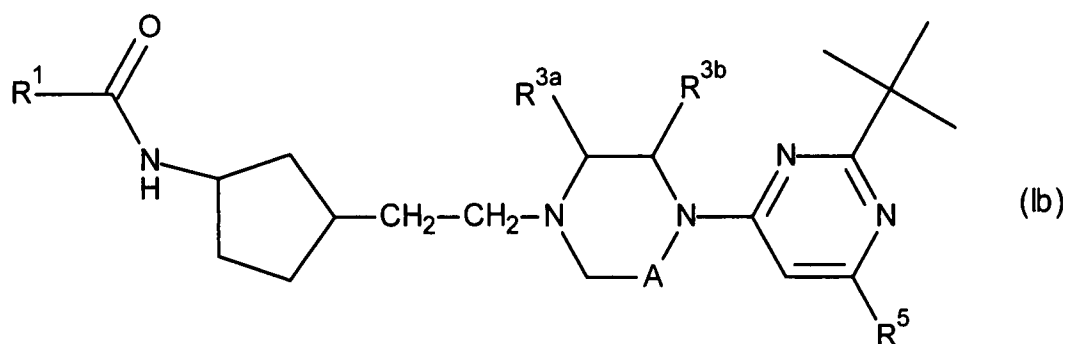
在又再一個特定實施例組中，式I中之變數 R^5 係選自由以下各者組成之群：氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基、及 C_3 - C_5 環烷基，其攜有1或2個選自羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及氟化 C_1 - C_2 烷氧基的基團。在此等實施例組中， R^5 詳言之係選自由以下各者組成之群：2-氧雜環丁基、3-氧雜環丁基、2-氧雜環戊基、3-氧雜環戊基、3-甲氧基環丁基及3-羥基環丁基。

本發明之一個特定實施例組(A)係關於式Ia化合物



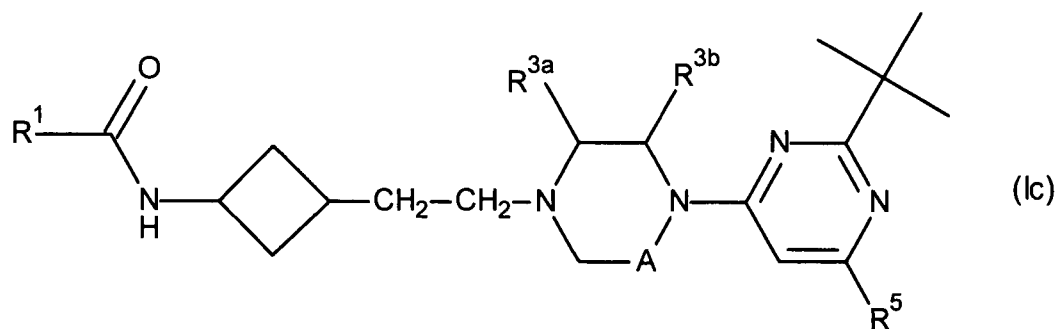
其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 及A如上文所定義，此等化合物之生理學上容許之鹽及其N-氧化物。

本發明之另一個特定實施例組(B)係關於式Ib化合物



其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 及A如上文所定義，此等化合物之生理學上容許之鹽及其N-氧化物。

本發明之另一個特定實施例組(C)係關於式Ic化合物



其中R¹、R^{3a}、R^{3b}、R⁵及A如上文所定義，此等化合物之生理學上容許之鹽及其N-氧化物。

具體實施例組A-1.1、B-1.1及C-1.1分別係關於式Ia、Ib及Ic化合物，其中

A 為CH₂、CH₂CH₂、CHFCH₂或CF₂CH₂，尤其CH₂；

R¹ 為4-羥基環己基、3-羥基環丁基或3-(三氟甲基)-3-羥基環丁基；

R² 為氫；

R^{3a} 及R^{3b}為氫，或在R^{3a}為甲基且R^{3b}為氫，或R^{3a}為氫且R^{3b}為甲基中擇一；及

R⁵ 如上文所定義。

其他具體實施例組A-1.2、B-1.2及C-1.2分別係關於式Ia、Ib及Ic化合物，其中

A 為CH₂；

R¹ 為反-4-羥基環己基或反-3-羥基環丁基；

R² 為氫；

R^{3a} 及R^{3b}為氫，或在R^{3a}為甲基且R^{3b}為氫，或R^{3a}為氫且R^{3b}為甲基中擇一；

R⁴ 為第三丁基；及

R⁵ 如上文所定義。

在特定實施例組中，尤其在組A-1.1、B-1.1、C-1.1、A-1.2、B-1.2及C-1.2之實施例中，式Ia、Ib及Ic中之變數 R^5 較佳選自由以下各者組成之群：C₁-C₆烷基、氟化C₁-C₃烷基及C₃-C₅環烷基，其未經取代或攜有1或2個選自氟、C₁-C₂烷基及氟化C₁-C₂烷基的基團。在此等實施例組中， R^5 詳言之係選自由以下各者組成之群：二氟甲基、三氟甲基、異丙基、第三丁基、環丙基、1-甲基環丙基、1-氟環丙基、2-氟環丙基、2,2-二氟環丙基、環丁基、1-氟環丁基、3,3-二氟環丁基及環戊基，且甚至更特定言之係選自由以下各者組成之群：環丁基、二氟甲基、三氟甲基、異丙基及第三丁基，且尤其為環丁基。

在另一個特定實施例組中，尤其在組A-1.1、B-1.1、C-1.1、A-1.2、B-1.2及C-1.2之實施例中，式Ia、Ib及Ic中之變數 R^5 係選自由以下各者組成之群：C₁-C₂烷氧基-C₁-C₂烷基、氟化C₁-C₂烷氧基-C₁-C₂烷基及羥基-C₁-C₄烷基，尤其來自由以下各者組成之群：C₁-C₂烷氧基-C₁-C₂烷基及羥基-C₁-C₄烷基。在此等實施例組中， R^5 詳言之係選自由以下各者組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、二氟甲氧基甲基、2-(二氟甲氧基)乙基、三氟甲氧基甲基、2-(三氟甲氧基)乙基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基，尤其來自由以下各者組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基。

在又再一個特定實施例組中，尤其在組A-1.1、B-1.1、C-1.1、A-1.2、B-1.2及C-1.2之實施例中，式Ia、Ib及Ic中之變數 R^5 係選自由以下各者組成之群：氧雜環丁基、氟化氧雜環丁基、氧雜環戊基、氟化氧雜環戊基、及C₃-C₅環烷基，其攜有1或2個選自羥基、C₁-C₂烷氧基及氟化C₁-C₂烷氧基的基團。在此等實施例組中， R^5 詳言之係選自由以下各者組成之群：2-氧雜環丁基、3-氧雜環丁基、2-氧雜環戊基、

3-氧雜環戊基、3-甲氧基環丁基及3-羥基環丁基。

更特定言之，在式I中及類似地在式Ia、Ib及Ic中及尤其在組A-1.1、B-1.1、C-1.1、A-1.2、B-1.2及C-1.2之實施例中的 R^5 為環丁基、二氟甲基、三氟甲基、異丙基及第三丁基。尤其地，在式I中及類似地在式Ia、Ib及Ic中，尤其在組A-1.1、B-1.1、C-1.1、A-1.2、B-1.2及C-1.2之實施例中的 R^5 為環丁基。

在式I中且類似地在式Ia、Ib及Ic中，基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 相對於彼此位於順式或反式之一。本發明因此係關於基本上純之順式異構體(順/反比率為至少9:1)及基本上純之反式異構體(順/反比率至多1:9)兩者。本發明亦係關於該順式異構體與該反式異構體之混合物，其中順/反比率為1:9至9:1。

在一個特定實施例組中，基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 主要採用順式組態。在此實施例中，順/反比率為至少8:1，詳言之至少9:1，且尤其至少95:5。

在另一個特定實施例組中，基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 主要採用反式組態。在此實施例中，順/反比率為至多1:8，詳言之至多1:9，且尤其至多5:95。

本發明之化合物的實例包括(但不限於)在下表1至36中概述之式Ia、Ib及Ic化合物，其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列(row)中所定義。在表A列 R^{3a} 及 R^{3b} 中，字首(S)、(R)及(外消旋)指示化合物是否為基本上純之R或S對映異構體，或化合物是否為外消旋的。

表1：式Ia化合物，其中A為 CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。

表2：式Ia化合物，其中A為 CH_2CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。

表3：式Ia化合物，其中A為 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團連

接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。

表4：式Ia化合物，其中A為 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。

表5：式Ia化合物，其中A為 CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,4-環己二基上之取代基採用順式組態。

表6：式Ia化合物，其中A為 CH_2CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,4-環己二基上之取代基主要採用順式組態。

表7：式Ia化合物，其中A為 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,4-環己二基上之取代基主要採用順式組態。

表8：式Ia化合物，其中A為 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,4-環己二基上之取代基主要採用順式組態。

表9：式Ia化合物，其中A為 CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,4-環己二基上之取代基採用反式組態。

表10：式Ia化合物，其中A為 CH_2CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,4-環己二基上之取代基主要採用反式組態。

表11：式Ia化合物，其中A為 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,4-環己二基上之取代基主要採用反式組態。

表12：式Ia化合物，其中A為 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且

其中1,4-環己二基上之取代基主要採用反式組態。

表13：式Ib化合物，其中A為 CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。

表14：式Ib化合物，其中A為 CH_2CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。

表15：式Ib化合物，其中A為 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。

表16：式Ib化合物，其中A為 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。

表17：式Ib化合物，其中A為 CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採用順式組態。

表18：式Ib化合物，其中A為 CH_2CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採用順式組態。

表19：式Ib化合物，其中A為 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採用順式組態。

表20：式Ib化合物，其中A為 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義，且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採順式組態。

表21：式Ib化合物，其中A為 CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義，且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採反式組態。

表22：式Ib化合物，其中A為 CH_2CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義，且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採反式

組態。

表23：式Ib化合物，其中A為 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義。且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採反式組態。

表24：式Ib化合物，其中A為 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義，且其中1,3-環戊二基上之取代基主要採反式組態。

表25：式Ic化合物，其中A為 CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義。

表26：式Ic化合物，其中A為 CH_2CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義。

表27：式Ic化合物，其中A為 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義。

表28：式Ic化合物，其中A為 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義。

表29：式Ic化合物，其中A為 CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如表A之一列中所定義，且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採順式組態。

表30：式Ic化合物，其中A為 CH_2CH_2 ，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採用順式組態。

表31：式Ic化合物，其中A為 CF_2CH_2 ，其中 CF_2CH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義。且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採用順式組態。

表32：式Ic化合物，其中A為 CHFCH_2 ，其中 CHFCH_2 之 CH_2 基團連接至氮上，且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 如在表A之一列中所定義，且

其中1,3-環丁二基上之取代基主要採用順式組態。

表33：式Ic化合物，其中A為CH₂，且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵如在表A之一列中所定義，且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採用反式組態。

表34：式Ic化合物，其中A為CH₂CH₂，且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵如在表A之一列中所定義，且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採用反式組態。

表35：式Ic化合物，其中A為CF₂CH₂，其中CF₂CH₂之CH₂基團連接至氮上，且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵如在表A之一列中所定義。且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採用反式組態。

表36：式Ic化合物，其中A為CHFCH₂，其中CHFCH₂之CH₂基團連接至氮上，且其中R¹、R^{3a}、R^{3b}及R⁵如在表A之一列中所定義，且其中1,3-環丁二基上之取代基主要採用反式組態。

表A：

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
1.	順-4-羥基環己基	H	H	環丁基
2.	順-4-羥基環己基	H	H	1-甲基環丙基
3.	順-4-羥基環己基	H	H	三氟甲基
4.	順-4-羥基環己基	H	H	二氟甲基
5.	順-4-羥基環己基	H	H	2-丙基
6.	順-4-羥基環己基	H	H	環戊基
7.	順-4-羥基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
8.	順-4-羥基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
9.	順-4-羥基環己基	H	H	甲氧基甲基
10.	反-4-羥基環己基	H	H	環丁基
11.	反-4-羥基環己基	H	H	1-甲基環丙基
12.	反-4-羥基環己基	H	H	三氟甲基
13.	反-4-羥基環己基	H	H	二氟甲基
14.	反-4-羥基環己基	H	H	2-丙基
15.	反-4-羥基環己基	H	H	環戊基
16.	反-4-羥基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
17.	反-4-羥基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
18.	反-4-羥基環己基	H	H	甲氧基甲基
19.	順-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環丁基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
20.	順-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	1-甲基環丙基
21.	順-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲基
22.	順-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲基
23.	順-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-丙基
24.	順-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環戊基
25.	順-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲基-2-丙基
26.	順-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
27.	順-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基
28.	反-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環丁基
29.	反-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	1-甲基環丙基
30.	反-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲基
31.	反-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲基
32.	反-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-丙基
33.	反-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環戊基
34.	反-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲基-2-丙基
35.	反-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
36.	反-4-羥基環己基	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基
37.	順-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	環丁基
38.	順-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	1-甲基環丙基
39.	順-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
40.	順-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
41.	順-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	2-丙基
42.	順-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	環戊基
43.	順-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
44.	順-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
45.	順-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
46.	反-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	環丁基
47.	反-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	1-甲基環丙基
48.	反-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
49.	反-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
50.	反-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	2-丙基
51.	反-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	環戊基
52.	反-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
53.	反-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
54.	反-4-羥基環己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
55.	順-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	環丁基
56.	順-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	1-甲基環丙基
57.	順-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
58.	順-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
59.	順-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	2-丙基
60.	順-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	環戊基
61.	順-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
62.	順-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
63.	順-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
64.	反-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	環丁基
65.	反-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	1-甲基環丙基
66.	反-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
67.	反-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
68.	反-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	2-丙基
69.	反-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	環戊基
70.	反-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
71.	反-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
72.	反-4-羥基環己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
73.	反-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環丁基
74.	順-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	1-甲基環丙基
75.	順-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲基
76.	順-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲基
77.	順-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-丙基
78.	順-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環戊基
79.	順-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
80.	順-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
81.	順-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
82.	順-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環丁基
83.	反-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	1-甲基環丙基
84.	反-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲基
85.	反-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲基
86.	反-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-丙基
87.	反-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環戊基
88.	反-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
89.	反-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
90.	反-4-羥基環己基	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
91.	順-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	環丁基
92.	順-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	1-甲基環丙基
93.	順-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
94.	順-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
95.	順-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	2-丙基
96.	順-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	環戊基
97.	順-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
98.	順-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
99.	順-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
100.	反-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	環丁基
101.	反-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	1-甲基環丙基
102.	反-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
103.	反-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
104.	反-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	2-丙基
105.	反-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	環戊基
106.	反-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
107.	反-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
108.	反-4-羥基環己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
109.	順-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	環丁基
110.	順-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	1-甲基環丙基
111.	順-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
112.	順-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
113.	順-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	2-丙基
114.	順-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	環戊基
115.	順-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
116.	順-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
117.	順-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
118.	反-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	環丁基
119.	反-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	1-甲基環丙基
120.	反-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
121.	反-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
122.	反-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	2-丙基
123.	反-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	環戊基
124.	反-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
125.	反-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
126.	反-4-羥基環己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
127.	順-3-羥基環丁基	H	H	環丁基
128.	順-3-羥基環丁基	H	H	1-甲基環丙基
129.	順-3-羥基環丁基	H	H	三氟甲基
130.	順-3-羥基環丁基	H	H	二氟甲基
131.	順-3-羥基環丁基	H	H	2-丙基
132.	順-3-羥基環丁基	H	H	環戊基
133.	順-3-羥基環丁基	H	H	2-甲基-2-丙基
134.	順-3-羥基環丁基	H	H	2-甲氧基乙基
135.	順-3-羥基環丁基	H	H	甲氧基甲基
136.	反-3-羥基環丁基	H	H	環丁基
137.	反-3-羥基環丁基	H	H	1-甲基環丙基
138.	反-3-羥基環丁基	H	H	三氟甲基
139.	反-3-羥基環丁基	H	H	二氟甲基
140.	反-3-羥基環丁基	H	H	2-丙基
141.	反-3-羥基環丁基	H	H	環戊基
142.	反-3-羥基環丁基	H	H	2-甲基-2-丙基
143.	反-3-羥基環丁基	H	H	2-甲氧基乙基
144.	反-3-羥基環丁基	H	H	甲氧基甲基
145.	順-3-羥基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	環丁基
146.	順-3-羥基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	1-甲基環丙基
147.	順-3-羥基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲基
148.	順-3-羥基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲基
149.	順-3-羥基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	2-丙基
150.	順-3-羥基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	環戊基
151.	順-3-羥基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲基-2-丙基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
152.	順-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
153.	順-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基
154.	反-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	環丁基
155.	反-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	1-甲基環丙基
156.	反-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲基
157.	反-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲基
158.	反-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	2-丙基
159.	反-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	環戊基
160.	反-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲基-2-丙基
161.	反-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
162.	反-3-羟基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基
163.	順-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	環丁基
164.	順-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	1-甲基環丙基
165.	順-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
166.	順-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
167.	順-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	2-丙基
168.	順-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	環戊基
169.	順-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
170.	順-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
171.	順-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
172.	反-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	環丁基
173.	反-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	1-甲基環丙基
174.	反-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
175.	反-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
176.	反-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	2-丙基
177.	反-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	環戊基
178.	反-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
179.	反-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
180.	反-3-羟基環丁基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
181.	順-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	環丁基
182.	順-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	1-甲基環丙基
183.	順-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
184.	順-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
185.	順-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	2-丙基
186.	順-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	環戊基
187.	順-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
188.	順-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
189.	順-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
190.	反-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	環丁基
191.	反-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	1-甲基環丙基
192.	反-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
193.	反-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
194.	反-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	2-丙基
195.	反-3-羟基環丁基	H	(R) CH ₃	環戊基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
196.	反-3-羥基環丁基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
197.	反-3-羥基環丁基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
198.	反-3-羥基環丁基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
199.	順-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	環丁基
200.	順-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	1-甲基環丙基
201.	順-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲基
202.	順-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲基
203.	順-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	2-丙基
204.	順-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	環戊基
205.	順-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
206.	順-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
207.	順-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
208.	反-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	環丁基
209.	反-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	1-甲基環丙基
210.	反-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲基
211.	反-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲基
212.	反-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	2-丙基
213.	反-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	環戊基
214.	反-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
215.	反-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
216.	反-3-羥基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
217.	順-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	環丁基
218.	順-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	1-甲基環丙基
219.	順-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
220.	順-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
221.	順-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	2-丙基
222.	順-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	環戊基
223.	順-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
224.	順-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
225.	順-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
226.	反-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	環丁基
227.	反-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	1-甲基環丙基
228.	反-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
229.	反-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
230.	反-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	2-丙基
231.	反-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	環戊基
232.	反-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
233.	反-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
234.	反-3-羥基環丁基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
235.	順-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	環丁基
236.	順-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	1-甲基環丙基
237.	順-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
238.	順-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
239.	順-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	2-丙基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
240.	順-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	環戊基
241.	順-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
242.	順-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
243.	順-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
244.	反-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	環丁基
245.	反-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	1-甲基環丙基
246.	反-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
247.	反-3-羥基環丁基反-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
248.	反-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	2-丙基
249.	反-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	環戊基
250.	反-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
251.	反-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
252.	反-3-羥基環丁基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
253.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	H	環丁基
254.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	H	1-甲基環丙基
255.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	H	三氟甲基
256.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	H	二氟甲基
257.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	H	2-丙基
258.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	H	環戊基
259.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	H	2-甲基-2-丙基
260.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	H	2-甲氧基乙基
261.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	H	甲氧基甲基
262.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	環丁基
263.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	1-甲基環丙基
264.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲基
265.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲基
266.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	2-丙基
267.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	環戊基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
268.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲基-2-丙基
269.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
270.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基
271.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(S) CH ₃	環丁基
272.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(S) CH ₃	1-甲基環丙基
273.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
274.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
275.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(S) CH ₃	2-丙基
276.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(S) CH ₃	環戊基
277.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
278.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
279.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
280.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(R) CH ₃	環丁基
281.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(R) CH ₃	1-甲基環丙基
282.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
283.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
284.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(R) CH ₃	2-丙基
285.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(R) CH ₃	環戊基
286.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
287.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
288.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
289.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	環丁基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
290.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	1-甲基環丙基
291.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲基
292.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲基
293.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	2-丙基
294.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	環戊基
295.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
296.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
297.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
298.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(S) CH ₃	H	環丁基
299.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(S) CH ₃	H	1-甲基環丙基
300.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
301.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
302.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(S) CH ₃	H	2-丙基
303.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(S) CH ₃	H	環戊基
304.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
305.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
306.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
307.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(R) CH ₃	H	環丁基
308.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(R) CH ₃	H	1-甲基環丙基
309.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
310.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
311.	3-羥基-3-三氟甲基環丁基	(R) CH ₃	H	2-丙基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
312.	3-經基-3-三氟甲基環丁基	(R) CH ₃	H	環戊基
313.	3-經基-3-三氟甲基環丁基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
314.	3-經基-3-三氟甲基環丁基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
315.	3-經基-3-三氟甲基環丁基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
316.	順-4-甲氧基環己基	H	H	環丁基
317.	順-4-甲氧基環己基	H	H	1-甲基環丙基
318.	順-4-甲氧基環己基	H	H	三氟甲基
319.	順-4-甲氧基環己基	H	H	二氟甲基
320.	順-4-甲氧基環己基	H	H	2-丙基
321.	順-4-甲氧基環己基	H	H	環戊基
322.	順-4-甲氧基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
323.	順-4-甲氧基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
324.	順-4-甲氧基環己基	H	H	甲氧基甲基
325.	反-4-甲氧基環己基	H	H	環丁基
326.	反-4-甲氧基環己基	H	H	1-甲基環丙基
327.	反-4-甲氧基環己基	H	H	三氟甲基
328.	反-4-甲氧基環己基	H	H	二氟甲基
329.	反-4-甲氧基環己基	H	H	2-丙基
330.	反-4-甲氧基環己基	H	H	環戊基
331.	反-4-甲氧基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
332.	反-4-甲氧基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
333.	反-4-甲氧基環己基	H	H	甲氧基甲基
334.	順-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環丁基
335.	順-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	1-甲基環丙基
336.	順-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲基
337.	順-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲基
338.	順-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-丙基
339.	順-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環戊基
340.	順-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲基-2-丙基
341.	順-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
342.	順-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基
343.	反-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環丁基
344.	反-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	1-甲基環丙基
345.	反-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲基
346.	反-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲基
347.	反-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-丙基
348.	反-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環戊基
349.	反-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲基-2-丙基
350.	反-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
351.	反-4-甲氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
352.	順-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	環丁基
353.	順-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	1-甲基環丙基
354.	順-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
355.	順-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
356.	順-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	2-丙基
357.	順-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	環戊基
358.	順-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
359.	順-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
360.	順-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
361.	反-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	環丁基
362.	反-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	1-甲基環丙基
363.	反-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
364.	反-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
365.	反-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	2-丙基
366.	反-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	環戊基
367.	反-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
368.	反-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
369.	反-4-甲氧基環己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
370.	順-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	環丁基
371.	順-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	1-甲基環丙基
372.	順-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
373.	順-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
374.	順-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	2-丙基
375.	順-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	環戊基
376.	順-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
377.	順-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
378.	順-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
379.	反-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	環丁基
380.	反-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	1-甲基環丙基
381.	反-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
382.	反-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
383.	反-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	2-丙基
384.	反-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	環戊基
385.	反-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
386.	反-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
387.	反-4-甲氧基環己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
388.	順-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環丁基
389.	順-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	1-甲基環丙基
390.	順-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲基
391.	順-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲基
392.	順-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-丙基
393.	順-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環戊基
394.	順-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
395.	順-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
396.	順-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
397.	反-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環丁基
398.	反-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	1-甲基環丙基
399.	反-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲基
400.	反-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲基
401.	反-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-丙基
402.	反-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環戊基
403.	反-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
404.	反-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
405.	反-4-甲氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
406.	順-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	環丁基
407.	順-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	1-甲基環丙基
408.	順-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
409.	順-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
410.	順-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	2-丙基
411.	順-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	環戊基
412.	順-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
413.	順-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
414.	順-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
415.	反-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	環丁基
416.	反-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	1-甲基環丙基
417.	反-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
418.	反-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
419.	反-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	2-丙基
420.	反-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	環戊基
421.	反-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
422.	反-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
423.	反-4-甲氧基環己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
424.	順-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	環丁基
425.	順-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	1-甲基環丙基
426.	順-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
427.	順-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
428.	順-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	2-丙基
429.	順-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	環戊基
430.	順-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
431.	順-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
432.	順-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
433.	反-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	環丁基
434.	反-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	1-甲基環丙基
435.	反-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
436.	反-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
437.	反-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	2-丙基
438.	反-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	環戊基
439.	反-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
440.	反-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
441.	反-4-甲氧基環己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
442.	4-側氧基環己基	H	H	環丁基
443.	4-側氧基環己基	H	H	1-甲基環丙基
444.	4-側氧基環己基	H	H	三氟甲基
445.	4-側氧基環己基	H	H	二氟甲基
446.	4-側氧基環己基	H	H	2-丙基
447.	4-側氧基環己基	H	H	環戊基
448.	4-側氧基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
449.	4-側氧基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
450.	4-側氧基環己基	H	H	甲氧基甲基
451.	4-側氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環丁基
452.	4-側氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	1-甲基環丙基
453.	4-側氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	三氟甲基
454.	4-側氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	二氟甲基
455.	4-側氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-丙基
456.	4-側氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	環戊基
457.	4-側氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲基-2-丙基
458.	4-側氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	2-甲氧基乙基
459.	4-側氧基環己基	H	(外消旋) CH ₃	甲氧基甲基
460.	4-側氧基環己基	H	(S) CH ₃	環丁基
461.	4-側氧基環己基	H	(S) CH ₃	1-甲基環丙基
462.	4-側氧基環己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
463.	4-側氧基環己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
464.	4-側氧基環己基	H	(S) CH ₃	2-丙基
465.	4-側氧基環己基	H	(S) CH ₃	環戊基
466.	4-側氧基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
467.	4-側氧基環己基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
468.	4-側氧基環己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
469.	4-側氧基環己基	H	(R) CH ₃	環丁基
470.	4-側氧基環己基	H	(R) CH ₃	1-甲基環丙基
471.	4-側氧基環己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
472.	4-側氧基環己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
473.	4-側氧基環己基	H	(R) CH ₃	2-丙基
474.	4-側氧基環己基	H	(R) CH ₃	環戊基
475.	4-側氧基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
476.	4-側氧基環己基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
477.	4-側氧基環己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
478.	4-側氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環丁基
479.	4-側氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	1-甲基環丙基
480.	4-側氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	三氟甲基
481.	4-側氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	二氟甲基
482.	4-側氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-丙基
483.	4-側氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	環戊基

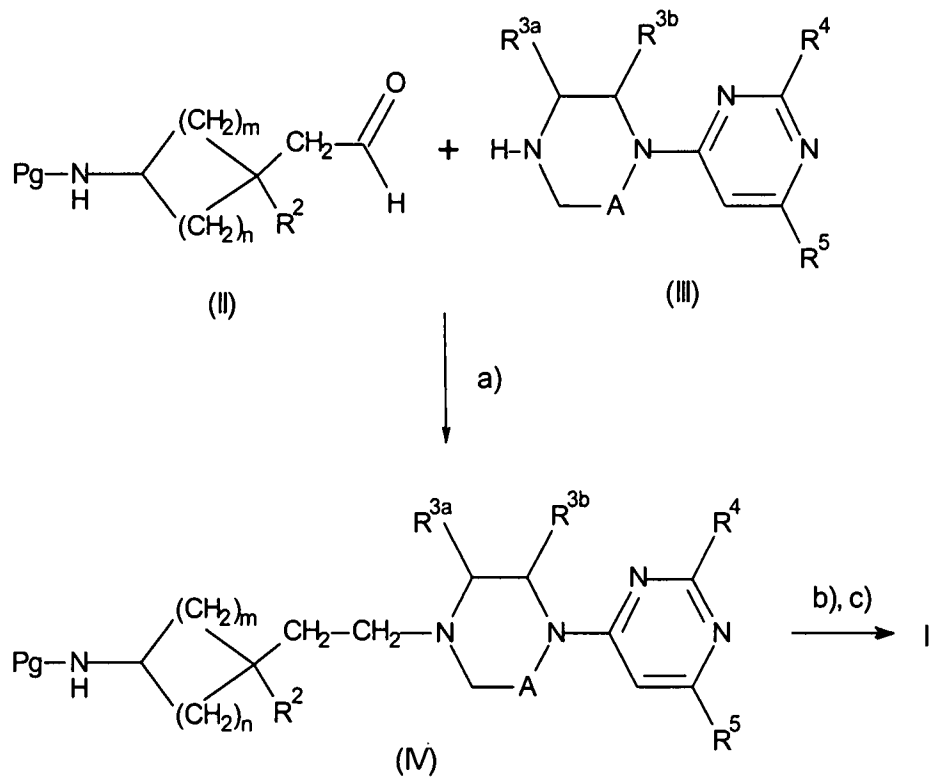
#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
484.	4-側氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
485.	4-側氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
486.	4-側氧基環己基	(外消旋) CH ₃	H	甲氧基甲基
487.	4-側氧基環己基	(S) CH ₃	H	環丁基
488.	4-側氧基環己基	(S) CH ₃	H	1-甲基環丙基
489.	4-側氧基環己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
490.	4-側氧基環己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
491.	4-側氧基環己基	(S) CH ₃	H	2-丙基
492.	4-側氧基環己基	(S) CH ₃	H	環戊基
493.	4-側氧基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
494.	4-側氧基環己基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
495.	4-側氧基環己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
496.	4-側氧基環己基	(R) CH ₃	H	環丁基
497.	4-側氧基環己基	(R) CH ₃	H	1-甲基環丙基
498.	4-側氧基環己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
499.	4-側氧基環己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
500.	4-側氧基環己基	(R) CH ₃	H	2-丙基
501.	4-側氧基環己基	(R) CH ₃	H	環戊基
502.	4-側氧基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
503.	4-側氧基環己基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
504.	4-側氧基環己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
505.	(外消旋)順-3-羥基環己基	H	H	環丁基
506.	(外消旋)順-3-羥基環己基	H	H	1-甲基環丙基
507.	(外消旋)順-3-羥基環己基	H	H	三氟甲基
508.	(外消旋)順-3-羥基環己基	H	H	二氟甲基
509.	(外消旋)順-3-羥基環己基	H	H	2-丙基
510.	(外消旋)順-3-羥基環己基	H	H	環戊基
511.	(外消旋)順-3-羥基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
512.	(外消旋)順-3-羥基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
513.	(外消旋)順-3-羥基環己基	H	H	甲氧基甲基
514.	(外消旋)反-3-羥基環己基	H	H	環丁基
515.	(外消旋)反-3-羥基環己基	H	H	1-甲基環丙基
516.	(外消旋)反-3-羥基環己基	H	H	三氟甲基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
	己基			
517.	(外消旋)反-3-羥基環己基	H	H	二氟甲基
518.	(外消旋)反-3-羥基環己基	H	H	2-丙基
519.	(外消旋)反-3-羥基環己基	H	H	環戊基
520.	(外消旋)反-3-羥基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
521.	(外消旋)反-3-羥基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
522.	(外消旋)反-3-羥基環己基	H	H	甲氧基甲基
523.	(1S,3R)-3-羥基環己基	H	H	環丁基
524.	(1S,3R)-3-羥基環己基	H	H	1-甲基環丙基
525.	(1S,3R)-3-羥基環己基	H	H	三氟甲基
526.	(1S,3R)-3-羥基環己基	H	H	二氟甲基
527.	(1S,3R)-3-羥基環己基	H	H	2-丙基
528.	(1S,3R)-3-羥基環己基	H	H	環戊基
529.	(1S,3R)-3-羥基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
530.	(1S,3R)-3-羥基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
531.	(1S,3R)-3-羥基環己基	H	H	甲氧基甲基
532.	(1S,3S)-3-羥基環己基	H	H	環丁基
533.	(1S,3S)-3-羥基環己基	H	H	1-甲基環丙基
534.	(1S,3S)-3-羥基環己基	H	H	三氟甲基
535.	(1S,3S)-3-羥基環己基	H	H	二氟甲基
536.	(1S,3S)-3-羥基環己基	H	H	2-丙基
537.	(1S,3S)-3-羥基環己基	H	H	環戊基
538.	(1S,3S)-3-羥基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
539.	(1S,3S)-3-羥基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
540.	(1S,3S)-3-羥基環己基	H	H	甲氧基甲基
541.	(1R,3S)-3-羥基環己基	H	H	環丁基
542.	(1R,3S)-3-羥基環己基	H	H	1-甲基環丙基
543.	(1R,3S)-3-羥基環己基	H	H	三氟甲基
544.	(1R,3S)-3-羥基環己基	H	H	二氟甲基
545.	(1R,3S)-3-羥基環己基	H	H	2-丙基
546.	(1R,3S)-3-羥基環己基	H	H	環戊基
547.	(1R,3S)-3-羥基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
548.	(1R,3S)-3-羥基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
549.	(1R,3S)-3-羥基環己基	H	H	甲氧基甲基
550.	(1R,3R)-3-羥基環己基	H	H	環丁基
551.	(1R,3R)-3-羥基環己基	H	H	1-甲基環丙基
552.	(1R,3R)-3-羥基環己基	H	H	三氟甲基
553.	(1R,3R)-3-羥基環己基	H	H	二氟甲基

#	R ¹	R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁵
554.	(1R,3R)-3-羥基環己基	H	H	2-丙基
555.	(1R,3R)-3-羥基環己基	H	H	環戊基
556.	(1R,3R)-3-羥基環己基	H	H	2-甲基-2-丙基
557.	(1R,3R)-3-羥基環己基	H	H	2-甲氧基乙基
558.	(1R,3R)-3-羥基環己基	H	H	甲氧基甲基

本發明之化合物I可藉由與文獻已知之方法類似的方法來製備。獲得本發明之化合物的一個重要方法為如在流程1中所描繪，藉由使2-(N-保護之胺基環烷基)乙醛化合物II與4-哌嗪-1-基嘧啶化合物III反應來提供。

流程1：



在流程1中，R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵及A具有前述意義。Pg為可在溫和條件下裂解之N-保護性基團，諸如甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基(boc)、苯甲氧羰基(cbz)、2-三甲基矽烷基乙氧羰基(Teoc)或9-芴基甲氧羰基(fmoc)。

在流程1之步驟a)中，使式(II)之醛在還原胺化之條件下與式III化合物反應。通常使用溫和還原劑，例如硼氫化物，諸如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉。技術人員熟悉還原胺化必需之反

應條件，例如來自 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(5), 第795-798頁及12(7) 第1269-1273頁。

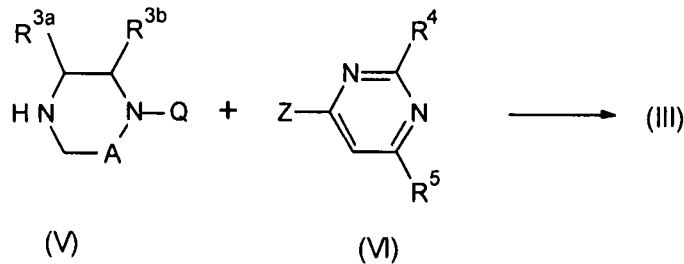
因此獲得之式IV化合物在步驟b)中脫除保護基，且在步驟c)中與醯化劑反應，得到式I化合物，該醯化劑例如醯基鹵(尤其式 $R^1-C(O)Cl$ 之醯氯)，式 $R^1-C(O)OH$ 之羧酸、其 C_1-C_4 烷基酯或酸酐。

式II化合物例如自WO 2008/125891而為人所熟知，或可藉由與描述於*J. Med. Chem.* 43, 1878 (2000)中之方法類似的方法來製備。

式III化合物為人所熟知，或可藉由與描述於WO 99/02503、WO 2004/080981、WO 2004/108706、WO 2005/118558、WO 2005/118571及WO 2009/056625中之方法類似的方法來製備。

獲得式III化合物之特定方法顯示在以下流程2中：

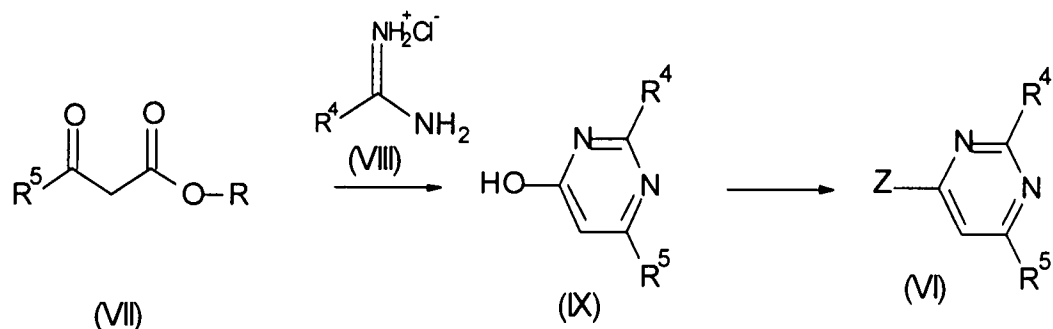
流程2：



在第一步驟中，使其中Q為H或N-保護基之哌嗪化合物V與其中Z為鹵素之嘧啶化合物VI反應，得到式III化合物。此方法自在本申請案之導言部分中所引用的先前技術且亦自WO 99/09015及WO 03/002543而可知。

嘧啶化合物VI之製備藉由以下簡單地達成：使氯化脒鹽(VIII)與適合之 β -酮酯VII反應得到式IX之4-羥基嘧啶，該4-羥基嘧啶可藉由使之與鹵化劑反應而轉化為鹵基化合物VI，該鹵化劑諸如亞硫醯氯、磷醯氯、磷醯溴、三氯化磷、三溴化磷或五氯化磷(參見流程3)：

流程3：



β -酮酯 VII 可根據描述於本申請案中之方法，自相應酸氯化物 R^5 -COCl 與米氏酸 (meldrum's acid) (2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁烷) 根據如本文及 B. Trost 等人, *Journal of the American Chemical Society* (2002), 124(35):10396-10415 ; Paknikar, S.K. 等人, *Journal of the Indian Institute of Science* (2001), 81(2):175-179 ; 及 Brummell, David G. 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* (2001), 44(1):78-93 中所描述之製程反應簡單地合成。

化合物 I 之 N-氧化物可自式 I 化合物根據習知氧化方法製備，例如藉由用有機過酸，諸如間氯過苯甲酸或 3-氯過苯甲酸 [*Journal of Medicinal Chemistry* 38(11), 1892-1903 (1995), WO 03/64572]；或用無機氧化劑，諸如過氧化氫 [參看 *Journal of Heterocyclic Chemistry* 18 (7), 1305-1308 (1981)] 或 oxone [參看 *Journal of the American Chemical Society* 123(25), 5962-5973 (2001)] 處理該等化合物。氧化可產生純單 N-氧化物或不同 N-氧化物之混合物，該混合物可藉由習知方法 (諸如層析) 分離。

反應通常在有機溶劑中進行，包括非質子性有機溶劑，例如經取代之醯胺、內醯胺及脲，諸如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、四甲基脲；環醚，諸如二噁烷、四氫呋喃；鹵化烴，諸如二氯甲烷；及其混合物以及其與 C_1 - C_6 烷醇及/或水之混合物。

上述反應通常在介於 -10°C 至 100°C 之範圍的溫度進行，視所用化合物之反應性而定。

反應混合物以習知方式處理，例如藉由與水混合，分離各相及(適當時)藉由層析純化粗產物。在一些情況下，產生呈無色或淡棕色黏稠油狀物形式之中間物及最終產物，該等油狀物在減壓下及在中高溫下除去揮發物或純化。若獲得呈固體之中間物及最終產物，則亦可藉由再結晶或消化進行純化。

因其在較低濃度下選擇性地結合至多巴胺D3受體上(尤其至少部分地拮抗多巴胺D3受體)之能力所致，式I化合物、其N-氧化物及其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽尤其適用於治療可藉由多巴胺D3受體之調節(尤其藉由至少部分地拮抗多巴胺D3受體)而治療的病症或病狀。本發明之術語「治療(treating/treatment)」應理解為包括對疾病或病症之病因的治癒性治療、對與疾病或病症相關之症狀的治療(亦即控制疾病或病症、或改善與疾病或病症相關之病狀或症狀)、及預防性治療(亦即用於降低疾病或病症之風險的治療)。

可藉由多巴胺D3受體配體治療(包括治癒性治療、控制或改善、及預防)之神經及精神病症或病狀包括CNS病症(詳言之精神分裂症、抑鬱症、動機紊亂、躁鬱症)、認知功能障礙(詳言之與精神分裂症相關之認知功能障礙、與癡呆(阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))相關之認知功能障礙)、帕金森氏病、焦慮症、運動困難(詳言之L-多巴誘導之運動困難(LID)，尤其與治療帕金森氏病之L-多巴療法相關的運動困難)、物質相關之病症(尤其物質使用病症、與物質戒斷相關之物質耐受病狀)、具有或不具有機能亢進之注意力不足病症、飲食障礙、及人格病症、以及疼痛。可藉由調節多巴胺D3受體而治療(包括治癒性治療、控制或改善、及預防)之病症或病狀亦包括治療腎臟功能之紊亂(亦即腎功能病症)，尤其由糖尿病(糖尿病)(諸如糖尿病(diabetes mellitus))造成之腎臟功能紊亂(亦稱為糖尿病性腎病)。

因此，本發明係關於一種式I化合物、其N-氧化物及其前藥、及

其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於治療可藉由多巴胺D3受體之調節二治療的病症或病狀，亦即本發明係關於該等化合物之用途，其用於該疾病或病症之治癒性治療、控制該疾病或病症、改善與該疾病或病症相關之症狀、及降低該疾病或病症之風險。

本發明亦係關於一種用於治療選自可藉由多巴胺D3受體調節而治療之神經及精神病症的醫學病症的方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。本發明亦係關於一種用於治療腎功能病症(尤其由糖尿病(diabetes) (諸如糖尿病(diabetes mellitus))造成之腎臟功能紊亂)的方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。

詳言之，本發明係關於：

- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中之精神分裂症或降低其風險的方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中與精神分裂症相關之認知紊亂或降低其風險的方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中之抑鬱症或降低其風險的方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中之躁鬱症或降低其風險的方法；
- 一種用於治療或改善哺乳動物中與物質濫用病症相關之症狀的方法；
- 一種用於治療或改善哺乳動物中與飲食障礙相關之症狀的方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中與阿茲海默氏病相關之

認知紊亂或降低其風險的方法；

- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中之焦慮症或降低其風險的方法；

- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中之帕金森氏病或降低其風險的方法；

- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中與帕金森氏病相關之紊亂或降低其風險的方法；

- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中之腎功能病症(尤其糖尿病性腎病)或降低其風險的方法；

- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物中與腎功能病症(尤其糖尿病性腎病)相關之紊亂或降低其風險的方法；

- 一種用於治療、控制、改善運動困難(詳言之L-多巴誘導之運動困難(LID)，尤其與治療帕金森氏病相關之LID，更尤其與長期治療帕金森氏病相關之LID)或降低其風險的方法；

- 及一種用於治療、改善哺乳動物中之疼痛或降低其風險的方法；

該方法包含向有需要之哺乳動物投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。在本發明之方法中治療的個體一般為哺乳動物，較佳為人類(男性或女性)，其中需要多巴胺D3受體之調節。術語「有效量」及「治療有效量」意謂將引起研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師正尋求之組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應的本發明化合物之量。應認識到，熟習此項技術者可藉由以有效量之本發明化合物治療目前罹患神經及精神病症之患者或藉由預防地治療罹患該等病症之患者來影響該等病症。如本文所用，術語「治療(treatment/treating)」係指其中可能減緩、中斷、阻滯、控制或停止本文所描述之病症之進展

但未必指示所有病症症狀全部消除的所有過程，以及所提及之病狀的預防性療法，尤其在易患該疾病或病症之患者中。如本文中所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含規定量之規定成份的產品，以及直接或間接由規定量之規定成份之組合產生的任何產品。關於醫藥組合物之該術語意欲涵蓋包含活性成分及構成載劑之惰性成分的產物，以及直接或間接由任何兩種或兩種以上成分之組合、複合或聚集而產生或由一或多種成分之解離而產生或由一或多種成分之其他類型之反應或相互作用而產生的任何產物。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由將本發明之化合物與醫藥學上可接受之載劑混合而製得的任何組合物。「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

術語「投藥」及/或「投與」化合物應理解為意謂向需要治療之個體提供本發明化合物或本發明化合物之前藥。

本發明之一個較佳實施例提供一種用於治療精神分裂症之方法，其包含：向有需要之患者投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。

在另一個較佳實施例中，本發明提供一種用於治療與精神分裂症相關之認知紊亂的方法，其包含：向有需要之患者投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。

在另一個較佳實施例中，本發明提供一種用於治療運動困難之方法，其包含：向有需要之患者投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。

在另一個較佳實施例中，本發明提供一種用於治療L-多巴誘導之運動困難(LID) (詳言之與治療帕金森氏病相關之LID，尤其與長期治療帕金森氏病相關之LID)的方法，其包含：向有需要之患者投與有效

量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。

目前，精神病症診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)第四版(DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)提供包括精神分裂症及其他精神病性病之診斷工具。此等病症包括：具有精神病性症狀作為定義特徵之病症。術語精神病性係指妄想、顯著幻覺、言語錯亂、錯亂型或緊張型行為。病症包括：偏執型、錯亂型、緊張型、未分型及殘餘型精神分裂症、類精神分裂症精神障礙、分裂情感性精神障礙、妄想症、短時精神病性病、共有型精神病性病、歸因於一般醫學病狀之精神病性病、物質誘發之精神病性病及未另列出之精神病性病。熟習此項技術者應認識到神經及精神病症及特定精神分裂症存在替代性命名系統、疾病分類系統及分類系統，且此等系統隨著醫學科學發展而演變。因此，術語「精神分裂症」意欲包括描述於其他診斷來源中之類似病症。

在另一個較佳實施例中，本發明提供一種用於治療物質相關之病症的方法，其包含：向有需要之患者投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。

在另一個較佳實施例中，本發明提供一種用於治療焦慮症之方法，其包含：向有需要之患者投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。目前，精神病症診斷與統計手冊第四版(DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)提供包括焦慮症及相關病症之診斷工具。此等病症包括：具有或不具有畏曠症之恐慌症、無恐慌症病史之畏曠症、特定恐懼症、社交恐懼症、強迫症、創傷後壓力

症、急性壓力症、一般性焦慮症、歸因於一般醫學病狀之焦慮症、物質誘發之焦慮症及未另列出之焦慮症。如本文所用，術語「焦慮症」包括治療如DSM-IV中所描述之彼等焦慮症及相關病症。熟習此項技術者應認識到神經及精神病症及特定焦慮症存在替代性命名系統、疾病分類系統及分類系統，且此等系統隨著醫學科學發展而演變。因此，術語「焦慮症」意欲包括描述於其他診斷來源中之類似病症。

在另一個較佳實施例中，本發明提供一種用於治療抑鬱症之方法，其包含：向有需要之患者投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。目前，精神病症診斷與統計手冊第四版(DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)提供包括抑鬱症及相關病症之診斷工具。抑鬱症包括例如單發間歇性或復發性嚴重抑鬱症及情緒低落性病症、抑鬱性神經病及神經性抑鬱症；憂鬱型抑鬱症，包括食慾不振、體重減輕、失眠及清晨早醒，及精神運動性阻滯；非典型性抑鬱症(或反應性抑鬱症)，包括食慾增加、睡眠過度、精神運動性激越或煩躁、焦慮症及恐懼症；季節性情感病症；或躁鬱症或躁狂抑鬱症，例如雙極I型病症、雙極II型病症及循環情感性精神障礙。如本文所用，術語「抑鬱症」包括治療如DSM-IV中所描述之彼等抑鬱症及相關病症。

在另一個較佳實施例中，本發明提供一種用於治療物質相關之病症(尤其物質依賴、物質濫用、物質耐受及物質戒斷)的方法，其包含：向有需要之患者投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。目前，精神病症診斷與統計手冊第四版(DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)提供包括與服用濫用藥物(包括酒精)、藥物治療副作用及毒素暴露有關之病症的診斷工具。物質包括酒精、

安非他明及起類似作用之擬交感神經藥、咖啡鹼、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、菸鹼、類鴉片、苯環己哌啶(PCP)或起類似作用之芳基環己胺、及鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮劑。亦包括多物質依賴及其他未知物質相關病症。熟習此項技術者應認識到神經及精神病症及特定物質相關之病症存在替代性命名系統、疾病分類系統及分類系統，且此等系統隨著醫學科學發展而演變。因此，術語「物質相關之病症」意欲包括描述於其他診斷來源中之類似病症。

在另一個較佳實施例中，本發明提供一種用於治療帕金森氏病及與帕金森氏病相關之症狀及紊亂的方法，其包含：向有需要之患者投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。

在另一個較佳實施例中，本發明提供一種用於治療腎功能病症(尤其糖尿病性腎病)之方法，其包含：向有需要之患者投與有效量的至少一種選自式I化合物、其N-氧化物、其前藥、及其醫藥學上可接受之鹽之群的化合物。

在治療、預防、控制、改善需要多巴胺D3受體之調節的病狀或降低其風險時，適當劑量水準一般將為每天每公斤患者體重約0.01至500 mg，其可以單次劑量或多次劑量來投與。劑量水準較佳將為每天約0.1至約250 mg/kg；更佳每天約0.5至約100 mg/kg。適合之劑量水準可為每天約0.01至250 mg/kg，每天約0.05至100 mg/kg，或每天約0.1至50 mg/kg。在此範圍內，劑量可為每天0.05至0.5、0.5至5、或5至50 mg/kg。對經口投藥而言，組合物較佳以錠劑形式提供，該等錠劑含有1.0至1000毫克活性成分，特定言之1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及1000.0毫克活性成分，以用於對待治療之患者的劑量之症狀調節。該等化合物可以每天1至4

次、較佳每天一次或兩次之方案投與。當治療、預防、控制、改善神經及精神病症或指示使用本發明之化合物的其他疾病或降低其風險時，當本發明之化合物以每公斤動物體重約0.1毫克至約100毫克之日劑量投與、較佳以單次日劑量或一天兩次至六次之分次劑量或以持續釋放形式提供時，獲得總體上令人滿意之結果。對大多數大型哺乳動物而言，總日劑量為約1.0毫克至約1000毫克，較佳約1毫克至約500毫克，在70 kg成人之情況下，總日劑量一般將為約3毫克至約350毫克。此給藥方案可經調節以提供最佳治療反應。然而，應理解，用於任何特定患者之特定劑量水準及給藥頻率可變化且將視多種因素而定，包括所採用之特定化合物的活性、該化合物之代謝穩定性及作用長度、年齡、體重、一般健康狀況、性別、膳食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重性及經受治療之主體。

本發明之化合物可藉由習知投藥途徑來投與，包括非經腸(例如肌肉內、腹腔內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射、或植入)、經口、藉由吸入噴霧、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或局部投藥途徑。

本發明之化合物進一步適用於與其他藥劑組合以用於預防、治療、控制、改善前述疾病、病症及病狀或降低其風險的方法。

本發明之化合物可與一或多種其他藥物組合，以用於治療、預防、控制、改善式I化合物或其他藥物可具有效用之疾病或病狀或降低其風險，其中該等藥物組合在一起比任一藥物單獨更安全或更有效。該(等)其他藥物可藉由其常用之途徑且以其常用之量來與式I化合物同時或依次投與。當與一或多種其他藥物同時使用式I化合物時，呈含有該等其他藥物及該式I化合物之單位劑型形式的醫藥組合物較佳。然而，組合療法亦可包括其中式I化合物及一或多種其他藥物以不同重疊時程來投與之療法。亦預期當與一或多種其他活性成分組合

使用時，本發明之化合物及其他活性成分可以比各自單獨使用時之劑量更低的劑量使用。相應地，本發明之醫藥組合物包括除式I化合物、其N-氧化物、前藥或鹽之外亦含有一或多種其他活性成分的彼等醫藥組合物。以上組合不僅包括本發明之化合物與一種其他活性化合物的組合，且亦包括本發明之化合物與兩種或兩種以上其他活性化合物的組合。

類似地，本發明化合物可與用於預防、治療、控制、改善本發明化合物適用之疾病或病狀或降低其風險的其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由其常用之途徑且以其常用之量來與本發明之化合物同時或依次投與。當本發明之化合物與一或多種其他藥物同時使用時，除本發明化合物之外亦含有該等其他藥物的醫藥組合物較佳。相應地，本發明之醫藥組合物包括除本發明化合物之外亦含有一或多種其他活性成分的彼等醫藥組合物。

本發明之化合物與第二活性成分的化合物重量比可變化且將視各成分之有效劑量而定。一般而言，將使用各自之有效劑量。因此，舉例而言，當本發明之化合物與另一種藥劑組合時，本發明之化合物與另一種藥劑的重量比一般將介於約1000:1至約1:1000，較佳約200:1至約1:200之範圍內。本發明之化合物與其他活性成分的組合一般亦將介於前述範圍內，但在各情況下，應使用各活性成分之有效劑量。在該等組合中，本發明之化合物及其他活性劑可分別或結合投與。另外，投與一個要素可在投與其他藥劑之前、同時或之後進行。

本發明亦係關於醫藥組合物(亦即藥劑)，其包含至少一種本發明之化合物及(適當時)一或多種適合之賦形劑。

此等賦形劑/藥物載劑根據醫藥形式及所需投藥模式而選擇。

本發明之化合物可用於製造醫藥組合物，該等醫藥組合物用於非經腸(例如肌肉內、腹腔內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮

下注射、或植入)、經口、舌下、氣管內、鼻內、局部、經皮、經陰道或經直腸投藥，且與習知醫藥載劑混合以單位劑型向動物或人類投與，以用於預防或治療以上障礙或疾病。

在醫藥組合物中，至少一種本發明之化合物可單獨或與其他活性化合物一起調配成含有習知賦形劑的適合之劑量單位調配物，其一般為無毒及/或醫藥學上可接受的。載劑或賦形劑可為固體、半固體或液體材料，其充當活性化合物之媒劑、載劑或介質。適合之賦形劑列舉於專業醫藥專論中。另外，調配物可包含醫藥學上可接受之載劑或習用助劑物質、諸如滑動劑；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑；抗氧化劑；抗刺激劑；螯合劑；塗佈助劑；乳液穩定劑；成膜劑；成凝膠劑；氣味掩蔽劑；矯味劑；樹脂；親水膠體；溶劑；增溶劑；中和劑；擴散促進劑；顏料；第四銨化合物；加脂劑及過脂劑 (overfatting agent)；用於軟膏、乳膏或油之原料；聚矽氧衍生物；展佈助劑；穩定劑；滅菌劑；栓劑基質；錠劑助劑，諸如黏合劑、填充劑、滑動劑、崩解劑或包衣；推進劑；乾燥劑；遮光劑；增稠劑；蠟；塑化劑及白色礦物油。此方面之調配物係基於例如在 Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [藥劑學、化妝品學及相關領域之輔助物質叢書 (Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields)], 第 4 版, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996 中所描述之專業知識。

適合之單位劑型包括用於經口投藥之形式，諸如用於經口攝入之錠劑、明膠膠囊、散劑、顆粒劑及溶液或懸浮液；用於舌下、經頰、氣管內或鼻內投藥之形式；氣霧劑；植入物；皮下、肌肉內或靜脈內投藥之形式；及經直腸投藥之形式。

本發明化合物可以乳膏、軟膏或洗劑的形式使用以用於局部投

藥。

若以錠劑形式製備固體組合物，則主要成分與諸如明膠、澱粉、乳糖、硬脂酸鎂、滑石、二氧化矽或其類似物之醫藥載劑混合。

錠劑可用蔗糖、纖維素衍生物或另一種適合之物質包覆或以其他方式處理，以顯示延長或延遲之活性且以連續釋放預定量之活性基礎成分。

呈明膠膠囊形式之製劑藉由使活性成分與填充劑混合且將所得混合物裝入軟或硬明膠膠囊中來獲得。

呈糖漿或酏劑形式或用於以滴劑形式投藥之製劑可包含活性成分以及甜味劑(其較佳無卡路里)、作為抗菌劑之對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、調味劑及適合之著色劑。

水分散性散劑或顆粒劑可包含與分散劑、潤濕劑或懸浮劑(諸如聚乙炔吡咯啉酮)及甜味劑或味道改良劑混合之活性成分。

經直腸投藥藉由使用與在直腸溫度下熔化之黏合劑(例如可可脂或聚乙二醇)一起製備的栓劑來達成。非經腸投藥藉由使用包含藥理學上適合之分散劑及/或潤濕劑(例如丙二醇或聚乙二醇)的水性懸浮液、等滲鹽溶液或無菌且可注射溶液來實現。

活性基礎成分(若適合)亦可與一或多種載劑或添加劑一起調配為微囊或脂質體/中心體。

除通式I化合物、其前藥、其N-氧化物、其互變異構體、其水合物或其醫藥學上適合之鹽之外，本發明之組合物亦可包含其他活性基礎成分，該等活性基礎成分可有益於治療上文所指示之障礙或疾病。

本發明因此進一步係關於醫藥組合物，其中同時存在複數個活性基礎成分，其中其至少一種活性基礎成分為本發明之化合物。

當生產醫藥組合物時，本發明化合物視情況與一或多種載劑混合或用一或多種載劑稀釋。

以下實例意欲用於進一步說明本發明。

除非另外陳述，否則在400 MHz、500 MHz或600 MHz NMR儀器 (Bruker AVANCE)上藉助於d₆-二甲亞砜、氘代甲醇或氘代氯仿中之¹H NMR；或藉由質譜，一般藉助於C18-材料上快速梯度之HPLC-MS (電噴霧電離(ESI)模式)記錄；或熔點來表徵化合物。

核磁共振光譜特性(NMR)係指以百萬分率(ppm)表示之化學位移(δ)。¹H NMR光譜中位移之相對面積對應於分子中特定官能性類型之氫原子的數目。在多重性方面，位移之性質指示為單峰(s)、寬單峰(s. br.)、雙重峰(d)、寬雙重峰(d br.)、三重峰(t)、寬三重峰(t br.)、四重峰(q)、五重峰(quint.)及多重峰(m)。

縮寫：

AcOH	乙酸
Boc	第三丁氧基羰基
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
hr	小時
MeOH	甲醇
NaOMe	甲醇鈉
MeOD	氘代甲醇
PE	石油醚
pre-TLC	製備型薄層層析
RT	滯留時間
THF	四氫呋喃

中間物

I. 嘧啶基哌嗪建構組元

I.1 2-第三丁基-4-(2-甲氧基乙基)-6-哌嗪-1-基嘧啶

I.1.1 5-甲氧基-3-側氧基戊酸甲酯

在0°C至10°C下向3-甲氧基丙醯氯(51.7 g, 359 mmol)及吡啶(87 mL, 1077 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液中逐滴添加噻咪酮(dimedon) (44 g, 359 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，添加1 N HCl (400 mL)，用DCM (500 mL × 3)萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮至乾燥。將油狀殘餘物溶解於MeOH (400 mL)中，且回流2小時。將反應混合物濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱(PE:EA = 15:1)來純化殘餘物，得到呈白色油狀之標題化合物(27 g, 產率47.0%)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 3.72 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.78-2.75 (m, 2H)。

I.1.2 2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-醇

將5-甲氧基-3-側氧基戊酸甲酯(27 g, 169 mmol)及第三丁基脒鹽酸鹽(18.57 g, 185 mmol)溶解於MeOH (200 mL)中；在10°C下向溶液中逐份添加甲醇鈉(27.3 g, 506 mmol)。隨後將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮至一半體積，過濾，用1 N HCl將濾液酸化至pH值= 5，藉由過濾來收集沈澱，將沈澱在高真空下乾燥，得到呈白色油狀之標題化合物(20 g, 產率56%)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 11.91 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.79-2.75 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

I.1.3 2-第三丁基-4-氯-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶

在冰浴中向2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-醇(20 g, 95 mmol)於甲苯(200 mL)及DMF (2 mL)中之溶液中逐滴添加POCl₃ (36.5 g, 238 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物傾入水

中，用DCM (400 mL × 3)萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(20 g，產率92%)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.02 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.96-2.93 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

I.1.4 2-第三丁基-4-(2-甲氧基乙基)-6-哌嗪-1-基嘧啶

將哌嗪(45.2 g，525 mmol)於乙醇(300 mL)中之溶液加熱至回流。向上述溶液中逐滴添加2-第三丁基-4-氯-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶(20 g，87 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液。使溶液再回流3小時，冷卻至室溫。隨後添加水，且用EA (400 mL × 3)萃取有機層。向有機層中添加5%檸檬酸(1 L)，分離，且收集水層，且用2 N NaOH將水層調節至鹼性pH值> 8。用EA (400 mL × 3)萃取鹼性水層，且經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(20 g，產率82%)。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 6.17 (s, 1H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.93-2.90 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。

LC-MS (ESI): m/z 279 (M+H)⁺。

I.2 2-第三丁基-4-環丁基-6-(哌嗪-1-基)嘧啶

I.2.1 2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-醇

在無水MeOH (50 mL)中攪拌3-環丁基-3-側氧基丙酸甲酯(4.3 g，27.53 mmol)與2,2-二甲基丙脘(2.3 g，22.10 mmol)之混合物，且在10°C下逐份添加NaOMe (5.0 g，92 mmol)。將懸浮液在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮至大致一半體積，且過濾。用水及DCM萃取濾液。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。與丙酮一起攪拌殘餘物，且收集沈澱，在真空下乾燥，得到標題化合物(3.15 g，15.27 mmol，66%)。

LC-MS (ESI): m/z 207 ($M+H$)⁺, RT: 0.864分鐘。

I.2.2 2-第三丁基-4-氯-6-環丁基-嘧啶

將2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-醇(3.15 g, 15.27 mmol)溶解於甲苯(25 ml) / DMF (0.3 ml)中。在10℃下逐滴添加POCl₃ (3.5 mL, 38 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌3小時，隨後傾入水中，用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到標題化合物(3.28 g, 97%)。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS: m/z = 225.0 ($M+H$)⁺, RT: 1.186分鐘

I.2.3 2-第三丁基-4-環丁基-6-(哌嗪-1-基)嘧啶

哌嗪(7.54 g, 87.57 mmol)溶解於EtOH中，在80℃下經10分鐘逐滴添加2-第三丁基-4-氯-6-環丁基-嘧啶(3.28 g, 14.60 mmol)。使溶液回流隔夜，且隨後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到標題化合物(3.5 g, 87%)。

LC-MS: m/z = 275.0 ($M+H$), RT: 0.564分鐘

II. 醛建構組元

II.1 N-[3-(2-側氧基乙基)環丁基]胺基甲酸第三丁酯

II.1.1 (3-第三丁氧基羰基胺基環丁烯基)乙酸甲酯

向(3-側氧基環丁基)胺基甲酸第三丁酯(5.6 g, 30.2 mmol)於無水甲苯(100 mL)中之溶液中添加(三苯基亞膦基)乙酸甲酯(10.7 g, 45.4 mmol)，且在N₂下加熱至回流持續隔夜。在冷卻至室溫之後，將混合物傾入水中，且用EA萃取。經Na₂SO₄乾燥有機相，在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠上之管柱層析(用PE:EA = 20:1溶離)來純化該殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(7 g, 產率96%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.71 (s, 1H), 4.86 (br, 1H), 4.25 (br, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (br, 1H), 3.23-3.18 (br, 1H), 2.97-2.92 (br, 1H),

2.79-2.73 (br, 1H), 1.46 (s, 9H)。

II.1.2 (3-第三丁氧基羰基胺基環丁基)乙酸甲酯

向(3-第三丁氧基羰基胺基環丁烯基)乙酸甲酯(7 g, 29 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加Pd/C (5 g)，且在室溫下於H₂氣球下攪拌隔夜。在TLC顯示反應完成之後，經矽藻土過濾混合物。在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物(7 g，產率99%)，該標題化合物不經進一步純化即直接用於下一步驟。

II.1.3 3-(2-羥基乙基)環丁基]胺基甲酸第三丁酯

在0℃下向(3-第三丁氧基羰基胺基環丁基)乙酸甲酯(7 g, 28.8 mmol)於無水THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加LiAlH₄ (2.18 g, 57.5 mmol)，且將混合物在0℃下攪拌2小時。用水(2 mL)、NaOH溶液(0.5 N, 2 mL)及水(2 mL)淬滅混合物，過濾，且用EA萃取。用鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.7 g，產率92%)，該標題化合物不經進一步純化即直接用於下一步驟。

II.1.4 N-[3-(2-側氧基乙基)環丁基]胺基甲酸第三丁酯

向3-(2-羥基乙基)環丁基]胺基甲酸第三丁酯(5.2 g, 24.1 mmol)於無水DCM (100 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (20.5 g, 48.3 mmol)，且在室溫下攪拌5小時。用Na₂S₂O₃溶液淬滅混合物，用DCM萃取。在減壓下濃縮有機相，得到殘餘物，藉由矽膠上之管柱層析(用PE:EA = 5:1溶離)來純化該殘餘物，得到呈油狀液體狀之標題化合物(2.7 g，產率52%)。

II.2反-4-(2-側氧基乙基)環己基胺基甲酸第三丁酯

市售可得

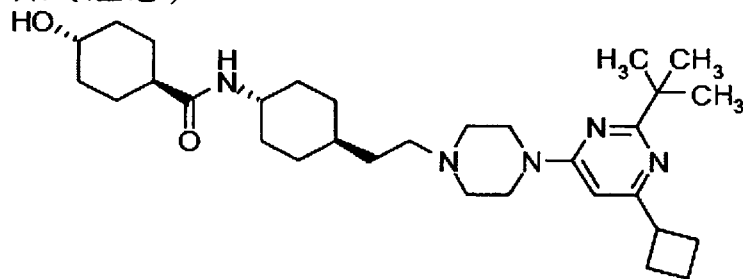
II.3順-4-(2-側氧基乙基)環己基胺基甲酸第三丁酯

市售可得

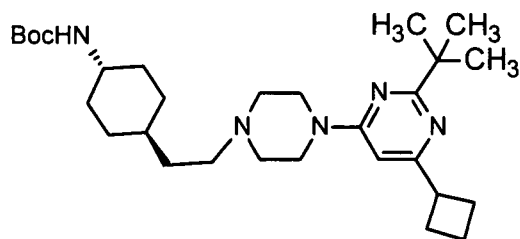
III. 實例

實例1

反-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘓啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物1；式I化合物，其中R¹為反-4-羥基環己基；m為2，n為2，R² = H，且基團R¹-C(=O)-NH與基團R²具有順式組態)



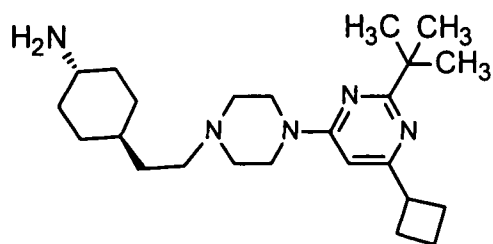
1.1 反-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘓啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]胺基甲酸第三丁酯



將2-第三丁基-4-環丁基-6-(哌嗪-1-基)嘓啶(7.16 g，26.1 mmol)與反-4-(2-側氧基乙基)環己基胺基甲酸第三丁酯(6 g，24.86 mmol)於DCE (100 mL)中之混合物在室溫下攪拌10分鐘。添加AcOH及三乙醯氧基硼氫化鈉(7.90 g，37.3 mmol)。在4小時之後，添加水。用氯化甲烷(3 × 50 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(11.2 g，21.29 mmol，產率86%)，該標題化合物不經純化即用於下一步驟。

LC-MS: M/z = 500.0 (M+H)⁺, RT: 0.67分鐘。

1.2 反-4-(2-(4-(2-(第三丁基)-6-環丁基嘓啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)環己胺



將N-[反-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]胺基甲酸第三丁酯(11.20 g, 22.41 mmol)溶解於HCl /乙酸乙酯(150 mL)中。將所得溶液在約25°C下攪拌16小時。在減壓下移除溶劑，得到呈無色固體狀之標題化合物(8.9 g, 21.16 mmol, 產率94%)。

LC-MS: $M/z = 400.0 (M+H)^+$, RT: 0.52分鐘

1.3 反-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺

向反-4-(2-(4-(2-(第三丁基)-6-環丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)環己胺(4.6 g, 11.51 mmol)於二氯甲烷中之溶液中添加反-4-羥基環己烷甲酸(1.991 g, 13.81 mmol)。添加HATU(六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂鹽, 5.25 g, 13.8 mmol)及二異丙基乙胺(6.03 mL, 34.5 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。蒸發溶劑，且將殘餘物分配於二氯甲烷與水之間。用二氯甲烷萃取水相若干次。用5%碳酸氫鈉水溶液洗滌經合併之有機層兩次，且用飽和氯化鈉水溶液洗滌兩次，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥。藉助於矽膠層析(330 g Reveleris NP柱體)用二氯甲烷/甲醇(0-80%)作為溶離劑來純化，得到6.05 g標題化合物。

LC-MS: m/z 526.4 $(M+H)^+$, RT: 2.54分鐘。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.04-1.08 (m, 4H), 1.13-1.25 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.43-1.63 (m, 5H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-2.06 (m, 9H), 2.25-2.37 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.53 (bs, 4H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.59-

3.67 (m, 2H), 3.67 (bs, 4H), 5.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H)。

按照與上文顯示相同之方式來製備實例2至44之化合物

實例2：

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物2；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例3：

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物3；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例4：

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物4；式I化合物，其中 R^1 為順-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例5：

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物5；式I化合物，其中 R^1 為順-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例6：

反-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物6，式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2

具有反式組態)

實例7：

反-N-[反-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；2,2,2-三氟乙酸(化合物7，式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例8：

反-N-[順-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；2,2,2-三氟乙酸(化合物8，式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例9：

反-N-[反-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物9；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例10：

反-N-[順-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物10；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例11：

N-[反-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物11；式I化合物，其中 R^1 為4-羥基環己基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例12：

順-N-[順-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物12；式I化合物，其中 R^1 為順-4-羥基環己基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例13：

順-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基環丁烷甲醯胺(化合物13；式I化合物，其中 R^1 為順-3-羥基環丁基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例14：

順-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；2,2,2-三氟乙酸(化合物14；式I化合物，其中 R^1 為順-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例15：

順-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；2,2,2-三氟乙酸(化合物15；式I化合物，其中 R^1 為順-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例16：

順-N-[反-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；2,2,2-三氟乙酸(化合物16；式I化合物，其中 R^1 為順-4-羥基環己基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例17：

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基環丁烷甲醯胺(化合物17；式I化合物，其中 R^1 為順-4-羥基環己基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例18：

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基環丁烷甲醯胺(化合物18；式I化合物，其中 R^1 為順-3-羥基環丁基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例19：

N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺(化合物19；式I化合物，其中 R^1 為3-羥基-3-三氟甲基環丁基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例20：

反-N-[反-4-[2-[4-(2,6-二第三丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物20；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例21：

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物21；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 及基團 R^2 具有順式組態)

實例22：

反-N-[順-4-[2-[4-(2,6-二第三丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己

基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物22；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例23：

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物23；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例24：

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-甲氧基環己烷甲醯胺(化合物24；式I化合物，其中 R^1 為反-4-甲氧基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例25：

N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺(化合物25；式I化合物，其中 R^1 為3-羥基-3-三氟甲基環丁基， m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例26：

N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺(化合物26；式I化合物，其中 R^1 為3-羥基-3-三氟甲基環丁基， m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例27

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1-甲基環丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物27；式I化合物，其中 R^1 為4-

經基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$)

實例28：

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1-甲基環丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-經基-環己烷甲醯胺(化合物28；式I化合物，其中 R^1 為反-4-經基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例29：

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-經基-環己烷甲醯胺(化合物29；式I化合物，其中 R^1 為4-經基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$)

實例30：

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-經基-環己烷甲醯胺(化合物30；式I化合物，其中 R^1 為反-4-經基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例31：

N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-經基-環己烷甲醯胺(化合物31；式I化合物，其中 R^1 為4-經基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$)

實例32：

反-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-經基-環己烷甲醯胺(化合物32；式I化合物，其中 R^1 為反-4-經基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例33：

N-[4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-

哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物33；式I化合物，其中 R^1 為4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$)

實例34：

反-N-[反-4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物34；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例35：

反-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環戊基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物35；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例36：

反-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環戊基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物36；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

實例37：

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物37；式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有順式組態)

實例38：

反-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基環丁烷甲醯胺；2,2,2-三氟乙酸(化合物38；式I化合物，其中 R^1 為反-3-羥基環丁基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 R^1-

C(=O)-NH與基團 R^2 具有順式組態)

實例39：

反-N-[反-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-3-羥基環丁烷甲醯胺；2,2,2-三氟乙酸(化合物39；式I化合物，其中 R^1 為反-3-羥基環丁基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ，且基團 R^1 -C(=O)-NH與基團 R^2 具有順式組態)

實例40：

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基環丁烷甲醯胺(化合物40；式I化合物，其中 R^1 為順-3-羥基環丁基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 R^1 -C(=O)-NH與基團 R^2 具有順式組態)

實例41：

反-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-反-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物41，式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ， R^{3b} 為(S)甲基，且基團 R^1 -C(=O)-NH與基團 R^2 具有順式組態)

LCMS: m/z 528.4 (M+H)

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ : 6.1 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.85-2.1 (若干m, 10H), 1.8 (m, 2H), 1.2-1.6 (寬峰, 若干m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 1.25 (m, 6H), 1.1 (m, 3H)。

實例42

N-[3-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-反-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物42，式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為1， n 為1， $R^2 = H$ ， R^{3b} 為(S)-甲基，且

基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

LCMS: m/z 500.3 (M+H)

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ : 6.08 (s, 1H), 5.5 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.7-2.85 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.8-2.1 (若干m, 7H), 1.35-1.7 (若干m, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 1.2 (d, 6H)。

實例43

順-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘓啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-反-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物43，式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

LCMS: m/z 514.5 (M+H)

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ : 6.14 (s, 1H), 5.49 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 5H), 2.81 (spt, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.52 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.40 (dd, $J=8.8, 6.6$ Hz, 2H), 2.03-2.1 (m, 2H), 1.98-1.99 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 5H), 1.57 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 1.48-1.54 (m, 3H), 1.45-1.47 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.28-1.34 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.18-1.26 (m, 2H)。

實例44

順-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(二氟甲基)嘓啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-反-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物44，式I化合物，其中 R^1 為反-4-羥基環己基； m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ， R^{3b} 為(S)甲基，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

LCMS: m/z 536.5 (M+H)

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ : 7.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.47 (t, 1H, CHF_2), 4.7 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.2-2.7 (若干m, 13H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (d, 3H), 0.92 (m, 1H)。

實例45

反-N-[(1S)-3-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環戊基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物45, 式I化合物, 其中 R^1 為反-4-羥基環己基, m 為2, n 為1, $\text{R}^2 = \text{H}$, R^{3a} 為H, R^{3b} 為(S)甲基, A為 CH_2 , R^4 為第三丁基, R^5 為異丙基, 且基團 $\text{R}^1\text{-C(=O)-NH}$ 與基團 R^2 具有反式組態)

LCMS: m/z 514.4 (M+H)

實例46

反-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺(化合物46, 式I化合物, 其中 R^1 為反-4-羥基環己基, m 為2, n 為2, $\text{R}^2 = \text{H}$, R^{3a} 為H, R^{3b} 為(S)甲基, A為 CH_2 , R^4 為第三丁基, R^5 為異丙基, 且基團 $\text{R}^1\text{-C(=O)-NH}$ 與基團 R^2 具有反式組態)

LCMS: m/z 528.4 (M+H)

^1H NMR (氯仿- d , 600MHz): δ = 6.1 (s, 1H), 5.5 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.98-2.1 (若干m, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.4-1.7 (若干m, 14H), 1.32 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.22 (d, 6H), 1.2 (m, 2H)。

實例47

反-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌

噻-1-基]乙基]環己基]-3-甲氧基環丁烷甲醯胺(化合物48，式I化合物，其中 R^1 為反-3-甲氧基環丁基， m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ， R^{3a} 為H， R^{3b} 為(S)甲基，A為 CH_2 ， R^4 為第三丁基， R^5 為異丙基，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

LCMS: m/z 514.4 (M+H)

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 Hz): δ [ppm] 6.1 (s, 1H), 5.2 (d, 1H), 4.56 (寬峰, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.24, (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.2-1.35 (m, 11H), 1.08 (m, 4H)。

實例48

反-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘓啶-4-基)-3-甲基-噻-1-基]乙基]環己基]-3-羥基環丁烷甲醯胺(化合物48，式I化合物，其中 R^1 為反-3-羥基環丁基， m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ， R^{3a} 為H， R^{3b} 為(S)甲基，A為 CH_2 ， R^4 為第三丁基， R^5 為異丙基，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

標題化合物藉由用 BBr_3 使實例47之相應3-甲氧基環丁基甲醯胺進行O-脫甲基化及進行後續純化來製備。

LCMS: m/z 500.5 (M+H)

實例49

反-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘓啶-4-基)噻-1-基]乙基]環己基]-3-甲氧基環丁烷甲醯胺(化合物49，式I化合物，其中 R^1 為反-3-甲氧基環丁基， m 為2， n 為2， $R^2 = H$ ， R^{3a} 為H， R^{3b} 為H，A為 CH_2 ， R^4 為第三丁基， R^5 為異丙基，且基團 $R^1-C(=O)-NH$ 與基團 R^2 具有反式組態)

LCMS: m/z 500.4 (M+H)

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 Hz): δ [ppm] 6.13 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.24, (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 5H), 2.4 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.2-1.28 (m, 7H), 1.08 (m, 4H)。

實例50

反-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘓啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基環丁烷甲醯胺(化合物50，式I化合物，其中 R^1 為反-3-羥基環丁基， m 為2， n 為2， $\text{R}^2 = \text{H}$ ， R^{3a} 為H， R^{3b} 為H，A為 CH_2 ， R^4 為第三丁基， R^5 為異丙基，且基團 $\text{R}^1\text{-C(=O)-NH}$ 與基團 R^2 具有反式組態)

標題化合物藉由用 BBr_3 使實例49之相應3-甲氧基環丁基甲醯胺進行O-脫甲基化及進行後續純化來製備。

LCMS: m/z 486.4 (M+H)

^1H NMR (氯仿- d , 600MHz): δ = 6.14 (s, 1H), 5.2 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.60-3.8 (寬峰, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.45 (m, 寬峰, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.57 (m, 7H), 1.3 (s, 9H), 1.2 (m, 6H), 1.1 (m, 4H)。

IV. 生物學研究

1. 受體結合研究：

將待測試之物質溶解於甲醇/Chremophor® (BASF SE)或二甲亞砜中，且隨後用水稀釋至所需濃度。

a) 多巴胺 D_3 受體：

分析混合物(0.250 mL)由以下各者構成：來源於約 10^6 個具有穩定表現之人類多巴胺 D_3 受體的HEK-293細胞的膜、0.1 nM [^{125}I]-碘舒必利及培育緩衝劑(總體結合)、或另外，測試物質(抑制曲線)或1 μM 螺哌隆(spiperone) (非特異性結合)。將各分析混合物一式三份地操作。

培育緩衝劑含有 50 mM、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂及0.1%牛血清白蛋白、10 μM喹諾酮及0.1%抗壞血酸(每日新鮮製備)。用HCl將緩衝劑調節至pH值7.4。

b) 多巴胺D_{2L}受體：

分析混合物(1 mL)由以下各者構成：來源於約10⁶個具有穩定表現之人類多巴胺D_{2L}受體(長同功異型物)的HEK-293細胞的膜及0.01 nM [¹²⁵I]碘舒必利及培育緩衝劑(總體結合)，或另外，測試物質(抑制曲線)或1 μM氟哌啶醇(haloperidol) (非特異性結合)。將各分析混合物一式三份地操作。

培育緩衝劑含有 50 mM tris、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂及0.1%牛血清白蛋白。用HCl將緩衝劑調節至pH值7.4。

c) 量測及分析：

在於25°C下培育60分鐘之後，在真空下使用細胞收集裝置，經由Whatman GF/B玻璃纖維過濾器過濾分析混合物。使用過濾層轉移系統將過濾層轉移至閃爍瓶中。在添加4 ml Ultima Gold[®] (Packard)之後，震盪樣品一小時，且隨後在β計數器(Beta-Counter) (Packard, Tricarb 2000或2200CA)中計數放射性。使用標準淬滅系列(standard quench series)及屬於儀器之程式將cpm值轉化為dpm。

藉助於迭代非線性回歸分析使用類似於由Munson及Rodbard所描述之「LIGAND」程式的統計學分析系統(SAS)來分析抑制曲線。

在此等測試中，本發明之化合物展現對D₃受體之極良好親和性(< 100 nM，常< 50 nM，尤其< 10 nM)，且選擇性地結合至D₃受體上。

結合測試之結果給出於表1中。

K_i (D₃): +++ < 10 nM, ++ < 50 nM, + < 100 nM

K_i (D_{2L})/K_i (D₃): +++ > 50, ++ > 20, + > 10

表1

化合物	D3 K _i	D2/D3
1	+++	+++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	++	++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	++
12	++	+++
13	+++	++
14	+++	++
15	+++	+++
16	+++	++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+
20	+++	++
21	+++	++
22	++	+++
23	++	+++
24	++	++
25	+++	++
26	++	+++
27	+++	++
28	+++	++
29	+++	+
30	+++	++
31	+++	++
32	+++	++
33	++	+++
34	+++	+++
35	+++	+
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	++
39	+++	+++
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++
48	+++	+++

化合物	D3 K _i	D2/D3
49	+++	+++
50	+++	+++

2. 測定微粒體半衰期

在以下分析中測定本發明之化合物的代謝穩定性。

測試物質在0.5 μM之濃度下如下培育：

在微量滴定培養板中pH值7.4之0.05 M磷酸鉀緩衝劑中，將0.5 μM測試物質與來自不同物種(來自大鼠、人類或其他物種)之肝臟微粒體(0.25 mg微粒體蛋白質/ml)一起在37℃下預培育5分鐘。藉由添加NADPH (1 mg/mL)來開始反應。在0、5、10、15、20及30分鐘之後，移除50 μl等分試樣，且用相同體積之乙腈立即停止反應且冷卻。冷凍樣品直至分析。藉由MSMS來測定未降解之測試物質的殘餘濃度。自測試物質之信號梯度/單位時間曲線來測定半衰期(T1/2)，假定為一級動力學，可自化合物濃度隨時間之降低來計算測試物質之半衰期。自 $mCl = \ln 2 / T_{1/2} /$ (以mg/ml為單位之微粒體蛋白質含量) $\times 1000$ [ml/min/mg]計算微粒體清除率(mCl) (自以下參考文獻修改：Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 第27卷. N 11, 1350-1359)。結果顯示在表2中。

表2

化合物	人類mCl ²⁾ [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]
1	+
2	+
3	+
4	o
5	o
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	o
14	o
15	o

化合物	人類mCl ²⁾ [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]
16	o
17	o
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	o
25	o
26	++
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	++
39	++
40	+

mCl 微粒體清除率

- 2) ++: $< 20 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$
 +: $20 - 120 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$
 o: $> 120 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$

3. 阻斷hERG通道

測試藥物對hERG心臟K⁺通道之結合親和性藉由其在來自非勻相表現hERG通道之HEK-293細胞的膜均質物中移動氙化多非利特(III類抗心律失常藥物及有效hERG阻斷劑)之能力來測定。分析如先前所描述來進行(G.J. Diaz等人, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50(2004), 187-199)。為此，自10 mM DMSO儲備液製備藥物稀釋液，且向96孔聚苯乙烯培養板(Perkin-Elmer Optiplat)中添加以下各者：20 μl 分析結合緩衝劑(用於總體結合)、或1 μM 阿司咪唑

(astemizole) (用於非特異性結合)、或測試藥物50 μl [^3H]多非利特(20 nM, 比活性約80 Ci/mmol)及130 μl 來自經hERG K^+ 通道穩定轉染之HEK 293細胞的膜均質物(最終蛋白質濃度為每孔30 μg)。將培養板在環境溫度下培育45分鐘, 抽吸至GF/B過濾板(Perkin-Elmer)上, 且用2 ml冷洗滌緩衝液洗滌。在使培養板乾燥之後, 向各孔中添加50 μl 閃爍體(Perkin-Elmer MicroScint 20), 且在Perkin-Elmer Topcount NXT閃爍計數器中計數放射性。自使用6種藥物濃度之競爭曲線, 間隔半對數, 以100 μM 之高濃度(最終分析DMSO濃度= 1%)開始, 使用四參數對數方程式來計算 IC_{50} 測定值。結果以 IC_{50} 值形式給出。實例1之化合物顯示 $\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{m}$ 。

【符號說明】

無

烷氧基-C₁-C₄烷基及氟化C₃-C₅環烷氧基-C₁-C₄烷基，其中所提及之最後六基團中的環烷基部分可攜有1或2個選自羥基、C₁-C₂烷氧基、氟化C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂烷基及氟化C₁-C₂烷基的基團，其中所提及之最後兩個基團中的環烷氧基部分可攜有1或2個選自羥基、C₁-C₂烷氧基、氟化C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂烷基及氟化C₁-C₂烷基的基團，

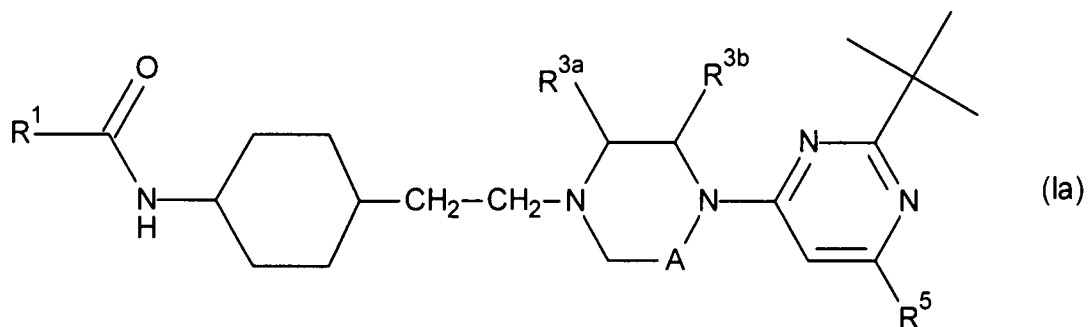
此等化合物的N-氧化物、前藥及醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中R¹係選自由以下組成之群：C₃-C₆環烷基，其攜有一個選自由OH、甲氧基及羰基氧組成之群的含氧基團，且其可另外攜有1個選自氟、C₁-C₂烷基及氟化C₁-C₂烷基的基團。
3. 如請求項1之化合物，其中R¹係選自由以下組成之群：1-羥基環丙基、2-羥基環丙基、1-羥基環丁基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基、2-側氧基(oxo)環丁基、3-羥基環戊基、2-羥基環戊基、3-羥基環己基、4-羥基環己基、4-甲氧基環己基及4-側氧基環己基。
4. 如請求項1之化合物，其中R¹為2-氧雜環丁基或3-氧雜環丁基。
5. 如前述請求項中任一項之化合物，其中R²為氫。
6. 如前述請求項中任一項之化合物，其中m為2。
7. 如前述請求項中任一項之化合物，其中n為2。
8. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中m及n均為1。
9. 如前述請求項中任一項之化合物，其中R^{3a}及R^{3b}為氫。
10. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中R^{3a}為甲基且R^{3b}為氫，或R^{3a}為氫且R^{3b}為甲基。
11. 如前述請求項中任一項之化合物，其中A為CH₂。
12. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中A為CH₂CH₂、CHFCH₂

或 CF_2CH_2 。

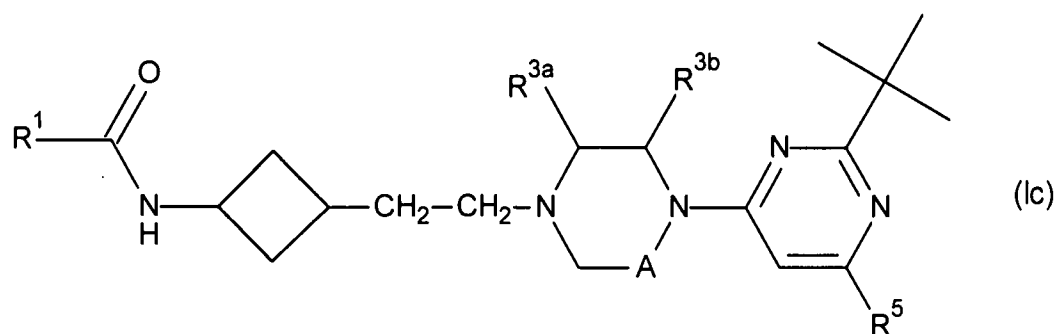
13. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^4 為分支 C_4 - C_6 烷基，且尤其為第三丁基。
14. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、氟化 C_1 - C_3 烷基及 C_3 - C_5 環烷基，其未經取代或攜有1或2個選自氟、 C_1 - C_2 烷基及氟化 C_1 - C_2 烷基的基團。
15. 如請求項14之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群：二氟甲基、三氟甲基、異丙基、第三丁基、環丙基、1-甲基環丙基、1-氟環丙基、2-氟環丙基、2,2-二氟環丙基、環丁基、1-氟環丁基、3,3-二氟環丁基及環戊基。
16. 如請求項1至13中任一項之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群： C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基、氟化 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基及羥基- C_1 - C_4 烷基。
17. 如請求項16之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、二氟甲氧基甲基、2-(二氟甲氧基)乙基、三氟甲氧基甲基、2-(三氟甲氧基)乙基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及2-羥基-2-甲基丙基。
18. 如前述請求項中任一項之化合物，其中
 - A 為 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CHFCH_2 或 CF_2CH_2 ；
 - R^1 為4-羥基環己基、3-羥基環丁基或3-(三氟甲基)-3-羥基環丁基；
 - R^2 為氫；
 - R^{3a} 及 R^{3b} 為氫，或 R^{3a} 為甲基且 R^{3b} 為氫，或 R^{3a} 為氫且 R^{3b} 為甲基；及
 - R^4 為第三丁基。

19. 如前述請求項中任一項之化合物，其為式Ia化合物，



其中R¹、R^{3a}、R^{3b}、R⁵及A如前述請求項中任一項所定義，此等化合物的N-氧化物、前藥及醫藥學上可接受之鹽。

20. 如請求項1至18中任一項之化合物，其為式Ic化合物，



其中R¹、R^{3a}、R^{3b}、R⁵及A如前述請求項中任一項所定義，此等化合物的N-氧化物、前藥及醫藥學上可接受之鹽。

21. 如前述請求項中任一項之化合物，其中在式I或Ia或Ic中，基團R¹-C(=O)-NH及基團R²主要採順式組態。
22. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中在式I或Ia或Ic中，基團R¹-C(=O)-NH及基團R²主要採反式組態。
23. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；

反-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；

反-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]

乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；

順-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；

順-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-3-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環

丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪

-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪

-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺、

順-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺、

反-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-(2,6-二第三丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-(2,6-二第三丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-(2,6-二第三丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-(2,6-二第三丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-(2,6-二第三丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-

基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-甲氧基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-甲氧基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-甲氧基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-甲氧基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-甲氧基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺、

N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁甲醯胺、

N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1-甲基環丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1-甲基環丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1-甲基環丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1-甲基環丙基)嘧啶-4-基]哌嗪

-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(1-甲基環丙基)嘧啶-4-基]哌嗪

-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-

基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[(3R)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環戊基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環戊基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環戊基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環戊基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-(2-第三丁基-6-環戊基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]

乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺、

N-[3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

反-N-[反-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

反-N-[順-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

順-N-[反-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

順-N-[順-3-[2-[4-(2-第三丁基-6-環丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

N-[4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

反-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

反-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-

1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺、

順-N-[反-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-

1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺

順-N-[順-4-[2-[4-[2-第三丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-

1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺，

及此等化合物的N-氧化物、前藥及醫藥學上可接受之鹽。

24. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

反-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-反-4-羥基-環己烷甲醯胺；

N-[3-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環丁基]-反-4-羥基-環己烷甲醯胺；

順-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-反-4-羥基-環己烷甲醯胺；

順-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-第三丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-反-4-羥基-環己烷甲醯胺；

及此等化合物的N-氧化物、前藥及醫藥學上可接受之鹽。

25. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

反-N-[(1S)-3-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環戊基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；

反-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-4-羥基-環己烷甲醯胺；

反-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-甲氧基-環丁烷甲醯胺；

反-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺；

反-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙

基]環己基]-3-甲氧基-環丁烷甲醯胺；

反-N-[4-[2-[4-(2-第三丁基-6-異丙基-嘓啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]環己基]-3-羥基-環丁烷甲醯胺；

及此等化合物的N-氧化物、前藥及醫藥學上可接受之鹽。

26. 如請求項1至25中任一項之化合物，其用作藥劑。
27. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至25中任一項之化合物，視情況與至少一種生理學上可接受之載劑或助劑物質一起。
28. 一種用於治療對用多巴胺D₃受體配體治療敏感之醫學病症或病狀的方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量的至少一種如請求項1至25中任一項之化合物。
29. 如請求項28之方法，其中該醫學病症為中樞神經系統之病症或病狀。
30. 如請求項28之方法，其中該醫學病症為選自以下之群的病症或病狀：帕金森氏病(Parkinson's disease)、精神分裂症、躁鬱症、抑鬱症、動機紊亂、焦慮、運動困難(尤其L-多巴(DOPA)誘導之運動困難(LID))、認知功能異常、疼痛、與藥物濫用相關之病症、及飲食障礙。
31. 如請求項28之方法，其中該醫學病症為腎功能病症，諸如糖尿病性腎病。