



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201038569 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099104927

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/16

美國

61/152,822

(71)申請人：亞培公司 (德國) ABBOTT GMBH & CO. KG (DE)

德國

(72)發明人：蘭吉 伍杜 LANGE, UDO (DE)；哈特林 安迪亞斯 HEUTLING, ANDREAS (DE)；艾姆柏格 威惠牡 AMBERG, WILHELM (DE)；歐克斯 麥可 OCHSE, MICHAEL (DE)；貝爾 柏索德 BEHL, BERTHOLD (DE)；霍恩博格 威爾菲得 HORNBERGER, WILFRIED (DE)；美姿樂 馬力歐 MEZLER, MARIO (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 151 頁

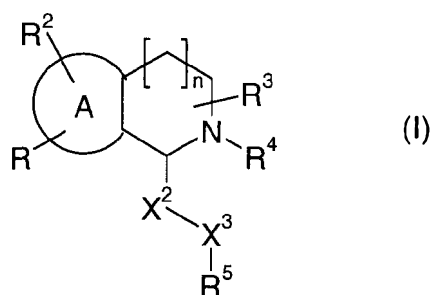
(54)名稱

雜環化合物、含彼等之醫藥組合物及彼等之治療用途

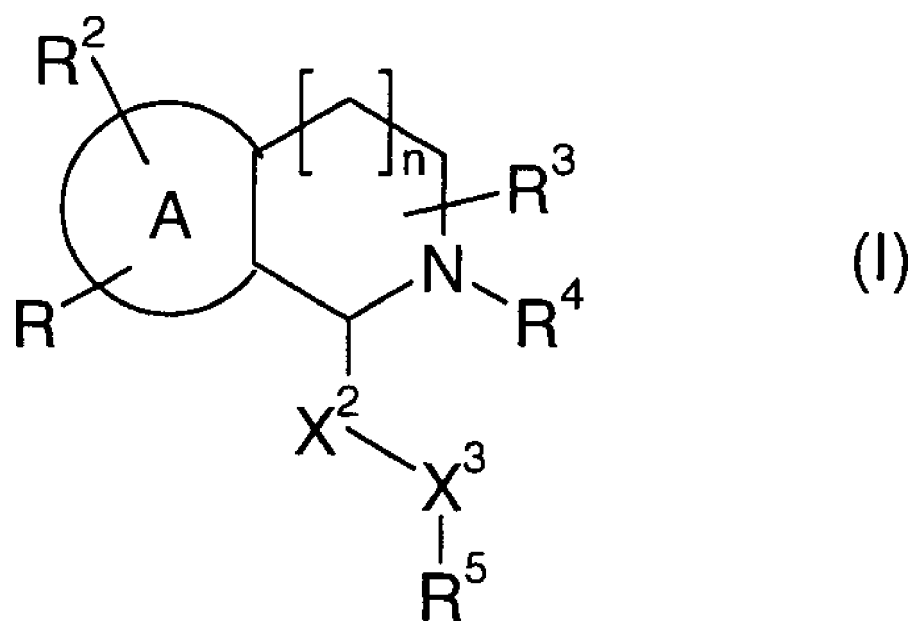
HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM, AND THEIR USE IN THERAPY

(57)摘要

本發明係關於式(I)雜環化合物



或其生理學上容許之鹽。本發明亦關於包含此種雜環化合物之醫藥組合物，及此種雜環化合物供治療目的之用途。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201038569 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099104927

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/16

美國

61/152,822

(71)申請人：亞培公司 (德國) ABBOTT GMBH & CO. KG (DE)

德國

(72)發明人：蘭吉 伍杜 LANGE, UDO (DE)；哈特林 安迪亞斯 HEUTLING, ANDREAS (DE)；艾姆柏格 威惠牡 AMBERG, WILHELM (DE)；歐克斯 麥可 OCHSE, MICHAEL (DE)；貝爾 柏索德 BEHL, BERTHOLD (DE)；霍恩博格 威爾菲得 HORNBERGER, WILFRIED (DE)；美姿樂 馬力歐 MEZLER, MARIO (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 151 頁

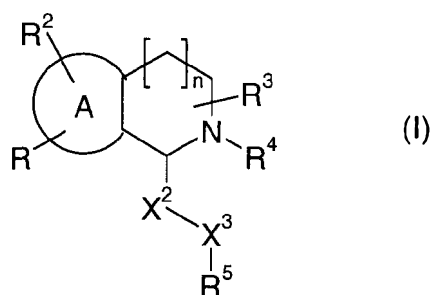
(54)名稱

雜環化合物、含彼等之醫藥組合物及彼等之治療用途

HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM, AND THEIR USE IN THERAPY

(57)摘要

本發明係關於式(I)雜環化合物



或其生理學上容許之鹽。本發明亦關於包含此種雜環化合物之醫藥組合物，及此種雜環化合物供治療目的之用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於雜環化合物，譬如稠合之四氫吡啶，包含此種雜環化合物之醫藥組合物，及此種雜環化合物供治療目的之用途。

【先前技術】

麩胺酸能途徑之機能障礙係牽連人類中樞神經系統(CNS)中之多種疾病狀態，包括但不限於精神分裂症、認知力不足、癡呆症、巴金森氏病、阿耳滋海默氏疾病及兩極病症。在動物模式中之大多數研究係給與精神分裂症之NMDA機能不足假說之支持。

NMDA受體功能可藉由改變共催動劑甘胺酸之利用性而被調制。此途徑具有保持NMDA受體之活性依賴活化作用之重要優點，因為在甘胺酸之胞突接合濃度上之增加不會於麩胺酸酯不存在下產生NMDA受體之活化作用。由於胞突接合麩胺酸酯含量係緊密地藉由高親和力輸送機制保持，故甘胺酸位置之增加活化作用僅會增強經活化突觸之NMDA成份。

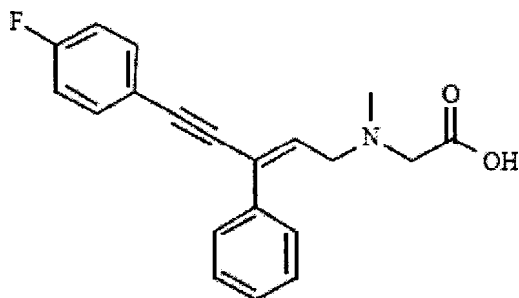
兩種特定甘胺酸輸送子GlyT1與GlyT2已被確認，且經証實係歸屬於神經遞質輸送子之Na/Cl依賴性族群，其包括牛磺酸、 γ -氨基丁酸(GABA)、脯胺酸、單胺類及孤兒輸送子。GlyT1與GlyT2已被單離自不同物種，且經証實在胺基酸層次下僅具有50%同一性。其在哺乳動物中樞神經系統中亦具有不同表現型式，其中GlyT2係被表現於脊髓、腦

幹及小腦中，而 GlyT1 係存在於此等區域以及前腦區域中，譬如皮質、海馬、中隔及丘腦。在細胞層次下，GlyT2 已經報告係於大白鼠脊髓中藉由甘胺酸能神經末梢表現，然而 GlyT1 顯示係優先地藉由神經膠質細胞表現。此等表現研究已導致以下建議，GlyT2 係主要負責在甘胺酸能突觸上之甘胺酸攝取，然而 GlyT1 係涉及監控會表現突觸之 NMDA 受體附近之甘胺酸濃度。在大白鼠中之最近功能性研究已証實 GlyT1 以有效抑制劑 (N-[3-(4'-氟苯基)-3-(4'-苯基苯氧基)丙基])-肌胺酸 (NFPS) 之阻抑，會在大白鼠中強化 NMDA 受體活性與 NMDA 受體依賴性長期增強作用。

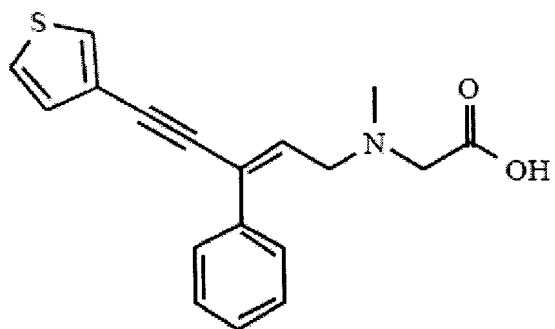
分子無性繁殖已進一步顯現出 GlyT1 之三個變種之存在，稱為 GlyT-1a、GlyT-1b 及 GlyT-1c，其每一個均顯示在腦部與末梢組織中之獨特分佈。此等變種係藉由差別疊接與表現序列使用法產生，且在其 N-末端區域上為不同。

GlyT1 在前腦區域中之生理作用，以及顯示 GlyT1 抑制劑肌胺酸在精神分裂症病患中改善病徵之有利作用之臨床報告，係指出選擇性 GlyT1 抑制劑代表新穎抗精神病藥物種類。

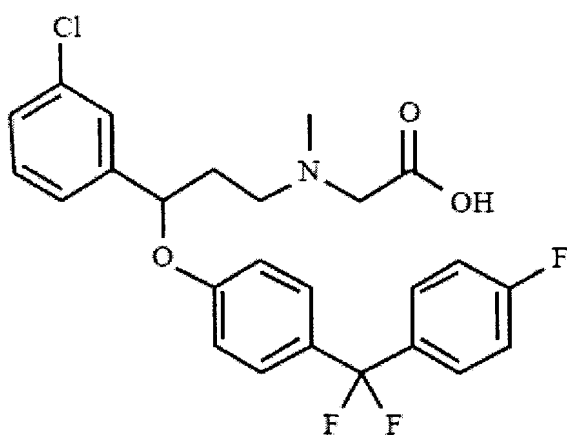
甘胺酸輸送子抑制劑係為此項技藝中已知，例如：



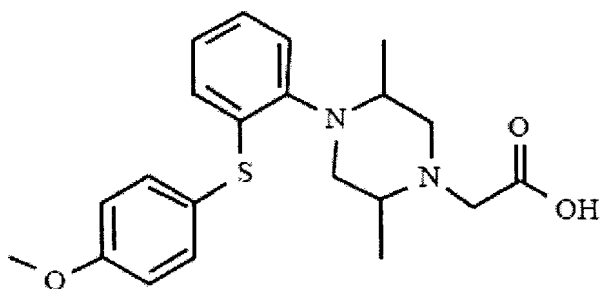
US 200426364



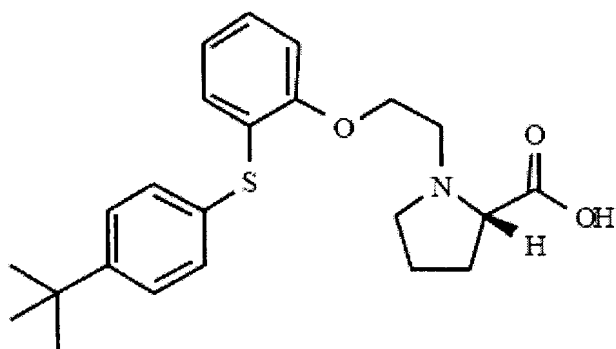
US 2002169197



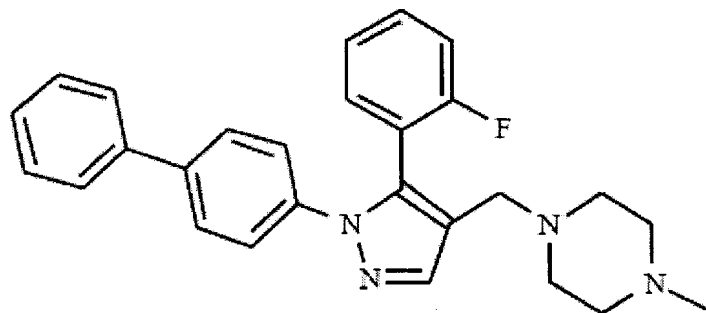
EP 1 284 257



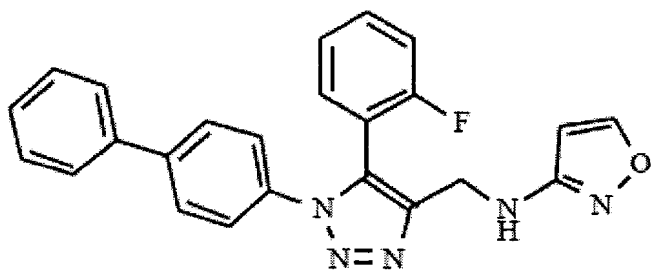
WO 2003053942



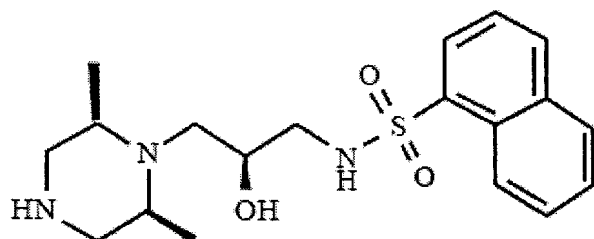
WO 2004096761



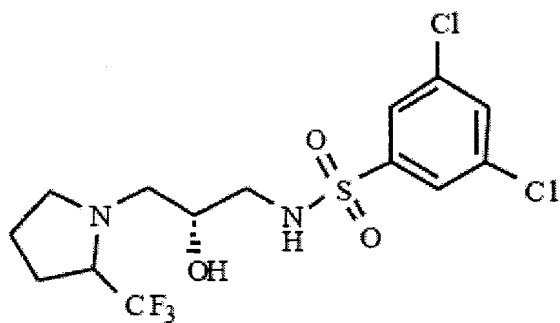
WO 2003031435



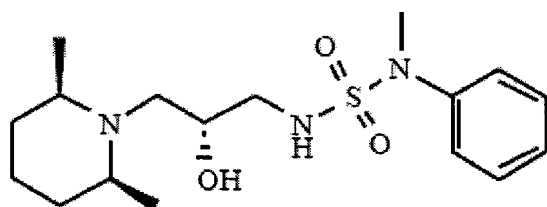
DE 10315570



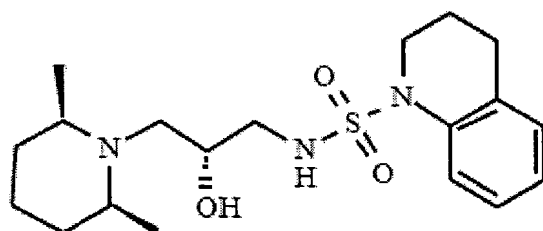
WO 2003055478



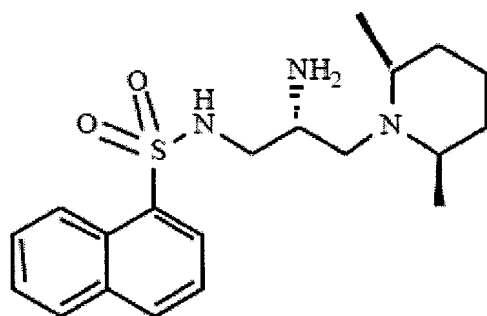
WO 2004113280



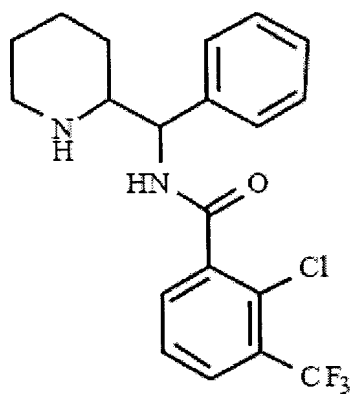
WO 2004112787



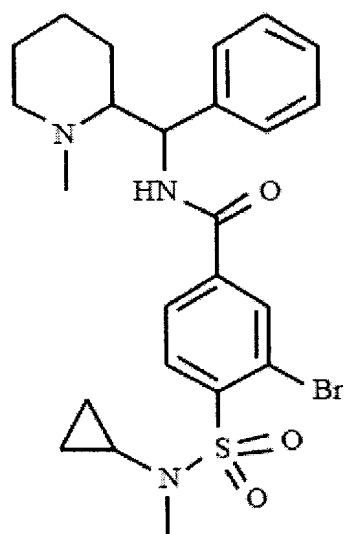
WO 2004113301



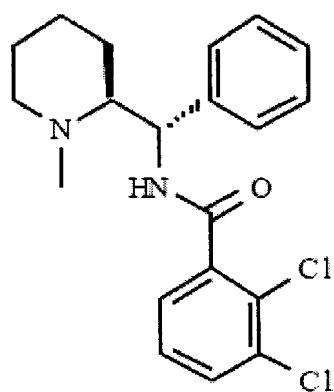
WO 2005049023



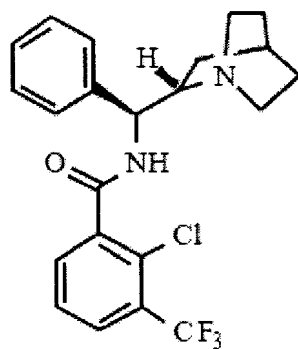
WO 2003089411



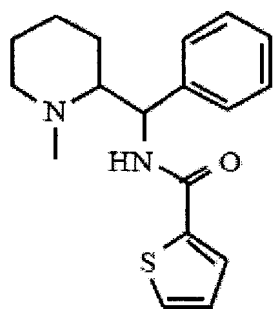
WO 2004013100



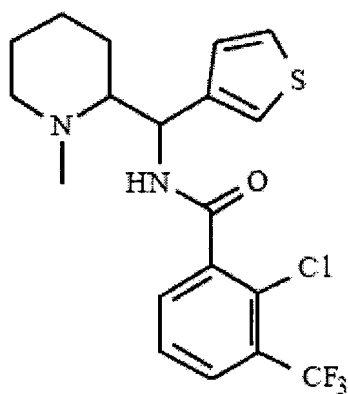
WO 2004013101



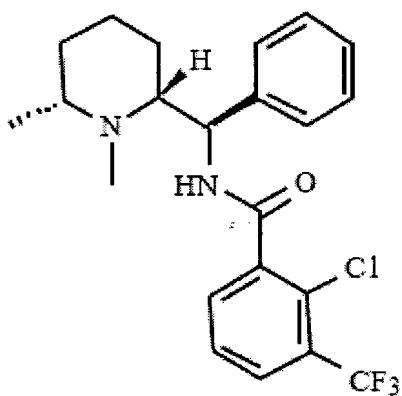
WO 2005037783



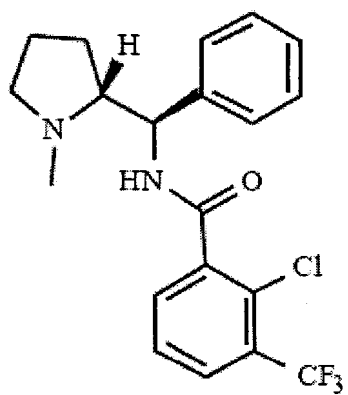
WO 2005037792



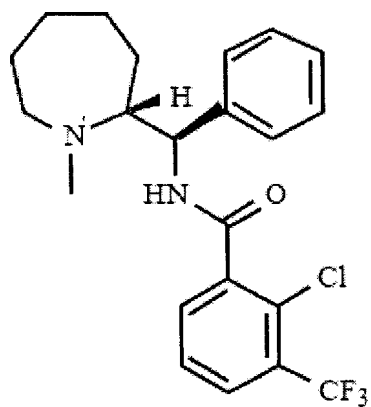
WO 2005037781



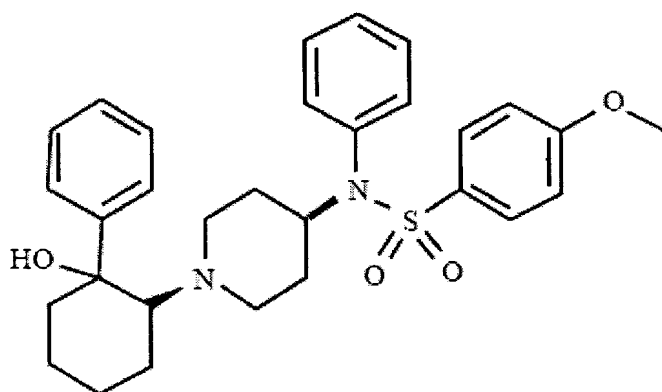
WO 2005037782



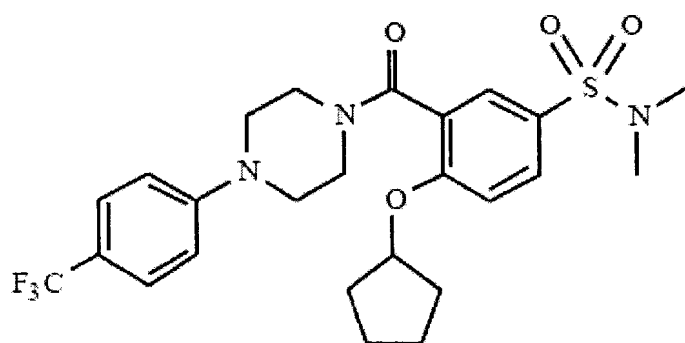
WO 2005037785



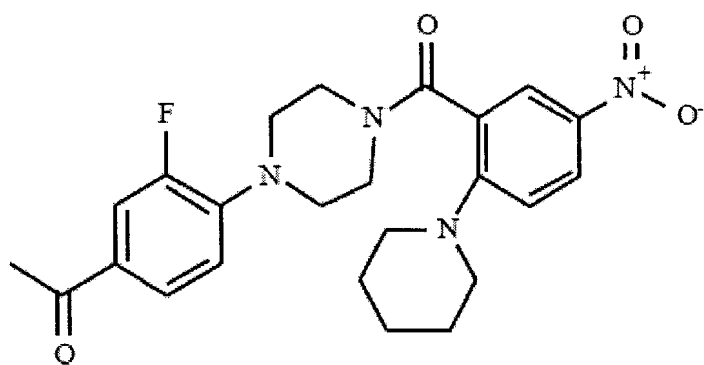
WO 2005037785



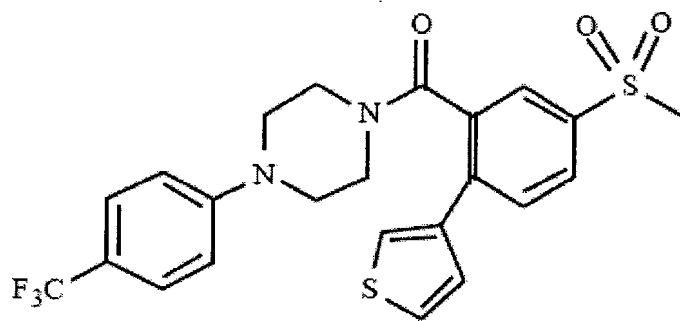
WO 2004072034



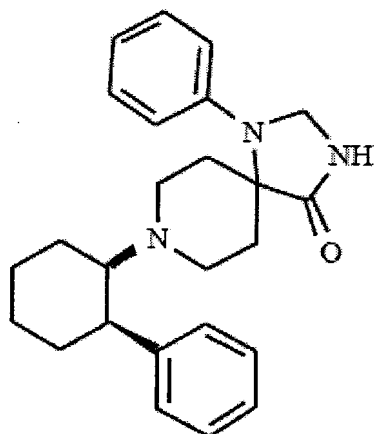
WO 2005014563



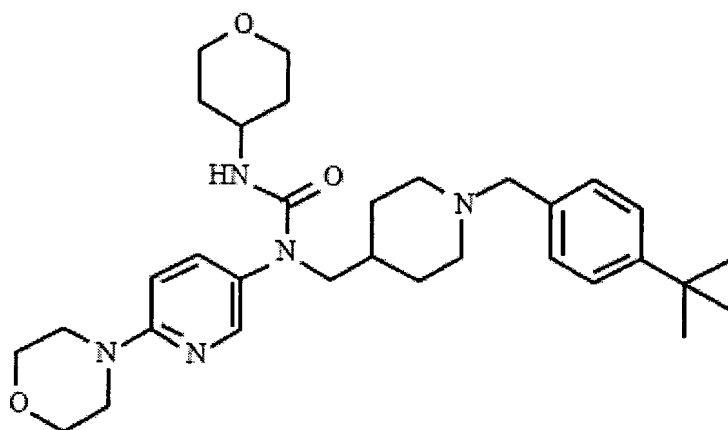
WO 2005023260



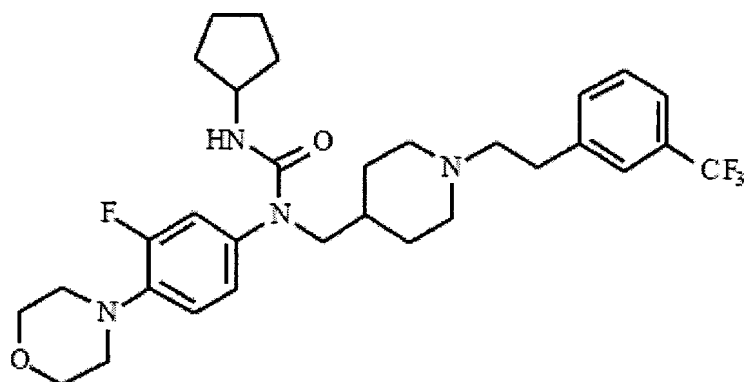
WO 2005023261



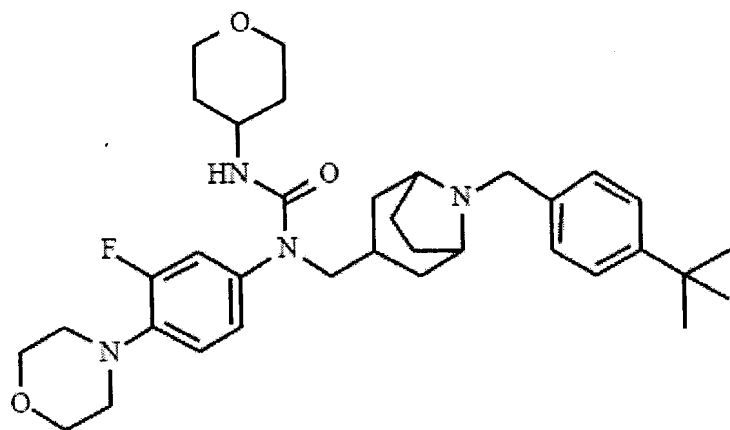
WO 2005040166



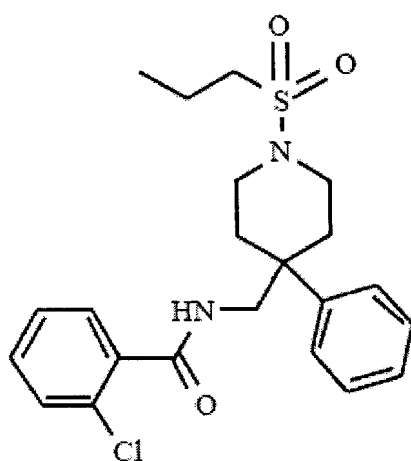
WO 2005058882



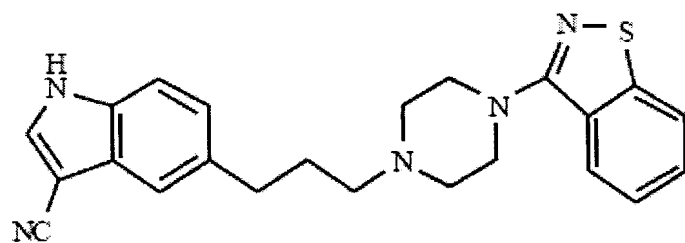
WO 2005058885



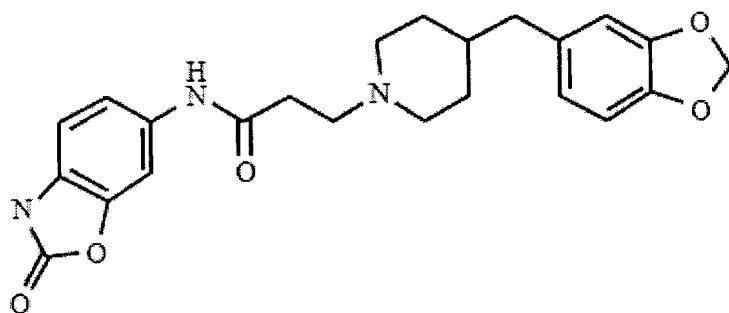
WO 2005058317



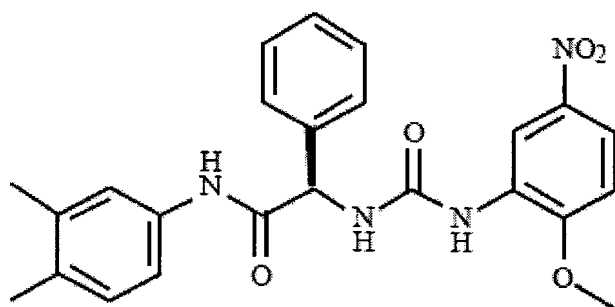
WO 2005046601



WO 2003087086



WO 2003076420



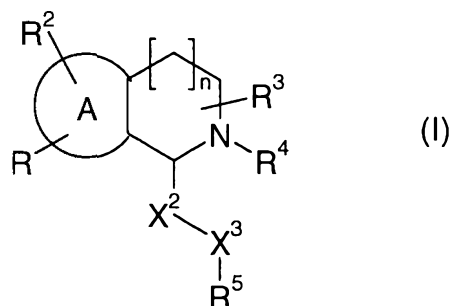
WO 2004022528

(亦參閱 Hashimoto K., 關於 CNS 藥物發現之最近專利, 2006, 1, 43-53; Harsing L.G. 等人, 現代醫藥化學, 2006, 13, 1017-1044; Javitt D.C., 分子精神病學 (2004) 9, 984-997; Lindsley, C.W. 等人, 醫藥化學上之現行論題, 2006, 6, 771-785; Lindsley, C.W. 等人, 醫藥化學上之現行論題, 2006, 6, 1883-1896)。

本發明之一項目的係為提供其他甘胺酸輸送子抑制劑。

【發明內容】

本發明係關於式 (I) 雜環化合物



其中

A 為 5- 或 6-員雜環；

R 為 $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$ ；

R^1 為氫、烷基、環烷基烷基、鹵化烷基、羥烷基、烷氧烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、烷羰基胺基烷基、烷氧羰基胺基烷基、烷胺基羰基胺基烷基、二烷胺基羰基胺基烷基、烷基磺醯基胺基烷基、

(視情況經取代之芳烷基)胺基烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基烷基、環烷基、烷羰基、烷氧羰基、鹵化烷氧羰基、芳氧基羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、(鹵化烷基)胺基羰基、芳胺基羰基、烯基、炔基、視情況經取代之芳基、羥基、烷氧基、鹵化烷氧基、羥烷氧基、烷氧基烷氧基、胺基烷氧基、烷胺基烷氧基、二烷胺基烷氧基、烷羰基胺基烷氧基、芳基羰基胺基烷氧基、烷氧羰基胺基烷氧基、芳基烷氧基、烷基磺醯基胺基烷氧基、(鹵化烷基)磺醯基胺基烷氧基、芳基磺醯基胺基烷氧基、(芳烷基)磺醯基胺基烷氧基、雜環基磺醯基胺基烷氧基、雜環基烷氧基、芳氧基、雜環基氧基、烷硫基、鹵化烷硫基、烷胺基、(鹵化烷基)胺基、二烷胺基、二-(鹵化烷基)胺基、烷羰基胺基、(鹵化烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、烷基磺醯基胺基、(鹵化烷基)磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基或視情況經取代之雜環基；

W 為 $\text{-NR}^8\text{-}$ 或鍵結；

A¹ 為視情況經取代之伸烷基或鍵結；

Q 為 $\text{-S(O)}_2\text{-}$ 、 -C(O)- 或鍵結；

Y 為 $\text{-NR}^9\text{-}$ 或鍵結；

A² 為視情況經取代之伸烷基、伸烷基 -CO- 、 -CO- 伸烷基、伸烷基 -O- 伸烷基、伸烷基 $\text{-NR}^{10}\text{-}$ 伸烷基、視情況經取代之伸烯基、視情況經取代之伸炔基、視情況經

取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基或鍵結；

X^1 為 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-S-$ 、視情況經取代之伸烷基、視情況經取代之伸烯基、視情況經取代之伸炔基或鍵結

其附帶條件是，若 Q 為鍵結，則 W 為 $-NR^8-$ 或 Y 為 $-NR^9-$ ；

R^2 為氫、鹵素、烷基、鹵化烷基、羥烷基、 $-CN$ 、烯基、炔基、視情況經取代之芳基、羥基、烷氧基、鹵化烷氧基、烷氧羰基、烯氧基、芳基烷氧基、烷羰基氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺基磺醯基、胺基、烷胺基、烯基胺基、硝基或視情況經取代之雜環基，或兩個基團 R^2 與彼等所結合之 A 之環原子一起形成視情況經取代之 5- 或 6-員環；

R^3 為氫、鹵素、烷基或烷氧基，或兩個基團 R^3 與彼等所連接之碳原子一起形成羰基；

R^4 為氫、烷基、鹵化烷基、羥烷基、烷氧烷基、胺基烷基、 CH_2CN 、 $-CHO$ 、烷羰基、(鹵化烷基)羰基、烷氧羰基、芳基羰基、烷胺基羰基、烯基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、烷基磺醯基、芳基磺醯基、胺基或雜環基；

X^2 為 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{12a}R^{12b}$ 或鍵結；

X^3 為 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{13a}R^{13b}$ 或鍵結；

R^5 為視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環基；

n 為 0, 1, 2；

R^6 為氫或烷基；

R^7 為氫或烷基；

R^8 為氫或烷基；

R^9 為氫、烷基、環烷基、胺基烷基、視情況經取代之芳
烷基或雜環基；或

R^9, R^1

一起為伸烷基；或

R^9 為伸烷基，其係被結合至 A^2 中之碳原子，且 A^2 為伸烷
基，或結合至 X^1 中之碳原子，且 X^1 為伸烷基；

R^{10} 為氫、烷基或烷基磺醯基；

R^{11} 為氫或烷基，或

R^9, R^{11}

一起為伸烷基，

R^{12a} 為氫、視情況經取代之烷基、烷胺基烷基、二烷胺基
烷基、雜環基烷基、視情況經取代之芳基或羥基；

R^{12b} 為氫或烷基，或

R^{12a}, R^{12b}

一起為羰基或視情況經取代之伸烷基，其中伸烷基之
一個 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{14}-$ 置換；

R^{13a} 為氫、視情況經取代之烷基、烷胺基烷基、二烷胺基
烷基、雜環基烷基、視情況經取代之芳基或羥基；

R^{13b} 為氫或烷基，或

R^{13a}, R^{13b}

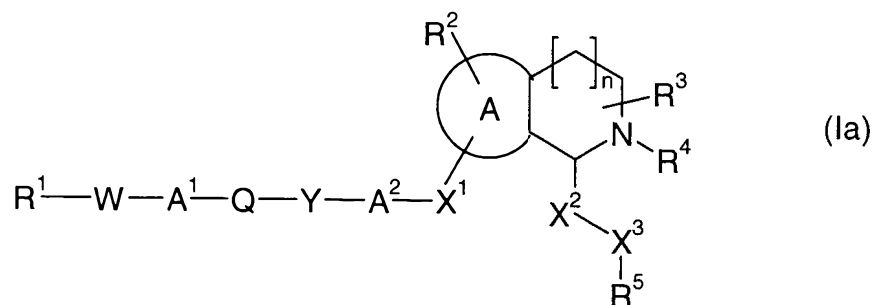
一起為羰基或視情況經取代之伸烷基，其中伸烷基之
一個 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{15}-$ 置換；

R^{14} 為氫或烷基；

R^{15} 為氫或烷基；及

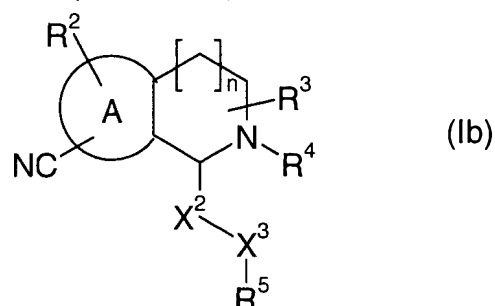
或其生理學上容許之鹽。

因此，本發明係關於具有式 (Ia) 之雜環化合物



其中 A, R^1 , W, A^1 , Q, Y, A^2 , X^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^2 , X^3 , R^5 , n 均如本文定義。

再者，本發明係關於式 (I) 雜環化合物，其中 R 為 -CN，意即具有式 (Ib) 之雜環化合物



其中 A, R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , X^2 , X^3 , R^5 , n 均如本文定義。

因此，雜環化合物一詞係於本文中用以特別表示經稠合至 5- 或 6- 員雜環之四氫吡啶 ($n=1$)，以及同系性雙環化合物，其中 n 為 0 或 2。

該化合物，意即雜環化合物及其生理學上容許之酸加成鹽，係為甘胺酸輸送子抑制劑，且因此可作為醫藥使用。

本發明因此進一步關於式 (I) 化合物，供使用於治療上。

本發明亦關於醫藥組合物，其包含載劑與式 (I) 化合物。

特定言之，該化合物，意即雜環化合物及其生理學上容許之酸加成鹽，係為甘胺酸輸送子 GlyT1 之抑制劑。

因此，本發明係進一步關於式 (I) 化合物，用於抑制甘胺酸輸送子。

本發明亦關於式 (I) 化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於抑制甘胺酸輸送子 GlyT1，與抑制甘胺酸輸送子 GlyT1 之相應方法。

已知甘胺酸輸送抑制劑，且特別是甘胺酸輸送子 GlyT1 之抑制劑，可用於治療多種神經病與精神病學病症。

因此，本發明係進一步關於式 (I) 化合物，供使用於治療神經病或精神病學病症。

本發明係進一步關於式 (I) 化合物，供使用於治療疼痛。

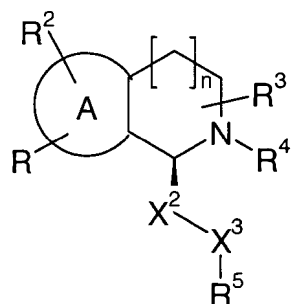
本發明亦關於式 (I) 化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療神經病或精神病學病症，與治療該病症之相應方法。本發明亦關於式 (I) 化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療疼痛，與治療疼痛之相應方法。

發明詳述

設若特定結構之式 (I) 雜環化合物可以不同空間排列存在，例如若其具有一或多個不對稱中心、多取代之環或雙鍵，或為不同互變異構物，則亦可使用對掌異構混合物，特別是外消旋物、非對映異構混合物及互變異構混合物，但是，較佳為式 (I) 化合物及 / 或其鹽之個別基本上純對掌異構物、非對映異構物及互變異構物。

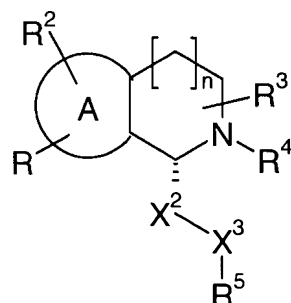
根據一項具體實施例，本發明雜環化合物之對掌異構物

具有下式：



其中 A, R, R², R³, X², X³, R⁴, R⁵ 及 n 均如本文定義。

根據另一項具體實施例，本發明雜環化合物之對掌異構物具有下式：



其中 A, R, R², R³, X², X³, R⁴, R⁵ 及 n 均如本文定義。

式(I)雜環化合物之生理學上容許之鹽係尤其是與生理學上容許酸類之酸加成鹽。適當生理學上容許之有機與無機酸類之實例為鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸，C₁-C₄-烷基磺酸類，譬如甲烷磺酸，環脂族磺酸類，譬如S-(+)-10-樟腦磺酸，芳族磺酸類，譬如苯磺酸與甲苯磺酸，二-與三羧酸類，及具有2至10個碳原子之羧基羧酸類，譬如草酸、丙二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、乳酸、酒石酸、檸檬酸、乙醇酸、己二酸及苯甲酸。其他可利用之酸類係描述於例如 Fortschritte der Arzneimittelforschung [在藥物研究上之進展]，第10卷，第224頁及其後文，Birkhäuser Verlag, Basel 與 Stuttgart, 1966 中。

再者，本發明係關於如本文定義之式I或II化合物，其中至少一個原子已被其安定、非放射性同位素(例如氫被氘， ^{12}C 被 ^{13}C ， ^{14}N 被 ^{15}N ， ^{16}O 被 ^{18}O)置換，且較佳為其中至少一個氫原子已被氘原子置換。

當然，此種化合物含有比天然生成者較多之個別同位素，且因此係以任何方式存在於化合物I中。

安定同位素(例如氘、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O)為非放射性同位素，其含有一或多個其他中子，相較於個別原子之正常大量同位素。經氘化之化合物已被使用於醫藥研究中，以藉由評估未經氘化母體化合物之作用機制與代謝途徑，探查化合物之活體內代謝命運(Blake等人, *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975))。此種代謝研究在安全、有效治療藥物之設計上係為重要的，因對病患所投予之活體內活性化合物，或因產生自母體化合物之新陳代謝產物係証實為有毒性或致癌性(Foster等人, 在藥物研究上之進展第14卷, 第2-36頁, 大學出版社, London, 1985; Kato等人, *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10): 927-932 (1995); Kushner等人, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999)。

重原子之併入，特別是以氘取代氫，可引起同位素效應，其可改變藥物之藥物動力學。若標識物係被放置在分子之代謝上惰性位置處，則此效應係經常為不顯著。

藥物之安定同位素標識可改變其物理-化學性質，譬如pKa與脂質溶解度。此等改變可在不同步驟下，沿著藥物通過身體之通路而影響其命運。吸收、分佈、新陳代謝作

用或排泄可被改變。吸收與分佈為主要依賴物質之分子大小與親脂性之過程。若同位素取代會影響涉及配位體-受體交互作用之區域，則此等作用與改變可影響藥物分子之藥效回應。

若對氘原子之化學鍵之斷裂為此過程中之限速步驟，則藥物代謝作用可導致大的同位素效應。雖然安定同位素標識分子之一些物理性質係與未經標識者不同，但化學與生物學性質為相同，只有一個重要例外：由於重同位素增加之質量，故涉及重同位素與另一個原子之任何鍵結將比輕同位素與該原子間之相同鍵結較強。在其中此鍵結之斷裂為限速步驟之任何反應中，該反應對於具有重同位素之分子將進行得較緩慢，此係由於"動力學同位素效應"所致。涉及使C-D鍵結斷裂之反應可比涉及使C-H鍵結斷裂之類似反應較緩慢，至高達700百分比。若C-D鍵結並未涉及任何導致新陳代謝產物之步驟，則可能不會有任何效應以改變藥物之行為。若氘係被放置在涉及藥物新陳代謝作用之位置處，則同位素效應只有在C-D鍵結之斷裂為限速步驟時才會被發現。有證據指出無論何時發生脂族C-H鍵結之分裂，其係經常藉由被混合功能氧化酶所催化之氧化作用，氘被氘之置換將導致可觀察之同位素效應。亦重要的是瞭解氘在新陳代謝作用位置上之併入會減緩其達到以下點之速率，在該點中於未被氘取代之碳原子上，藉由攻擊所產生之另一種新陳代謝產物係變成主要途徑，一種稱為"代謝轉換"之過程。

氙示蹤劑，譬如氙標識之藥物與劑量，重複地在數千毫克氙化水之一些情況中，亦被使用於所有年齡之健康人類中，包括新生兒與懷孕婦女，無經報告之意外事件(例如 Pons G 與 Rey E, *Pediatrics* 1999 104 : 633 ; Coward W A 等人, *Lancet* 1979 7 : 13 ; Schwarcz H P, *Control. Clin. Trials* 1984 5(4 補充) : 573 ; Rodewald L E 等人, *J. Pediatr.* 1989 114 : 885 ; Butte N F 等人, *Br. J. Nutr.* 1991 65 : 3 ; MacLennan A H 等人, *Am. J. Obstet Gynecol.* 1981 139 : 948)。因此，得以顯見，例如在本發明化合物之新陳代謝作用期間所釋出之任何氙未呈現健康危險。

氙在哺乳動物中之重量百分比(大約9%)與氙之天然豐度(大約0.015%)係表示70公斤人類於正常情況下含有接近1克之氙。再者，於哺乳動物中，包括齧齒動物與狗，已達成至高約15%正常氙以氙之置換，且保持數天至數週期間，具有最少所發現之不利作用(Czajka D M 與 Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84 : 770 ; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84 : 736 ; Czajka D M 等人, *Am. J. Physiol.* 1961 201 : 357)。較高氙濃度，經常超過20%，在動物中可為有毒的。但是，已發現於人類流體中高達15%-23%氙以氙之急性置換不會造成毒性(Blagojevic N 等人在"關於中子捕獲療法之計量測定法與治療計劃", Zamenhof R, Solares G 及 Harling O 編著 1994. 先進醫學出版, Madison Wis. 第125-134頁 ; *Diabetes Metab.* 23 : 251 (1997))。

增加存在於化合物中之氙量高於其天然豐度係被稱為富含或氙富含。富含之實例包括約0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96 至約 100 莫耳 %。

存在於特定有機化合物上之氫具有與氘交換之不同能力。某些氫原子在生理學條件下可容易地交換，且若被氘原子置換，則預期其在投予病患後會立即地交換質子。某些氫原子可藉由氘酸(譬如 D_2SO_4/D_2O)之作用而交換氘原子。或者，氘原子可在本發明化合物之合成期間被併入各種組合中。某些氫原子不可容易地交換氘原子。但是，在其餘位置上之氘原子可於本發明化合物之建構期間，利用經氘化之起始物質或中間物併入。

經氘化與氘富含之本發明化合物可利用文獻中所述之已知方法製成。此種方法可利用相應經氘化與視情況選用之其他含同位素之試劑及/或中間物進行，以合成本文中所記述之化合物，或訴諸此項技藝中已知之標準合成擬案，以引進同位素原子至化學結構。有關聯之程序與中間物係揭示於例如 Lizondo, J 等人, *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J 等人, *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B 等人, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); PCT 公報 WO1997010223、WO2005099353、WO1995007271、WO2006008754; 美國專利案號 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; 及美國專利申請案公報案號 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; 20090082471 中，此等方法均據此併入供參考。

在上文變數定義中所指出之有機部份基團係為-就像鹵素術語一樣-關於個別基團成員之個別清單之集合術語。字首 C_n-C_m 於各情況中係表示在該基團中之可能碳原子數。

除非另有指明，否則"經取代"一詞係意謂一個基團係被1, 2或3個，尤其是1個取代基取代，取代基係特別選自下列組成之組群：鹵素、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{12} -雜環基-烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烯基、OH、SH、CN、 CF_3 、 $O-CF_3$ 、COOH、 $O-CH_2-COOH$ 、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_3-C_7 -環烷基、 $COO-C_1-C_6$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_1-C_6$ -烷基、 $SO_2NH-C_1-C_6$ -烷基、 $CON-(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $SO_2N-(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 NH_2 、 $NH-C_1-C_6$ -烷基、 $N-(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $NH-(C_1-C_4-烷基-C_6-C_{12}-芳基)$ 、 $NH-CO-C_1-C_6$ -烷基、 $NH-SO_2-C_1-C_6$ -烷基、 $SO_2-C_1-C_6$ -烷基、 C_6-C_{12} -芳基、 $O-C_6-C_{12}$ -芳基、 $O-CH_2-C_6-C_{12}$ -芳基、 $CONH-C_6-C_{12}$ -芳基、 $SO_2NH-C_6-C_{12}$ -芳基、 $CONH-C_3-C_{12}$ -雜環基、 $SO_2NH-C_3-C_{12}$ -雜環基、 $SO_2-C_6-C_{12}$ -芳基、 $NH-SO_2-C_6-C_{12}$ -芳基、 $NH-CO-C_6-C_{12}$ -芳基、 $NH-SO_2-C_3-C_{12}$ -雜環基、 $NH-CO-C_3-C_{12}$ -雜環基及 C_3-C_{12} -雜環基，其中芳基與雜環基依次可為未經取代或被1, 2或3個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基、 C_1-C_4 -烷氧基及 C_1-C_4 -鹵烷氧基。

鹵素一詞於各情況中係表示氟、溴、氯或碘，特別是氟或氯。

C_1 - C_4 -烷基為具有1至4個碳原子之直鏈或分枝狀烷基。烷基之實例為甲基， C_2 - C_4 -烷基，譬如乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、2-丁基、異丁基或第三-丁基。 C_1 - C_2 -烷基為甲基或乙基， C_1 - C_3 -烷基係另外為正-丙基或異丙基。

C_1 - C_6 -烷基為具有1至6個碳原子之直鏈或分枝狀烷基。實例包括甲基、如本文中指出之 C_2 - C_4 -烷基，以及戊基、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、己基、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。

鹵化 C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，其中至少一個，例如1,2,3,4個，或全部氫原子，係被1,2,3,4個或相應數目之相同或不同鹵原子置換，譬如在鹵基甲基、二鹵素甲基、三鹵基甲基、(R)-1-鹵基乙基、(S)-1-鹵基乙基、2-鹵基乙基、1,1-二鹵素乙基、2,2-二鹵素乙基、2,2,2-三鹵基乙基、(R)-1-鹵基丙基、(S)-1-鹵基丙基、2-鹵基丙基、3-鹵基丙基、1,1-二鹵素丙基、2,2-二鹵素丙基、3,3-二鹵素丙基、3,3,3-三鹵基丙基、(R)-2-鹵基-1-甲基乙基、(S)-2-鹵基-1-甲基乙基、(R)-2,2-二鹵素-1-甲基乙基、(S)-2,2-二鹵素-1-甲基乙基、(R)-1,2-二鹵素-1-甲基乙基、(S)-1,2-二鹵素-1-甲基乙

基、(R)-2,2,2-三鹵基-1-甲基乙基、(S)-2,2,2-三鹵基-1-甲基乙基、2-鹵基-1-(鹵基甲基)乙基、1-(二鹵素甲基)-2,2-二鹵素乙基、(R)-1-鹵基丁基、(S)-1-鹵基丁基、2-鹵基丁基、3-鹵基丁基、4-鹵基丁基、1,1-二鹵素丁基、2,2-二鹵素丁基、3,3-二鹵素丁基、4,4-二鹵素丁基、4,4,4-三鹵基丁基等之中。特定實例包括如所定義之氟化 C_1 - C_4 烷基，譬如三氟甲基。

C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被 C_6 - C_{12} -芳基置換，譬如在苄基中。

羥基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，其中一或兩個氫原子係被一或兩個羥基置換，譬如在羥甲基、(R)-1-羥乙基、(S)-1-羥乙基、2-羥乙基、(R)-1-羥丙基、(S)-1-羥丙基、2-羥丙基、3-羥丙基、(R)-2-羥基-1-甲基乙基、(S)-2-羥基-1-甲基乙基、2-羥基-1-(羥甲基)乙基、(R)-1-羥丁基、(S)-1-羥丁基、2-羥丁基、3-羥丁基、4-羥丁基中。

C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，其中一或兩個氫原子係被一或兩個烷氧基置換，該烷氧基具有1至6個，較佳為1至4個，特別是1或2個碳原子，譬如在甲氧基甲基、(R)-1-甲氧基乙基、(S)-1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、(R)-1-甲氧基丙基、(S)-1-甲氧基丙基、2-甲氧

基丙基、3-甲氧基丙基、(R)-2-甲氧基-1-甲基乙基、(S)-2-甲氧基-1-甲基乙基、2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基、(R)-1-甲氧基丁基、(S)-1-甲氧基丁基、2-甲氧基丁基、3-甲氧基丁基、4-甲氧基丁基、乙氧基甲基、(R)-1-乙氧基乙基、(S)-1-乙氧基乙基、2-乙氧基乙基、(R)-1-乙氧基丙基、(S)-1-乙氧基丙基、2-乙氧基丙基、3-乙氧基丙基、(R)-2-乙氧基-1-甲基乙基、(S)-2-乙氧基-1-甲基乙基、2-乙氧基-1-(乙氧基甲基)乙基、(R)-1-乙氧基丁基、(S)-1-乙氧基丁基、2-乙氧基丁基、3-乙氧基丁基、4-乙氧基丁基中。

胺基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被胺基置換，譬如在胺基甲基、2-胺基乙基中。

C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被 C_1 - C_6 -烷胺基，特別是被 C_1 - C_4 -烷胺基置換，譬如在甲胺基甲基、乙胺基甲基、正-丙基胺基甲基、異丙基胺基甲基、正-丁基胺基甲基、2-丁基胺基甲基、異丁基胺基甲基或第三-丁基胺基甲基中。

二- C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被二- C_1 - C_6 -烷胺基，特別是被二- C_1 - C_4 -烷胺基置換，譬如在二甲胺

基甲基中。

C_1 - C_6 -烷羰基胺基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被 C_1 - C_6 -烷羰基胺基，特別是被 C_1 - C_4 -烷羰基胺基置換，譬如在甲基羰基胺基甲基、乙基羰基胺基甲基、正-丙基羰基胺基甲基、異丙基羰基胺基甲基、正-丁基羰基胺基甲基、2-丁基羰基胺基甲基、異丁基羰基胺基甲基或第三-丁基羰基胺基甲基中。

C_1 - C_6 -烷胺基羰基胺基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被 C_1 - C_6 -烷胺基羰基胺基，特別是被 C_1 - C_4 -烷胺基羰基胺基置換，譬如在甲胺基羰基胺基甲基、乙胺基羰基胺基甲基、正-丙基胺基羰基胺基甲基、異丙基胺基羰基胺基甲基、正-丁基胺基羰基胺基甲基、2-丁基胺基羰基胺基甲基、異丁基胺基羰基胺基甲基或第三-丁基胺基羰基胺基甲基中。

二- C_1 - C_6 -烷胺基羰基胺基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被二- C_1 - C_6 -烷胺基羰基胺基，特別是被二- C_1 - C_4 -烷胺基羰基胺基置換，譬如在二甲胺基羰基胺基甲基、二甲胺基羰基胺基乙基、二甲胺基羰基胺基正-丙基中。

C_1 - C_6 -烷基磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷

基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被 C_1 - C_6 -烷基磺醯基胺基，特別是被 C_1 - C_4 -烷基磺醯基胺基置換，譬如在甲磺醯基胺基甲基、乙磺醯基胺基甲基、正-丙基磺醯基胺基甲基、異丙基磺醯基胺基甲基、正-丁基磺醯基胺基甲基、2-丁基磺醯基胺基甲基、異丁基磺醯基胺基甲基或第三-丁基磺醯基胺基甲基中。

(C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_6 -烷基)胺基- C_1 - C_4 烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被(C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_6 -烷基)胺基，特別是(C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_2 -烷基)胺基置換，譬如在苄胺基甲基中。

C_3 - C_{12} -雜環基- C_1 - C_4 -烷基為直鏈或分枝狀烷基，具有1至4個碳原子，較佳為1至3個碳原子，更佳為1或2個碳原子，特別是1或兩個碳原子，其中一個氫原子係被 C_3 - C_{12} -雜環基置換，譬如在N-四氫吡咯基甲基、N-六氫吡啶基甲基、N-嗎福啉基甲基中。

C_3 - C_{12} -環烷基為具有3至12個碳原子之環脂族基團。特定言之，3至6個碳原子係形成環狀結構，譬如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環狀結構可為未經取代，或可帶有1,2,3或4個 C_1 - C_4 烷基，較佳為一或多個甲基。

羰基為 $>C=O$ 。

C_1 - C_6 -烷羰基為式 $R-C(O)-$ 基團，其中R為如本文定義之烷基，具有1至6個，較佳為1至4個，特別是1或2個碳原

子。實例包括乙醯基、丙醯基、正-丁醯基、2-甲基丙醯基、三甲基乙醯基。

鹵化 C_1-C_6 -烷羰基為如本文定義之 C_1-C_6 -烷羰基，其中至少一個，例如 1, 2, 3, 4 個，或全部氫原子係被 1, 2, 3, 4 個或相應數目之相同或不同鹵原子置換。實例包括氟基甲基羰基、二氟甲基羰基、三氟甲基羰基。其他實例為 1,1,1-三氟乙-2-基羰基、1,1,1-三氟丙-3-基羰基。

C_6-C_{12} -芳基羰基為式 $R-C(O)-$ 基團，其中 R 為如本文定義之芳基，具有 6 至 12 個碳原子。實例包括苯甲醯基。

C_1-C_6 -烷氧羰基為式 $R-O-C(O)-$ 基團，其中 R 為如本文定義之烷基，具有 1 至 6 個，較佳為 1 至 4 個，特別是 1 或 2 個碳原子。實例包括甲氧羰基與第三-丁氧羰基。

鹵化 C_1-C_6 -烷氧羰基為如本文定義之 C_1-C_6 -烷氧羰基，其中至少一個，例如 1, 2, 3, 4 個，或全部氫原子係被 1, 2, 3, 4 個或相應數目之相同或不同鹵原子置換。

C_6-C_{12} -芳氧羰基為式 $R-O-C(O)-$ 基團，其中 R 為如本文定義之芳基，具有 6 至 12 個之碳原子。實例包括苯氧羰基。

氰基為 $-C\equiv N$ 。

胺基羰基為 $NH_2C(O)-$ 。

C_1-C_6 -烷胺基羰基為式 $R-NH-C(O)-$ 基團，其中 R 為如本文定義之烷基，具有 1 至 6 個，較佳為 1 至 4 個，特別是 1 或 2 個碳原子。實例包括甲胺基羰基。

(鹵化 C_1-C_4 -烷基)胺基羰基為如本文定義之 C_1-C_4 -烷胺基

羰基，其中至少一個，例如 1, 2, 3, 4 個，或全部氫原子，係被 1, 2, 3, 4 個或相應數目之相同或不同氫原子置換。

C_6-C_{12} -芳胺基羰基為式 $R-NH-C(O)-$ 基團，其中 R 為如本文定義之芳基，具有 6 至 12 個碳原子。實例包括苯基胺基羰基。

C_2-C_6 -烯基為具有 2, 3, 4, 5 或 6 個碳原子之單一不飽和烴基團，例如乙烯基、烯丙基 (2-丙烯-1-基)、1-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、甲基烯丙基 (2-甲基丙-2-烯-1-基) 等。 C_3-C_5 -烯基係特別是烯丙基、1-甲基丙-2-烯-1-基、2-丁烯-1-基、3-丁烯-1-基、甲基烯丙基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、4-戊烯-1-基、1-甲基丁-2-烯-1-基或 2-乙基丙-2-烯-1-基。

C_2-C_6 -炔基為具有 2, 3, 4, 5 或 6 個碳原子之單一不飽和烴基團，例如乙炔基、2-丙炔-1-基、1-丙炔-1-基、2-丙炔-2-基等。 C_3-C_5 -炔基係特別是 2-丙炔-1-基、2-丁炔-1-基、3-丁炔-1-基、2-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、4-戊炔-1-基。

C_1-C_4 -伸烷基為具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分枝狀伸烷基。實例包括亞甲基與伸乙基。其他實例為伸丙基。

C_2-C_4 -伸烯基為具有 2 至 4 個碳原子之直鏈或分枝狀伸烯基。

C_2-C_4 -伸炔基為具有 2 至 4 個碳原子之直鏈或分枝狀伸炔基。實例包括伸丙炔基。

C_6-C_{12} -芳基為 6- 至 12-員，特別是 6- 至 10-員芳族環狀基團。實例包括苯基與萘基。

C_3-C_{12} -伸芳基為芳基雙基。實例包括伸苯-1,4-基與伸苯-

1,3-基。

羥基為-OH。

C₁-C₆-烷氧基為式R-O-基團，其中R為直鏈或分枝狀烷基，具有1至6個，特別是1至4個碳原子。實例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、2-丁氧基、異丁氧基(2-甲基丙氧基)、第三-丁氧基戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基及1-乙基-2-甲基丙氧基。

鹵化C₁-C₆-烷氧基為直鏈或分枝狀烷氧基，具有1至6個，較佳為1至4個，特別是1或2個碳原子，其中至少一個，例如1, 2, 3, 4個，或全部氫原子，係被1, 2, 3, 4個或相應數目之相同或不同鹵原子置換，譬如在鹵基甲氧基、二鹵基甲氧基、三鹵基甲氧基、(R)-1-鹵基乙氧基、(S)-1-鹵基乙氧基、2-鹵基乙氧基、1,1-二鹵基乙氧基、2,2-二鹵基乙氧基、2,2,2-三鹵基乙氧基、(R)-1-鹵基丙氧基、(S)-1-鹵基丙氧基、2-鹵基丙氧基、3-鹵基丙氧基、1,1-二鹵基丙氧基、2,2-二鹵基丙氧基、3,3-二鹵基丙氧基、3,3,3-三基鹵丙氧基、(R)-2-鹵基-1-甲基乙氧基、(S)-2-鹵基-1-甲基乙氧基、(R)-2,2-

二鹵基-1-甲基乙氧基、(S)-2,2-二鹵基-1-甲基乙氧基、(R)-1,2-二鹵基-1-甲基乙氧基、(S)-1,2-二鹵基-1-甲基乙氧基、(R)-2,2,2-三鹵基-1-甲基乙氧基、(S)-2,2,2-三鹵基-1-甲基乙氧基、2-鹵基-1-(鹵基甲基)乙氧基、1-(二鹵基甲基)-2,2-二鹵基乙氧基、(R)-1-鹵基丁氧基、(S)-1-鹵基丁氧基、2-鹵基丁氧基、3-鹵基丁氧基、4-鹵基丁氧基、1,1-二鹵基丁氧基、2,2-二鹵基丁氧基、3,3-二鹵基丁氧基、4,4-二鹵基丁氧基、4,4,4-三鹵基丁氧基等之中。特定實例包括如所定義之氟化 C_1 - C_4 烷氧基，譬如三氟甲氧基。

C_1 - C_6 -羥烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至6個，較佳為1至4個碳原子，其中一或兩個氫原子係被羥基置換。實例包括2-羥乙氧基、3-羥基丙氧基、2-羥基丙氧基、1-甲基-2-羥乙氧基等。

C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個碳原子，較佳為1或2個碳原子，其中一或兩個氫原子係被一或兩個如本文定義之烷氧基置換，該烷氧基具有1至6個，較佳為1至4個碳原子。實例包括甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、1-甲氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、2-甲氧基丙氧基、1-甲基-1-甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基、2-乙氧基乙氧基、1-乙氧基乙氧基、3-乙氧基丙氧基、2-乙氧基丙氧基、1-甲基-1-乙氧基乙氧基等。

胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被胺基置換。實例包括2-胺基乙氧基。

C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被如本文定義之烷胺基置換，該烷胺基具有1至6個，較佳為1至4個碳原子。實例包括甲胺基甲氧基、乙胺基甲氧基、正-丙基-胺基甲氧基、異丙胺基甲氧基、正-丁基胺基甲氧基、2-丁基胺基甲氧基、異丁基胺基甲氧基、第三-丁基胺基甲氧基、2-(甲胺基)乙氧基、2-(乙胺基)乙氧基、2-(正-丙基胺基)乙氧基、2-(異丙胺基)乙氧基、2-(正-丁基胺基)乙氧基、2-(2-丁基胺基)乙氧基、2-(異丁基胺基)乙氧基、2-(第三-丁基胺基)乙氧基。

二- C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被如本文定義之二-烷胺基置換，該二-烷胺基具有1至6個，較佳為1至4個碳原子。實例包括二甲胺基甲氧基、二乙胺基甲氧基、N-甲基-N-乙胺基)乙氧基、2-(二甲胺基)乙氧基、2-(二乙胺基)乙氧基、2-(N-甲基-N-乙胺基)乙氧基。

C_1 - C_6 -烷羰基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被烷羰基胺基置換，其中烷基具有1至6個，較佳為1至4個碳原子，如本文定義。實例包括甲基羰基胺基甲氧基、乙基羰基胺基甲氧基、正-丙基羰基胺基甲氧基、異丙基羰基胺基甲氧基、正-丁基羰基胺基甲氧基、2-丁基羰基胺基甲氧基、異丁基羰基胺基甲氧基、第三-丁基羰基-胺基

甲氧基、2-(甲基羰基胺基)乙氧基、2-(乙基羰基胺基)乙氧基、2-(正-丙基羰基胺基)乙氧基、2-(異丙基羰基胺基)乙氧基、2-(正-丁基羰基胺基)乙氧基、2-(2-丁基羰基胺基)乙氧基、2-(異丁基羰基-胺基)乙氧基、2-(第三-丁基羰基胺基)乙氧基。

C_6 - C_{12} -芳基羰基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被如本文定義之 C_6 - C_{12} -芳基羰基胺基置換。實例包括2-(苯甲醯胺基)乙氧基。

C_1 - C_6 -烷氧羰基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被烷氧羰基胺基置換，其中烷氧基具有1至6個，較佳為1至4個碳原子，如本文定義。實例包括甲氧羰基胺基甲氧基、乙氧羰基胺基甲氧基、正-丙氧基羰基-胺基甲氧基、異丙氧基羰基胺基甲氧基、正-丁氧基羰基胺基甲氧基、2-丁氧基羰基胺基甲氧基、異丁氧基羰基胺基甲氧基、第三-丁氧基羰基胺基甲氧基、2-(甲氧羰基胺基)乙氧基、2-(乙氧羰基-胺基)乙氧基、2-(正-丙氧基羰基胺基)乙氧基、2-(異丙氧基羰基胺基)乙氧基、2-(正-丁氧基羰基胺基)乙氧基、2-(2-丁氧基羰基胺基)乙氧基、2-(異丁氧基羰基胺基)乙氧基、2-(第三-丁氧基羰基胺基)乙氧基。

C_2 - C_6 -烯氧基為式R-O-基團，其中R為直鏈或分枝狀烯基，具有2至6個，特別是2至4個碳原子。實例包括乙烯基氧基、烯丙氧基(2-丙烯-1-基氧基)、1-丙烯-1-基氧基、2-

丙烯-2-基氧基、甲基烯丙基氧基(2-甲基丙-2-烯-1-基氧基)等。 C_3 - C_5 -烯氧基係特別是烯丙氧基、1-甲基丙-2-烯-1-基氧基、2-丁烯-1-基氧基、3-丁烯-1-基氧基、甲基烯丙基氧基、2-戊烯-1-基氧基、3-戊烯-1-基氧基、4-戊烯-1-基氧基、1-甲基丁-2-烯-1-基氧基或2-乙基丙-2-烯-1-基氧基。

C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被如本文定義之 C_6 - C_{12} -芳基置換。實例包括苄氧基。

C_1 - C_6 -烷基磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被烷基磺醯基胺基置換，該烷基磺醯基胺基具有1至6個，較佳為1至4個碳原子，如本文定義。實例包括2-(甲磺醯基胺基)乙氧基、2-(乙磺醯基胺基)乙氧基、2-[(2-甲基丙基)磺醯基胺基]乙氧基。

(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被烷基磺醯基胺基置換，該烷基磺醯基胺基具有1至6個，較佳為1至4個碳原子，如本文定義，其中烷基係經鹵化。實例包括2-(三氟甲基磺醯基胺基)乙氧基。

C_6 - C_{12} -芳基磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被如本文定義之 C_6 - C_{12} -芳基磺醯基胺基置換。實例包括2-(苯磺醯基胺基)乙氧基、2-(萘基磺醯基胺基)乙氧基。

(C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_6 -烷基)磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基為如本

文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被(C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₆-烷基)磺醯基胺基，較佳係被(C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₂-烷基)磺醯基胺基置換。實例包括2-(苄基磺醯基胺基)乙氧基。

C₃-C₁₂-雜環基磺醯基胺基-C₁-C₄-烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被如本文定義之C₃-C₁₂-雜環基磺醯基胺基置換。實例包括2-(吡啶-3-基-磺醯基胺基)乙氧基。

C₃-C₁₂-雜環基-C₁-C₄-烷氧基為如本文定義之烷氧基，具有1至4個，較佳為1或2個碳原子，其中一個氫原子係被如本文定義C₃-C₁₂-雜環基置換。實例包括2-(N-四氫吡咯基)乙氧基、2-(N-嗎福啉基)乙氧基及2-(N-咪唑基)乙氧基。

C₁-C₂-伸烷基二酮基為式-O-R-O-基團，其中R為如本文定義之直鏈或分枝狀伸烷基，具有1或2個碳原子。實例包括亞甲基二酮基。

C₆-C₁₂-芳氧基為式R-O-基團，其中R為如本文定義之芳基，具有6至12個，特別是6個碳原子。實例包括苯氧基。

C₃-C₁₂-雜環基氧基為式R-O-基團，其中R為如本文定義之C₃-C₁₂-雜環基，具有3至12個，特別是3至7個碳原子。實例包括吡啶-2-基氧基。

C₁-C₆-烷硫基為式R-S-基團，其中R為如本文定義之烷基，具有1至6個，較佳為1至4個碳原子。實例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基、1-甲基丁硫基、

2-甲基丁硫基、3-甲基丁硫基、2,2-二甲基丙硫基、1-乙基丙硫基、己硫基、1,1-二甲基丙硫基、1,2-二甲基丙硫基、1-甲基戊硫基、2-甲基戊硫基、3-甲基戊硫基、4-甲基戊硫基、1,1-二甲基丁硫基、1,2-二甲基丁硫基、1,3-二甲基丁硫基、2,2-二甲基丁硫基、2,3-二甲基丁硫基、3,3-二甲基丁硫基、1-乙基丁硫基、2-乙基丁硫基、1,1,2-三甲基丙硫基、1,2,2-三甲基丙硫基、1-乙基-1-甲基丙基及1-乙基-2-甲基丙基。

鹵化 C_1-C_6 -烷硫基為式 R-S- 基團，其中 R 為如本文定義之鹵化烷基，具有 1 至 6 個，較佳為 1 至 4 個碳原子。實例包括鹵基甲硫基、二鹵基甲硫基、三鹵基甲硫基、(R)-1-鹵基乙硫基、(S)-1-鹵基乙硫基、2-鹵基-乙硫基、1,1-二鹵基乙硫基、2,2-二鹵基乙硫基、2,2,2-三鹵基乙硫基、(R)-1-鹵基丙硫基、(S)-1-鹵基丙硫基、2-鹵基丙硫基、3-鹵基丙硫基、1,1-二鹵基丙硫基、2,2-二鹵基丙硫基、3,3-二鹵基丙硫基、3,3,3-三鹵基丙硫基、(R)-2-鹵基-1-甲基乙硫基、(S)-2-鹵基-1-甲基乙硫基、(R)-2,2-二鹵基-1-甲基乙硫基、(S)-2,2-二鹵基-1-甲基乙硫基、(R)-1,2-二鹵基-1-甲基乙硫基、(S)-1,2-二鹵基-1-甲基乙硫基、(R)-2,2,2-三鹵基-1-甲基乙硫基、(S)-2,2,2-三鹵基-1-甲基乙硫基、2-鹵基-1-(鹵基甲基)乙硫基、1-(二鹵基甲基)-2,2-二鹵基乙硫基、(R)-1-鹵基丁硫基、(S)-1-鹵基丁硫基、2-鹵基丁硫基、3-鹵基丁硫基、4-鹵基丁硫基、1,1-二鹵基丁硫基、2,2-二鹵基丁硫基、3,3-二鹵基丁硫基、4,4-二鹵基丁硫基、4,4,4-三鹵基丁硫基等。特定實例包括如所定

義之氟化 C_1 - C_4 烷硫基，譬如三氟甲基硫基。

C_1 - C_6 -烷基亞磺基為式 $R-S(O)-$ 基團，其中 R 為如本文定義之烷基，具有 1 至 6 個，較佳為 1 至 4 個碳原子。實例包括甲基亞磺基、乙基亞磺基、丙基亞磺基、丁基亞磺基、戊基亞磺基、1-甲基丁基亞磺基、2-甲基丁基亞磺基、3-甲基丁基亞磺基、2,2-二甲基丙基亞磺基、1-乙基丙基亞磺基、己基亞磺基、1,1-二甲基丙基亞磺基、1,2-二甲基丙基亞磺基、1-甲基戊基亞磺基、2-甲基戊基亞磺基、3-甲基戊基亞磺基、4-甲基戊基亞磺基、1,1-二甲基丁基亞磺基、1,2-二甲基丁基亞磺基、1,3-二甲基丁基亞磺基、2,2-二甲基丁基亞磺基、2,3-二甲基丁基亞磺基、3,3-二甲基丁基亞磺基、1-乙基丁基亞磺基、2-乙基丁基亞磺基、1,1,2-三甲基丙基亞磺基、1,2,2-三甲基丙基亞磺基、1-乙基-1-甲基丙基及 1-乙基-2-甲基丙基。

C_1 - C_6 -烷基磺基為式 $R-S(O)_2-$ 基團，其中 R 為如本文定義之烷基，具有 1 至 6 個，較佳為 1 至 4 個碳原子。實例包括甲基磺基、乙基磺基、丙基磺基、丁基磺基、戊基磺基、1-甲基丁基磺基、2-甲基丁基磺基、3-甲基丁基磺基、2,2-二甲基丙基磺基、1-乙基丙基磺基、己基磺基、1,1-二甲基丙基磺基、1,2-二甲基丙基磺基、1-甲基戊基磺基、2-甲基戊基磺基、3-甲基戊基磺基、4-甲基戊基磺基、1,1-二甲基丁基磺基、1,2-二甲基丁基磺基、1,3-二甲基丁基磺基、2,2-二甲基

丁基磺醯基、2,3-二甲基丁基磺醯基、3,3-二甲基丁基磺醯基、1-乙基丁基磺醯基、2-乙基丁基磺醯基、1,1,2-三甲基丙基磺醯基、1,2,2-三甲基丙基磺醯基、1-乙基-1-甲基丙基及1-乙基-2-甲基丙基。

(鹵化 C_1-C_6 -烷基)磺醯基為如本文定義之 C_1-C_6 -烷基磺醯基，其中至少一個，例如1, 2, 3, 4個，或全部氫原子，係被1, 2, 3, 4個或相應數目之相同或不同鹵原子置換。

C_6-C_{12} -芳基磺醯基為式 $R-S(O)_2$ -基團，其中R為如本文定義之芳基，具有6至12個碳原子。實例包括苯磺醯基。

(C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基)磺醯基為式 $R-S(O)_2$ -基團，其中R為 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基，特別是 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_2 -烷基，如本文定義。實例包括苄基磺醯基。

C_3-C_{12} -雜環基磺醯基為式 $R-S(O)_2$ -基團，其中R為如本文定義之 C_3-C_{12} -雜環基。

胺基磺醯基為 $NH_2-S(O)_2$ -。

C_1-C_6 -烷胺基磺醯基為式 $R-NH-S(O)_2$ -基團，其中R為如本文定義之烷基，具有1至6個，較佳為1至4個碳原子。實例包括甲胺基磺醯基、乙胺基磺醯基、正-丙胺基磺醯基、異丙胺基磺醯基、正-丁基胺基磺醯基、2-丁基胺基磺醯基、異丁基胺基磺醯基、第三-丁基胺基磺醯基。

二- C_1-C_6 -烷胺基磺醯基為式 $RR'N-S(O)_2$ -基團，其中R與R'係互相獨立為如本文定義之烷基，具有1至6個，較佳為1至4個碳原子。實例包括二甲胺基磺醯基、二乙胺基磺醯基、N-甲基-N-乙胺基磺醯基。

C_6-C_{12} -芳胺基磺醯基為式 $R-NH-S(O)_2-$ 基團，其中 R 為如本文定義之芳基，具有 6 至 12 個，較佳為 6 個碳原子。

胺基為 NH_2 。

C_1-C_6 -烷胺基為式 $R-NH-$ 基團，其中 R 為如本文定義之烷基，具有 1 至 6 個，特別是 1 至 4 個碳原子。實例包括甲胺基、乙胺基、正-丙基胺基、異丙基胺基、正-丁基胺基、2-丁基胺基、異丁基胺基、第三-丁基胺基。

(鹵化 C_1-C_6 -烷基)胺基為如本文定義之 C_1-C_6 -烷胺基，其中至少一個，例如 1, 2, 3, 4 個，或全部氫原子，係被 1, 2, 3, 4 個或相應數目之相同或不同鹵原子置換。

二- C_1-C_6 -烷胺基為式 $RR'N-$ 基團，其中 R 與 R' 係互相獨立為如本文定義之烷基，具有 1 至 6 個，特別是 1 至 4 個碳原子。實例包括二甲胺基、二乙胺基、 N -甲基- N -乙胺基。

二-(鹵化 C_1-C_6 -烷基)胺基為如本文定義之二- C_1-C_6 -烷胺基，其中至少一個，例如 1, 2, 3, 4 個，或全部氫原子，係被 1, 2, 3, 4 個或相應數目之相同或不同鹵原子置換。

C_1-C_6 -烷羧基胺基為式 $R-C(O)-NH-$ 基團，其中 R 為如本文定義之烷基，具有 1 至 6 個，特別是 1 至 4 個碳原子。實例包括乙醯胺基(甲基羧基胺基)、丙醯胺基、 N -丁醯胺基、2-甲基丙醯胺基(異丙基羧基胺基)、2,2-二甲基丙醯胺基等。

(鹵化 C_1-C_6 -烷基)羧基胺基為如本文定義之 C_1-C_6 -烷羧基胺基，其中至少一個，例如 1, 2, 3, 4 個，或全部氫原子，係被 1, 2, 3, 4 個或相應數目之相同或不同鹵原子置換。

C_6-C_{12} -芳基羰基胺基為式 $R-C(O)-NH-$ 基團，其中 R 為如本文定義之芳基，具有 6 至 12 個碳原子。實例包括苯基羰基胺基。

C_2-C_6 -烯基胺基為式 $R-NH-$ 基團，其中 R 為直鏈或分枝狀烯基，具有 2 至 6 個，特別是 2 至 4 個碳原子。實例包括乙烯基胺基、烯丙基胺基 (2-丙烯-1-基胺基)、1-丙烯-1-基胺基、2-丙烯-2-基胺基、甲基烯丙基胺基 (2-甲基丙-2-烯-1-基胺基) 等。 C_3-C_5 -烯基胺基係特別是烯丙基胺基、1-甲基丙-2-烯-1-基胺基、2-丁烯-1-基胺基、3-丁烯-1-基胺基、甲基烯丙基胺基、2-戊烯-1-基胺基、3-戊烯-1-基胺基、4-戊烯-1-基胺基、1-甲基丁-2-烯-1-基胺基或 2-乙基丙-2-烯-1-基胺基。

C_1-C_6 -烷基磺醯基胺基為式 $R-S(O)_2-NH-$ 基團，其中 R 為如本文定義之烷基，具有 1 至 6 個，特別是 1 至 4 個碳原子。實例包括甲磺醯基胺基、乙磺醯基胺基、正-丙基磺醯基胺基、異丙基磺醯基胺基、正-丁基磺醯基胺基、2-丁基磺醯基胺基、異丁基磺醯基胺基、第三-丁基磺醯基胺基。

(鹵化 C_1-C_6 烷基)磺醯基胺基為如本文定義之 C_1-C_6 -烷基磺醯基胺基，其中至少一個，例如 1, 2, 3, 4 個，或全部氫原子，係被 1, 2, 3, 4 個或相應數目之相同或不同鹵原子置換。

C_6-C_{12} -芳基磺醯基胺基為式 $R-S(O)_2-NH-$ 基團，其中 R 為如本文定義之芳基，具有 6 至 12 個碳原子。實例包括苯磺醯基胺基。

硝基為 $-NO_2$ 。

C_3-C_{12} -雜環基為 3-至 12-員雜環基，包括飽和雜環基，其

一般具有 3, 4, 5, 6 或 7 個可形成環之原子(環員)，不飽和非芳族雜環基，其一般具有 5, 6 或 7 個可形成環之原子，及雜芳族基團(雜芳基)，其一般具有 5, 6 或 7 個可形成環之原子。雜環族基團可經由碳原子(C-結合)或氮原子(N-結合)結合。較佳雜環族基團包含 1 個氮原子作為環員原子，及視情況選用之 1, 2 或 3 個其他雜原子作為環員，其係互相獨立地選自 O、S 及 N。同樣地，較佳雜環族基團包含 1 個雜原子作為環員，其係選自 O、S 及 N，及視情況選用之 1, 2 或 3 個其他氮原子作為環員。

C₃-C₁₂-雜環基之實例包括：

C- 或 N-結合之 3-4-員飽和環，譬如

2-環氧乙烷基、2-環氧丙烷基、3-環氧丙烷基、2-氮丙啶基、3-硫乙烷基、1-一氮四圓基、2-一氮四圓基、3-一氮四圓基；

C-結合之 5-員飽和環，譬如

四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、四氫吡咯-2-基、四氫吡咯-3-基、四氫吡唑-3-基、四氫-吡唑-4-基、四氫異噁唑-3-基、四氫異噁唑-4-基、四氫異噁唑-5-基、1,2-氧硫伍圓-3-基、1,2-氧硫伍圓-4-基、1,2-氧硫伍圓-5-基、四氫異噻唑-3-基、四氫異噻唑-4-基、四氫異噻唑-5-基、1,2-二硫伍圓-3-基、1,2-二硫伍圓-4-基、四氫咪唑-2-基、四氫咪唑-4-基、四氫噁唑-2-基、四氫噁唑-4-基、四氫噁唑-5-基、四氫噻唑-2-基、四氫噻唑-4-基、四氫噻唑-5-基、1,3-二氧伍圓-2-基、1,3-二氧伍圓-4-基、1,3-氧硫伍圓-2-

基、1,3-氧硫伍園-4-基、1,3-氧硫伍園-5-基、1,3-二硫伍園-2-基、1,3-二硫伍園-4-基、1,3,2-二氧硫伍園-4-基；

C-結合之6-員飽和環，譬如

四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、六氫吡啶-2-基、六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、四氫硫代哌喃-2-基、四氫硫代哌喃-3-基、四氫硫代哌喃-4-基、1,3-二氧陸園-2-基、1,3-二氧陸園-4-基、1,3-二氧陸園-5-基、1,4-二氧陸園-2-基、1,3-二硫陸園-2-基、1,3-二硫陸園-4-基、1,3-二硫陸園-5-基、1,4-二硫陸園-2-基、1,3-氧硫陸園-2-基、1,3-氧硫陸園-4-基、1,3-氧硫陸園-5-基、1,3-氧硫陸園-6-基、1,4-氧硫陸園-2-基、1,4-氧硫陸園-3-基、1,2-二硫陸園-3-基、1,2-二硫陸園-4-基、六氫嘧啶-2-基、六氫嘧啶-4-基、六氫嘧啶-5-基、六氫吡咩-2-基、六氫嗒咩-3-基、六氫嗒咩-4-基、四氫-1,3-𠵿咩-2-基、四氫-1,3-𠵿咩-4-基、四氫-1,3-𠵿咩-5-基、四氫-1,3-𠵿咩-6-基、四氫-1,3-噻咩-2-基、四氫-1,3-噻咩-4-基、四氫-1,3-噻咩-5-基、四氫-1,3-噻咩-6-基、四氫-1,4-噻咩-2-基、四氫-1,4-噻咩-3-基、四氫-1,4-𠵿咩-2-基、四氫-1,4-𠵿咩-3-基、四氫-1,2-𠵿咩-3-基、四氫-1,2-𠵿咩-4-基、四氫-1,2-𠵿咩-5-基、四氫-1,2-𠵿咩-6-基；

N-結合之5-員飽和環，譬如

四氫吡咯-1-基(吡咯啉-1-基)、四氫吡唑-1-基、四氫異𠵿唑-2-基、四氫異噻唑-2-基、四氫咪唑-1-基、四氫𠵿唑-3-基、四氫噻唑-3-基；

N-結合之6-員飽和環，譬如

六氫吡啶-1-基、六氫嘧啶-1-基、六氫吡嗪-1-基(哌嗪-1-基)、六氫嗒嗪-1-基、四氫-1,3-嘧啶-3-基、四氫-1,3-噻嗪-3-基、四氫-1,4-噻嗪-4-基、四氫-1,4-嘧啶-4-基(嗎福啉-1-基)、四氫-1,2-嘧啶-2-基；

C-結合之5-員部份不飽和環，譬如

2,3-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫呋喃-3-基、2,5-二氫呋喃-2-基、2,5-二-氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-2-基、4,5-二氫呋喃-3-基、2,3-二氫-噻吩-2-基、2,3-二氫噻吩-3-基、2,5-二氫噻吩-2-基、2,5-二氫噻吩-3-基、4,5-二氫噻吩-2-基、4,5-二氫噻吩-3-基、2,3-二氫-1H-吡咯-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯-3-基、2,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,5-二氫-1H-吡咯-3-基、4,5-二氫-1H-吡咯-2-基、4,5-二氫-1H-吡咯-3-基、3,4-二氫-2H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-3-基、3,4-二氫-5H-吡咯-2-基、3,4-二氫-5H-吡咯-3-基、4,5-二氫-1H-吡唑-3-基、4,5-二氫-1H-吡唑-4-基、4,5-二氫-1H-吡唑-5-基、2,5-二氫-1H-吡唑-3-基、2,5-二氫-1H-吡唑-4-基、2,5-二氫-1H-吡唑-5-基、4,5-二氫異噁唑-3-基、4,5-二氫異噁唑-4-基、4,5-二氫異噁唑-5-基、2,5-二氫異噁唑-3-基、2,5-二氫異噁唑-4-基、2,5-二氫異噁唑-5-基、2,3-二氫異噁唑-3-基、2,3-二氫異噁唑-4-基、2,3-二氫異噁唑-5-基、4,5-二氫異噻唑-3-基、4,5-二氫異噻唑-4-基、4,5-二氫異噻唑-5-基、2,5-二氫異噻唑-3-基、2,5-二氫異噻唑-4-基、2,5-二氫異噻唑-5-基、2,3-二氫異噻唑-3-基、2,3-二氫異噻唑-4-基、2,3-二氫異噻唑-5-基、4,5-二氫-1H-咪唑-2-基、4,5-二氫-1H-咪唑-4-基、4,5-二氫-1H-咪唑-5-基、2,5-二氫-1H-咪唑-2-基、2,5-二氫-1H-

咪唑-4-基、2,5-二氫-1H-咪唑-5-基、2,3-二氫-1H-咪唑-2-基、
 2,3-二氫-1H-咪唑-4-基、4,5-二氫-噁唑-2-基、4,5-二氫噁唑-4-
 基、4,5-二氫噁唑-5-基、2,5-二氫噁唑-2-基、2,5-二氫噁唑-4-
 基、2,5-二氫噁唑-5-基、2,3-二氫噁唑-2-基、2,3-二氫噁唑-4-
 基、2,3-二氫噁唑-5-基、4,5-二氫噻唑-2-基、4,5-二氫噻唑-4-
 基、4,5-二氫噻唑-5-基、2,5-二氫噻唑-2-基、2,5-二氫噻唑-4-
 基、2,5-二氫噻唑-5-基、2,3-二氫噻唑-2-基、2,3-二氫噻唑-4-
 基、2,3-二氫噻唑-5-基、1,3-二氧伍圓烯-2-基、1,3-二氧伍圓
 烯-4-基、1,3-二硫伍圓-2-基、1,3-二硫伍圓-4-基、1,3-氧硫伍
 圓-2-基、1,3-氧硫伍圓-4-基、1,3-氧硫伍圓-5-基；

C-結合之6-員部份不飽和環，譬如

2H-3,4-二氫哌喃-6-基、2H-3,4-二氫哌喃-5-基、2H-3,4-二氫哌
 喃-4-基、2H-3,4-二氫哌喃-3-基、2H-3,4-二氫哌喃-2-基、2H-
 3,4-二氫硫代哌喃-6-基、2H-3,4-二氫硫代哌喃-5-基、2H-3,4-
 二氫硫代哌喃-4-基、2H-3,4-二氫硫代哌喃-3-基、2H-3,4-二氫
 硫代哌喃-2-基、1,2,3,4-四氫吡啶-6-基、1,2,3,4-四氫吡啶-5-
 基、1,2,3,4-四氫吡啶-4-基、1,2,3,4-四氫吡啶-3-基、1,2,3,4-
 四氫吡啶-2-基、2H-5,6-二氫哌喃-2-基、2H-5,6-二氫哌喃-3-基、
 2H-5,6-二氫哌喃-4-基、2H-5,6-二氫哌喃-5-基、2H-5,6-二氫哌
 喃-6-基、2H-5,6-二氫硫代哌喃-2-基、2H-5,6-二氫硫代哌喃-3-
 基、2H-5,6-二氫硫代哌喃-4-基、2H-5,6-二氫硫代哌喃-5-基、
 2H-5,6-二氫硫代哌喃-6-基、1,2,5,6-四氫吡啶-2-基、1,2,5,6-
 四氫吡啶-3-基、1,2,5,6-四氫吡啶-4-基、1,2,5,6-四氫吡啶-5-基、
 1,2,5,6-四氫吡啶-6-基、2,3,4,5-四氫吡啶-2-基、2,3,4,5-四氫吡

啉-3-基、2,3,4,5-四氫吡啉-4-基、2,3,4,5-四氫吡啉-5-基、
 2,3,4,5-四氫吡啉-6-基、4H-哌喃-2-基、4H-哌喃-3-基、4H-哌
 喃-4-基、4H-硫代哌喃-2-基、4H-硫代哌喃-3-基、4H-硫代哌
 喃-4-基、1,4-二氫吡啉-2-基、1,4-二氫吡啉-3-基、1,4-二氫吡
 啉-4-基、2H-哌喃-2-基、2H-哌喃-3-基、2H-哌喃-4-基、2H-哌
 喃-5-基、2H-哌喃-6-基、2H-硫代哌喃-2-基、2H-硫代哌喃-3-
 基、2H-硫代哌喃-4-基、2H-硫代哌喃-5-基、2H-硫代哌喃-6-
 基、1,2-二氫吡啉-2-基、1,2-二氫吡啉-3-基、1,2-二氫吡啉-4-
 基、1,2-二氫吡啉-5-基、1,2-二氫吡啉-6-基、3,4-二氫吡啉-2-
 基、3,4-二氫吡啉-3-基、3,4-二氫吡啉-4-基、3,4-二氫吡啉-5-
 基、3,4-二氫吡啉-6-基、2,5-二氫吡啉-2-基、2,5-二氫吡啉-3-
 基、2,5-二氫吡啉-4-基、2,5-二氫吡啉-5-基、2,5-二氫吡啉-6-
 基、2,3-二氫吡啉-2-基、2,3-二氫吡啉-3-基、2,3-二氫吡啉-4-
 基、2,3-二氫吡啉-5-基、2,3-二氫吡啉-6-基、2H-5,6-二氫-1,2-
 𠝹𠝹-3-基、2H-5,6-二氫-1,2-𠝹𠝹-4-基、2H-5,6-二氫-1,2-𠝹𠝹-5-
 基、2H-5,6-二氫-1,2-𠝹𠝹-6-基、2H-5,6-二氫-1,2-噻𠝹-3-基、
 2H-5,6-二氫-1,2-噻𠝹-4-基、2H-5,6-二氫-1,2-噻𠝹-5-基、2H-5,6-
 二氫-1,2-噻𠝹-6-基、4H-5,6-二氫-1,2-𠝹𠝹-3-基、4H-5,6-二氫-
 1,2-𠝹𠝹-4-基、4H-5,6-二氫-1,2-𠝹𠝹-5-基、4H-5,6-二氫-1,2-𠝹
 𠝹-6-基、4H-5,6-二氫-1,2-噻𠝹-3-基、4H-5,6-二氫-1,2-噻𠝹-4-
 基、4H-5,6-二氫-1,2-噻𠝹-5-基、4H-5,6-二氫-1,2-噻𠝹-6-基、
 2H-3,6-二氫-1,2-𠝹𠝹-3-基、2H-3,6-二氫-1,2-𠝹𠝹-4-基、2H-3,6-
 二氫-1,2-𠝹𠝹-5-基、2H-3,6-二氫-1,2-𠝹𠝹-6-基、2H-3,6-二氫-
 1,2-噻𠝹-3-基、2H-3,6-二氫-1,2-噻𠝹-4-基、2H-3,6-二氫-1,2-噻

吡 -5-基、2H-3,6-二氮-1,2-噻吡 -6-基、2H-3,4-二氮-1,2-噻吡 -3-
 基、2H-3,4-二氮-1,2-噻吡 -4-基、2H-3,4-二氮-1,2-噻吡 -5-基、
 2H-3,4-二氮-1,2-噻吡 -6-基、2H-3,4-二氮-1,2-噻吡 -3-基、2H-3,4-
 二氮-1,2-噻吡 -4-基、2H-3,4-二氮-1,2-噻吡 -5-基、2H-3,4-二氮-
 1,2-噻吡 -6-基、2,3,4,5-四氮嘧啶 -3-基、2,3,4,5-四氮嘧啶 -4-基、
 2,3,4,5-四氮嘧啶 -5-基、2,3,4,5-四氮嘧啶 -6-基、3,4,5,6-四氮嘧
 啶 -3-基、3,4,5,6-四氮嘧啶 -4-基、1,2,5,6-四氮嘧啶 -3-基、
 1,2,5,6-四氮嘧啶 -4-基、1,2,5,6-四氮嘧啶 -5-基、1,2,5,6-四氮嘧
 啶 -6-基、1,2,3,6-四氮嘧啶 -3-基、1,2,3,6-四氮嘧啶 -4-基、4H-
 5,6-二氮-1,3-噻吡 -2-基、4H-5,6-二氮-1,3-噻吡 -4-基、4H-5,6-二
 氮-1,3-噻吡 -5-基、4H-5,6-二氮-1,3-噻吡 -6-基、4H-5,6-二氮-1,3-
 噻吡 -2-基、4H-5,6-二氮-1,3-噻吡 -4-基、4H-5,6-二氮-1,3-噻吡 -5-
 基、4H-5,6-二氮-1,3-噻吡 -6-基、3,4,5,6-四氮嘧啶 -2-基、3,4,5,6-
 四氮嘧啶 -4-基、3,4,5,6-四氮嘧啶 -5-基、3,4,5,6-四氮嘧啶 -6-
 基、1,2,3,4-四氮嘧啶 -2-基、1,2,3,4-四氮嘧啶 -5-基、1,2,3,4-四
 氮嘧啶 -2-基、1,2,3,4-四氮嘧啶 -4-基、1,2,3,4-四氮嘧啶 -5-基、
 1,2,3,4-四氮嘧啶 -6-基、2,3-二氮-1,4-噻吡 -2-基、2,3-二氮-1,4-噻
 吡 -3-基、2,3-二氮-1,4-噻吡 -5-基、2,3-二氮-1,4-噻吡 -6-基、2H-
 1,3-噻吡 -2-基、2H-1,3-噻吡 -4-基、2H-1,3-噻吡 -5-基、2H-1,3-噻
 吡 -6-基、2H-1,3-噻吡 -2-基、2H-1,3-噻吡 -4-基、2H-1,3-噻吡 -5-
 基、2H-1,3-噻吡 -6-基、4H-1,3-噻吡 -2-基、4H-1,3-噻吡 -4-基、
 4H-1,3-噻吡 -5-基、4H-1,3-噻吡 -6-基、4H-1,3-噻吡 -2-基、4H-1,3-
 噻吡 -4-基、4H-1,3-噻吡 -5-基、4H-1,3-噻吡 -6-基、6H-1,3-噻吡 -
 2-基、6H-1,3-噻吡 -4-基、6H-1,3-噻吡 -5-基、6H-1,3-噻吡 -6-基、

6H-1,3-噻吡-2-基、6H-1,3-噻吡-4-基、6H-1,3-噻吡-5-基、6H-1,3-噻吡-6-基、2H-1,4-噻吡-2-基、2H-1,4-噻吡-3-基、2H-1,4-噻吡-5-基、2H-1,4-噻吡-6-基、2H-1,4-噻吡-2-基、2H-1,4-噻吡-3-基、2H-1,4-噻吡-5-基、2H-1,4-噻吡-6-基、4H-1,4-噻吡-2-基、4H-1,4-噻吡-3-基、4H-1,4-噻吡-2-基、4H-1,4-噻吡-3-基、1,4-二氮嗪吡-3-基、1,4-二氮嗪吡-4-基、1,4-二氮嗪吡-5-基、1,4-二氮嗪吡-6-基、1,4-二氮吡吡-2-基、1,2-二氮吡吡-2-基、1,2-二氮吡吡-3-基、1,2-二氮吡吡-5-基、1,2-二氮吡吡-6-基、1,4-二氮嘧啶-2-基、1,4-二氮嘧啶-4-基、1,4-二氮嘧啶-5-基、1,4-二氮嘧啶-6-基、3,4-二氮嘧啶-2-基、3,4-二氮嘧啶-4-基、3,4-二氮嘧啶-5-基或3,4-二氮嘧啶-6-基；

N-結合之5-員部份不飽和環，譬如

2,3-二氮-1H-吡咯-1-基、2,5-二氮-1H-吡咯-1-基、4,5-二氮-1H-吡唑-1-基、2,5-二氮-1H-吡唑-1-基、2,3-二氮-1H-吡唑-1-基、2,5-二氮異噻唑-2-基、2,3-二氮異噻唑-2-基、2,5-二氮異噻唑-2-基、2,3-二氮異噻唑-2-基、4,5-二氮-1H-咪唑-1-基、2,5-二氮-1H-咪唑-1-基、2,3-二氮-1H-咪唑-1-基、2,3-二氮噻唑-3-基、2,3-二氮噻唑-3-基；

N-結合之6-員部份不飽和環，譬如

1,2,3,4-四氮吡啶-1-基、1,2,5,6-四氮吡啶-1-基、1,4-二氮-吡啶-1-基、1,2-二氮吡啶-1-基、2H-5,6-二氮-1,2-噻吡-2-基、2H-5,6-二氮-1,2-噻吡-2-基、2H-3,6-二氮-1,2-噻吡-2-基、2H-3,6-二氮-1,2-噻吡-2-基、2H-3,4-二氮-1,2-噻吡-2-基、2H-3,4-二氮-1,2-噻吡-2-基、2,3,4,5-四氮嗪吡-2-基、1,2,5,6-四氮嗪吡-1-基、

1,2,5,6-四氫嗒咩-2-基、1,2,3,6-四氫嗒咩-1-基、3,4,5,6-四氫嘧啶-3-基、1,2,3,4-四氫吡咩-1-基、1,2,3,4-四氫嘧啶-1-基、1,2,3,4-四氫嘧啶-3-基、2,3-二氫-1,4-噻咩-4-基、2H-1,2-噁咩-2-基、2H-1,2-噻咩-2-基、4H-1,4-噁咩-4-基、4H-1,4-噻咩-4-基、1,4-二氫嗒咩-1-基、1,4-二氫吡咩-1-基、1,2-二氫吡咩-1-基、1,4-二氫嘧啶-1-基或3,4-二氫嘧啶-3-基；

C-結合之5-員雜芳族環，譬如

2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、異噁唑-3-基、異噁唑-4-基、異噁唑-5-基、異噻唑-3-基、異噻唑-4-基、異噻唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,3-噻二唑-4-基、1,2,3-噻二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑基-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基、四唑-5-基；

C-結合之6-員雜芳族環，譬如

吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基(4-吡啶基)、嗒咩-3-基、嗒咩-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡咩-2-基、1,3,5-三咩-2-基、1,2,4-三咩-3-基、1,2,4-三咩-5-基、1,2,4-三咩-6-基、1,2,4,5-四咩-3-基；

N-結合之5-員雜芳族環，譬如

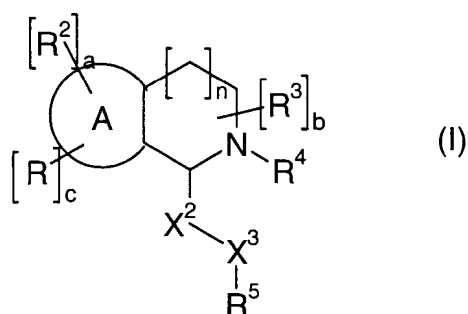
吡咯-1-基、吡唑-1-基、咪唑-1-基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基、四唑-1-基。

雜環基亦包括雙環狀雜環，其包括以下之一，所述5-或6-員雜環狀環，及其他經稠合之飽和或不飽和或芳族碳環，譬如苯、環己烷、環己烯或環己二烯環，或其他經稠合之5-或6-員雜環，此雜環為飽和或不飽和或芳族。其包括喹啉基、異喹啉基、吲哚基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[b]噻唑基、苯并呋唑基、苯并噻唑基及苯并咪唑基。包含經稠合環烯基環之5-或6-員雜芳族化合物之實例係包括二氫吲哚基、二氫吲哚基、二氫異吲哚基、二氫喹啉基、二氫異喹啉基、吡啶基及吡啶基。

C_3-C_{12} -伸雜芳基為雜芳基雙基。實例包括伸吡啶-2,5-基與伸吡啶-2,4-基。

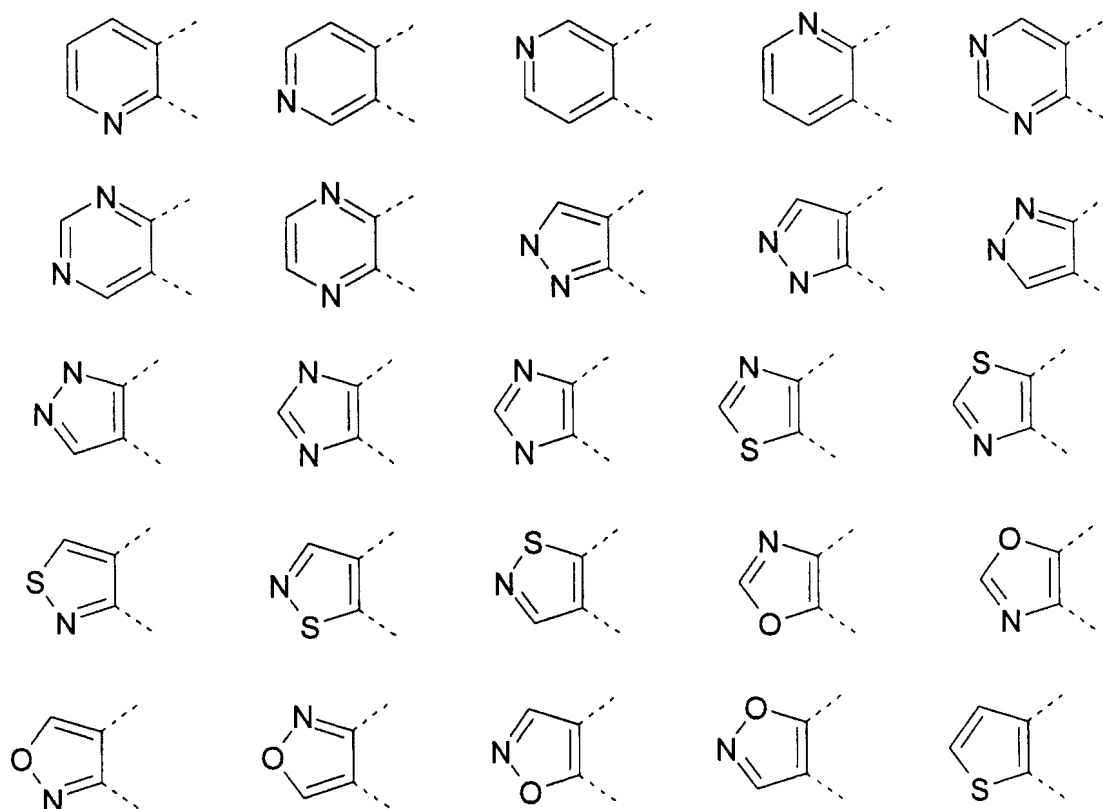
關於化合物抑制甘胺酸輸送子1之能力，變數A, R, R^1 , W, A^1 , Q, Y, A^2 , X^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^2 , X^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , n較佳係具有下述意義，其當單獨採用或併用時，係表示式(I)雜環化合物之特定具體實施例。

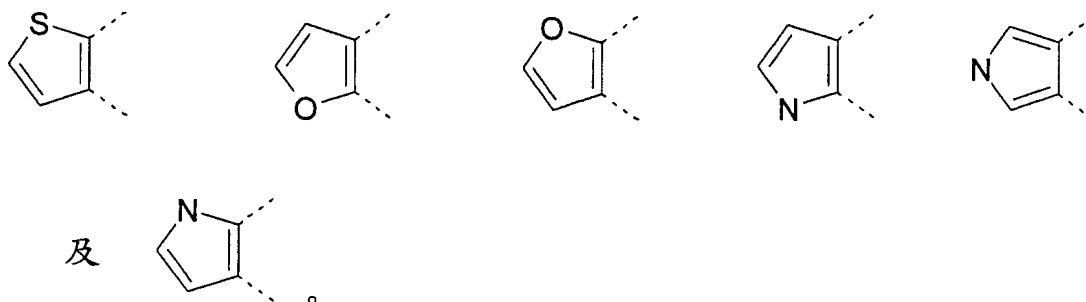
在該式(I)中，可以有一個或一個以上之取代基R、 R^2 及/或 R^3 。更特定言之，可以有至高3個取代基 R^2 及至高5個取代基 R^3 。較佳為有一個取代基R及1, 2或3個取代基 R^2 。因此，式(I)可經描繪如下：



其中 a 為 1, 2 或 3, b 為 1, 2, 3, 4 或 5, 且 c 為 1。若有一個以上之基團 R^2 , 則此等可為相同或不同基團。若有一個以上之基團 R^3 , 則此等可為相同或不同基團。

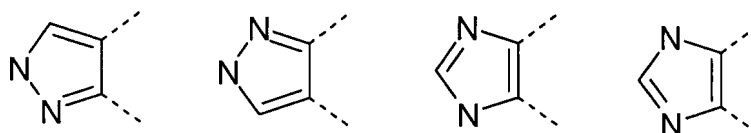
A 為 5- 或 6-員雜環, 其包含兩個碳原子, 來自 A 所稠合之環狀部份基團。該環可為飽和、不飽和及非芳族或芳族。作為雜環, A 可包含 1, 2 或 3 個雜原子作為環員原子, 其係互相獨立地選自 N、S 及 O。較佳雜環狀環包含 1 個氮原子作為環員原子, 及視情況選用之 1 或 2 個其他雜原子作為環員, 其係互相獨立地選自 O、S 及 N。同樣地, 較佳雜環族基團包含 1 個雜原子作為環員原子, 其係選自 O、S 及 N, 及視情況選用之 1 或 2 個其他氮原子作為環員原子。根據特定具體實施例, A 為選自下列 5- 或 6-員雜環狀環所組成組群之雜環:



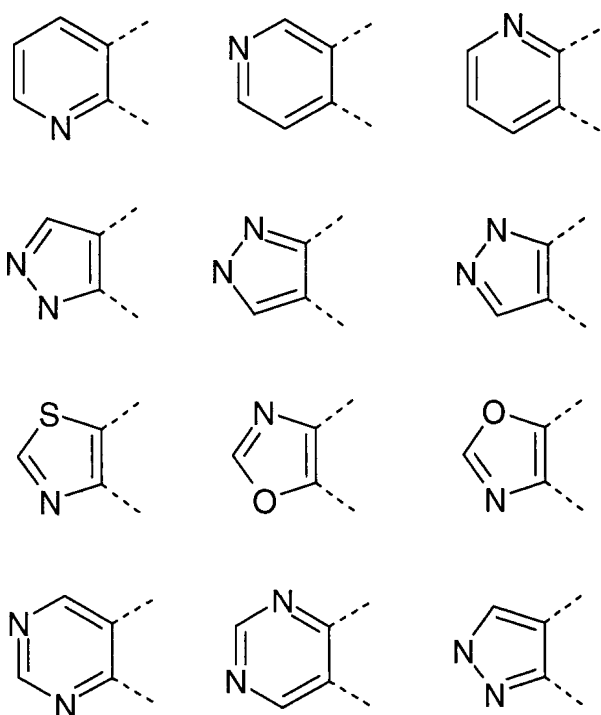


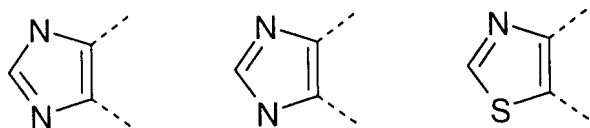
在該式中，氫原子並未經描繪。此係意欲說明碳或氮原子之自由價鍵可被結合至氫原子、至R或至R²。因此，R與R²可在環A之任何位置上經C-或N-結合。

熟練人員將明瞭的是，上文所描繪之一些環可以不同結構表示，例如其中氫原子具有上文所示者以外之位置，例如在下列結構中所示者：

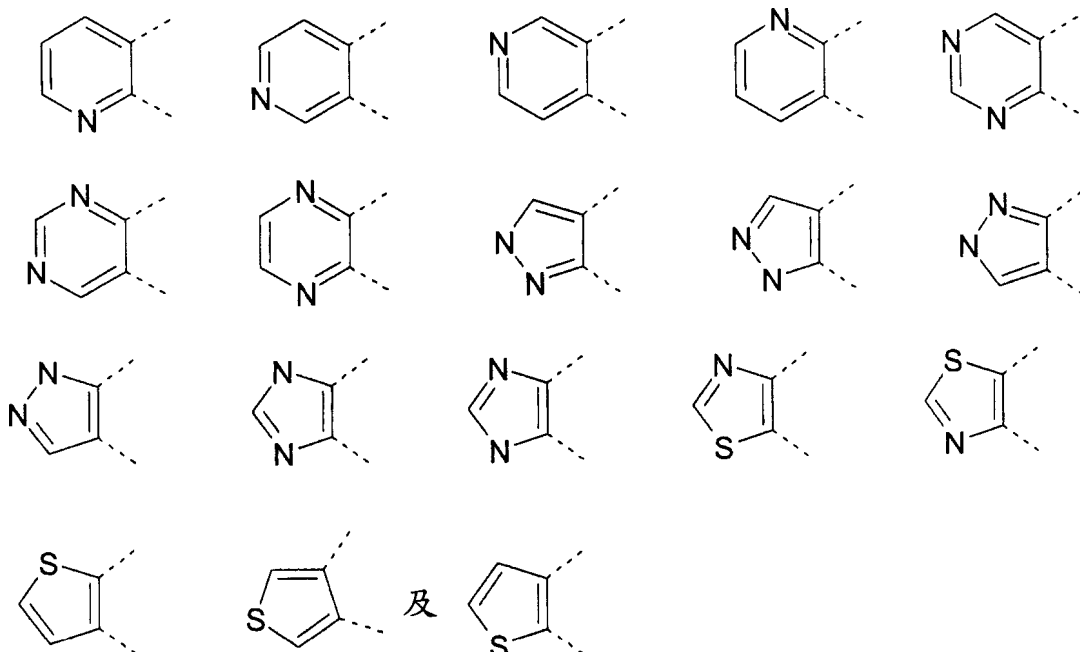


A 較佳為選自下列 5- 或 6-員雜環狀環所組成組群之雜環：

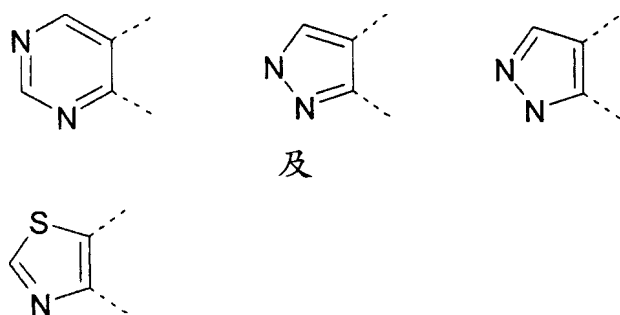




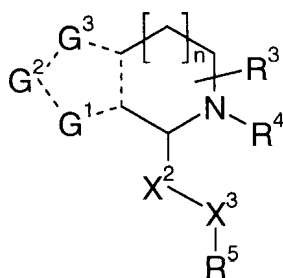
根據另一項特定具體實施例，A為選自下列5-或6-員雜環狀環所組成組群之雜環：



根據一項較佳具體實施例，A為選自下列5-或6-員雜環狀環所組成組群之雜環：

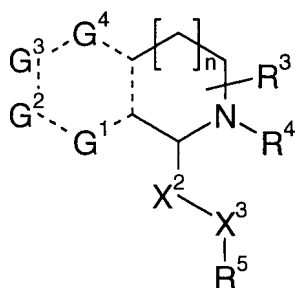


若環A為5-員雜環，則R較佳係被結合至 G^1 或 G^2 ，特別是 G^2 ：



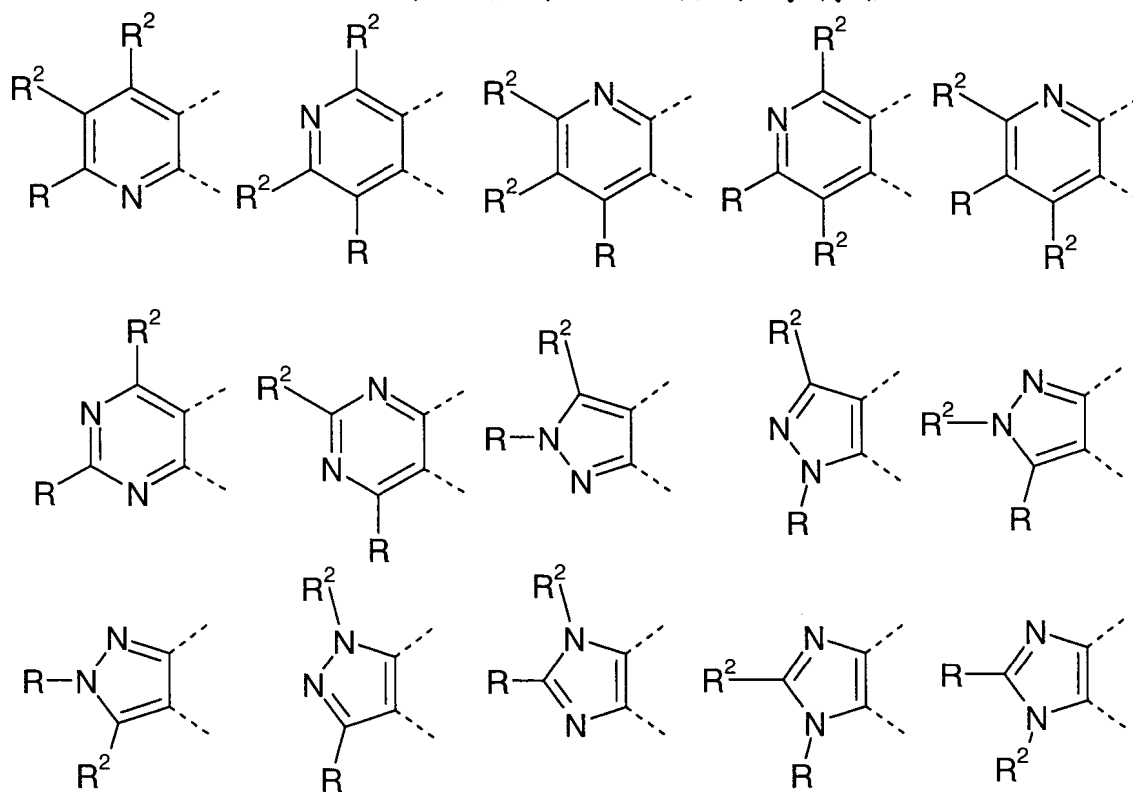
在該式中， G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立為 $-\text{CH}=\text{}$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{NH}-$ 、 S 或 O ，虛線表示單或雙鍵，且 R^3 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 R^5 均如本文定義。

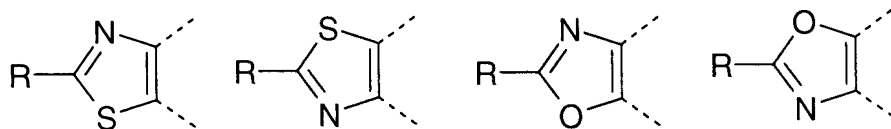
若環A為6-員雜環，則R較佳係被結合至 G^1 或 G^2 ，特別是 G^2 ：



在該式中， G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 係獨立為 $-\text{CH}=\text{}$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{NH}-$ 、 S 或 O ，虛線表示單或雙鍵，且 R^3 、 R^4 、 X^2 、 X^3 、 R^5 均如本文定義。

具有下列部份結構之雜環化合物係為特佳：





在該式中，R與R²均如本文定義。若有一個以上之基團R²，則此等可為相同或不同基團。

根據一項具體實施例，R為NC-A¹-X¹-，特別是氰基(意即A¹與X¹均為鍵結)。

R較佳為R¹-W-A¹-Q-Y-A²-X¹-，其中A, R¹, W, A¹, Q, Y, A², X¹, R², R³, R⁴, X², X³, R⁵均如本文定義。

R¹為氫、C₁-C₆-烷基(例如甲基、乙基、正-丙基或正-丁基，其他實例為異丙基或第二-丁基)、C₃-C₁₂-環烷基-C₁-C₄-烷基(例如環丙基甲基)、鹵化C₁-C₆-烷基(例如3-氟基丙-1-基)、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₄-烷基、胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷胺基-C₁-C₄-烷基、二-C₁-C₆-烷胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷羰基胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷氧羰基胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷胺基羰基胺基-C₁-C₄-烷基、二-C₁-C₆-烷胺基羰基胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷基磺醯基胺基-C₁-C₄-烷基、(視情況經取代之C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₆-烷基)胺基-C₁-C₄-烷基、視情況經取代之C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₄-烷基、視情況經取代之C₃-C₁₂-雜環基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₁₂-環烷基(例如環丁基)、C₁-C₆-烷羰基、C₁-C₆-烷氧羰基、鹵化C₁-C₆-烷氧羰基、C₆-C₁₂-芳氧基羰基、胺基羰基、C₁-C₆-烷胺基羰基、(鹵化C₁-C₄-烷基)胺基羰基、C₆-C₁₂-芳胺基羰基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、視情況經取代之C₆-C₁₂-芳基(例如苯基)、羥基、C₁-C₆-烷氧基、鹵化C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-羥烷氧

基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷氧基、胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、二- C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷羰基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_6 - C_{12} -芳基羰基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧羰基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_6 - C_{12} -芳基磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、(C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_6 -烷基)磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_3 - C_{12} -雜環基磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_3 - C_{12} -雜環基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_6 - C_{12} -芳氧基、 C_3 - C_{12} -雜環基氧基、 C_1 - C_6 -烷硫基、鹵化 C_1 - C_6 -烷硫基、 C_1 - C_6 -烷胺基、(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)胺基、二- C_1 - C_6 -烷胺基、二-(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)胺基、 C_1 - C_6 -烷羰基胺基、(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)羰基胺基、 C_6 - C_{12} -芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基胺基、(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)磺醯基胺基、 C_6 - C_{12} -芳基磺醯基胺基或視情況經取代之 C_3 - C_{12} -雜環基(例如 3-吡啶基、1-甲基-1,2-二唑-4-基或 1-甲基-1,3-二唑-4-基，其他實例為 2-吡啶基或 4-吡啶基)。

R^1 較佳為氫、 C_1 - C_6 -烷基(例如甲基、乙基、正-丙基或正-丁基，其他實例為異丙基或第二-丁基)、 C_3 - C_{12} -環烷基- C_1 - C_4 -烷基(例如環丙基甲基)、鹵化 C_1 - C_6 -烷基(例如 3-氟基丙-1-基)、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、胺基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧羰基胺基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_6 -烷胺基羰基胺基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_{12} -環烷基(例如環

丁基)、 C_2-C_6 -烯基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基(例如苯基)、羥基、 C_1-C_6 -烷胺基、(鹵化 C_1-C_6 -烷基)胺基、二- C_1-C_6 -烷胺基或視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基(例如3-吡啶基、1-甲基-1,2-二唑-4-基或1-甲基-1,3-二唑-4-基,其他實例為2-吡啶基或4-吡啶基)。

特定言之, R^1 為氫、 C_1-C_6 -烷基(例如甲基、乙基、正-丙基或正-丁基,其他實例為異丙基或第二-丁基)、 C_3-C_{12} -環烷基- C_1-C_4 -烷基(例如環丙基甲基)、鹵化 C_1-C_6 -烷基(例如3-氟基丙-1-基)、 C_3-C_{12} -環烷基(例如環丁基)、視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基(例如苯基)或視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基(例如3-吡啶基、1-甲基-1,2-二唑-4-基或1-甲基-1,3-二唑-4-基,其他實例為2-吡啶基或4-吡啶基)。

關於 R^1 ,經取代之 C_6-C_{12} -芳基係特別包括 C_6-C_{12} -芳基,譬如苯基或萘基,被1,2或3個取代基取代,取代基選自下列組成之組群:鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、胺基、 C_1-C_4 -烷胺基、 C_1-C_4 -二烷胺基、嗎福啉基及六氫吡啶基。相同情況係適用於經取代之 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基中之經取代之 C_6-C_{12} -芳基。

關於 R^1 ,經取代之 C_3-C_{12} -雜環基係特別包括 C_3-C_{12} -雜環基,譬如吡啶基、噻吩基、二唑基、喹啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎福啉基,被1,2或3個取代基取代,取代基選自下列組成之組群:鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧羰基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧

基、 C_1 - C_4 -烷基磺醯基、胺基、 C_1 - C_4 -烷胺基、 C_1 - C_4 -二烷胺基、 C_6 - C_{12} -芳胺基及 C_3 - C_{12} -雜環基(例如嗎福啉基或六氫吡啶基)。相同情況係適用於經取代之 C_3 - C_{12} -雜芳基- C_1 - C_4 -烷基中之經取代之 C_3 - C_{12} -雜芳基。

根據一項具體實施例，W 為 $-NR^8-$ ，且 Y 為鍵結。根據替代具體實施例，W 為鍵結，且 Y 為 $-NR^9-$ 。根據另一項替代具體實施例，W 為鍵結，且 Y 為鍵結，尤其是若 R^1 為氮結合之基團，例如氮結合之雜環基，譬如六氫吡啶基或嗎福啉基時。

根據一項具體實施例，Q 為 $-S(O)_2-$ 。根據替代具體實施例，Q 為 $-C(O)-$ 。若 Q 為鍵結，則 W 與 Y 之至少一個係不為鍵結，例如 W 為鍵結，而 Y 為 $-NR^9-$ 。

根據特定具體實施例， $-W-A^1-Q-Y-$ 為 $-W-A^1-S(O)_2-NR^9-$ 、 $-NR^8-S(O)_2-$ 、 $-A^1-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2-$ 。根據另一項特定具體實施例， $-W-A^1-Q-Y-$ 為 $-W-A^1-CO-NR^9-$ 或 $-NR^8-CO-$ 。

A^1 為視情況經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基或鍵結。關於 A^1 ，經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基係特別包括 C_1 - C_4 -伸烷基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、 C_1 - C_4 -烷基及氰基。 A^1 較佳為鍵結。若 A^1 為 C_1 - C_4 -伸烷基，則 W 較佳為 $-NR^8-$ 。

A^2 為視情況經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基(例如亞甲基或 1,2-伸乙基，其他實例為 1,3-伸丙基)、 C_1 - C_4 -伸烷基-CO-、-CO- C_1 - C_4 -伸烷基、 C_1 - C_4 -伸烷基-O- C_1 - C_4 -伸烷基、 C_1 - C_4 -伸烷基- NR^{10} - C_1 - C_4 -伸烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{12} -伸芳基、視情

況經取代之 C_6-C_{12} -伸雜芳基或鍵結。此外， A^2 可為視情況經取代之 C_2-C_4 -伸烯基或視情況經取代之 C_2-C_4 -伸炔基。 A^2 較佳為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基（例如亞甲基或 1,2-伸乙基，其他實例為 1,3-伸丙基）。 A^2 更佳為 C_1-C_4 -伸烷基（例如亞甲基或 1,2-伸乙基，其他實例為 1,3-伸丙基）。或者， A^2 較佳為視情況經取代之 C_6-C_{12} -伸芳基，特別是選自伸苯-1,4-基與伸苯-1,3-基所組成組群之 C_6-C_{12} -伸芳基，或視情況經取代之 C_6-C_{12} -伸雜芳基，特別是選自伸吡啶-2,5-基與伸吡啶-2,4-基所組成組群之 C_6-C_{12} -伸雜芳基。若 A^2 為鍵結，則 X^1 較佳為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基。或者，若 A^2 為鍵結，則 X^1 係特別是視情況經取代之 C_2-C_4 -伸烯基或視情況經取代之 C_2-C_4 -伸炔基。

關於 A^2 ，經取代之 C_1-C_4 -伸烷基係特別包括 C_1-C_4 -伸烷基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基及氰基。

關於 A^2 ，經取代之 C_2-C_4 -伸烯基或經取代之 C_2-C_4 -伸炔基係特別包括 C_2-C_4 -伸烯基或 C_2-C_4 -伸炔基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基及氰基。

關於 A^2 ，經取代之 C_6-C_{12} -伸芳基係特別包括 C_6-C_{12} -伸芳基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群： C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基、 C_1-C_4 -烷氧羰基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、胺基、 C_1-C_4 -烷胺基、 C_1-C_4 -二烷胺基、 C_6-C_{12} -芳胺基及 C_3 -

C_{12} -雜環基(例如嗎福啉基或六氫吡啶基)。

關於 A^2 ，經取代之 C_6-C_{12} -伸雜芳基係特別包括 C_6-C_{12} -伸雜芳基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群： C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基、 C_1-C_4 -烷氧羰基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、胺基、 C_1-C_4 -烷胺基、 C_1-C_4 -二烷胺基、 C_6-C_{12} -芳胺基及 C_3-C_{12} -雜環基(例如嗎福啉基或六氫吡啶基)。

X^1 為 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-S-$ 、視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基(例如 $-CH_2-$)或鍵結。關於 X^1 ，經取代之 C_1-C_4 -伸烷基係特別包括 C_1-C_4 -伸烷基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基及氰基。此外， X^1 可為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烯基或視情況經取代之 C_2-C_4 -伸炔基(例如伸丙炔基)。關於 X^1 ，經取代之 C_2-C_4 -伸烯基或經取代之 C_2-C_4 -伸炔基係特別包括 C_2-C_4 -伸烯基或 C_2-C_4 -伸炔基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基及氰基。根據一項具體實施例， X^1 為 $-O-$ 、 $-NR^{11}$ 或 $-S-$ ，特別是 $-O-$ 。根據另一項具體實施例， X^1 為鍵結。或者，若 X^1 為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基(例如 $-CH_2-$ 、1,2-伸乙基及 1,3-伸丙基)，則為較佳。

根據特定具體實施例， A^2 為鍵結，且 X^1 為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基或視情況經取代之 C_2-C_4 -伸炔基。

根據特定具體實施例，結構元素 $-Y-A^2-X^1-$ 包含至少 2, 3 或 4 個原子在其主鏈中。根據進一步特定具體實施例，結

構元素 $-Y-A^2-X^1-$ 具有至高 4, 5 或 6 個原子在其主鏈中，譬如 2 至 6 個、3 至 5 個或 4 個原子在其主鏈中。

根據特定具體實施例， $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$ 為 $R^1-S(O)_2-NH-A^2-X^1-$ 、 $R^1-NH-S(O)_2-A^2-X^1-$ 、 $R^1-C(O)-NH-A^2-X^1-$ 、 $R^1-NH-C(O)-A^2-X^1-$ 或 $R^1-NH-A^2-X^1-$ 。

根據另一項特定具體實施例， $-Y-A^2-X^1-$ 為 $-C_1-C_4$ -伸烷基-O- 或 $-NR^9-C_1-C_4$ -伸烷基-O-，其中 $-Y-A^2-X^1-$ 較佳係具有 2 至 6 個，3 至 5 個，及尤其是 4 個原子在其主鏈中。 $-Y-A^2-X^1-$ 之特定實例包括 $-(CH_2)_3-O-$ 與 $-NR^9-(CH_2)_2-O-$ 。

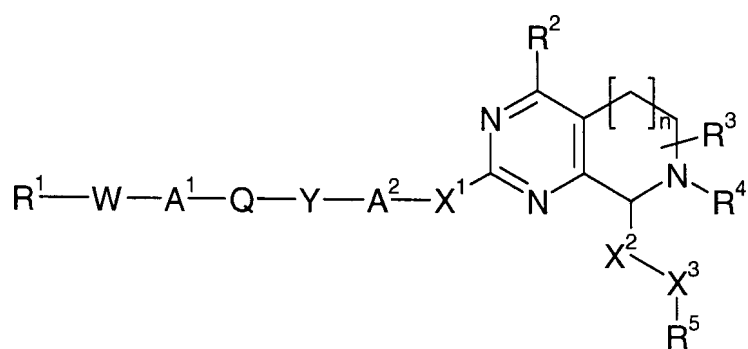
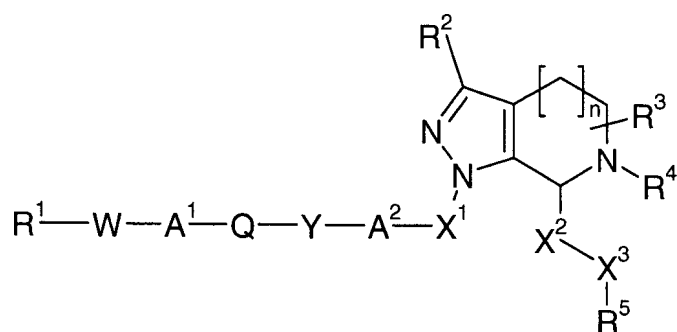
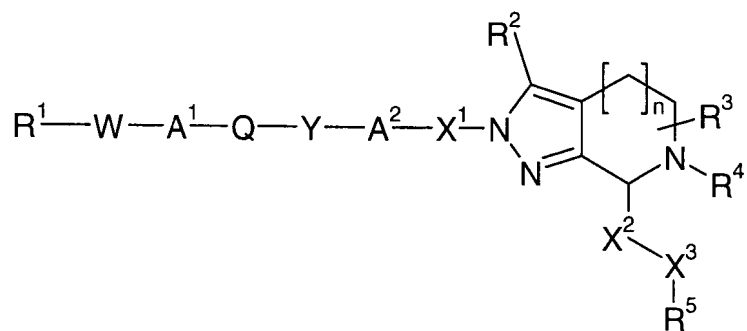
根據另一項特定具體實施例， $-Y-A^2-X^1-$ 為 $-NR^9-C_1-C_4$ -伸烷基- (例如 $-NH-CH_2-$ ，其他實例為 $-NH-(CH_2)_2-$ 或 $-NH-(CH_2)_3-$)，其中 $-Y-A^2-X^1-$ 較佳係具有 2 至 6 個，3 至 5 個，及尤其是 2, 3 或 4 個原子在其主鏈中。在此項特定具體實施例中， R^9 係如本文定義，且 R^9 較佳為氫、 C_1-C_6 -烷基 (例如甲基) 或 C_3-C_{12} -雜環基 (例如 3-氮四環基)；或 R^9 為 C_1-C_4 -伸烷基，其係被結合至 C_1-C_4 -伸烷基之 A^2 中之碳原子。

根據另一項特定具體實施例， $-Y-A^2-X^1-$ 為 $-NR^9-C_2-C_4$ -伸炔基- (例如 $-NH-CH_2-C\equiv C-$)，其中 $-Y-A^2-X^1-$ 較佳係具有 2 至 6 個，3 至 5 個，及尤其是 4 個原子在其主鏈中。在此項特定具體實施例中， R^9 係如本文定義，且 R^9 較佳為氫、 C_1-C_6 -烷基 (例如甲基或乙基) 或 C_3-C_{12} -環烷基 (例如環丙基或環丁基)。若 A 為雜環，則 $-Y-A^2-X^1-$ 之此項具體實施例係為特別適合。

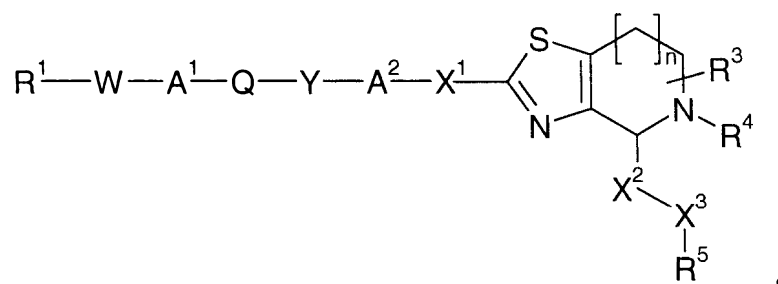
根據另一項特定具體實施例，如本文中所揭示之結構主

體 $-Y-A^2-X^1$ 係被結合至作為 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$ 之 Q 。關於此具體實施例之特定實例包括本發明之雜環化合物，其中 R 為 $R^1-S(O)_2-Y-A^2-X^1$ 或 $R^1-C(O)-Y-A^2-X^1$ 。

基團 R ，且特別是基團 $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$ ，原則上可被結合至雜環 A 之任何位置。特定實例包括：



其他特定實例包括：



在該式中， R^1 , W , A^1 , Q , Y , A^2 , X^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^2 , X^3 , R^5 , n 均如本文定義。

其他特定實例包括上式雜環化合物，其中基團 R^1 - W - A^1 - Q - Y - A^2 - X^1 係被基團 $-CN$ 置換。

除了基團 R^1 - W - A^1 - Q - Y - A^2 - X^1 以外，本發明之雜環化合物可具有一個或一個以上經結合至雜環A之其他取代基。在此等位置上，雜環化合物之骨架可因此被一個或一個以上之基團 R^2 取代。若有一個以上之基團 R^2 ，則此等可為相同或不同基團。

R^2 為氫、鹵素、 C_1 - C_6 -烷基、鹵化 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 $-CN$ 、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基、羥基、 C_1 - C_6 -烷氧基、鹵化 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧羰基、 C_2 - C_6 -烯氧基、 C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷羰基氧基、 C_1 - C_6 -烷硫基、 C_1 - C_6 -烷基亞磺基、 C_1 - C_6 -烷基磺基、胺基磺基、胺基、 C_1 - C_6 -烷胺基、 C_2 - C_6 -烯基胺基、硝基或視情況經取代之 C_3 - C_{12} -雜環基，或兩個基團 R^2 與彼等所結合之A之環原子一起形成視情況經取代之5-或6-員環。

關於 R^2 ，經取代之 C_6 - C_{12} -芳基係特別包括 C_6 - C_{12} -芳基，譬如苯基，被1, 2或3個取代基取代，取代基選自下列組成

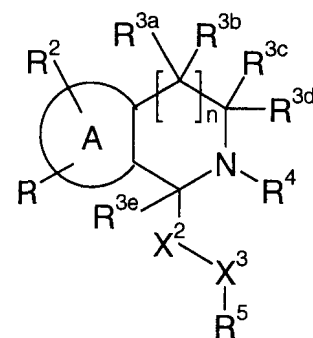
之組群：鹵素與 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、氰基、 C_1 - C_4 -烷氧基及 C_1 - C_4 -鹵烷氧基。

關於 R^2 ，經取代之 C_3 - C_{12} -雜環基係特別包括 C_3 - C_{12} -雜環基，譬如嗎福啉基、四氫吡咯基及六氫吡啶基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、氰基、 C_1 - C_4 -烷氧基及 C_1 - C_4 -鹵烷氧基。

視情況經取代之 5- 或 6-員環，其係藉由兩個基團 R^2 與彼等所結合之 A 之環原子一起形成，係例如為苯環。

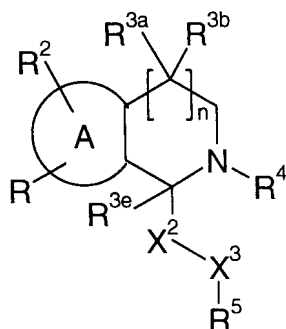
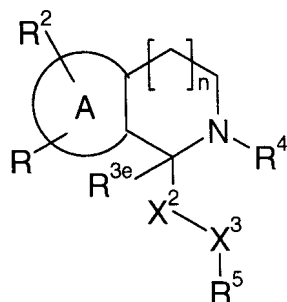
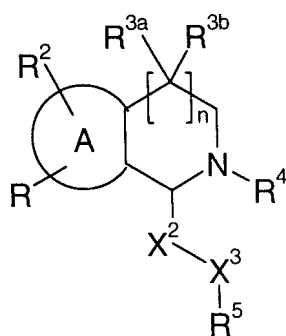
R^2 較佳為氫、鹵素或 C_1 - C_6 -烷氧基。特定言之， R^2 為氫。

在 1-, 3-, 4- 及 / 或 5- (若 n 為 2) 位置上，本發明之雜環化合物可被一個或一個以上之基團 R^3 取代。若有一個以上之基團 R^3 ，則此等可為相同或不同基團。本發明之雜環化合物可因此以下式表示：



其中 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} 係獨立具有關於 R^3 所予意義之一，且 A, R , R^2 , R^3 , R^4 , X^2 , X^3 , R^5 , n 均如本文定義。

根據特定具體實施例，本發明之雜環化合物具有下式之一：



其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} 係獨立具有 R^3 之意義，且 $A, R, R^2, R^3, R^4, X^2, X^3, R^5, n$ 均如本文定義。

R^3 為氫、鹵素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基，或兩個基團 R^3 與彼等所連接之碳原子一起形成羰基。

R^3 較佳為氫或 C_1 - C_6 -烷基。特定言之， R^3 為氫。

R^4 為氫、 C_1 - C_6 -烷基、鹵化 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、胺基- C_1 - C_4 -烷基、 CH_2CN 、 $-CHO$ 、 C_1 - C_4 -烷羰基、(鹵化 C_1 - C_4 -烷基)羰基、 C_1 - C_4 -烷氧羰基 (例如第三-丁氧羰基)、 C_6 - C_{12} -芳基羰基、 C_1 - C_6 -烷胺基羰基、 C_2 - C_6 -烯基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基、 C_6 - C_{12} -芳基磺醯基、胺基或 C_3 - C_{12} -雜環基。

R^4 較佳為氫、 C_1 - C_6 -烷基、鹵化 C_1 - C_4 -烷基、胺基- C_1 - C_4 -烷基、 CH_2CN 、 C_1 - C_4 -烷羰基、(鹵化 C_1 - C_4 -烷基)羰基、 C_1 - C_4 -烷氧羰基(例如第三-丁氧羰基)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)-NHCN$ 、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基、胺基或 C_3 - C_{12} -雜環基。

X^2 為 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{12a}R^{12b}$ 或鍵結。 X^2 較佳為 $>CR^{12a}R^{12b}$ 。

X^3 為 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{13a}R^{13b}$ 或鍵結。 X^3 較佳為鍵結。

因此，若 X^2 為 $>CR^{12a}R^{12b}$ ，且 X^3 為鍵結，則為較佳。

R^{12a} 為氫、視情況經取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_{12} -雜環基- C_1 - C_6 -烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基或羥基。特定言之， R^{12a} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基。

R^{13a} 為氫、視情況經取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_{12} -雜環基- C_1 - C_6 -烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基或羥基。特定言之， R^{13a} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基。

關於 R^{12a} 與 R^{13a} ，經取代之 C_1 - C_6 -烷基係特別包括 C_1 - C_6 -烷基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、羥基、 C_1 - C_4 -烷氧基及胺基。

關於 R^{12a} 與 R^{13a} ，經取代之 C_6 - C_{12} -芳基係特別包括 C_6 - C_{12} -芳基，譬如苯基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群： C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、氰基、 C_1 - C_4 -烷氧基及 C_1 - C_4 -鹵烷氧基。

R^{12b} 為氫或 C_1-C_6 -烷基。根據特定具體實施例， R^{12b} 為氫。

R^{13b} 為氫或 C_1-C_6 -烷基。根據特定具體實施例， R^{13b} 為氫。

或者， R^{12a} 與 R^{12b} 或 R^{13a} 與 R^{13b} 一起為羰基，或較佳為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基（例如 1,3-伸丙基），其中 C_1-C_4 -伸烷基之一個 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{14}-$ 置換。

關於 R^{12a} 與 R^{12b} 或 R^{13a} 與 R^{13b} ，經取代之 C_1-C_4 -伸烷基係特別包括 C_1-C_4 -伸烷基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基及 C_1-C_4 -鹵烷氧基。

根據特定具體實施例， R^{12a} 為 C_1-C_6 -烷基，且 R^{12b} 為氫或 C_1-C_6 -烷基，或 R^{13a} 為 C_1-C_6 -烷基，且 R^{13b} 為氫或 C_1-C_6 -烷基。

根據另一項特定具體實施例， R^{12a} 為氫，且 R^{12b} 為氫，或 R^{13a} 為氫，且 R^{13b} 為氫。

根據另一項特定具體實施例， R^{12a} 與 R^{12b} 一起為視情況經取代之 1,3-伸丙基，或 R^{13a} 與 R^{13b} 一起為視情況經取代之 1,3-伸丙基。

R^5 為視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基（例如 4-氯苯基，其他實例為苯基）、視情況經取代之 C_3-C_{12} -環烷基或視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基。

關於 R^5 ，經取代之 C_3-C_{12} -環烷基係特別包括 C_3-C_{12} -環烷基，譬如環丙基或環己基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代

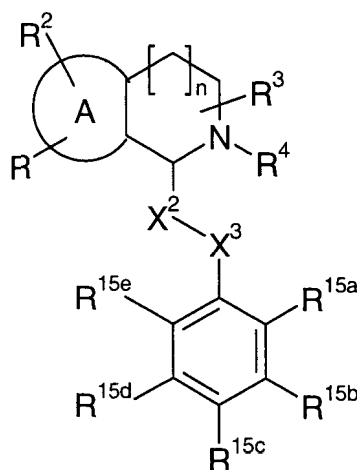
基選自下列組成之組群：鹵素、視情況經取代之 C_1 - C_6 -烷基、鹵化 C_1 - C_6 -烷基、CN、羥基、 C_1 - C_6 -烷氧基、鹵化 C_1 - C_6 -烷氧基、胺基、 C_1 - C_6 -烷胺基、二- C_1 - C_6 -烷胺基及 C_3 - C_{12} -雜環基。

關於 R^5 ，經取代之 C_6 - C_{12} -芳基係特別包括 C_6 - C_{12} -芳基，譬如苯基，被1, 2或3個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素(例如F、Cl、Br)、視情況經取代之 C_1 - C_6 -烷基(例如甲基)、鹵化 C_1 - C_6 -烷基(例如三氟甲基)、CN、羥基、 C_1 - C_6 -烷氧基(例如甲氧基)、鹵化 C_1 - C_6 -烷氧基、胺基、 C_1 - C_6 -烷胺基、二- C_1 - C_6 -烷胺基及 C_3 - C_{12} -雜環基。

關於 R^5 ，經取代之 C_3 - C_{12} -雜環基係特別包括 C_3 - C_{12} -雜環基，被1, 2或3個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、視情況經取代之 C_1 - C_6 -烷基、鹵化 C_1 - C_6 -烷基、CN、羥基、 C_1 - C_6 -烷氧基、鹵化 C_1 - C_6 -烷氧基、胺基、 C_1 - C_6 -烷胺基、二- C_1 - C_6 -烷胺基及 C_3 - C_{12} -雜環基。

關於 R^5 ， C_3 - C_{12} -雜環基係特別是 C_3 - C_{12} -雜芳基。

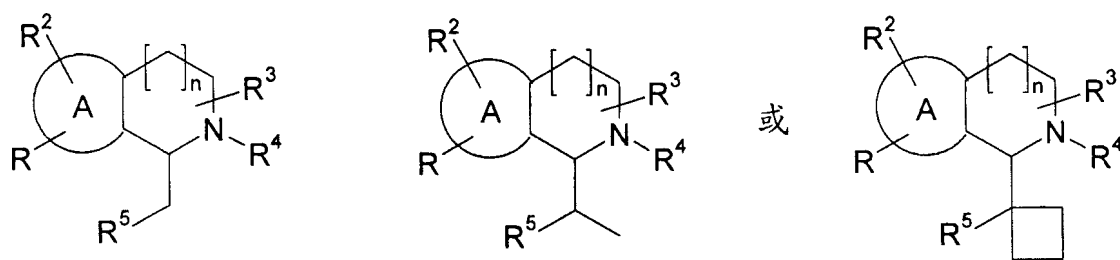
R^5 較佳為視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基，特別是如在下式雜環化合物中：



其中 A, R, R², R³, R⁴, X², X³, n 均如本文定義；且

R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, R^{15f} 係獨立為氫、鹵素(例如氯基)、視情況經取代之 C₁-C₆-烷基、鹵化 C₁-C₆-烷基、CN、羥基、C₁-C₆-烷氧基、胺基、C₁-C₆-烷胺基、二-C₁-C₆-烷胺基或 C₃-C₁₂-雜環基。

根據特定具體實施例，本發明係關於下式雜環化合物：



其中 A, R, R², R³, R⁴, R⁵, n 均如本文定義，R⁵ 較佳為視情況經取代之芳基，且特別是如本文中所揭示之視情況經取代苯基。

關於 R⁵ 或 R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}，經取代之 C₁-C₆-烷基係特別包括 C₁-C₆-烷基，尤其是 C₁-C₄-烷基，被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、C₁-C₆-烷氧基、胺基、C₁-C₆-烷胺基、二-C₁-C₆-烷胺基及 C₃-C₁₂-雜環基(例如嗎福啉基或六氫吡啶基)。

根據特定具體實施例，R^{15a}, R^{15b}, R^{15d}, R^{15e} 為氫，且 R^{15c} 不為氫(對位-單-取代)。

根據另一項特定具體實施例，R^{15a}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e} 為氫，且 R^{15b} 不為氫(間位-單-取代)。

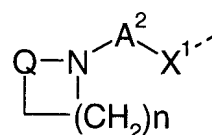
關於 R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}，C₃-C₁₂-雜環基係特別包括嗎福啉基、咪唑基及吡唑基。

指數 n 為 0, 1 或 2。根據特定具體實施例，n 為 1。

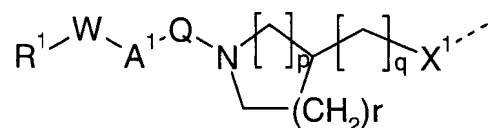


•

根據特定具體實施例， R^9 與 R^1 一起為 C_1 - C_4 -伸烷基(例如1,3-伸丙基)，以致 R^9 與 R^1 和 R^1 所結合之Q中之原子及 R^9 所結合之氮原子一起形成雜環，具有特別是4, 5或6個環員原子(包括氮原子與Q)。關於W與 A^1 兩者均為鍵結，此種環可以下列部份結構表示：



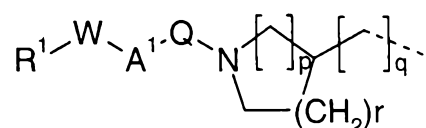
根據另一項特定具體實施例， R^9 為 C_1 - C_4 -伸烷基(例如亞甲基或1,3-伸丙基)，其係被結合至 A^2 中之碳原子，且 A^2 為 C_1 - C_4 -伸烷基，以致 R^9 與 A^2 之至少一部份和 R^9 所結合之氮原子一起形成含N雜環，具有特別是4, 5, 6或7個環員原子(包括氮原子)。此種環可以下列部份結構表示：



146295

q=0。或者，p為0，r為3，且q為1，其中X¹較佳為-0-。

根據另一項特定具體實施例， R^9 為 C_1 - C_4 -伸烷基(例如亞甲基或1,3-伸丙基)，其係被結合至 X^1 中之碳原子，且 X^1 為 C_1 - C_4 -伸烷基，以致 R^9 與 X^1 之至少一部份和 R^9 所結合之氮原子一起形成含N雜環，具有特別是4, 5, 6或7個環員原子(包括氮原子)。關於 A^2 為鍵結，此種環可以下列部份結構表示：



其中 R^1 , W , A^1 , Q 及 X^1 均如本文定義， p 為 1 或 2， r 為 0, 1 或 2，且 q 為 0, 1 或 2。 p 、 r 及 q 之特定組合包括 $p=1$ ， $r=0$ ， $q=0$ 。

R¹⁰ 為 氫、C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-烷基磺醯基。R¹⁰ 較佳為 氫。

R^{11} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基。 R^{11} 較佳為氫。

或者， R^9, R^{11} 一起為 C_1 - C_4 -伸烷基。

R^{14} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基。 R^{14} 較佳為氫。

R^{15} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基。 R^{15} 較佳為氫。

若為以下情況，則本發明之雜環化合物之特定具體實施例形成

A 為 5- 或 6-員 雜 環 ；

R 為 R¹-W-A¹-Q-Y-A²-X¹- 或 NC-A¹-X¹- ;

R¹ 為 氫、C₁-C₆-烷基、C₃-C₁₂-環烷基-C₁-C₄-烷基、鹵化
C₁-C₆-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₄-烷

基、胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷胺基-C₁-C₄-烷基、二-C₁-C₆-烷胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷羰基胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷氧羰基胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷胺基羰基胺基-C₁-C₄-烷基、二-C₁-C₆-烷胺基羰基胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷基磺醯基胺基-C₁-C₄-烷基、(視情況經取代之C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₆-烷基)胺基-C₁-C₄-烷基、視情況經取代之C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₄-烷基、視情況經取代之C₃-C₁₂-雜環基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₁₂-環烷基、C₁-C₆-烷羰基、C₁-C₆-烷氧羰基、鹵化C₁-C₆-烷氧羰基、C₆-C₁₂-芳氧基羰基、胺基羰基、C₁-C₆-烷胺基羰基、(鹵化C₁-C₄-烷基)胺基羰基、C₆-C₁₂-芳胺基羰基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、視情況經取代之C₆-C₁₂-芳基、羥基、C₁-C₆-烷氧基、鹵化C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-羥烷氧基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₄-烷氧基、胺基-C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₆-烷胺基-C₁-C₄-烷氧基、二-C₁-C₆-烷胺基-C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₆-烷羰基胺基-C₁-C₄-烷氧基、C₆-C₁₂-芳基羰基胺基-C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₆-烷氧羰基胺基-C₁-C₄-烷氧基、C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₆-烷基磺醯基胺基-C₁-C₄-烷氧基、(鹵化C₁-C₆-烷基)磺醯基胺基-C₁-C₄-烷氧基、C₆-C₁₂-芳基磺醯基胺基-C₁-C₄-烷氧基、(C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₆-烷基)磺醯基胺基-C₁-C₄-烷氧基、C₃-C₁₂-雜環基磺醯基胺基-C₁-C₄-烷氧基、C₃-C₁₂-雜環基-C₁-C₄-烷氧基、C₆-C₁₂-芳氧基、C₃-C₁₂-雜環基氧基、C₁-C₆-烷硫基、鹵化C₁-C₆-烷硫基、C₁-C₆-烷胺基、(鹵

化 C_1-C_6 -烷基)胺基、二- C_1-C_6 -烷胺基、二-(鹵化 C_1-C_6 -烷基)胺基、 C_1-C_6 -烷羰基胺基、(鹵化 C_1-C_6 -烷基)羰基胺基、 C_6-C_{12} -芳基羰基胺基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基胺基、(鹵化 C_1-C_6 -烷基)磺醯基胺基、 C_6-C_{12} -芳基磺醯基胺基或視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基；

W 為 $-NR^8-$ 或鍵結；

A^1 為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基或鍵結；

Q 為 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或鍵結；

Y 為 $-NR^9-$ 或鍵結；

A^2 為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基、 C_1-C_4 -伸烷基- $CO-$ 、 $-CO-C_1-C_4$ -伸烷基、 C_1-C_4 -伸烷基- $O-C_1-C_4$ -伸烷基、 C_1-C_4 -伸烷基- $NR^{10}-C_1-C_4$ -伸烷基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -伸芳基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -伸雜芳基或鍵結；

X^1 為 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-S-$ 、視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基或鍵結，其附帶條件是，若 Q 為鍵結，則 W 為 $-NR^8-$ 或 Y 為 $-NR^9-$ ；

R^2 為氫、鹵素、 C_1-C_6 -烷基、鹵化 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 $-CN$ 、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基、羥基、 C_1-C_6 -烷氧基、鹵化 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧羰基、 C_2-C_6 -烯氧基、 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷羰基氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基亞磺醯基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、胺基磺醯基、胺基、 C_1-C_6 -烷胺基、 C_2-C_6 -烯基胺基、硝基或視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基，或兩個基團 R^2 與彼等所結合

之A之環原子一起形成視情況經取代之5-或6-員環；

R^3 為氫、鹵素、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷氧基，或兩個基團
 R^3 與彼等所連接之碳原子一起形成羰基；

R^4 為氫、 C_1 - C_6 -烷基、鹵化 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、胺基- C_1 - C_4 -烷基、 CH_2CN 、 $-CHO$ 、 C_1 - C_4 -烷羰基、(鹵化 C_1 - C_4 -烷基)羰基、 C_1 - C_4 -烷氧羰基、 C_6 - C_{12} -芳基羰基、 C_1 - C_6 -烷胺基羰基、 C_2 - C_6 -烯基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基、 C_6 - C_{12} -芳基磺醯基、胺基或 C_3 - C_{12} -雜環基；

X^2 為 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{12a}R^{12b}$ 或鍵結；

X^3 為 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{13a}R^{13b}$ 或鍵結；

R^5 為視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基、視情況經取代之 C_3 - C_{12} -環烷基或視情況經取代之 C_3 - C_{12} -雜環基；

n 為0, 1, 2；

R^6 為氫或 C_1 - C_6 -烷基；

R^7 為氫或 C_1 - C_6 -烷基；

R^8 為氫或 C_1 - C_6 -烷基；

R^9 為氫、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{12} -環烷基、胺基- C_1 - C_6 -烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷基；或

R^9, R^1

一起為 C_1 - C_4 -伸烷基；或

R^9 為 C_1 - C_4 -伸烷基，其係被結合至 A^2 中之碳原子，且 A^2 為 C_1 - C_4 -伸烷基，或結合至 X^1 中之碳原子，且 X^1 為 C_1 - C_4 -伸烷基；

R^{10} 為氫、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷基磺醯基；

R^{11} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基，或

R^9, R^{11}

一起為 C_1 - C_4 -伸烷基，

R^{12a} 為氫、視情況經取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基胺基- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷基胺基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_{12} -雜環基- C_1 - C_6 -烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基或羥基；

R^{12b} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基，或

R^{12a}, R^{12b}

一起為羰基或視情況經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基，其中 C_1 - C_4 -伸烷基之一個 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{14}$ - 置換；

R^{13a} 為氫、視情況經取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基胺基- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷基胺基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_{12} -雜環基- C_1 - C_6 -烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基或羥基；

R^{13b} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基，或

R^{13a}, R^{13b}

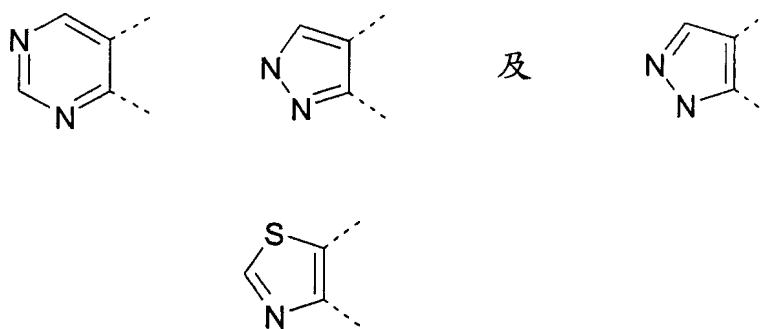
一起為羰基或視情況經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基，其中 C_1 - C_4 -伸烷基之一個 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{15}$ - 置換；

R^{14} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基；

R^{15} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基

若為以下情況，則本發明之雜環化合物之進一步特定具體實施例形成

A 為選自下列 5- 或 6-員雜環狀環所組成組群之環：



R 為 R^1 -W-A¹-Q-Y-A²-X¹-;

R¹ 為氫、C₁-C₆-烷基(例如甲基; 乙基; 正-丙基; 異丙基、正-丁基、第二-丁基)、C₃-C₁₂-環烷基-C₁-C₄-烷基(例如環丙基甲基)、鹵化C₁-C₆-烷基(例如3-氟基丙-1-基)、C₃-C₁₂-環烷基(例如環丁基)、視情況經取代之C₆-C₁₂-芳基(例如苯基)或視情況經取代之C₃-C₁₂-雜環基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1-甲基-1,2-二唑-4-基、1-甲基-1,3-二唑-4-基);

W 為鍵結;

A¹ 為鍵結;

Q 為-S(O)₂-、-C(O)-或鍵結;

Y 為-NR⁹-或鍵結;

其附帶條件是, 若Q為鍵結, 則Y為-NR⁹-;

A² 為C₁-C₄-伸烷基(例如亞甲基; 1,2-伸乙基、1,3-伸丙基);

X¹ 為鍵結;

R² 為氫;

R³ 為氫;

R⁴ 為氫或C₁-C₄-烷氧羰基(例如第三-丁氧羰基);

X² 為>CR^{12a}R^{12b};

X^3 為鍵結；

R^5 為視情況經取代之苯基(例如苯基或4-氯苯基)；

R^9 為氫或 C_3-C_{12} -雜環基(例如3-氮四環基)；且

R^{12a} 為氫；

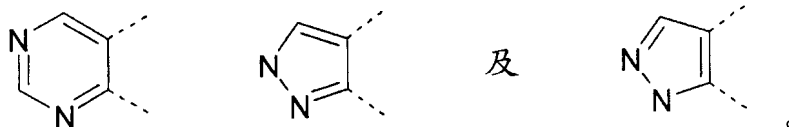
R^{12b} 為氫，或

R^{12a}, R^{12b}

一起為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基(例如1,3-伸丙基)。

若為以下情況，則本發明之雜環化合物之進一步特定具體實施例形成

A 為選自下列5-或6-員雜環狀環所組成組群之環：



R 為 $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1$ -；

R^1 為氫、 C_1-C_6 -烷基(例如甲基、乙基、正-丙基或正-丁基)、 C_3-C_{12} -環烷基- C_1-C_4 -烷基(例如環丙基甲基)、鹵化 C_1-C_6 -烷基(例如3-氟基丙-1-基)、 C_3-C_{12} -環烷基(例如環丁基)、視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基(例如苯基)或視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基(例如3-吡啶基、1-甲基-1,2-二唑-4-基或1-甲基-1,3-二唑-4-基)；

W 為鍵結；

A^1 為鍵結；

Q 為 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或鍵結；

Y 為 $-NR^9-$ 或鍵結；

其附帶條件是，若 Q 為鍵結，則 Y 為 $-NR^9-$ ；

A^2 為 C_1-C_4 -伸烷基（例如亞甲基或 1,2-伸乙基）；

X^1 為鍵結；

R^2 為氫；

R^3 為氫；

R^4 為氫或 C_1-C_4 -烷氧羰基（例如第三-丁氧羰基）；

X^2 為 $>CR^{12a}R^{12b}$ ；

X^3 為鍵結；

R^5 為視情況經取代之苯基（例如 4-氯苯基）；

R^9 為氫；且

R^{12a}, R^{12b}

一起為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基（例如 1,3-伸丙基）。

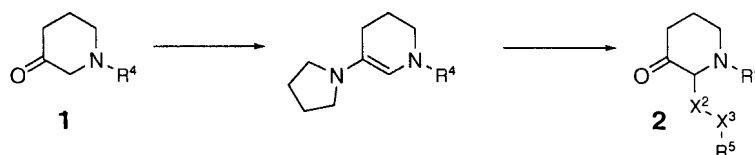
本發明之特定化合物為製備實例中所揭示之雜環化合物及其生理學上容許之酸加成鹽。其對於各製備實例係包括舉例之化合物以及其相應之自由態鹼，及該自由態鹼之任何其他生理學上容許之酸加成鹽（若舉例之化合物為鹽時），或該自由態鹼之任何生理學上容許之酸加成鹽（若舉例之化合物為自由態鹼時）。此等係進一步包括該化合物之對掌異構物、非對映異構物、互變異構物及任何其他異構形式，其係明確地或隱含地經揭示。

式 (I) 化合物可藉由類似此項技藝中所習知之方法製成。關於製備式 (I) 化合物之適當方法係概述於下文圖式中。

在圖式 1 與 2 中所描繪之方法可用於獲得 2-取代之六氫吡

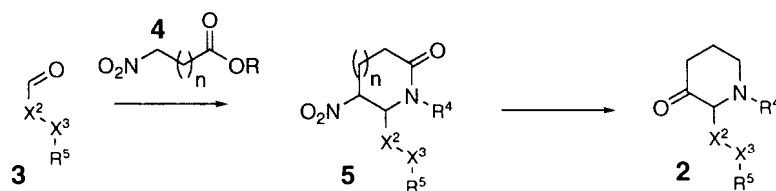
啖-3-酮，其可接著根據圖式3中所描繪之方法，被轉化成2-取代之4-((二甲基)亞甲基)-3-酮基六氫吡啶。

圖式1：



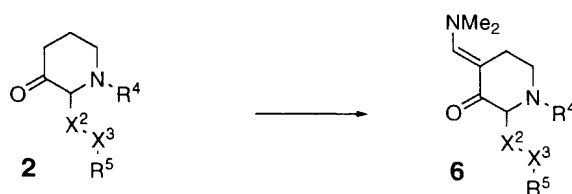
如圖式1中所示，通式1化合物係容易地進行烯胺烷基化作用，而得通式2化合物。

圖式2：



如圖式2中所示，通式3化合物係立即地與通式4化合物，於醋酸銨存在下進行酸催化之縮合作用，而得通式5化合物。通式5化合物可使用標準轉變（例如醯胺還原作用、Nef反應）被進一步官能基化，而產生通式2化合物。

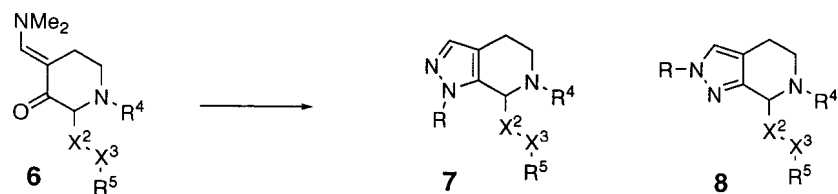
圖式3：



如圖式3中所示，通式2化合物係容易地與二甲基甲醯胺二甲基縮醛進行縮合作用，而得通式6化合物。

在圖式4中所描繪之方法可用於獲得本發明之4,5-二氫-吡唑并[3,4-c]吡啶類。

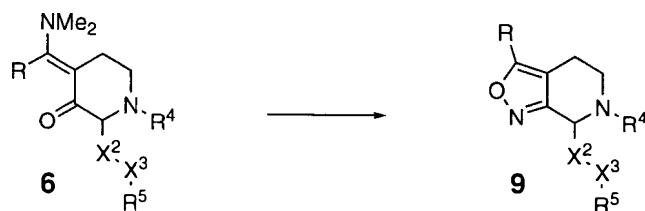
圖式4：



如圖式4中所示，通式6中間物可與通式 $H_2N-NH-R$ 之各種親核劑，在醇性溶劑中，較佳為甲醇或乙醇，於約 20° 至 $80^{\circ}C$ 之溫度下反應，以獲得通式7與8化合物。在經單取代肼之情況下，係形成區域異構性產物。

在圖式5中所描繪之方法可用於獲得本發明之4,5,6,7-四氫異喹啉并[3,4-c]吡啶類。

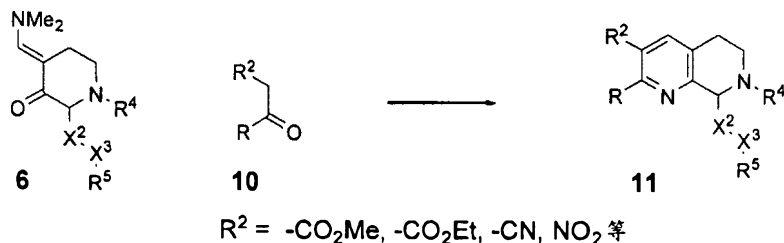
圖式5：



如圖式5中所示，通式6中間物可與羥胺，在適當條件下反應，以獲得通式9化合物。

在圖式6中所描繪之方法可用於獲得本發明之5,6,7,8-四氫-1,7-噁啶類。

圖式6：

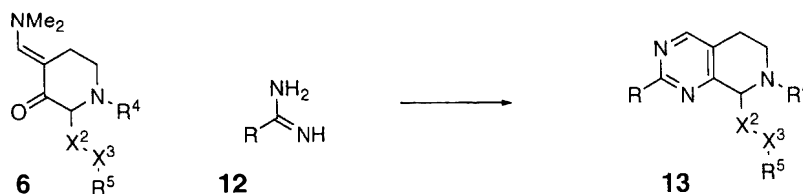


如圖式6中所示，通式6化合物與通式10試劑及醋酸氨在回流醋酸中之縮合作用，係獲得通式11化合物。 R^2 為-

CO₂Me、-CO₂Et、-CN、NO₂或其類似基團。

在圖式7中所描繪之方法可用於獲得本發明之5,6,7,8-四氫[3,4-d]嘧啶類。

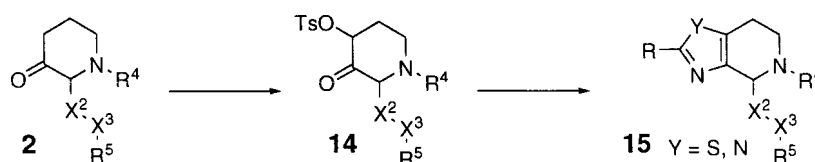
圖式7：



如圖式7中所示，通式6中間物與通式12之1,3-親核劑，於適當有機或無機鹼存在下，譬如KOH、NaOH、NaHCO₃、乙醇鈉、甲醇鈉、三乙胺及二異丙基乙胺，在醇性溶劑中，較佳為乙醇或甲醇，於約20°至80°C溫度下之環縮合作用，係產生通式13化合物。

在圖式8中所描繪之方法可用於獲得本發明之4,5,6,7-四氫嘧啶并[4,5-c]吡啶類與4,5,6,7-四氫嘧啶并[4,5-c]吡啶類。

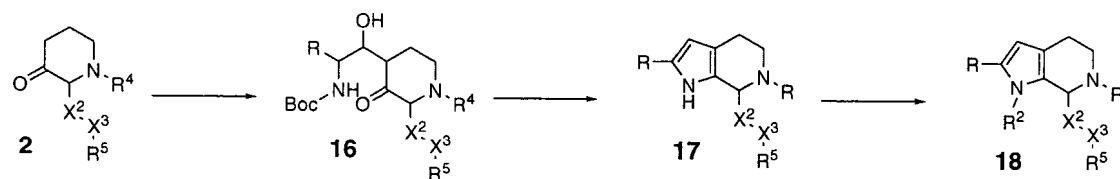
圖式8：



如圖式8中所示，通式2化合物與標準劑例如羥基(甲苯磺醯基氧基)碘苯之反應，係獲得式14化合物，其中Lg為脫離基(例如甲苯磺酸鹽、溴化物等)。通式14化合物與1,3-親核劑，在適當條件下之反應，係產生通式15化合物。Y為S或N。

在圖式9中所描繪之方法可用於獲得本發明之4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶類。

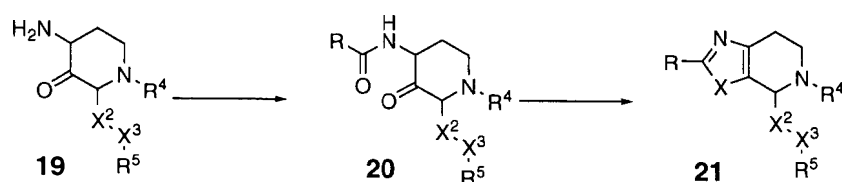
圖式 9：



如圖式 9 中所示，通式 2 中間物與視情況經取代之醛，於適當鹼譬如烷基鋰、LDA、LHMDS 存在下之反應，係獲得通式 16 中間物。通式 16 中間物可在適當酸性條件下被環化成通式 17 衍生物。通式 17 衍生物可使用習用化學轉變被進一步官能基化，而得視情況經取代之通式 18 化合物。

在圖式 10 中所描繪之方法可用於獲得本發明之 4,5,6,7-四氫嘧啶并 [5,4-c] 吡啶類與 4,5,6,7-四氫噻唑并 [5,4-c] 吡啶類。

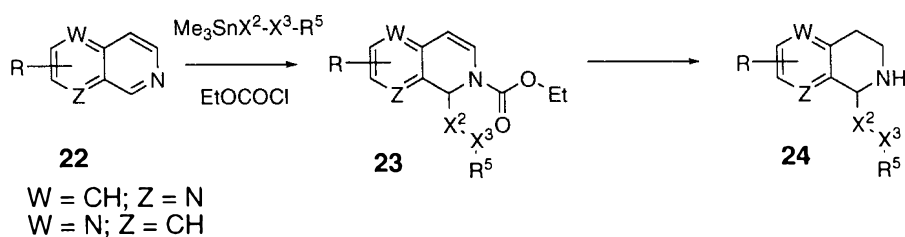
圖式 10：



如圖式 10 中所示，通式 19 中間物與視情況經取代之酸，於標準偶合試劑 (例如 DCC、EDC、HATU 等) 存在下之反應，係產生通式 20 中間物。通式 20 中間物可在適當條件下，使用標準操作法 (Lawesson 氏試劑、三光氣)，被環化成通式 21 衍生物。X 為 O 或 S。

在圖式 11 中所描繪之方法可用於獲得本發明之 5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-b] 吡啶類。

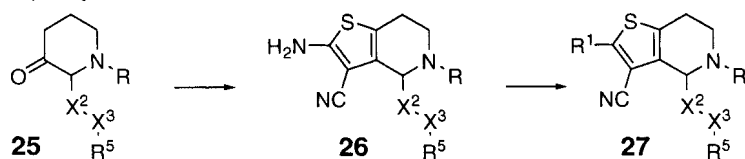
圖式 11：



如圖式 11 中所示，通式 22 嘧啶與視情況經取代之錫烷，於氯甲酸乙酯存在下之反應，係獲得通式 23 二氫嘧啶。烯烴使用習用氫化作用方法之還原作用，及保護基之移除，係獲得通式 24 化合物（參閱 Tetrahedron 2000, 41, 8053）。W 為 CH，且 Z 為 N，或 W 為 N，且 Z 為 CH。

在圖式 12 中所描繪之方法可用於獲得本發明之 4,5,6,7-四氫噻吩并 [2,3-c] 吡啶類。

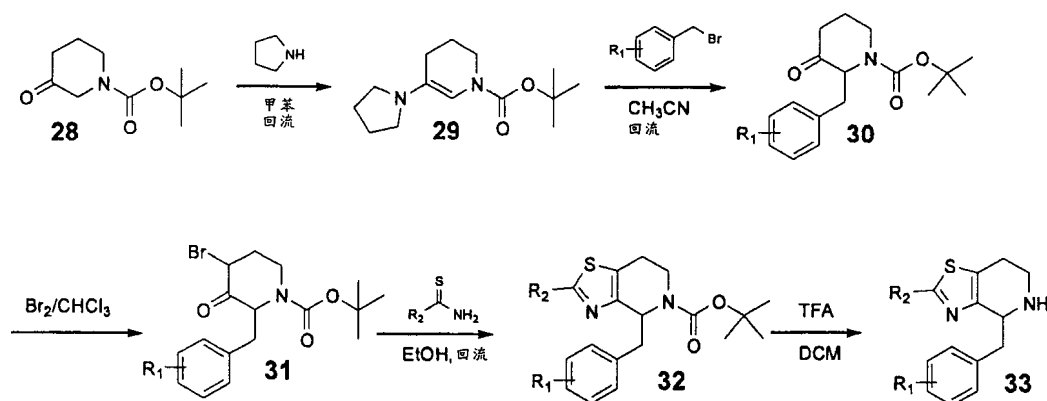
圖式 12



如圖式 12 中所示，通式 25 酮與丙二酸二腈，於硫、適當鹼存在下之反應，係獲得通式 26 噻吩。胺基藉習用反應方法之轉化會導致通式 27 噻吩。通式 27 噻吩可使用習用化學轉變被進一步官能基化，而得視情況經取代之化合物。

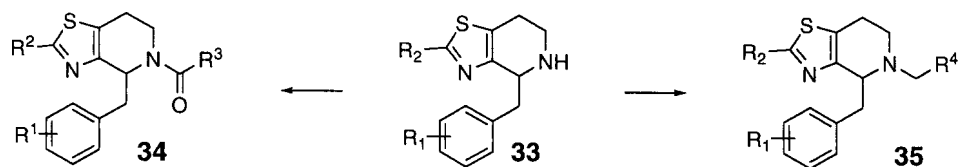
在圖式 13 與 14 中所描繪之方法可用於獲得本發明之 5,6,7,8-四氫噻唑并 [4,5-c] 吡啶類。

圖式 13



如圖式 13 中所示，可達成一般結構 33 骨架之合成，自市購可得之 3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯開始。28 可藉由在甲苯中加熱而與四氫吡咯縮合，以產生烯胺 29。粗製烯胺 29 可與各種苄基溴化物反應，而產生一般結構 30 之化合物。骨架 30 可藉由於溴存在下，在氯仿中簡單攪拌而被溴化，以產生所要之產物 31。化合物 31 可直接使用於下一步驟中。與適當硫醯胺之縮合作用，接著為酸性去除保護，係獲得骨架 33。

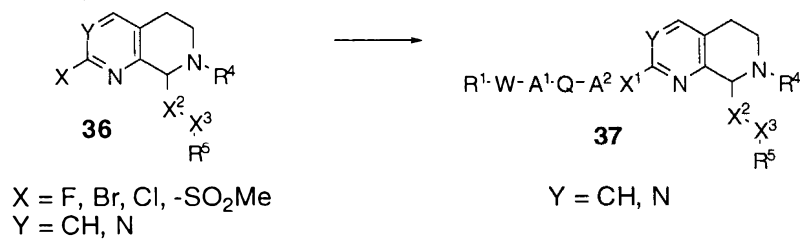
圖式 14



骨架 33 可容易地按照圖式 14 中所概述之反應被改質。標準程序，例如醯化作用或還原胺化作用，使用標準反應提案，會導致一般結構 34 與 35 之骨架。

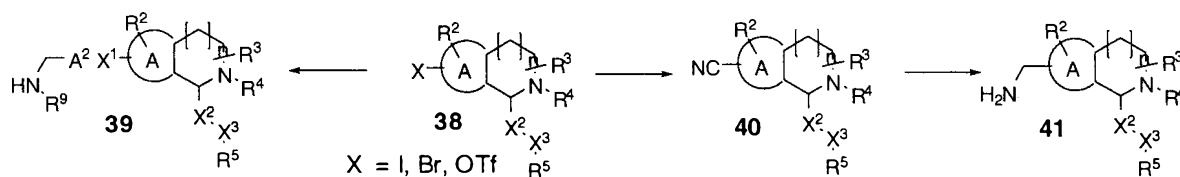
在圖式 1 至 14 中，變數 R, R², R⁴, X², X³ 及 R⁵ 均如本文定義，或表示可被轉化成所要基團之基團，如下文圖式 15 至 17 中所示。

圖式 15：



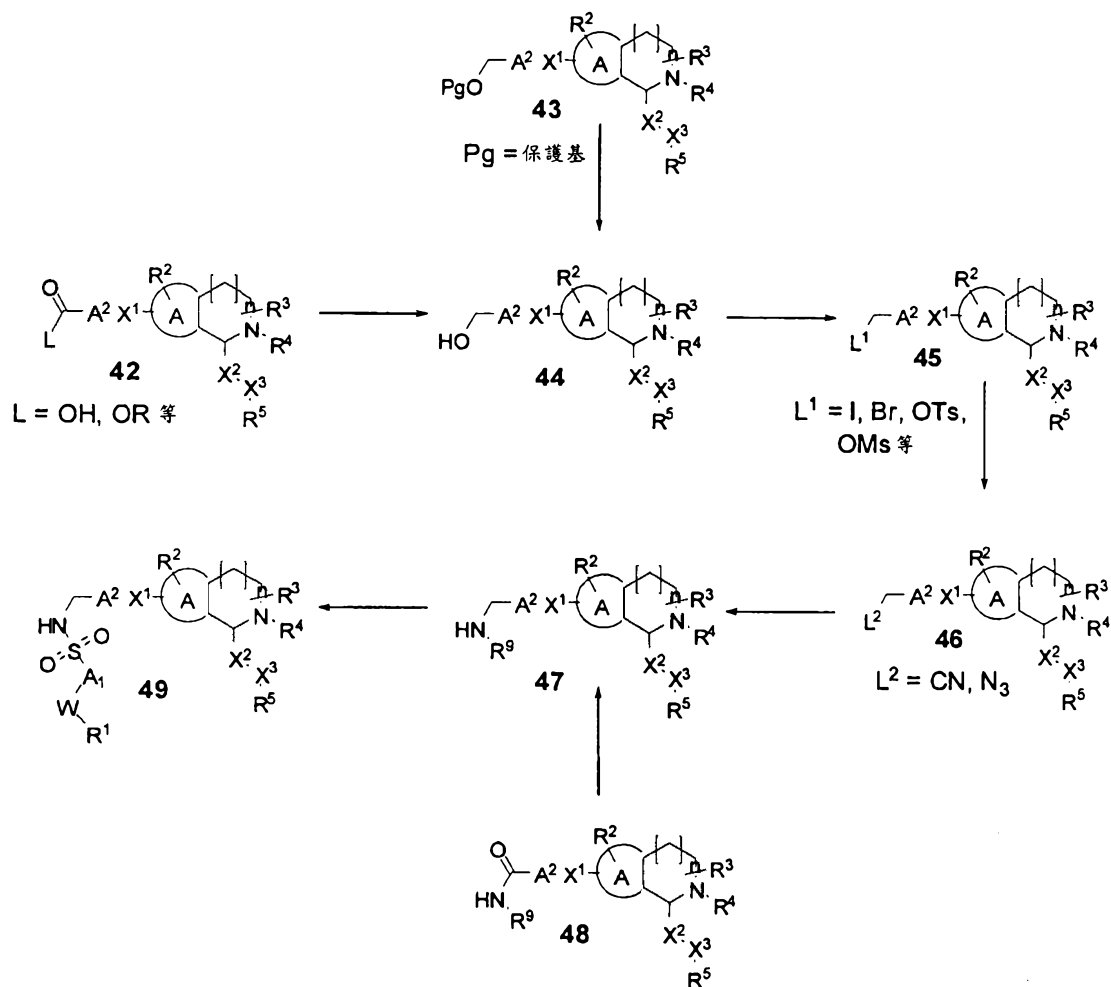
如圖式 15 中所示，通式 36 化合物與適當經取代親核劑之反應，係獲得通式 37 化合物。

圖式 16：



如圖式 16 中所示，通式 38 化合物係在標準 Pd-交叉偶合條件下獲得通式 38 與 40 化合物。通式 40 腈類係使用標準還原方法獲得通式 41 化合物。

圖式 17：



如圖式 17 中所示，一般結構 44 之中間物係經由脫離基（鹵素、甲苯磺酸鹽等）之引進，接著為親核性置換，獲得一般結構 46 之化合物。一般結構 46 與 48 中間物之還原作用係獲得一般結構 47 之化合物。通式 47 衍生物可使用習用化學轉變被進一步官能基化，而得視情況經取代之通式 49 化合物。

式 (I) 雜環化合物之酸加成鹽係以習用方式製成，其方式是將自由態鹼與相應酸混合，視情況在溶液中，於有機溶劑中，例如低碳醇，譬如甲醇、乙醇或丙醇，醚，譬如甲基第三-丁基醚或二異丙基醚，酮，譬如丙酮或甲基乙基

酮，或酯，譬如醋酸乙酯。

式(I)化合物係能夠抑制甘胺酸輸送子之活性，特別是甘胺酸輸送子1 (GlyT1)。

根據本發明之化合物作為抑制甘胺酸輸送子活性(特別是 GlyT1 活性)之利用性，可藉由此項技藝中已知之操作法証實。例如，會表現重組 hGlyT1c_5_CHO 細胞之人類 GlyT1c 可用於度量甘胺酸攝取及其藉由式(I)化合物之抑制(IC_{50})。

在式(I)化合物中，會在低濃度下達成有效抑制者為較佳。特定言之，式(I)化合物係為較佳，其係在 $IC_{50} < 1$ 微莫耳之含量下，更佳為在 $IC_{50} < 0.5$ 微莫耳之含量下，特佳為在 $IC_{50} < 0.2$ 微莫耳之含量下，而最佳為在 $IC_{50} < 0.1$ 微莫耳之含量下抑制甘胺酸輸送子1 (GlyT1)。

根據本發明之式(I)化合物因此可作為醫藥使用。

因此，本發明亦關於醫藥組合物，其包含惰性載劑與式(I)化合物。

本發明亦關於式(I)化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於抑制甘胺酸輸送子 GlyT1，與抑制甘胺酸輸送子 GlyT1 之相應方法。

NMDA 受體為廣範圍之 CNS 過程之中心，且其在人類或其他物種中，於多種疾病上之角色已被描述。GlyT1 抑制劑會減緩甘胺酸自突觸之移除，造成胞突接合甘胺酸之含量上升。此係依次增加 NMDA 受體上之甘胺酸結合位置之佔領，其會在自突觸前末端之麩胺酸酯釋出後增加 NMDA 受體之活化作用。因此，已知甘胺酸輸送抑制劑，且特別

是甘胺酸輸送子 GlyT1 之抑制劑，可用於治療多種神經病與精神病學病症。

因此，本發明係進一步關於式 (I) 化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療神經病或精神病學病症，與治療該病症之相應方法。

根據特定具體實施例，該病症係與甘胺酸能或麩胺酸能神經傳遞機能障礙有關聯。

根據另一項特定具體實施例，該病症為一或多種下列症狀或疾病：精神分裂症或精神病症，包括精神分裂症（類偏狂、混亂、緊張性或未鑒別）、精神分裂病樣病症、情感分裂病症、妄想病症、短暫精神病症、共有型精神病症，由於一般醫療症狀所致之精神病症及物質所引致之精神病症，包括精神分裂症及其他精神病之陽性與陰性病徵兩者；認知病症，包括癡呆症（與阿耳滋海默氏疾病、絕血、多梗塞癡呆症、創傷、血管問題或中風、HIV 疾病、巴金生氏病、亨丁頓氏病、Pick 氏病、Creutzfeldt-Jacob 疾病、出生前後缺氧、其他一般醫療症狀或物質濫用有關聯）；妄想、健忘病症或認知力減弱，包括與老化有關聯之認知力衰退；焦慮病症，包括急性壓力病症、空室恐怖症、一般性焦慮病症、強迫觀念與強迫行為病症、恐懼發作、恐懼病症、創傷後壓力病症、分離焦慮病症、社會恐怖症、特定恐怖症、物質所引致之焦慮病症及由於一般醫療症狀所致之焦慮；物質相關病症與易於上癮行為（包括物質所引致之妄想、持續癡呆症、持續健忘病症、精神病

症或焦慮病症；對物質之耐藥性、賴藥性或斷除，包括酒精、安非他命、大麻屬、古柯鹼、致幻藥、吸藥、菸鹼、類阿片、苯環力定(phencyclidine)、鎮靜藥、安眠藥或解焦慮劑)；肥胖、貪食神經質及強迫進食病症；兩極病症，心情病症，包括抑鬱病症；抑鬱，包括單極抑鬱、季節性抑鬱及分娩後抑鬱，月經前徵候簇(PMS)與月經前不安病症(PDD)、由於一般醫療症狀所致之心情病症及物質所引致之心情病症；學習病症，廣泛性發展病症，包括孤獨癖病症，注意力不足病症，包括注意力不足活動過度病症(ADHD)，及行為病症；移動病症，包括運動不能與運動不能-僵硬徵候簇(包括巴金生氏病、藥物所引致之巴金生氏徵候簇、腦炎後巴金生氏徵候簇、進行性核上麻痺、多發性系統萎縮、腎上腺基底變性、巴金生氏徵候簇-ALS癱瘓症複徵及基底神經節鈣化作用)、藥物所引致之巴金生氏徵候簇(譬如致類神經病症狀所引致之巴金生氏徵候簇、致類神經病症狀惡性徵候簇、致類神經病症狀所引致之急性肌緊張不足、致類神經病症狀所引致之急性靜坐不能、致類神經病症狀所引致之遲發運動困難及藥物所引致之姿勢震顫)、Gilles de la Tourette氏徵候簇、癲癇、肌肉痙攣及與肌肉痙攣狀態或虛弱有關聯之病症，包括震顫；運動困難[包括震顫(譬如靜止性震顫、姿勢震顫及意圖震顫)、舞蹈病(譬如Sydenham氏舞蹈病、亨丁頓氏病、良性遺傳性舞蹈病、神經棘細胞症、徵狀型舞蹈病、藥物所引致之舞蹈病及單側跳躍)、肌陣攣病(包括全身性肌陣攣病與局部

肌陣攣病)、抽搐(包括單純抽搐、複雜抽搐及徵狀型抽搐)及肌緊張不足(包括全身性肌緊張不足, 譬如原發性肌緊張不足、藥物所引致之肌緊張不足、徵狀型肌緊張不足及陣發性肌緊張不足, 與局部肌緊張不足, 譬如臉痙攣、下頷肌緊張不足、痙攣性發音障礙、痙攣性斜頸、軸向肌緊張不足、肌緊張不足型寫字痙攣症及偏癱之肌緊張不足)]; 尿失禁; 神經元傷害, 包括眼睛傷害、視網膜病或眼睛之斑點變性, 耳鳴、聽力減弱與喪失及腦水腫; 嘔吐; 及睡眠病症, 包括失眠症與發作性睡病。

根據另一項特定具體實施例, 該病症為疼痛, 特別是慢性疼痛, 及尤其是神經病原性疼痛。

疼痛可被分類為急性與慢性疼痛。急性疼痛與慢性疼痛係在其病因學、病理生理學、診斷及治療上為不同。

急性疼痛, 其係發生在組織傷害之後, 係為自動限制性, 係充作進行中組織傷害及其經常會消退之組織修復後之警告。除了溫和焦慮之外, 有與急性疼痛有關聯之最少心理學病徵。急性疼痛在本質上為感受傷害, 且發生於A- δ 與C-多峰形態疼痛受體之化學、機械及熱刺激之後。

於另一方面, 慢性疼痛並未提供保護性生物學功能。其不為組織傷害之病徵, 而是本身就是疾病。慢性疼痛為無情與非自動限制性, 且可於最初損傷之後持續數年, 或許數十年。慢性疼痛可對多重治療服用法為反拗。與慢性疼痛有關聯之心理學病徵包括慢性焦慮、畏懼、抑鬱、睡不著及社會交互作用之減弱。慢性非惡性疼痛在本質上主要

為神經病原性，且係涉及對末梢或中樞神經系統之傷害。

急性疼痛與慢性疼痛係因不同神經-生理過程所造成，因此傾向於對不同類型之治療有回應。急性疼痛在本質上可為軀體或內臟。軀體疼痛係傾向於為經良好定位之固定疼痛，且係被描述為鮮明、疼痛、跳動或持續之疼痛。另一方面，內臟疼痛係傾向於分佈上為不清楚，在本質上為陣發性，且在本質上係經常被描述為深層、疼痛、擠壓或絞痛。急性疼痛之實例包括手術後疼痛、與創傷有關聯之疼痛及關節炎之疼痛。急性疼痛係經常對以類阿片或非類固醇消炎藥物之治療有回應。

慢性疼痛，與急性疼痛成對比，在本質上係被描述為灼痛、電、刺痛及劇痛。其在呈現形式上可為連續或陣發性。慢性疼痛之正字標記為慢性感覺異常與痛覺過敏。感覺異常係為由於通常不會引出疼痛回應之刺激所造成之疼痛，譬如輕微接觸。痛覺過敏係為對正常疼痛刺激之增加敏感性。原發性痛覺過敏係立即發生在損傷之區域內。續發性痛覺過敏係發生於損傷周圍之未受傷害區域中。慢性疼痛之實例包括複合區域性疼痛徵候簇、由於末梢神經病而發生之疼痛、手術後疼痛、慢性疲勞徵候簇疼痛、緊張型頭痛、由於機械神經損傷而發生之疼痛，及與疾病有關聯之嚴重疼痛，該疾病譬如癌症、代謝疾病、親神經病毒疾病、神經毒性、發炎、多發性硬化，或由於壓力或抑鬱疾病之結果所發生或與其有關聯之任何疼痛。

雖然類阿片為便宜且有效，但嚴重且潛在地威脅生命之

副作用係隨著其使用而發生，最顯著的是呼吸抑鬱與肌肉僵硬。此外，可投予之類阿片劑量係受到噁心、嘔吐、便秘、搔癢及尿滯留所限制，經常造成病患選擇接受亞最適宜疼痛控制，而非遭受此等痛苦之副作用。再者，此等副作用經常會造成病患需要長期住院。類阿片為高度地易於上癮，且在許多領域為計劃藥物。

式(I)化合物係特別可用於治療精神分裂症、兩極病症，抑鬱，包括單極抑鬱、季節性抑鬱及分娩後抑鬱，月經前徵候簇(PMS)與月經前不安病症(PDD)、學習病症，廣泛性發展病症，包括孤獨癖病症，注意力不足病症，包括注意力不足/活動過度病症，抽搐病症，包括杜萊德(Tourette)氏病症，焦慮病症，包括恐怖症與創傷後壓力病症，與癡呆症有關聯之認知病症、AIDS癡呆症、阿耳滋海默氏病、巴金森氏病、亨丁頓氏病、痙攣狀態、肌陣攣病、肌肉痙攣、耳鳴及聽力減弱與喪失，係具有特別重要性。

特定認知病症為癡呆症、妄想、健忘病症及認知力減弱，包括與年齡有關聯之認知力衰退。

特定焦慮病症為一般性焦慮病症、強迫觀念與強迫行為病症及恐懼發作。

特定精神分裂症或精神病理學疾病為類偏狂、混亂、緊張性或未鑒別精神分裂症及物質所引致之精神病症。

可以式(I)化合物治療之特定神經病症係特別包括認知病症，譬如癡呆症、認知力減弱、注意力不足活動過度病症。

可以式(I)化合物治療之特定精神病學病症係特別包括焦慮病症，心情病症，譬如抑鬱，或兩極病症、精神分裂症、精神病症。

在治療之環境內，根據本發明式(I)化合物之用途係涉及一種方法。於此方法中，係將通常根據醫藥與獸醫實務所調配之一或多種式(I)化合物之有效量，投予欲被治療之個體，較佳為哺乳動物，特別是人類。此種治療是否需要，及其係以何種形式進行，係依個別情況而定，且係接受醫療評估(診斷)，其係將所存在之徵候、病徵及/或功能障礙，發展特定徵候、病徵及/或功能障礙之危險，及其他因素納入考量。

治療係通常利用單一或重複每日投藥，在適當情況下伴隨著或交替使用其他藥物或含藥物之製劑達成。

本發明亦關於醫藥組合物之製造，以治療個體，較佳為哺乳動物，特別是人類。因此，式(I)化合物習用上係以醫藥組合物之形式投藥，該組合物包含惰性載劑(例如藥學上可接受之賦形劑)，伴隨著至少一種根據本發明之化合物，及在適當情況下包含其他藥物。此等組合物可例如以經口方式、直腸方式、經皮方式、皮下方式、靜脈內方式、肌內方式或鼻內方式投藥。

適當醫藥配方之實例為固體醫藥形式，譬如粉末、顆粒、片劑，特別是薄膜片劑，錠劑、小藥囊、扁囊劑、糖塗覆片劑，膠囊，譬如硬明膠膠囊與軟明膠膠囊，栓劑，或陰道醫藥形式，半固體醫藥形式，譬如軟膏、乳膏、水

凝膠、糊劑或石膏，以及液體醫藥形式，譬如溶液、乳化液，特別是油在水中型乳化液，懸浮液，例如洗劑、注射製劑及灌注製劑，及眼藥水與滴耳液。植入之釋出裝置亦可用於投予根據本發明之抑制劑。此外，亦可使用微脂粒或微球體。

當製造此等組合物時，根據本發明之化合物係視情況以一或多種載劑(賦形劑)混合或稀釋。載劑(賦形劑)可為固體、半固體或液體物質，其係充作活性化合物之媒劑、載劑或媒質。

適當載劑(賦形劑)係列示於專業醫藥專題論文中。此外，該配方可包含藥學上可接受之輔助物質，譬如潤濕劑；乳化與懸浮劑；防腐劑；抗氧化劑；抗刺激劑；螯合劑；塗覆輔助劑；乳化安定劑；薄膜形成劑；凝膠形成劑；氣味屏蔽劑；矯味劑；樹脂；水膠體；溶劑；增溶劑；中和劑；擴散加速劑；色素；四級銨化合物；再加脂肪與過度脂肪劑；軟膏、乳膏或油類之原料；聚矽氧衍生物；塗抹輔助劑；安定劑；殺菌劑；栓劑基料；片劑輔助劑，譬如黏合劑、填料、助流劑、崩解劑或塗料；推進劑；乾燥劑；遮光劑；增稠劑；蠟類；增塑劑及白色礦油。關於此點之配方係以例如在 Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [製藥學、化粧品及相關領域之輔助物質百科全書], 第4版, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996 中所述之專業知識為基礎。

【實施方式】

下述實例係用以解釋本發明，而非限制之。

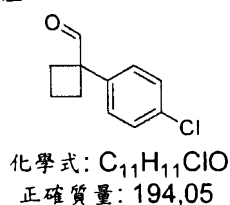
化合物係藉由質量光譜法作特徵鑒定，一般係經由 HPLC-MS，在快速梯度液中，於 C18-物質 (電噴霧離子化 (ESI) 模式) 上記錄。

製備實例

中間物

中間物 1:

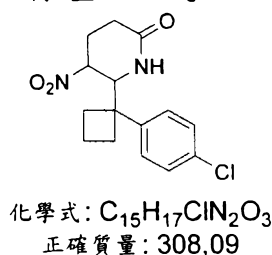
1-(4-氯苯基)環丁烷羧甲醛



於 1-(4-氯苯基)環丁烷甲腈 (36.2 克；190 毫莫耳) 在甲苯 (500 毫升) 中之溶液內，在 -78°C 下，添加 DiBAL-H (230 毫升；1M；1.2 當量)。將混合物於 -78°C 下攪拌 2 小時。將冷卻混合物在激烈攪拌下添加至 HCl (2M；400 毫升) 中。分離有機相，以 HCl (2M)、水、鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。使用粗產物 (34 克；175 毫莫耳；92%)，無需進一步純化。

中間物 2:

6-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5-硝基六氫吡啶-2-酮



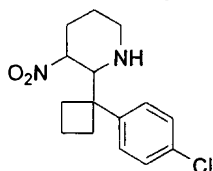
將中間物 1 (30 克；154 毫莫耳)、4-硝基丁酸甲酯 (1 當

量；154 毫莫耳；19 毫升)及醋酸銨(2 當量；300 毫莫耳；24 克)在乙醇(65 毫升)中之混合物於微波中加熱 2 小時。將混合物以 EtOAc 稀釋，並以飽和 NaHCO_3 溶液、水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。將殘留物以正-庚烷沖洗，而產生淡黃色固體。使用產物(29 克；64%)，無需進一步純化。

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 309$ 對 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 之計算值 = 308

中間物 3：

2-(1-(4-氯苯基)環丁基)-3-硝基六氫吡啶



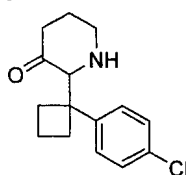
化學式： $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$
正確質量：294,11

將中間物 2 (30 克；97 毫莫耳)與硼烷硫化二甲烷複合物(1.6 當量；15 毫升)在 THF 中之混合物於回流下加熱 48 小時。使反應物冷卻至室溫，並藉由添加 NaOH 水溶液使反應淬滅。分離液相，且將有機層以 NaOH 水溶液、水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，並蒸發。使用粗產物(25 克；87%)，無需進一步純化。

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 295$ 對 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 之計算值 = 294

中間物 4：

2-(1-(4-氯苯基)環丁基)六氫吡啶-3-酮

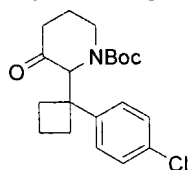


化學式： $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}$
正確質量：263,11

將中間物 3 (10 克；35 毫莫耳) 與 KOH (15 克；280 毫莫耳；8 當量) 在乙醇/水 (100 毫升；1/1) 中之混合物於 40°C 下加熱 30 分鐘。在 40°C 下，於此溶液中，添加 TiCl_3 (10%，在 HCl 中；170 毫莫耳；5 當量) 與醋酸銨 (40 克；500 毫莫耳；15 當量) 在水中之溶液。將混合物在 40°C 下再攪拌 2 小時。使已冷卻之混合物於 EtOAc 與 HCl 之間作分液處理。分離液相，並以 EtOAc 萃取水層。將合併之有機層以飽和 NaHCO_3 溶液、水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，並蒸發。將粗製中間物 (9.5 克；106%) 使用於下一步驟，無需進一步純化。

中間物 5：

2-(1-(4-氯苯基)環丁基)-3-酮基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



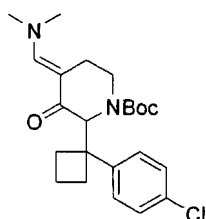
化學式: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$
正確質量: 363,16

將中間物 4 (10.5 克；40 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (1.2 當量；8 毫升) 及 Boc_2O (1.1 當量；9 克) 在乙腈中之混合物於 65°C 下攪拌 5 小時。將已冷卻之混合物以 EtOAc 稀釋，且以 HCl、水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，並蒸發。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，而得產物 (8.8 克；61%)，為無色油。

ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}^+] = 386$ 對 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClNaNO}_3$ 之計算值 = 386

中間物 6：

(E)-2-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



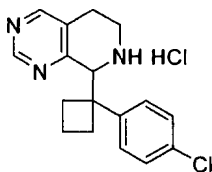
化學式: $C_{23}H_{31}ClN_2O_3$
正確質量: 418,2

將中間物 5 (3.24 克 ; 8.9 毫莫耳) 與 Brederick 氏試劑 (1.25 當量 ; 2.3 毫升 ; 11 毫莫耳) 在甲苯 (90 毫升) 中之混合物，於 120°C 下，在微波中攪拌。將混合物以 EtOAc 稀釋，並以水與鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。將殘留物藉矽膠管柱層析，使用 EtOAc/庚烷 (1/1) 純化，而得產物 (2.95 克 ; 79%)，為淡黃色泡沫物。

ESI-MS $[M+H^+] = 419$ 對 $C_{23}H_{31}ClN_2O_3$ 之計算值 = 418

中間物 7:

8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘓啶鹽酸鹽



化學式: $C_{17}H_{18}ClN_3$
正確質量: 299,12

7.1 步驟 A

使中間物 6 (100 毫克 ; 0.275 毫莫耳) 與甲脒醋酸鹽 (86 毫克 ; 3 當量) 溶於甲苯中，並在 100°C 下加熱，直到完全轉化為止。濃縮混合物，且使殘留物溶於 EtOAc 與 H_2O 中。將有機層以飽和 NaHCO_3 溶液、鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉 PTLC 純化，而得產物 (32 毫克 ; 29%)，為無色油。

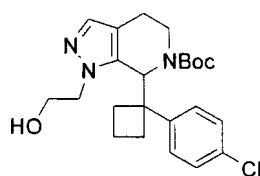
7.2 步驟 B

使步驟A之產物溶於5N異丙醇性鹽酸(1毫升)中，並在室溫下攪拌2小時。蒸發溶劑，且使產物於真空中乾燥。

ESI-MS $[M+H]^+ = 300$ 對 $C_{17}H_{18}ClN_3$ 之計算值 = 299

中間物8：

7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-1-(2-羥乙基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-羧酸第三-丁酯



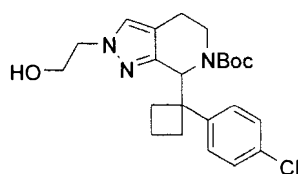
化學式: $C_{23}H_{30}ClN_3O_3$
正確質量: 431.2

將中間物6(0.78克；2.15毫莫耳)與2-胼基乙醇(1.25當量；0.2克)在乙醇(2.5毫升)中之混合物於80°C下攪拌1小時。在減壓下蒸發乙醇，並使殘留物於EtOAc與水之間作分液處理。將有機層以水、飽和 $NaHCO_3$ 溶液及鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，並蒸發。使殘留物藉矽膠管柱層析純化(EtOAc/庚烷(2/1)至EtOAc)，而得區域異構性產物之混合物，為無色油。產量(165毫克；17%)

ESI-MS $[M+H]^+ = 432$ 對 $C_{23}H_{30}ClN_3O_3$ 之計算值 = 431

中間物9：

7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-2-(2-羥乙基)-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-羧酸第三-丁酯



化學式: $C_{23}H_{30}ClN_3O_3$
正確質量: 431.2

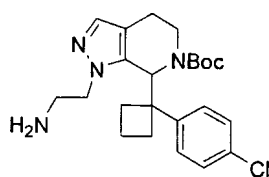
上述反應之較具極性產物係經確認為7-(1-(4-氯苯基)環丁

基)-2-(2-羥乙基)-4,5-二氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-羧酸第三-丁酯。產量(401毫克；43%)

ESI-MS $[M+H^+] = 432$ 對 $C_{23}H_{30}ClN_3O_3$ 之計算值 = 431

中間物 10：

1-(2-氨基乙基)-7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-羧酸第三-丁酯



化學式： $C_{23}H_{31}ClN_4O_2$
正確質量：430,21

10.1 步驟 A

使中間物 8 (165 毫克；0.38 毫莫耳) 溶於二氯甲烷中，並以三乙胺 (0.08 毫升；1.5 當量) 與氯化甲烷磺醯 (0.04 毫升；1.25) 在 0°C 下處理 2 小時。將混合物以二氯甲烷稀釋，且以稀 HCl、飽和 NaHCO_3 溶液、鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。將此粗產物使用於下一步驟，無需進一步純化。

10.2 步驟 B

將步驟 A 之產物與 NaN_3 (0.04 克；1.5 當量) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液於 85°C 下攪拌 90 分鐘。將混合物以 EtOAc 稀釋，並以水、鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。將此粗產物使用於下一步驟，無需進一步純化。

10.3 步驟 C

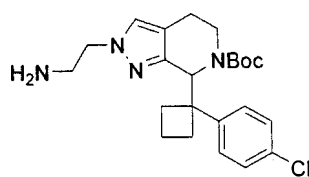
將步驟 B 之產物與 PPh_3 (150 毫克；1.5 當量) 在 THF/水 (1 毫升；20/1) 中之溶液於 65°C 下攪拌 2 小時。使混合物冷卻至室溫，並以 EtOAc 稀釋。將有機層以水、鹽水洗滌，以

MgSO₄ 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉矽膠管柱層析純化 (DCM => DCM/MeOH 10/1)，獲得產物 (0.98 克)，為無色油。

ESI-MS [M+H⁺] = 431 對 C₂₃H₃₁ClN₄O₂ 之計算值 = 430

中間物 11：

2-(2-胺基乙基)-7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5-二氫-2H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-6(7H)-羧酸第三-丁酯



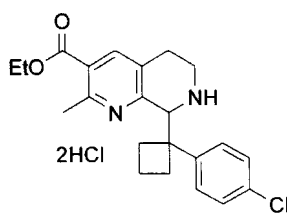
化學式：C₂₃H₃₁ClN₄O₂
正確質量：430,21

此化合物係類似中間物 10 製自 7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-2-(2-羥乙基)-4,5-二氫-2H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶-6(7H)-羧酸第三-丁酯 (中間物 9)。

ESI-MS [M+H⁺] = 431 對 C₂₃H₃₁ClN₄O₂ 之計算值 = 430

中間物 12：

8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啶-3-羧酸乙酯二鹽酸鹽



化學式：C₂₂H₂₅ClN₂O₂
正確質量：384,16

12.1 步驟 A

將中間物 6 (200 毫克；0.48 毫莫耳)、乙醯醋酸乙酯 (0.07 毫升；1.1 當量；0.525 毫莫耳) 及醋酸銨 (300 毫克；8 當量) 在醋酸 (5 毫升) 中之混合物於 100°C 下攪拌 1 小時。使混合

物冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。將混合物以水(2x)、飽和 NaHCO_3 溶液、鹽水洗滌，並以無水 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，而得產物(123 毫克；53%)，為無色油。

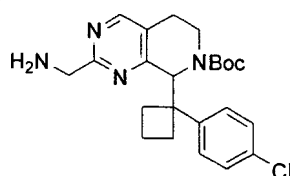
12.2 步驟 B

使步驟 A 之產物(20.0 毫克)溶於 5N 異丙醇性鹽酸(1 毫升)中，並在室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑，且使產物(16.9 毫克；97%)於真空中乾燥。

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 385$ 對 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 之計算值 = 384

中間物 13：

2-(胺基甲基)-8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘓啶-7(8H)-羧酸第三-丁酯



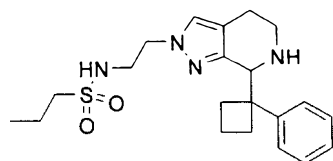
化學式： $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$
正確質量：428.2

將中間物 6 (0.5 克；1.2 毫莫耳)、二溴化胺基乙脒(0.35 克；1.2 當量)及剛製成之乙醇鈉(0.14 克鈉；5 當量)於 5 毫升乙醇中)在乙醇(5 毫升)中之溶液，於 85°C 下攪拌 4 小時。在減壓下移除溶劑，並將殘留物以 EtOAc 與水稀釋。分離液層，且將有機層以水、鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，而得產物(0.153 克；30%)，為褐色油。

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 429$ 對 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$ 之計算值 = 428

實例 1：

氯化 7-(1-苯基環丁基)-2-(2-(丙基磺醯胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]-6-吡啶



化學式: $C_{21}H_{30}N_4O_2S$
正確質量: 402.21

ESI-MS $[M+H]^+ = 403$ 對 $C_{21}H_{30}N_4O_2S$ 之計算值 = 402

步驟 A

使中間物 11 溶於二氯甲烷中。添加 DMAP (1.5 當量) 與氯化正-丙基磺醯。將反應物在室溫下攪拌 3 小時。於完全轉化後，將反應物以二氯甲烷稀釋，並以 HCl (0.1N)、水及鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，且蒸發。使殘留物藉 PTLC 純化，而得所要之正-丙基磺醯胺。

步驟 B

使上述步驟之產物溶於 MeOH 中，並添加 Pd/C (10 重量%) 與甲酸銨 (25 當量)。將所形成之反應混合物在室溫下攪拌過夜。過濾反應混合物，以 EtOAc 稀釋，及以水洗滌 (3x)。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，蒸發，且直接使用於下一步驟。

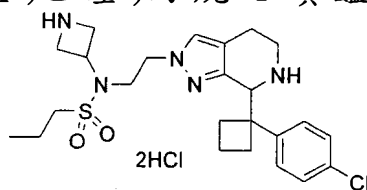
步驟 C

將上述步驟之產物以異丙醇中之 HCl (5N) 處理。於室溫下攪拌 2 小時後，反應已完成。蒸發溶劑，並使產物在真空中乾燥。

實例 2:

N-(一氫四環-3-基)-N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-

吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)丙烷-1-磺醯胺二鹽酸鹽



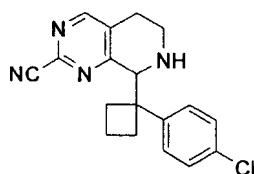
化學式: $C_{24}H_{34}ClN_5O_2S$
正確質量: 491,21

N-(一氮四環-3-基)-N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)丙烷-1-磺醯胺二鹽酸鹽係根據實例 10 之程序，使用 1-Boc-3-碘-一氮四環製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 492$ 對 $C_{24}H_{34}ClN_5O_2S$ 之計算值 = 491

實例 3：

8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-甲腈鹽酸鹽



化學式: $C_{18}H_{17}ClN_4$
正確質量: 324,11

步驟 A

將中間物 6 (100 毫克；0.24 毫莫耳)、2-甲基-2-硫基異脲硫酸鹽 (86 毫克；1.3 當量；0.312 毫莫耳) 及乙醇鈉 (剛製成；1.5 當量) 在乙醇 (1 毫升) 中之溶液，於 90°C 下攪拌 4 小時。在減壓下移除溶劑，並以 EtOAc 與水稀釋殘留物。分離液層，且將有機層以水、鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，而得產物 (63 毫克；59%)，為無色油。

步驟 B

於步驟 A 之產物 (50 毫克；0.112 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1 毫

升)中之經攪拌及冷卻(0°C)溶液內，添加 m-CPBA (77 毫克；4 當量)，並將混合物在相同溫度下攪拌 2 小時。將混合物以二氯甲烷稀釋，且以 10% Na₂SO₃ 水溶液、飽和 NaHCO₃ 溶液、鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及蒸發。將殘留物藉 PTLC 使用 EtOAc/庚烷(3/2)純化，而得產物(25 毫克；47%)，為無色油。

步驟 C

將步驟 B 之產物(50 毫克；0.105 毫莫耳)與 NaCN (8 毫克；1.5 當量)在 DMF (1 毫升)中之混合物於 110°C 下攪拌 90 分鐘。將混合物以 EtOAc 稀釋，並以水、鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉 PTLC 純化，而得產物(18 毫克；40%)，為無色油。

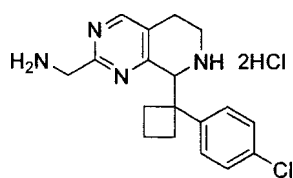
步驟 D

將步驟 C 之產物在二氯甲烷中稀釋，並添加二氧陸園中之無水 3N HCl。將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。將混合物以 EtOAc 稀釋，並以飽和 NaHCO₃ 溶液、鹽水洗滌，脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉 PTLC 純化，而得產物，為無色油。

ESI-MS [M+H⁺] = 325 對 C₂₂H₂₅ClN₂O₂ 之計算值 = 324

實例 4：

(8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘓啶-2-基)甲胺二鹽酸鹽



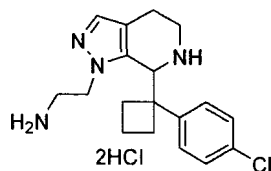
化學式: $C_{18}H_{21}ClN_4$
正確質量: 328,15

使中間物 13 溶於 5N 異丙醇性鹽酸 (1 毫升) 中，並在室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑，且使產物於真空中乾燥。

ESI-MS $[M+H^+] = 329$ 對 $C_{18}H_{21}ClN_4$ 之計算值 = 328

實例 5:

2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙胺二鹽酸鹽



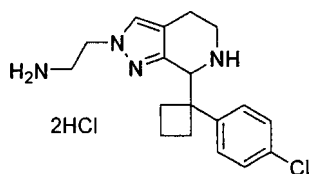
化學式: $C_{18}H_{23}ClN_4$
正確質量: 330,16

使中間物 10 溶於 5N 異丙醇性鹽酸 (1 毫升) 中，並在室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑，且使產物於真空中乾燥。

ESI-MS $[M+H^+] = 431$ 對 $C_{18}H_{23}ClN_4$ 之計算值 = 430

實例 6:

2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽



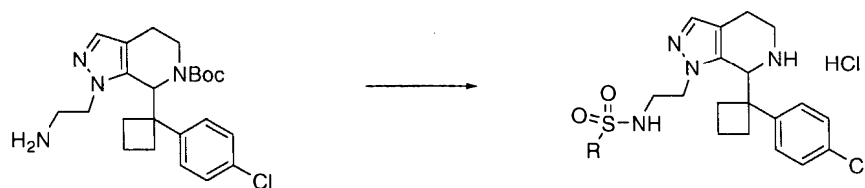
化學式: $C_{18}H_{23}ClN_4$
正確質量: 330,16

使中間物 11 溶於 5N 異丙醇性鹽酸 (1 毫升) 中，並在室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑，且使產物於真空中乾燥。

ESI-MS $[M+H^+] = 331$ 對 $C_{18}H_{23}ClN_4$ 之計算值 = 330

實例 7：

一般程序



步驟 A

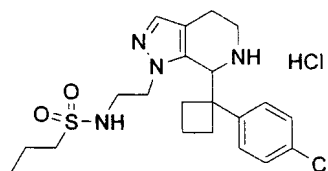
使中間物 10 溶於二氯甲烷中。添加 DMAP (1.5 當量) 與適當氯化磺醯。將反應物在室溫下攪拌 3 小時。於完全轉化後，將反應物以二氯甲烷稀釋，並以 HCl (0.1N)、水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，且蒸發。使殘留物藉 PTLC 純化，而得所要之磺醯胺。

步驟 B

將步驟 A 之產物以異丙醇中之 HCl (5N) 處理。於室溫下攪拌 2 小時後，反應已完成。蒸發溶劑，並使產物在真空中乾燥。

實例 7.1：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙基)丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽



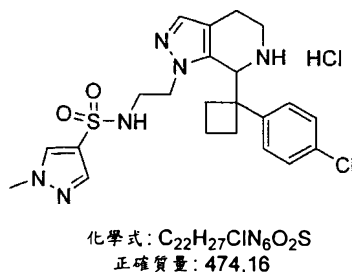
化學式： $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$
正確質量：436,17

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙基)丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例 7 之一般程序，使用氯化丙烷-1-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H]^+ = 437$ 對 $C_{21}H_{29}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 436

實例 7.2：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺鹽酸鹽

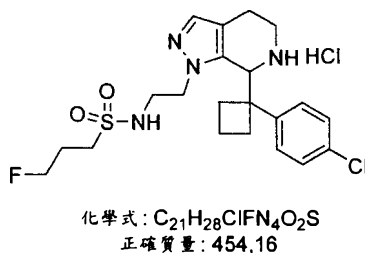


N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例 7 之一般程序，使用氯化 1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H]^+ = 475$ 對 $C_{22}H_{27}ClN_6O_2S$ 之計算值 = 474

實例 7.3：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙基)-3-氟基丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽



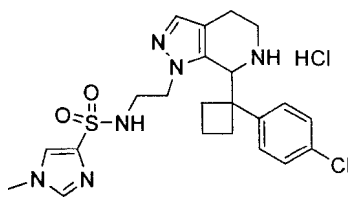
N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙基)-3-氟基丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例 7 之一般程序，使用氯化 3-氟基丙烷-1-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H]^+ = 455$ 對 $C_{21}H_{28}ClFN_4O_2S$ 之計算值 = 455

實例 7.4：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-

1-基)乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺鹽酸鹽



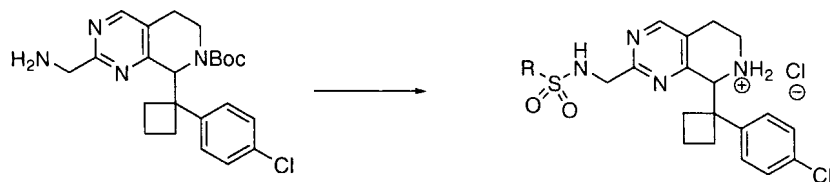
化學式: $C_{22}H_{27}ClN_6O_2S$
正確質量: 474.16

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-基)乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例7之一般程序，使用氯化1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H]^+ = 475$ 對 $C_{22}H_{27}ClN_6O_2S$ 之計算值 = 474

實例 8：

一般程序



步驟 A

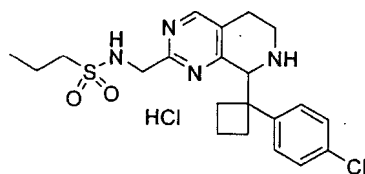
使中間物 13 溶於二氯甲烷中。添加 DMAP (1.5 當量) 與氯化磺醯。將反應物在室溫下攪拌 3 小時。於完全轉化後，將反應物以二氯甲烷稀釋，並以 HCl (0.1N)、水及鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，且蒸發。使殘留物藉 PTLC 純化，而得所要之磺醯胺。

步驟 B

將步驟 A 之產物以異丙醇中之 HCl (5N) 處理。於室溫下攪拌 2 小時後，反應已完成。蒸發溶劑，並使產物在真空中乾燥。

實例 8.1：

N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽



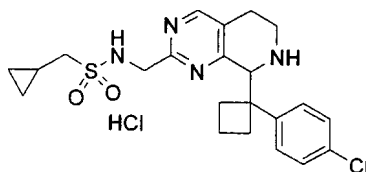
化學式: $C_{21}H_{27}ClN_4O_2S$
正確質量: 434,15

N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例8之一般程序，使用氯化丙烷-1-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 435$ 對 $C_{21}H_{27}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 434

實例 8.2:

N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)-1-環丙基甲烷磺醯胺鹽酸鹽



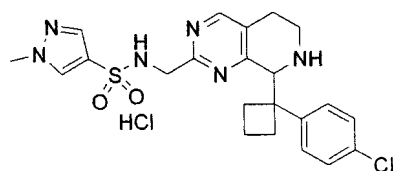
化學式: $C_{22}H_{27}ClN_4O_2S$
正確質量: 446,15

N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)-1-環丙基甲烷磺醯胺鹽酸鹽係根據實例8之一般程序，使用氯化1-環丙基甲烷磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 447$ 對 $C_{22}H_{27}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 446

實例 8.3:

N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺鹽酸鹽



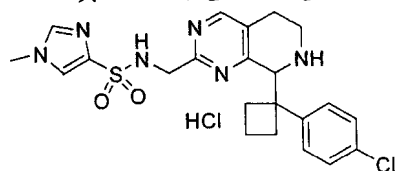
化學式: $C_{22}H_{25}ClN_6O_2S$
正確質量: 472,14

N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例8之一般程序，使用氯化1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 473$ 對 $C_{22}H_{25}ClN_6O_2S$ 之計算值 = 472

實例 8.4：

N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺鹽酸鹽



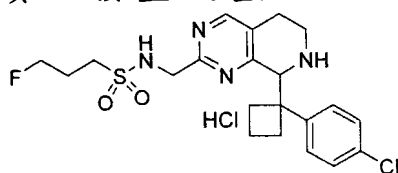
化學式: $C_{22}H_{25}ClN_6O_2S$
正確質量: 472,14

N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例8之一般程序，使用氯化1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 473$ 對 $C_{22}H_{25}ClN_6O_2S$ 之計算值 = 472

實例 8.5：

N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)-3-氟基丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽



化學式: $C_{21}H_{26}ClFN_4O_2S$
正確質量: 452,14

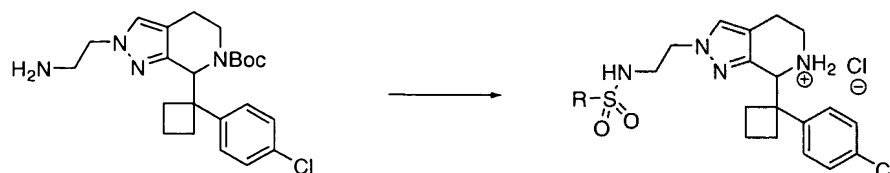
N-((8-(1-(4-氯苯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-

基)甲基)-3-氟基丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例8之一般程序，使用氯化3-氟基丙烷-1-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 453$ 對 $C_{21}H_{26}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 452

實例9：

一般程序



步驟A

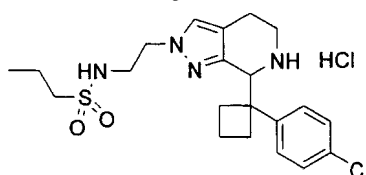
使中間物11溶於二氯甲烷中。添加DMAP (1.5當量)與氯化磺醯。將反應物在室溫下攪拌3小時。於完全轉化後，將反應物以二氯甲烷稀釋，並以HCl (0.1N)、水及鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，且蒸發。使殘留物藉PTLC純化，而得所要之磺醯胺。

步驟B

將步驟A之產物以異丙醇中之HCl (5N)處理。於室溫下攪拌2小時後，反應已完成。蒸發溶劑，並使產物在真空中乾燥。

實例9.1：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽



化學式： $C_{21}H_{26}ClN_4O_2S$
正確質量：436.17

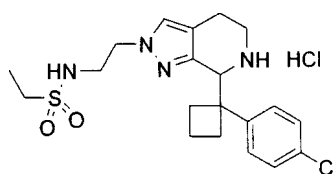
N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡

啖-2-基)乙基)丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化丙烷-1-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 437$ 對 $C_{21}H_{29}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 436

實例 9.2：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)乙烷磺醯胺鹽酸鹽



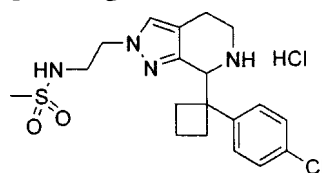
化學式： $C_{20}H_{27}ClN_4O_2S$
正確質量：422,15

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)乙烷磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化乙烷磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 423$ 對 $C_{20}H_{27}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 422

實例 9.3：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)甲烷磺醯胺鹽酸鹽



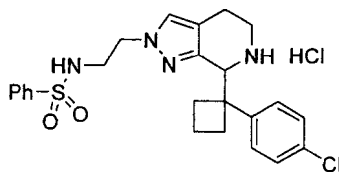
化學式： $C_{19}H_{25}ClN_4O_2S$
正確質量：408,14

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)甲烷磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化甲烷磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 409$ 對 $C_{19}H_{25}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 408

實例 9.4：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽



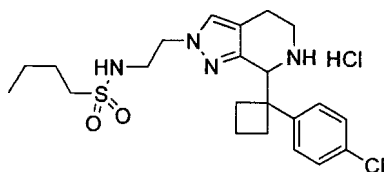
化學式: $C_{24}H_{27}ClN_4O_2S$
正確質量: 470,15

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化苯磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 471$ 對 $C_{24}H_{27}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 470

實例 9.5:

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)丁烷-1-磺醯胺鹽酸鹽



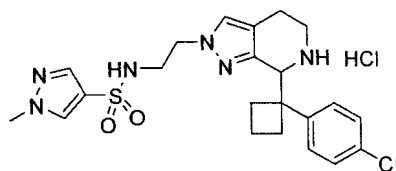
化學式: $C_{22}H_{31}ClN_4O_2S$
正確質量: 450,19

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)丁烷-1-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化丁烷-1-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 451$ 對 $C_{22}H_{31}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 450

實例 9.6:

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺鹽酸鹽



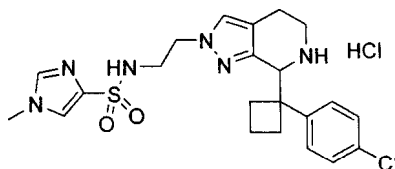
化學式: $C_{22}H_{27}ClN_6O_2S$
正確質量: 474,16

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化1-甲基-1H-吡啶-4-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 475$ 對 $C_{22}H_{27}ClN_6O_2S$ 之計算值 = 474

實例 9.7:

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺鹽酸鹽



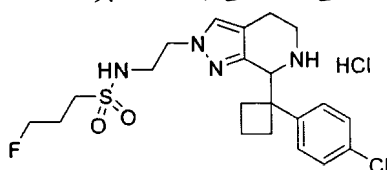
化學式: $C_{22}H_{27}ClN_6O_2S$
正確質量: 474,16

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 475$ 對 $C_{22}H_{27}ClN_6O_2S$ 之計算值 = 474

實例 9.8:

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)-3-氟基丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽



化學式: $C_{21}H_{28}ClFN_4O_2S$
正確質量: 454,16

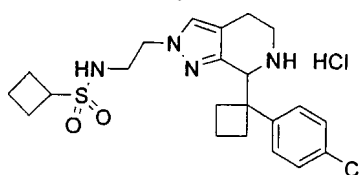
N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡

啖-2-基)乙基)-3-氟基丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化3-氟基丙烷-1-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 455$ 對 $C_{21}H_{28}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 454

實例 9.9：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)環丁烷磺醯胺鹽酸鹽



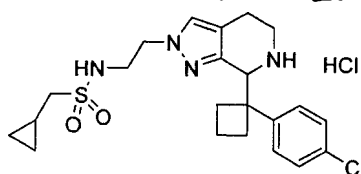
化學式： $C_{22}H_{29}ClN_4O_2S$
正確質量：448,17

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)環丁烷磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化環丁烷磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 449$ 對 $C_{22}H_{29}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 448

實例 9.10：

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)-1-環丙基甲烷磺醯胺鹽酸鹽

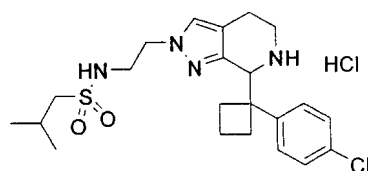


化學式： $C_{22}H_{29}ClN_4O_2S$
正確質量：448,17

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)-1-環丙基甲烷磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化1-環丙基甲烷磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 449$ 對 $C_{22}H_{29}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 448

實例 9.11：



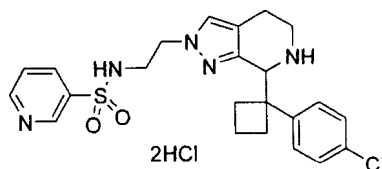
化學式: $C_{22}H_{31}ClN_4O_2S$
正確質量: 450,19

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化2-甲基丙烷-1-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 451$ 對 $C_{22}H_{31}ClN_4O_2S$ 之計算值 = 450

實例 9.12:

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺二鹽酸鹽



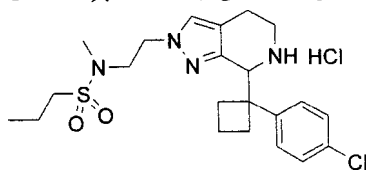
化學式: $C_{23}H_{26}ClN_5O_2S$
正確質量: 471,15

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺二鹽酸鹽係根據實例9之一般程序，使用氯化吡啶-3-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H^+] = 472$ 對 $C_{23}H_{26}ClN_5O_2S$ 之計算值 = 471

實例 10:

N-(2-(7-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基)乙基)-N-甲基丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽



化學式: $C_{22}H_{31}ClN_4O_2S$
正確質量: 450,19

步驟 A

將實例 9.1 步驟 A 之產物、碘化甲烷及 CsCO_3 在乙腈中之混合物，於 100°C 下，在微波中加熱 2 小時。將混合物以 EtOAc 稀釋，並以水與鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉 PTLC 純化，而產生所要之產物。

步驟 B

將步驟 A 之產物以異丙醇中之 HCl (5N) 處理。於室溫下攪拌 2 小時後，反應已完成。蒸發溶劑，並使產物在真空中乾燥。

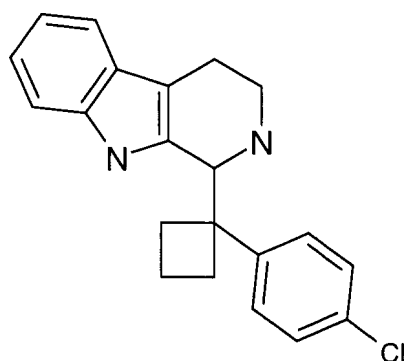
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 451$ 對 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 之計算值 = 450

實例 11：

N-(2-{1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫-9H-b-吡啶-9-基}乙基)

丙烷-1-磺醯胺

11.1 1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-2,3,4,9-四氫-1H-b-吡啶

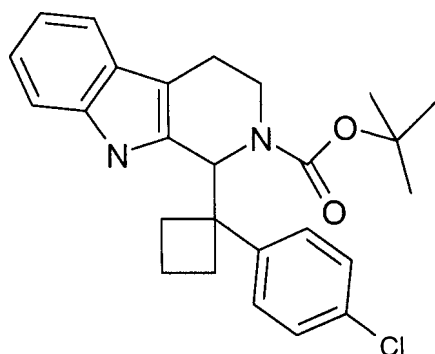


使 1-(4-氯苯基)環丁烷羧甲醛 (30 毫克，0.154 毫莫耳) 與 2-(1H-吡啶-3-基)乙胺 (27.7 毫克，0.17 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (3 毫升) 中。在 0°C 下添加三氟醋酸 (88 毫克，0.771 毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。添加 5% NaHCO_3 溶液。以二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層以 5% NaHCO_3 溶液與飽和氯化鈉溶液連續洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及

在真空中濃縮。產量：36 毫克(油狀物，0.107 毫莫耳，69%)。

ESI-MS $[M+H^+] = 337$ 對 $C_{21}H_{21}ClN_2$ 之計算值 = 336。

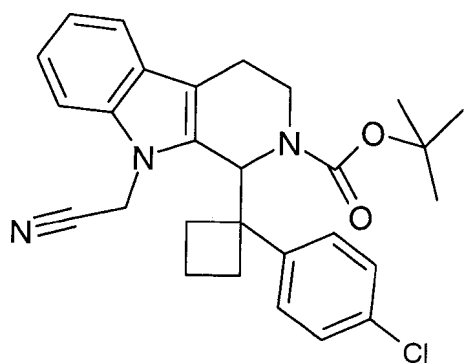
11.2 1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-1,3,4,9-四氫-2H-b-吡啶-2-羧酸第三-丁酯



使 1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-2,3,4,9-四氫-1H-b-吡啶 (2.5 克，7.42 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (30 毫升) 中。添加三乙胺 (2.253 克，22.26 毫莫耳)，接著為二碳酸二-第三-丁酯 (1.944 克，8.91 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。於真空中蒸發溶劑。添加二氯甲烷 (50 毫升)，並將有機層以飽和氯化銨溶液 (2x 40 毫升) 與水 (40 毫升) 連續洗滌。使有機相脫水乾燥 ($MgSO_4$)，及在真空中濃縮。將此粗產物使用於下一步驟，無需進一步純化。產量：3.1 克(米黃色固體，96%)。

ESI-MS $[M+H^+] = 437$ 對 $C_{26}H_{29}ClN_2O_2$ 之計算值 = 436。

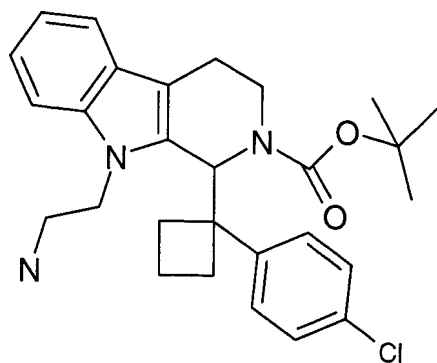
11.3 1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-9-(氰基甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-b-吡啶-2-羧酸第三-丁酯



將無水二甲基甲醯胺(25毫升)內之礦油中之60%氫化鈉懸浮液(0.412克, 10.3毫莫耳)於室溫及氮大氣下攪拌。以少量分次添加1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-1,3,4,9-四氫-2H-b-咔啉-2-羧酸第三-丁酯(3.0克, 6.87毫莫耳)。在室溫下攪拌30分鐘後, 逐滴添加二甲基甲醯胺(5毫升)中之2-溴基乙腈(1.235克, 10.3毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌兩天。添加水(1毫升)。在真空中濃縮反應混合物, 添加二氯甲烷(100毫升), 並將有機溶液以水(50毫升)、飽和NaHCO₃溶液(30毫升)及水(30毫升)連續洗滌。使有機層脫水乾燥(MgSO₄), 並在真空中濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化(矽膠, 二氯甲烷)。產量: 2.7克(83%)。

ESI-MS [M+-異丁烯+H⁺]=420 對C₂₈H₃₀ClN₃O₂之計算值=475。

11.4 9-(2-胺基乙基)-1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-1,3,4,9-四氫-2H-b-咔啉-2-羧酸第三-丁酯

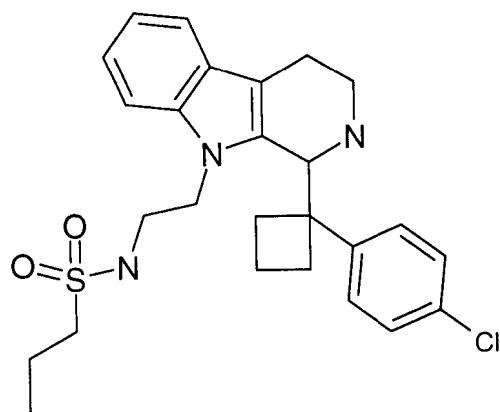


使氫化鋰鋁(0.281克, 7.41毫莫耳)懸浮於乙醚(40毫升)

中。使漿液冷卻至 -5°C ，並以少量分次添加 1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-9-(氰基甲基)-1,3,4,9-四氫-2H-b-吡啶-2-羧酸第三-丁酯 (2.35 克，4.94 毫莫耳)。在 -5°C 下攪拌 1 小時後，逐滴添加 2N 氫氧化鈉溶液 (15 毫升)。10 分鐘後，添加另外之 2N 氫氧化鈉溶液 (60 毫升)。將水層以醋酸乙酯 (3x 40 毫升) 萃取。將合併之有機層以水 (30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化 (矽膠，二氯甲烷，甲醇)。產量：0.16 克 (7%)。

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 480$ 對 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 之計算值 = 479。

11.5 N-(2-{1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫-9H-b-吡啶-9-基}乙基)丙烷-1-磺醯胺



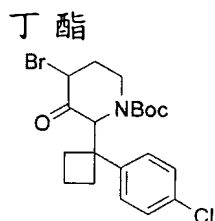
使 9-(2-胺基乙基)-1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-1,3,4,9-四氫-2H-b-吡啶-2-羧酸第三-丁酯 (90 毫克，0.187 毫莫耳) 溶於吡啶 (2 毫升) 中。添加三乙胺 (38 毫克，0.375 毫莫耳)，接著為氯化丙烷-1-磺醯 (40 毫克，0.280 毫莫耳)。將反應混合物攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑。將殘留物以二氯甲烷 (10 毫升) 處理，並以飽和氯化銨溶液 (2x 10 毫升) 與水 (10 毫升) 連續洗滌。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗

製中間物藉急驟式層析純化(矽膠，二氯甲烷，甲醇)。使所獲得之化合物(58毫克，0.099毫莫耳)溶於二氯甲烷(2毫升)中，並添加過量5M異丙醇性鹽酸。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑。產量：35毫克(0.067毫莫耳，68%)。

ESI-MS $[M+H^+] = 486$ 對 $C_{26}H_{32}ClN_3O_2S$ 之計算值 = 485。

中間物 14

4-溴基-2-(1-(4-氯苯基)環丁基)-3-酮基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



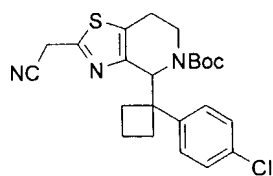
化學式: $C_{20}H_{25}BrClNO_3$
正確質量: 441.07

使中間物 9 (2克，1.0當量)溶於THF中，並添加過溴化溴化吡啶(2.15克，1.1當量)。將所形成之混合物在室溫下攪拌2小時，直到完全轉化為止。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，並以飽和硫代亞硫酸鈉、水及鹽水洗滌。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，而得產物(1.6克，66%)，為黃色油。

ESI-MS $[M+H^+] = 492$ 對 $C_{24}H_{34}ClN_5O_2S$ 之計算值 = 491

中間物 15

4-(1-(4-氯苯基)環丁基)-2-(氰基甲基)-6,7-二氫噻唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-羧酸第三-丁酯



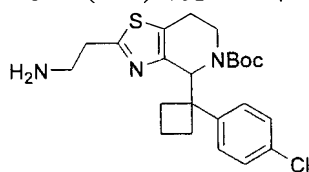
化學式: $C_{23}H_{26}ClN_3O_2S$
正確質量: 443.14

使中間物 14 (500 毫克, 1 當量) 與 2-氰基硫基乙醯胺 (136 毫克, 1.2 當量) 溶於 DMSO 中, 並加熱至 65°C , 歷經 5 小時。使反應混合物與醋酸乙酯一起溶解, 並以水 (3x) 與鹽水洗滌。將有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。將殘留物藉矽膠管柱層析純化, 而得產物 (236 毫克, 46%), 為黃色油。

ESI-MS $[M+H^+] = 492$ 對 $C_{24}H_{34}ClN_5O_2S$ 之計算值 = 491

中間物 16

2-(2-氨基乙基)-4-(1-(4-氯苯基)環丁基)-6,7-二氫噻唑并 [4,5-c] 吡啶-5(4H)-羧酸第三-丁酯



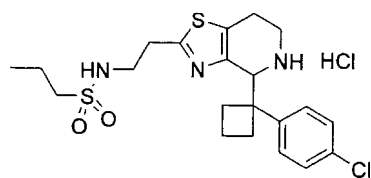
化學式: $C_{23}H_{30}ClN_3O_2S$
正確質量: 447.17

將阮尼鎳 (10 毫克, 10 重量%) 添加至中間物 15 (100 毫克) 在乙醇中之溶液內。將反應混合物於氬大氣及室溫下攪拌過夜。在矽藻土填充柱上過濾反應混合物, 濃縮, 且使用於下一步驟, 無需進一步純化。

ESI-MS $[M+H^+] = 448$ 對 $C_{23}H_{30}ClN_3O_2S$ 之計算值 = 447

實例 12:

N-(2-(4-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫噻唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)乙基)丙烷-1-磺醯胺鹽酸鹽



化學式: $C_{21}H_{28}ClN_3O_2S_2$
正確質量: 453.13

步驟 A

使粗製中間物 16 (30 毫克) 溶於二氯甲烷中。添加 DMAP (14 毫克, 1.5 當量) 與氯化磺醯 (7 微升, 1.1 當量)。將反應物在室溫下攪拌 3 小時。於完全轉化後, 將反應物以二氯甲烷稀釋, 並以 HCl (0.1N)、水及鹽水洗滌, 以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 且蒸發。使殘留物藉 PTLC 純化, 而得所要之磺醯胺。

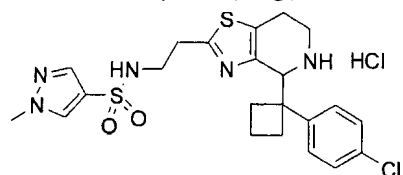
步驟 B

將上述步驟之產物以異丙醇中之 HCl (1 毫升, 5N) 處理。於室溫下攪拌 2 小時後, 反應已完成。蒸發溶劑, 並使產物 (2.1 毫克, 6%, 歷經 2 個步驟) 在真空中乾燥。

ESI-MS $[M+H]^+ = 454$ 對 $C_{21}H_{28}ClN_3O_2S_2$ 之計算值 = 455

實例 13:

N-(2-(4-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺鹽酸鹽



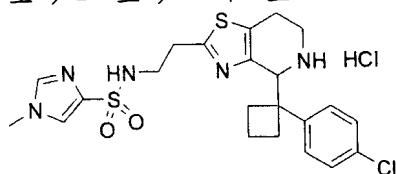
化學式: $C_{22}H_{26}ClN_5O_2S_2$
正確質量: 491.12

N-(2-(4-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺鹽酸鹽係類似實例 12, 使用氯化 1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H]^+ = 492$ 對 $C_{22}H_{26}ClN_5O_2S_2$ 之計算值 = 491

實例 14：

N-(2-(4-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺鹽酸鹽

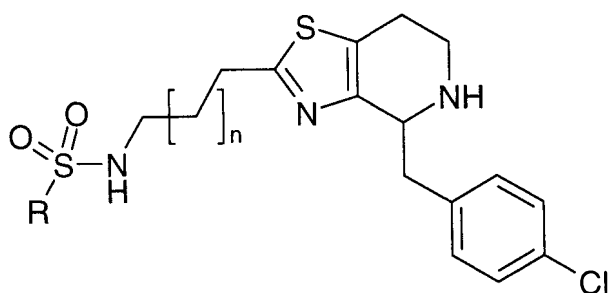


化學式： $C_{22}H_{26}ClN_5O_2S_2$
正確質量：491.12

N-(2-(4-(1-(4-氯苯基)環丁基)-4,5,6,7-四氫噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺鹽酸鹽係類似實例 12，使用氯化 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯製成。

ESI-MS $[M+H]^+ = 492$ 對 $C_{22}H_{26}ClN_5O_2S_2$ 之計算值 = 491

實例 15

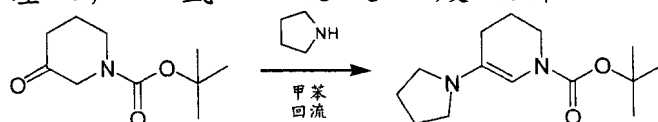


$n = 0, 1$

一般程序

步驟 A

5-四氫吡咯-1-基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

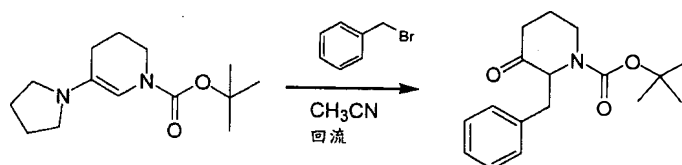


在裝有 Dean-Stark 集氣瓶之圓底燒瓶中，於 3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (50 克，0.25 莫耳) 在無水甲苯 (500 毫升)

中之經攪拌溶液內，添加四氫吡咯(26.6克，0.375莫耳)。於回流4小時後，使混合物在減壓下濃縮，而得橘色油，將其直接使用於下一步驟。

步驟B

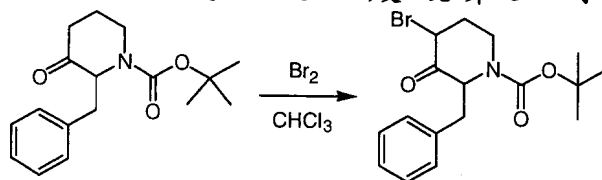
2-苄基-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備



於粗製 5-四氫吡咯-1-基-3,4-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.25莫耳)在無水 CH_3CN (500 毫升) 中之溶液內，在 25°C 下，添加溴化苄(33 毫升，0.275 莫耳)。於回流 16 小時後，使混合物在減壓下濃縮，然後以水稀釋，以 EtOAc (3x200 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，濃縮，及在矽膠上藉管柱層析進一步純化(PE:EtOAc = 15:1~8:1)，而得 2-苄基-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(42 克，產率 58%，2 個步驟)，為白色固體。

步驟C

2-苄基-4-溴基-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

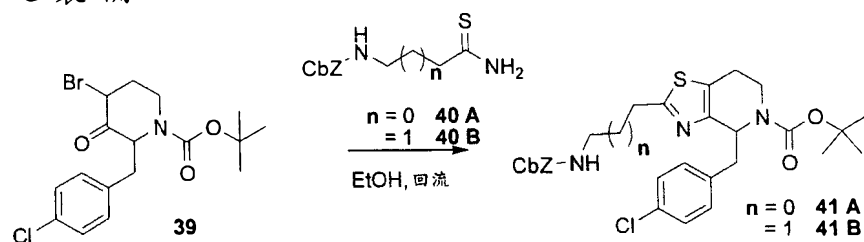


於 2-苄基-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(25.9 克，0.09 莫耳)在 CHCl_3 (200 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，逐滴添加 Br_2 (15.8 克，0.099 莫耳，已溶於 80 毫升 CHCl_3 中)。於添加後，將混合物在 25°C 下攪拌 2 小時，然後，將其過濾。將濾液以飽和 NaHSO_3 與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減

壓下濃縮，而得粗製 2-苄基-4-溴基-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (18 克)，為褐色油，將其直接使用於下一步驟。

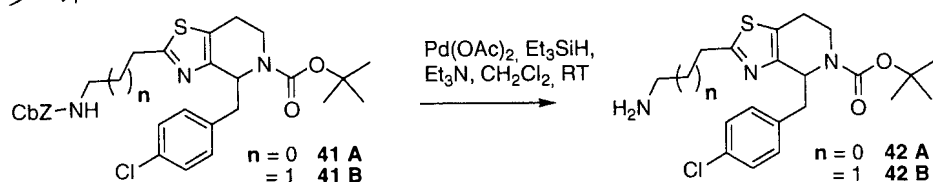
步驟 D

4-苄基-2-乙基-6,7-二氫-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸第三-丁酯之製備



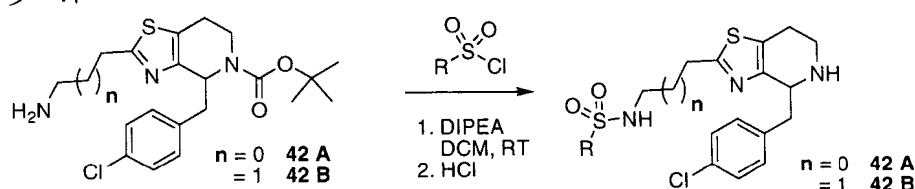
於 2-苄基-3-酮基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在 EtOH 中之溶液內，在 25°C 下，添加硫醯胺 40 A 或 40 B。於回流 2 小時後，TLC 顯示起始物質之完全轉化。使混合物在減壓下濃縮，獲得殘留物，將其直接使用於下一步驟。

步驟 E



保護基係按照標準擬案，使用催化量鈀與過量三乙基矽烷，於三乙胺存在下，在二氯甲烷中，於室溫下移除，產生所要之產物 42 A 或 42 B，84% 產率。

步驟 F

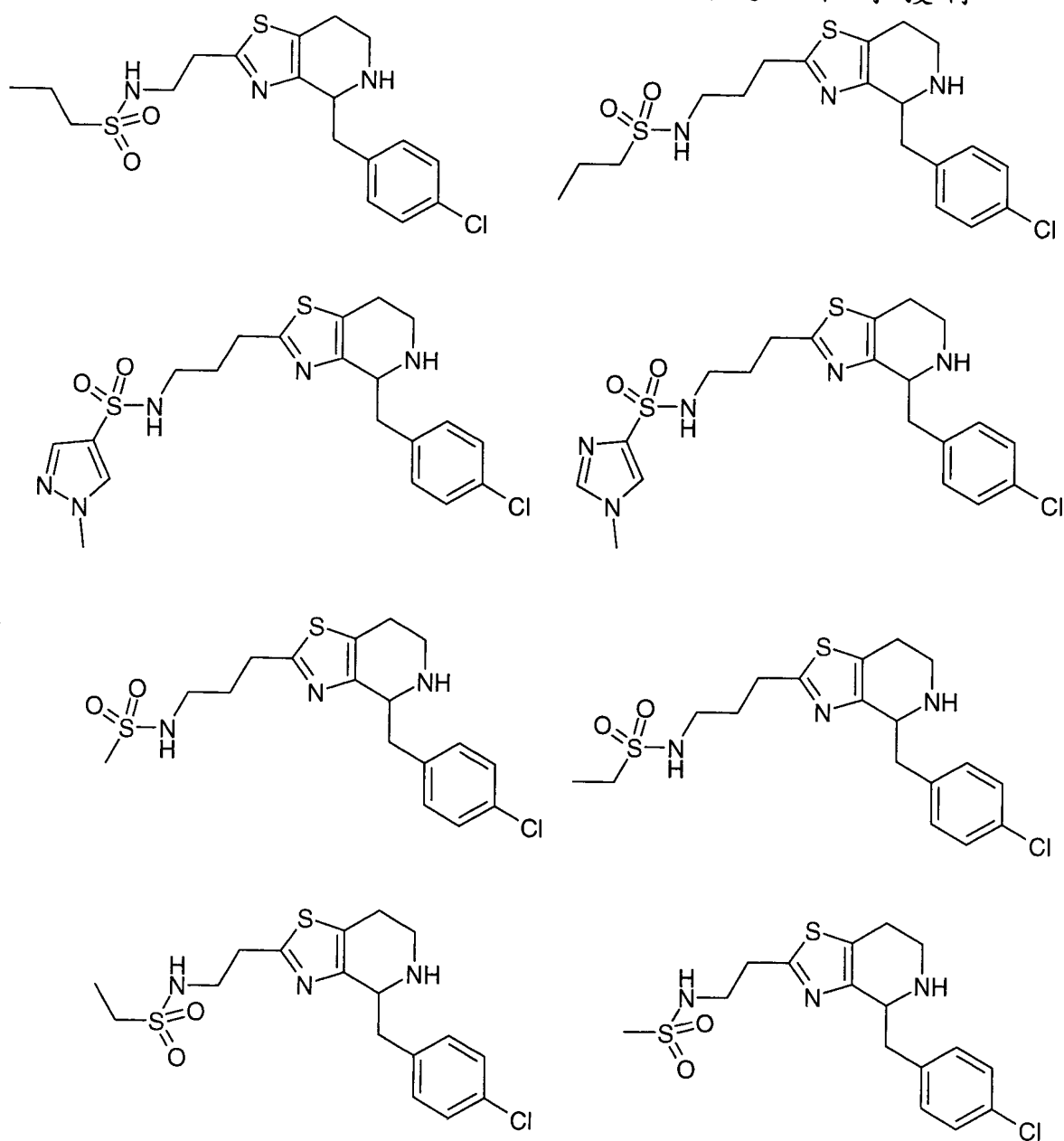


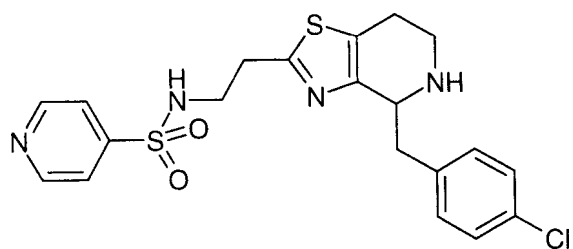
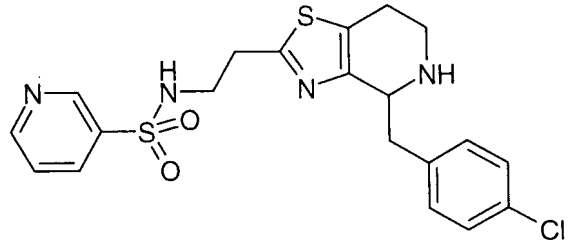
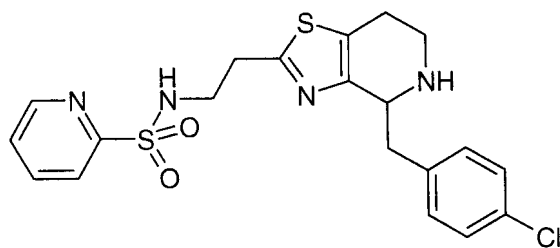
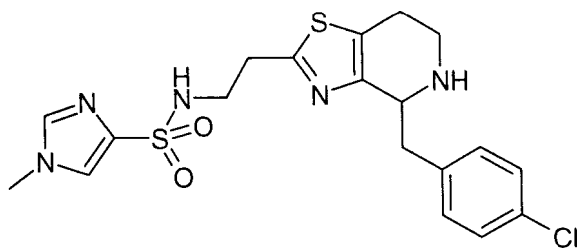
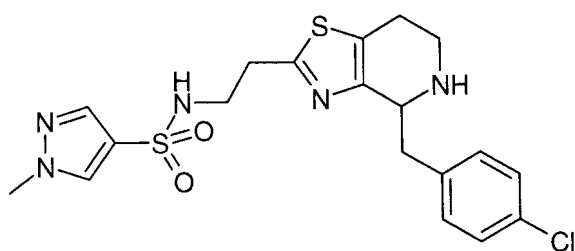
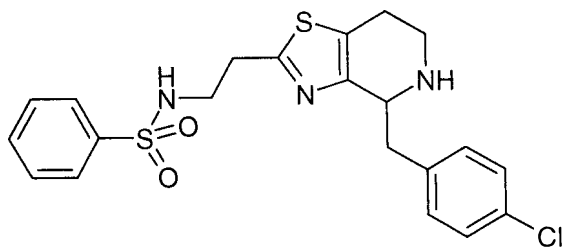
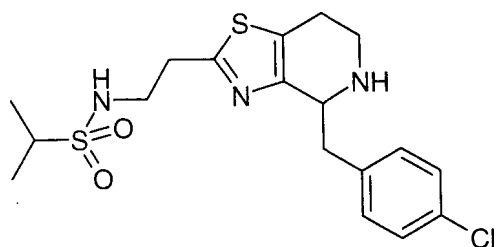
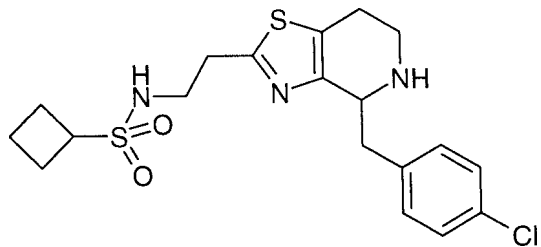
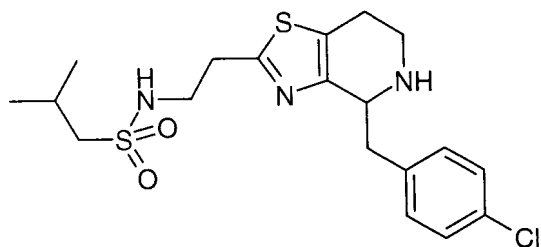
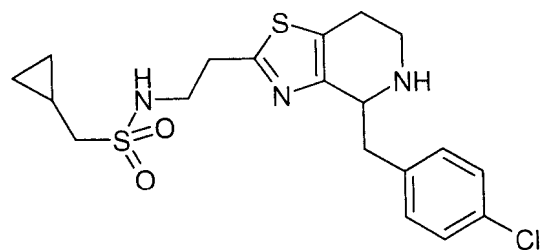
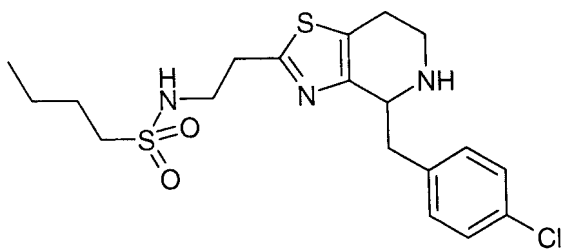
使 1 當量胺 42 A 或 42 B 溶於 CH_2Cl_2 中，並於其中添加 2 當量在 CH_2Cl_2 中之 DIEA，接著為 1 當量在 CH_2Cl_2 中之氯化磺

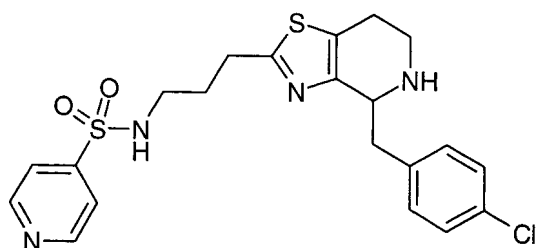
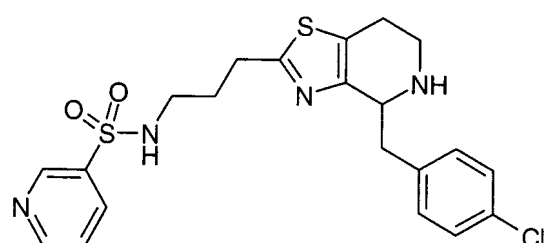
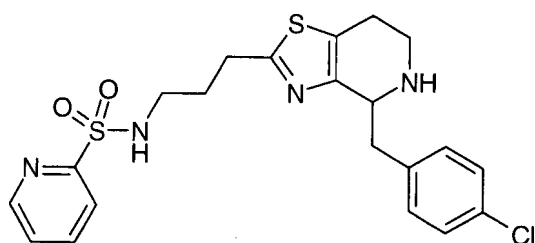
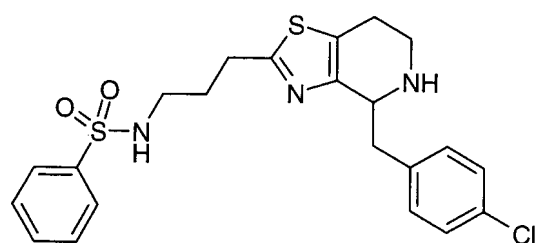
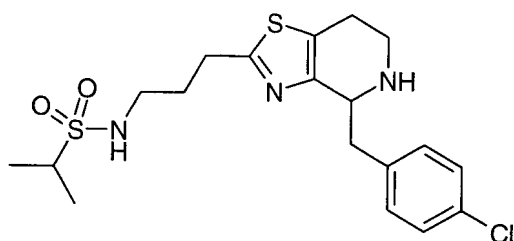
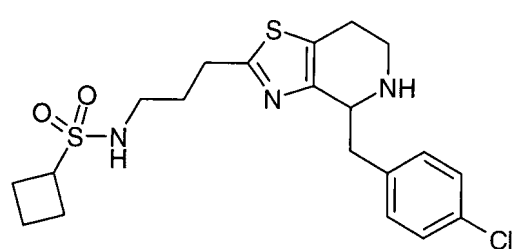
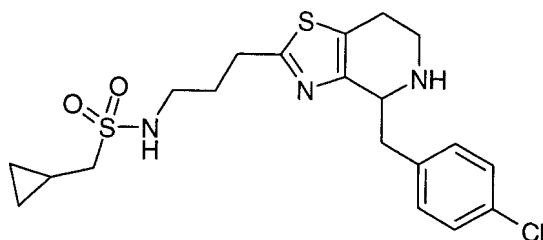
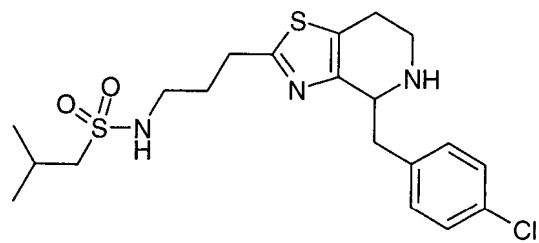
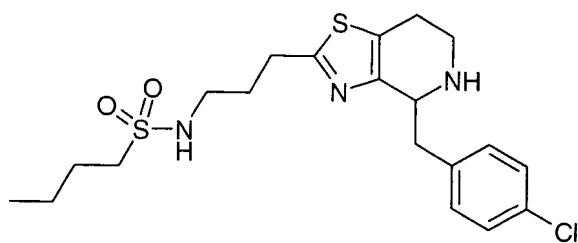
鹽。使反應物在室溫下振盪，直到完成為止。任何未反應之氯化磺鹽可利用 Si-胺藥筒(得自 SiliCycle)清除。使反應物乾燥，且使粗產物藉 RP-HPLC 純化。

將上述步驟之產物以異丙醇中之 HCl (1 毫升，5N) 處理。於室溫下攪拌 2 小時後，反應已完成。蒸發溶劑，並使產物在真空中乾燥。

下列化合物係已獲得或可使用上文所述之程序獲得。

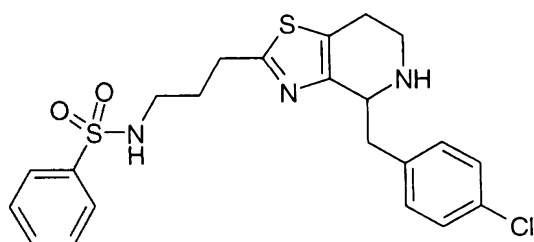
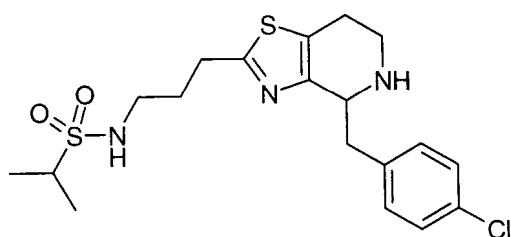
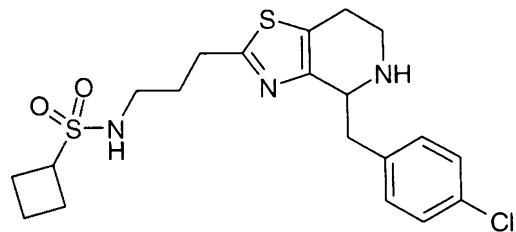
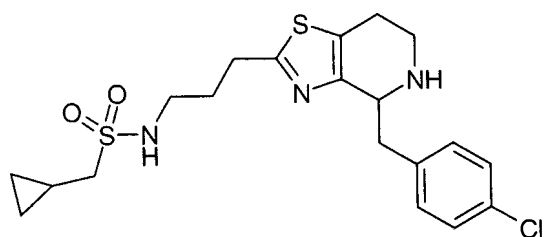
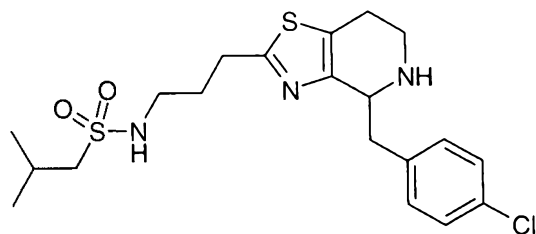
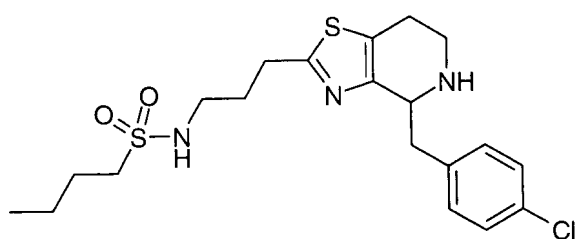
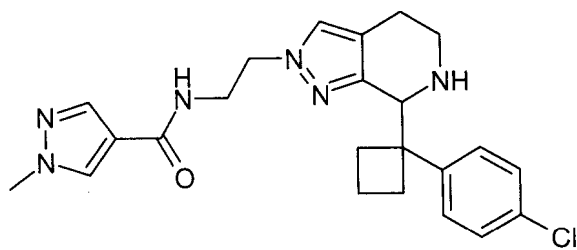
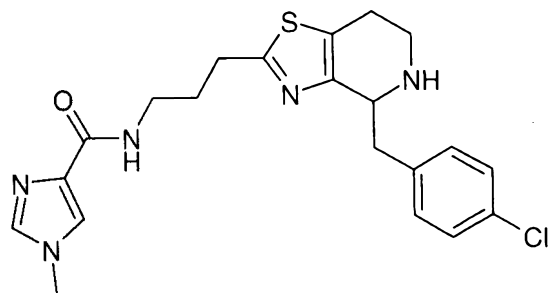
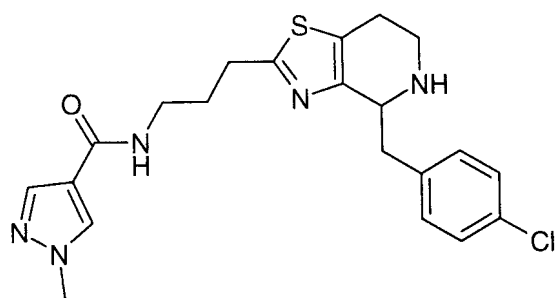
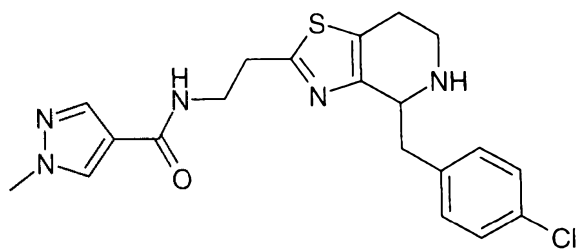
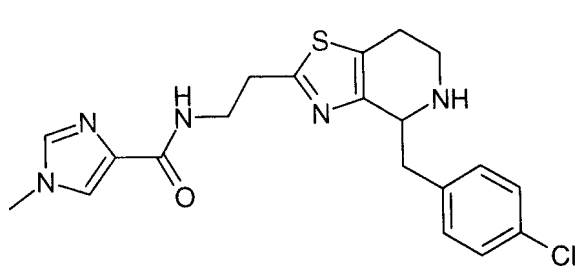


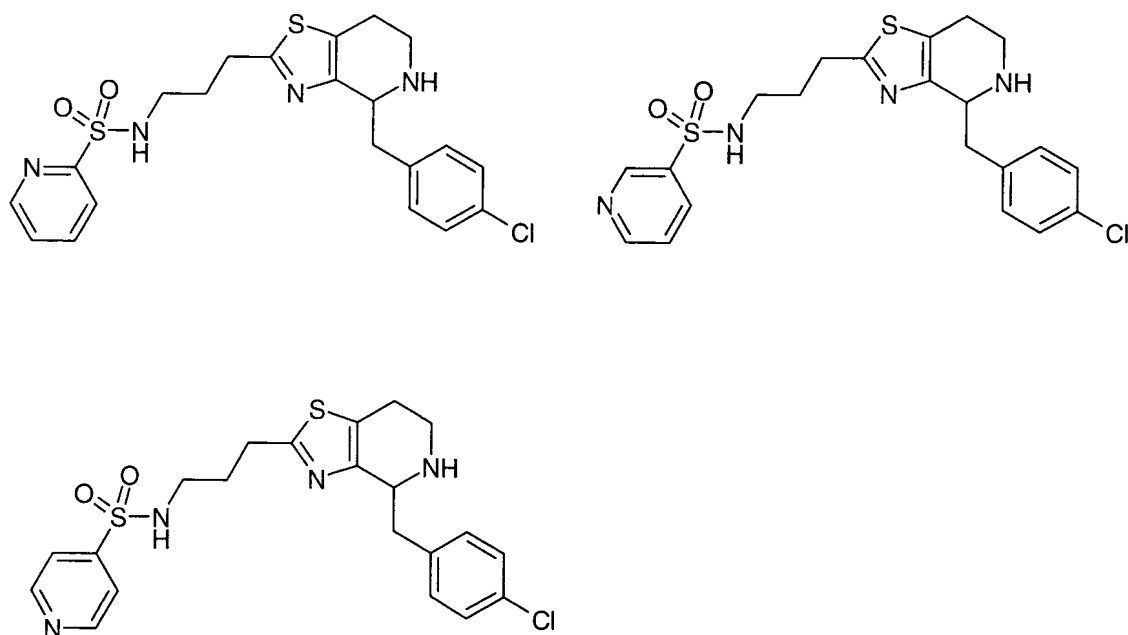




實例 16

已獲得或可使用本文中所揭示之程序獲得之其他本發明化合物，係包括下列：





生物學測試

1. [^3H]-甘胺酸攝取至會表現人類 GlyT1 之重組 CHO 細胞中：

將會表現重組 hGlyT1c_5_CHO 細胞之人類 GlyT1c 在每井 20,000 個細胞下，覆蓋於 96 井 Cytostar-T 閃爍微板 (Amersham Biosciences) 中，並培養至亞匯合，歷經 24 小時。關於甘胺酸攝取檢測，係將培養基吸出，並將細胞以具有 5 mM L-丙胺酸 (Merck#1007) 之 100 微升 HBSS (Gibco BRL, #14025-050) 洗滌一次。添加 80 微升 HBSS 緩衝劑，接著為 10 微升抑制劑或媒劑 (10% DMSO) 與 10 微升 [^3H]-甘胺酸 (TRK71, Amersham Biosciences)，達最後濃度為 200 nM，用於甘胺酸攝取之起始。將板放置在 Wallac Microbeta (PerkinElmer) 上，並在至高 3 小時期間連續地藉由固相閃爍光譜測定法計數。非專一性攝取係於 10 μM Org24598 存在下測定。IC₅₀ 計算係藉由四參數符號邏輯學非線性回歸分析 (GraphPad Prism) 施行，使用在 60 與 120 分鐘間之 [^3H]-甘胺酸併入之線性增加範圍內之測定。

2. 放射配位體結合檢測，使用會表現人類 GlyT1 之重組 CHO 細胞膜：

放射配位體結合至人類 GlyT1c 輸送子表現細胞膜係如 Mezler 等人，分子藥理學 74：1705-1715, 2008 中所述進行。

下列結果係以實例中所揭示之化合物獲得：

實例	放射配位體結合 K_{iapp} [微莫耳]
6	≥ 10
7.1	≤ 1
7.2	≤ 10
7.3	≤ 1
7.4	≤ 1
8.1	≤ 1
8.2	≤ 1
8.3	≤ 1
8.4	≤ 1
8.5	≤ 1
9.1	≤ 1
9.2	≤ 10
9.3	≤ 1
9.4	≤ 1
9.5	≤ 1
9.6	≤ 1
9.7	≤ 1
9.8	≤ 1
9.9	≤ 1
9.10	≤ 1
9.11	≤ 1
9.12	≤ 1
10	≤ 1
11	≤ 1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 991 04 927

※申請日： 99.2.12

※IPC 分類：~~C07D~~; A61K 31/437

一、發明名稱：(中文/英文)

雜環化合物、含彼等之醫藥組合物及彼等之治療用途

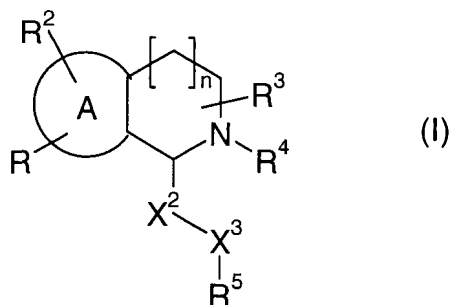
HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL

COMPOSITIONS CONTAINING THEM, AND THEIR USE IN

THERAPY

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)雜環化合物

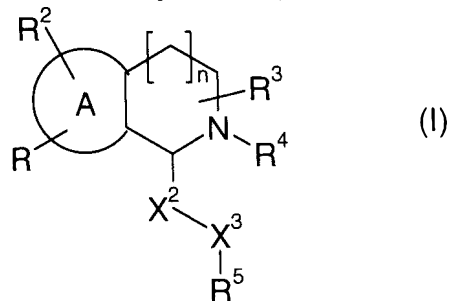


或其生理學上容許之鹽。

本發明亦關於包含此種雜環化合物之醫藥組合物，及此種雜環化合物供治療目的之用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to heterocyclic compounds of the formula (I)

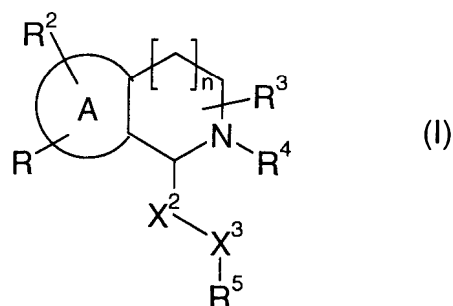


or a physiologically tolerated salt thereof.

The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such heterocyclic compounds, and the use of such heterocyclic compounds for therapeutic purposes.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)雜環化合物



其中

A 為 5- 或 6-員雜環；

R 為 $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$ ；

R^1 為 氫、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{12} -環烷基- C_1-C_4 -烷基、鹵化 C_1-C_6 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷胺基- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷羰基胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧羰基胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷胺基羰基胺基- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷胺基羰基胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基胺基- C_1-C_4 -烷基、(視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_6 -烷基)胺基- C_1-C_4 -烷基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基、視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{12} -環烷基、 C_1-C_6 -烷羰基、 C_1-C_6 -烷氧羰基、鹵化 C_1-C_6 -烷氧羰基、 C_6-C_{12} -芳氧基羰基、胺基羰基、 C_1-C_6 -烷胺基羰基、(鹵化 C_1-C_4 -烷基)胺基羰基、 C_6-C_{12} -芳胺基羰基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基、羥基、 C_1-C_6 -烷氧基、鹵化 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -羥烷氧

基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷氧基、胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、二- C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷羰基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_6 - C_{12} -芳基羰基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧羰基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_6 - C_{12} -芳基磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、(C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_6 -烷基)磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_3 - C_{12} -雜環基磺醯基胺基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_3 - C_{12} -雜環基- C_1 - C_4 -烷氧基、 C_6 - C_{12} -芳氧基、 C_3 - C_{12} -雜環基氧基、 C_1 - C_6 -烷硫基、鹵化 C_1 - C_6 -烷硫基、 C_1 - C_6 -烷胺基、(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)胺基、二- C_1 - C_6 -烷胺基、二-(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)胺基、 C_1 - C_6 -烷羰基胺基、(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)羰基胺基、 C_6 - C_{12} -芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基胺基、(鹵化 C_1 - C_6 -烷基)磺醯基胺基、 C_6 - C_{12} -芳基磺醯基胺基或視情況經取代之 C_3 - C_{12} -雜環基；

W 為 $-NR^8-$ 或鍵結；

A^1 為視情況經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基或鍵結；

Q 為 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或鍵結；

Y 為 $-NR^9-$ 或鍵結；

A^2 為視情況經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基、 C_1 - C_4 -伸烷基- $CO-$ 、 $-CO-C_1$ - C_4 -伸烷基、 C_1 - C_4 -伸烷基- $O-C_1$ - C_4 -伸烷基、 C_1 - C_4 -伸烷基- $NR^{10}-C_1$ - C_4 -伸烷基、視情況經取代之 C_2-

C₄-伸烯基、視情況經取代之C₂-C₄-伸炔基、視情況經取代之C₆-C₁₂-伸芳基、視情況經取代之C₆-C₁₂-伸雜芳基或鍵結；

X¹ 為-O-、-NR¹¹-、-S-、視情況經取代之C₁-C₄-伸烷基、視情況經取代之C₂-C₄-伸烯基、視情況經取代之C₂-C₄-伸炔基或鍵結，

其附帶條件是，若Q為鍵結，則W為-NR⁸-或Y為-NR⁹-；

R² 為氫、鹵素、C₁-C₆-烷基、鹵化C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、-CN、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、視情況經取代之C₆-C₁₂-芳基、羥基、C₁-C₆-烷氧基、鹵化C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧羰基、C₂-C₆-烯氧基、C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₆-烷羰基氧基、C₁-C₆-烷硫基、C₁-C₆-烷基亞磺基、C₁-C₆-烷基磺基、胺基磺基、胺基、C₁-C₆-烷胺基、C₂-C₆-烯基胺基、硝基或視情況經取代之C₃-C₁₂-雜環基，或兩個基團R²與彼等所結合之A之環原子一起形成視情況經取代之5-或6-員環；

R³ 為氫、鹵素、C₁-C₆-烷基或C₁-C₆-烷氧基，或兩個基團R³與彼等所連接之碳原子一起形成羰基；

R⁴ 為氫、C₁-C₆-烷基、鹵化C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₄-烷基、胺基-C₁-C₄-烷基、CH₂CN、-CHO、C₁-C₄-烷羰基、(鹵化C₁-C₄-烷基)羰基、C₁-C₄-烷氧羰基、C₆-C₁₂-芳基羰基、C₁-C₆-烷胺基羰基、C₂-C₆-烯基、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHCN、C₁-

C_6 -烷基磺醯基、 C_6 - C_{12} -芳基磺醯基、胺基或 C_3 - C_{12} -雜環基；

X^2 為 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{12a}R^{12b}$ 或鍵結；

X^3 為 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{13a}R^{13b}$ 或鍵結；

R^5 為視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基、視情況經取代之 C_3 - C_{12} -環烷基或視情況經取代之 C_3 - C_{12} -雜環基；

n 為 0, 1, 2；

R^6 為氫或 C_1 - C_6 -烷基；

R^7 為氫或 C_1 - C_6 -烷基；

R^8 為氫或 C_1 - C_6 -烷基；

R^9 為氫、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{12} -環烷基、胺基- C_1 - C_6 -烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷基或 C_3 - C_{12} -雜環基；或

R^9, R^1

一起為 C_1 - C_4 -伸烷基；或

R^9 為 C_1 - C_4 -伸烷基，其係被結合至 A^2 中之碳原子，且 A^2 為 C_1 - C_4 -伸烷基，或結合至 X^1 中之碳原子，且 X^1 為 C_1 - C_4 -伸烷基；

R^{10} 為氫、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷基磺醯基；

R^{11} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基，或

R^9, R^{11}

一起為 C_1 - C_4 -伸烷基，

R^{12a} 為氫、視情況經取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷胺基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_{12} -雜環

基- C_1-C_6 -烷基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基或羥基；

R^{12b} 為氫或 C_1-C_6 -烷基，或

R^{12a}, R^{12b}

一起為羰基或視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基，其中

C_1-C_4 -伸烷基之一個 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{14}-$ 置換；

R^{13a} 為氫、視情況經取代之 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷胺基- C_1-

C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{12} -雜環

基- C_1-C_6 -烷基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基或羥基；

R^{13b} 為氫或 C_1-C_6 -烷基，或

R^{13a}, R^{13b}

一起為羰基或視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基，其中

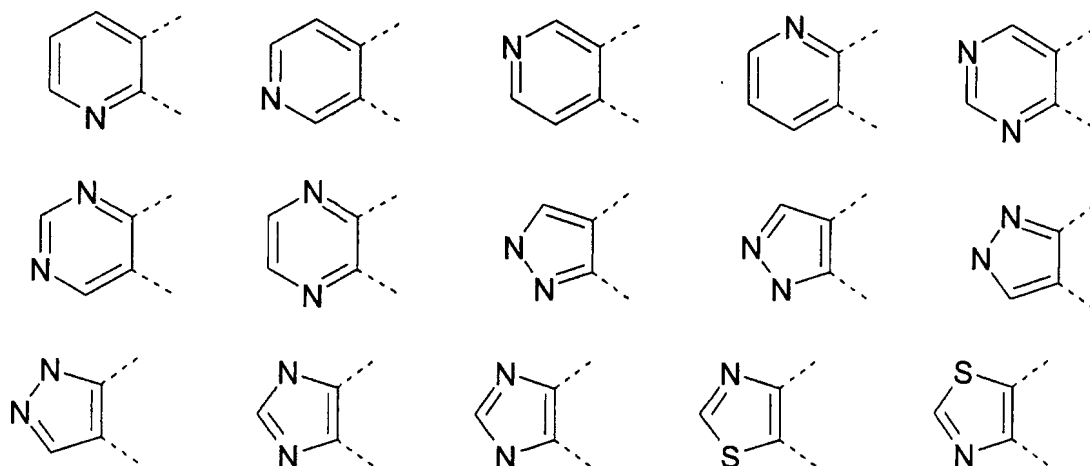
C_1-C_4 -伸烷基之一個 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{15}-$ 置換；

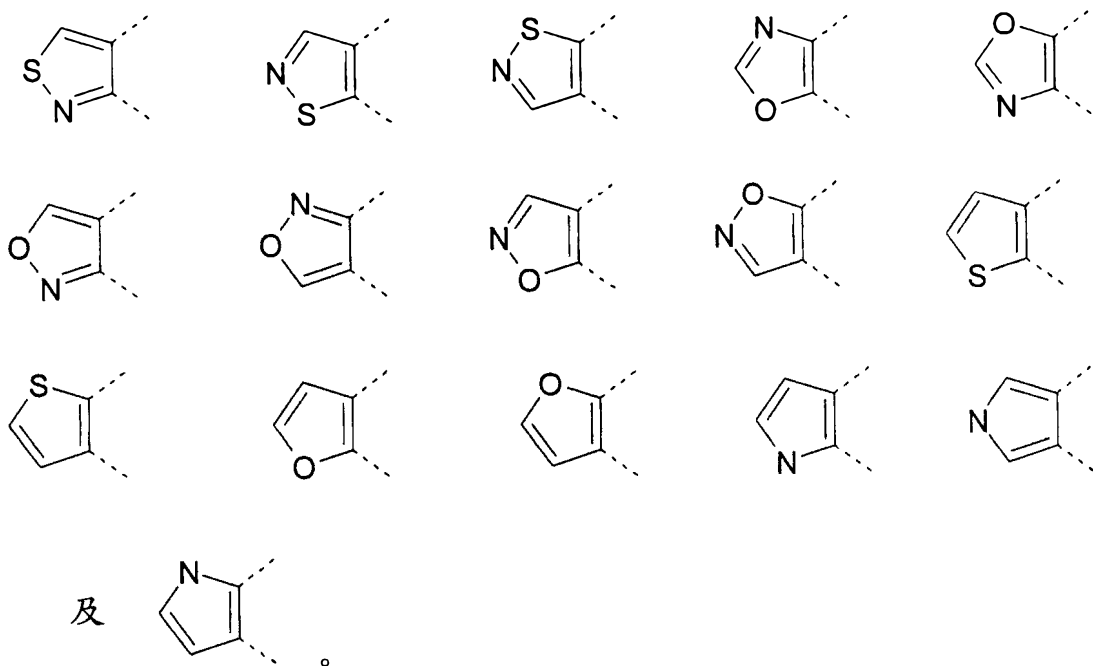
R^{14} 為氫或 C_1-C_6 -烷基；

R^{15} 為氫或 C_1-C_6 -烷基；及

或其生理學上容許之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中A為選自下列5-或6-員雜環狀環所組成組群之環：

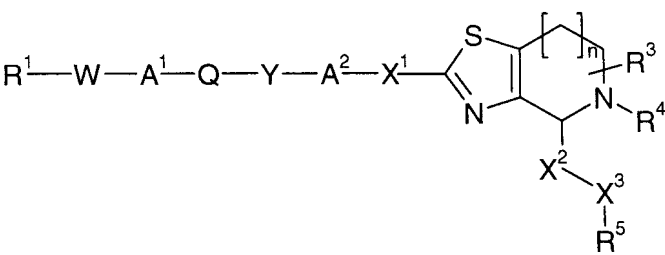
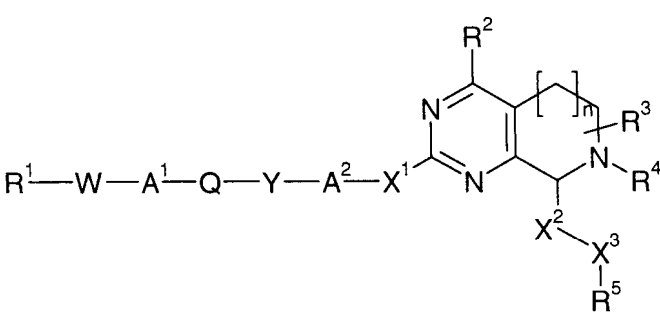
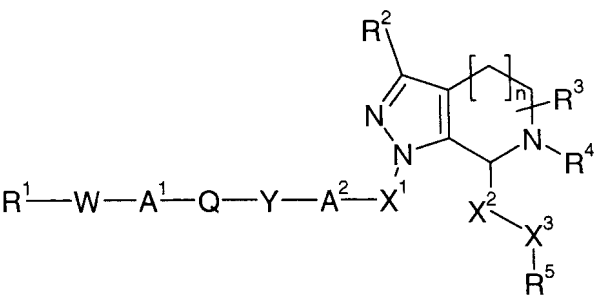
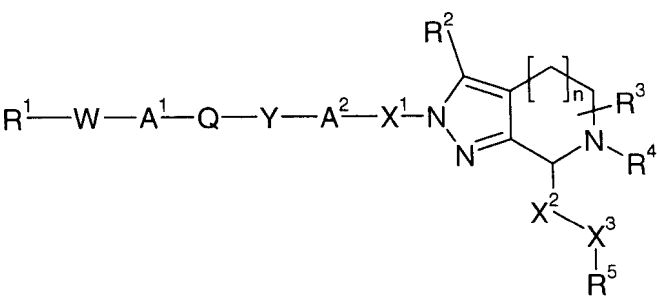




3. 如請求項1或2之化合物，其中 $-Y-A^2-X^1-$ 包含至少2, 3或4個原子在其主鏈中。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為氫、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{12} -環烷基- C_1-C_4 -烷基、鹵化 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷胺基- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧羰基胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷胺基羰基胺基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{12} -環烷基、 C_2-C_6 -烯基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -芳基、羥基、 C_1-C_6 -烷胺基、(鹵化 C_1-C_6 -烷基)胺基、二- C_1-C_6 -烷胺基或視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基。
5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中W為 $-NR^8-$ ，且Y為鍵結；W為鍵結，且Y為 $-NR^9-$ ；或W為鍵結，Q為鍵結，且Y為 $-NR^9-$ 。
6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 A^1 為鍵結。
7. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 A^1 為 C_1-C_4 -伸烷

基，且 W 為 $\text{-NR}^8\text{-}$ 。

8. 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 A^2 為視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -伸烷基。
9. 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 A^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -伸烷基。
10. 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 A^2 為選自伸苯-1,4-基與伸苯-1,3-基所組成組群之 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -伸芳基，或選自伸吡啶-2,5-基與伸吡啶-2,4-基所組成組群之 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -伸雜芳基。
11. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 X^1 為 -O- 或 -NR^{11} ，或 X^1 為視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -伸烷基，且 A^2 為鍵結。
12. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 X^1 為鍵結。
13. 如請求項 12 之化合物，其中 $\text{-Y-A}^2\text{-X}^1\text{-}$ 為 $\text{-NR}^9\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-伸烷基-}$ 。
14. 如請求項 1 至 13 中任一項之化合物，其中 $\text{R}^1\text{-W-A}^1\text{-Q-Y-A}^2\text{-X}^1\text{-}$ 為 $\text{R}^1\text{-S(O)}_2\text{-NH-A}^2\text{-X}^1\text{-}$ 、 $\text{R}^1\text{-NH-S(O)}_2\text{-A}^2\text{-X}^1\text{-}$ 、 $\text{R}^1\text{-C(O)-NH-A}^2\text{-X}^1\text{-}$ 、 $\text{R}^1\text{-NH-C(O)-A}^2\text{-X}^1\text{-}$ 或 $\text{R}^1\text{-NH-A}^2\text{-X}^1\text{-}$ 。
15. 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其具有下式之一



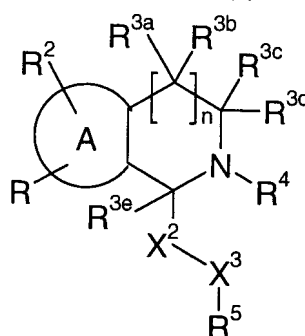
$-R^3$

其中 R^1 , W , A^1 , Q , Y , A^2 , X^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^2 , X^3 , R^5 , n 均如請求項 1 至 15 之任一項中所定義。

16. 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其中 R^2 為氫、鹵素或 C_1 - C_6 -烷氧基。

17. 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其中 R^3 為氫或 C_1 - C_6 -烷基。

18. 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其具有下式



其中 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} 係獨立具有 R^3 之意義，且 A , R , R^2 , R^3 , R^4 , X^2 , X^3 , R^5 , n 均如請求項 1 至 17 之任一項中所定義。

19. 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 R^4 為氫、 C_1 - C_6 -烷基、鹵化 C_1 - C_4 -烷基、胺基- C_1 - C_4 -烷基、 CH_2CN 、 C_1 - C_4 -烷羰基、(鹵化 C_1 - C_4 -烷基)羰基、 C_1 - C_4 -烷氧羰基、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、 C_1 - C_6 -烷基磺醯基、胺基或 C_3 - C_{12} -雜環基。

20. 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物，其中 X^2 為 $>CR^{12a}R^{12b}$ 。

21. 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物，其中 X^3 為鍵結。

22. 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其中 R^{12a} 為氫，且 R^{12b} 為氫。

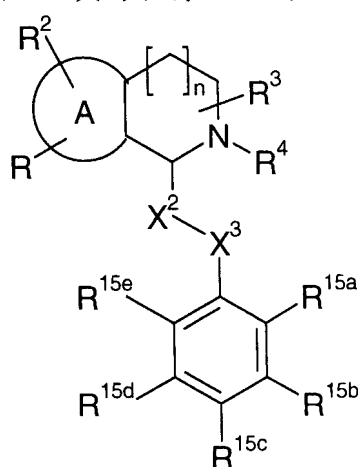
23. 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其中 R^{12a} 為 C_1 - C_6 -烷基，且 R^{12b} 為氫或 C_1 - C_6 -烷基。

24. 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其中 R^{12a} , R^{12b} 一起為視情況經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基。

25. 如請求項 24 之化合物，其中視情況經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基為視情況經取代之 1,3-伸丙基。

26. 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物，其中 R^5 為視情況經取代之芳基。

27. 如請求項 26 之化合物，其具有下式



其中 A , R , R^2 , R^3 , R^4 , X^2 , X^3 , n 均如請求項 1 至 26 之任一項中所定義；且

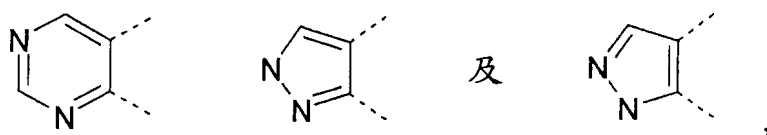
R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} 係獨立為氫、鹵素、視情況經取代之 C_1 - C_6 -烷基、鹵化 C_1 - C_6 -烷基、 CN 、羥基、 C_1 - C_6 -烷氧基、胺基、 C_1 - C_6 -烷胺基、二- C_1 - C_6 -烷胺基或 C_3 - C_{12} -雜環基。

28. 如請求項 1 至 27 中任一項之化合物，其中 R^9 為氫。

29. 如請求項 1 至 28 中任一項之化合物，其中 n 為 1。

30. 如請求項 1 之化合物，其中

A 為選自下列 5- 或 6-員雜環狀環所組成組群之環：



R 為 $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$;

R^1 為 氫、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{12} -環烷基- C_1-C_4 -烷基、鹵化
 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{12} -環烷基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -
 芳基或視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基；

W 為鍵結；

A^1 為鍵結；

Q 為 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或鍵結；

Y 為 $-NR^9-$ 或鍵結；

其附帶條件是，若 Q 為鍵結，則 Y 為 $-NR^9-$ ；

A^2 為 C_1-C_4 -伸烷基；

X^1 為鍵結；

R^2 為 氫；

R^3 為 氫；

R^4 為 氫或 C_1-C_4 -烷氧羰基；

X^2 為 $>CR^{12a}R^{12b}$ ；

X^3 為鍵結；

R^5 為視情況經取代之苯基；

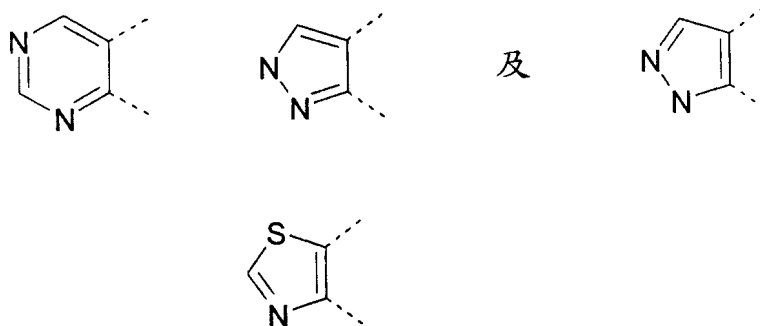
R^9 為 氫；且

R^{12a}, R^{12b}

一起為視情況經取代之 C_1-C_4 -伸烷基。

31. 如請求項 1 之化合物，其中

A 為選自下列 5- 或 6-員雜環狀環所組成組群之環：



R 為 $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$ ；

R^1 為 氫、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{12} -環烷基- C_1-C_4 -烷基、鹵化
 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{12} -環烷基、視情況經取代之 C_6-C_{12} -
 芳基或視情況經取代之 C_3-C_{12} -雜環基；

W 為 鍵結；

A^1 為 鍵結；

Q 為 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 鍵結；

Y 為 $-NR^9-$ 或 鍵結；

其附帶條件是，若 Q 為 鍵結，則 Y 為 $-NR^9-$ ；

A^2 為 C_1-C_4 -伸烷基；

X^1 為 鍵結；

R^2 為 氫；

R^3 為 氫；

R^4 為 氫或 C_1-C_4 -烷氧羰基；

X^2 為 $>CR^{12a}R^{12b}$ ；

X^3 為 鍵結；

R^5 為 視情況經取代之 苯基；

R^9 為 氫或 C_3-C_{12} -雜環基；且

R^{12a} 為 氫；

R^{12b} 為 氫，或

R^{12a}, R^{12b}

一起為視情況經取代之 C_1 - C_4 -伸烷基。

32. 如請求項1至31中任一項之化合物，其係供使用於治療上。
33. 一種醫藥組合物，其包含載劑與如請求項1至31中任一項之化合物。
34. 一種在有需要之哺乳動物中抑制甘胺酸輸送子 GlyT1 之方法，其包括投予有效量之如請求項1至31中任一項之化合物。
35. 一種如請求項1至31中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於抑制甘胺酸輸送子 GlyT1。
36. 一種在有需要之哺乳動物病患中治療神經病或精神病學病症或疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之如請求項1至31中任一項之化合物或其生理學上容許之鹽。
37. 一種如請求項1至31中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療神經病或精神病學病症或疼痛。
38. 如請求項1至31中任一項之化合物，其係供使用於治療神經病或精神病學病症或疼痛之方法中。
39. 如請求項34至38中任一項之方法、用途或化合物，其中病症係與甘胺酸能或麩胺酸能神經傳遞機能障礙有關聯。
40. 如請求項34至38中任一項之方法、用途或化合物，其中神經病症為認知病症，譬如癡呆症、認知力減弱、注意

力不足病症。

41. 如請求項 40 之方法、用途或化合物，其中注意力不足病症為伴隨著活動過度之注意力不足病症。

42. 如請求項 34 至 38 中任一項之方法、用途或化合物，其中精神病學病症為焦慮病症，心情病症，譬如抑鬱，兩極病症、精神分裂症或精神病症。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

