



(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 201028421 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098146447

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/01/15

美國

61/144,899

(71)申請人：亞培公司 (美國) ABBOTT LABORATORIES (US)

美國

(72)發明人：張晴韋 ZHANG, QINGWEI (US)；史都華 安佐 O STEWART, ANDREW O.

(US)；夏瑞崙 XIA, ZHIREN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 144 頁

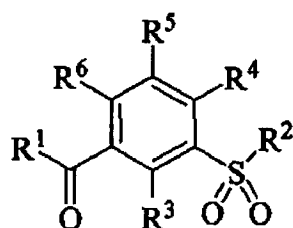
(54)名稱

作為鈣通道阻斷劑之新穎苯磺醯胺

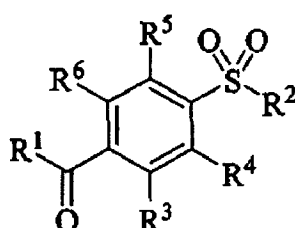
NOVEL BENZENESULFONAMIDES AS CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

(57)摘要

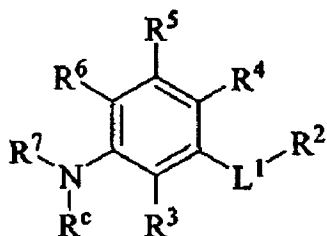
本申請案係關於一種包含式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的鈣通道抑制劑，



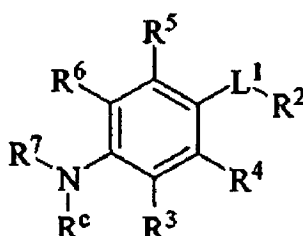
(I)



(II)

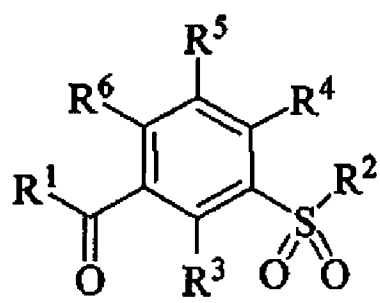


(III)

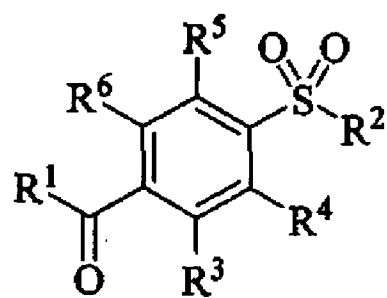


(IV)

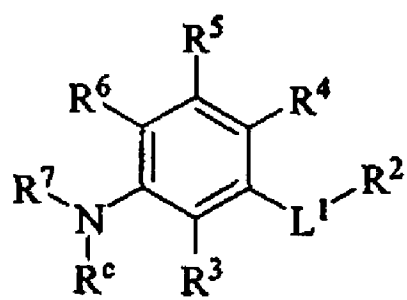
其中 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^c 係如本說明書中所定義。本申請案亦係關於包含該等化合物之組合物，及使用該等化合物及組合物來治療病狀及病症之方法。



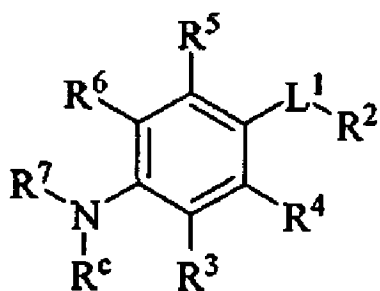
(I)



(II)



(III)



(IV)



(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 201028421 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098146447

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/01/15

美國

61/144,899

(71)申請人：亞培公司 (美國) ABBOTT LABORATORIES (US)

美國

(72)發明人：張晴韋 ZHANG, QINGWEI (US)；史都華 安佐 O STEWART, ANDREW O.

(US)；夏瑞崙 XIA, ZHIREN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 144 頁

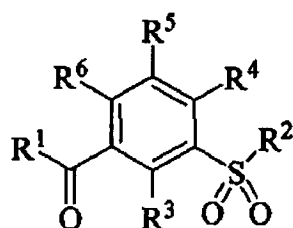
(54)名稱

作為鈣通道阻斷劑之新穎苯磺醯胺

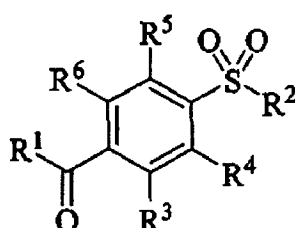
NOVEL BENZENESULFONAMIDES AS CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

(57)摘要

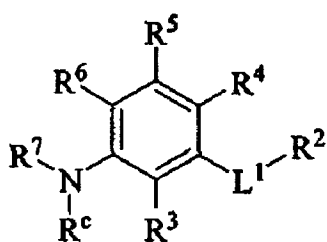
本申請案係關於一種包含式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的鈣通道抑制劑，



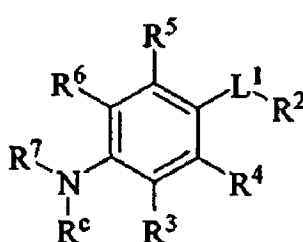
(I)



(II)



(III)



(IV)

其中 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^c 係如本說明書中所定義。本申請案亦係關於包含該等化合物之組合物，及使用該等化合物及組合物來治療病狀及病症之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種作為鈣通道阻斷劑之化合物，包括該等化合物之組合物，及使用該等化合物及組合物來治療病狀及病症之方法。

【先前技術】

電壓閘控鈣通道(VGCC)在膜離子傳導、神經傳遞素釋放及細胞興奮性之調節作用中扮演主要作用。VGCC由形成孔之 $\alpha 1$ 次單元及調節通道表現及功能特性之輔助 $\alpha 2\delta$ 及 β 次單元構成(Dolphin, A. C. A short history of voltage-gated calcium channels. British Journal of Pharmacology 2006, 147 (增刊 1), S56-S62)。此等通道可分為低電壓活化(LVA；T型或 $\text{Ca}_v3.x$)及高電壓活化(HVA；L型或 $\text{Ca}_v1.x$ ，及N型、P/Q型及R型或 $\text{Ca}_v2.x$)通道。N、P/Q及R通道通常在較高膜電位(約-30 mV)下活化，且參與「突觸前」神經傳遞(McGivern J. G. Targeting N-type and T-type calcium channels for the treatment of pain. Drug Discovery Today 2006, 11, 245-253)。T型通道在相對較低膜電位(約-60 mV)下活化，且主要參與「突觸後」興奮性(Shin, H.-S.等人，T-type Ca^{2+} channels as therapeutic targets in the nervous system. Curr. Opin. in Pharmacology 2008, 8, 33-41)。

與藥理學上定義之由多個 α_1 次單元基因編碼之L型及T型電流相比，N型通道 α_2 次單元由單一基因(α_1B 或 $\text{Ca}_v2.2$)編

碼。由於產生具有不同表現模式及GPCR調節之生物物理特性的變異體之 α 次單元基因之廣泛交替剪接，產生多種N型通道(Gray, A. C等人，Neuronal calcium channels: splicing for optimal performance. Cell Calcium, 2007, 42(4-5), 409-417)。Ca_v2.2之一級序列在不同物種之間高度保留(大鼠及人類在胺基酸層面上共有91%一致性)。

N型通道廣泛表現於中樞神經系統(CNS)(皮質、海馬區、紋狀體、丘腦、腦幹核及脊柱)及周邊神經系統(PNS)(成人交感神經系統及背根神經節)中(Ino, M.等人，Functional disorders of the sympathetic nervous system in mice lacking the α_{1B} subunit (Ca_v2.2) of N-type calcium channels. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98(9), 5323-5328)。在疼痛路徑中，N型通道表現於前腹側延腦(rostral ventral medulla)(下行性疼痛調節之重要位點)中(Urban, M. O.等人，Medullary N-type and P/Q-type calcium channels contribute to neuropathy-induced allodynia. Neuroreport 2005, 16(6), 563-566)，且主要促進C/A δ 疼痛感受器與脊髓I層神經元之間發生突觸神經傳遞(Bao, J.等人，Differences in Ca²⁺ channels governing generation of miniature and evoked excitatory synaptic currents in spinal laminae I and II. J Neurosci. 1998, 18(21), 8740-50；Heinke, B.等人，Pre-and postsynaptic contributions of voltage-dependent Ca²⁺ channels to nociceptive transmission in rat spinal lamina I neurons. Eur. J. Neurosci. 2004,

19(1), 103-111)。反之，P/Q型通道幾乎僅表現於脊柱II-IV層中，且展示出極少與P物質及N型通道共同定位(Westebroek, R. E.等人，Localization of Ca^{2+} channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. J. Neurosci. 1998, 18(16), 6319-6330)。

神經損傷之後，除脊髓背角表層增加以外， $\text{Ca}_v2.2$ (Westebroek, R. E.等人，Localization of Ca^{2+} channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. J. Neurosci. 1998, 18(16), 6319-6330；Cizkova, D.等人，Localization of N-type Ca^{2+} channels in the rat spinal cord following chronic constrictive nerve injury. Exp. Brain Res. 2002, 147, 456-463；Yokoyama, K.等人，Plastic change of N-type calcium channel expression after preconditioning is responsible for prostaglandin E2-induced long-lasting allodynia. Anesthesiology 2003, 99(6), 1364-1370)及 $\alpha 2\delta 1$ 次單元(Luo, Z. D.等人，Upregulation of dorsal root ganglion $\alpha 2\delta$ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. J. Neurosci. 2001, 21(6), 1868-1875；Newton, R. A.等人，Dorsal root ganglion neurons show increased expression of the calcium channel $\alpha 2\delta$ -1 subunit following partial sciatic nerve injury. Mol. Brain Res. 2001, 95(1-2), 1-8)之表現亦增加，由此證實N型通道在神經痛中之作用。近來，已在背根神經節中鑑別出疼痛感受器特異性 $\text{Ca}_v2.2$ 剪接變異體

(Bell, T. J. 等人, Cell specific alternative splicing increases calcium channel density in the pain pathway. *Neuron* 2004, 41(1), 127-138)。與野生型 $\text{Ca}_v2.2$ 通道相比, 此等通道具有不同的電生理學特性及電流密度 (Castiglioni, A. J. 等人, Alternative splicing in the C-terminus of $\text{Ca}_v2.2$ controls expression and gating of N-type calcium channels. *J. Physiol.* 2006, 576(第1部分), 119-134)。雖然 G 蛋白偶合受體對野生型 N 型通道之抑制通常由 $\text{G}\beta\gamma$ 介導且具有電壓依賴性, 但 GPCR 活化(例如類鴉片)以不依賴於電壓之方式抑制疼痛感受器特異性剪接變異體 (Raingo, J. 等人, Alternative splicing controls G protein-dependent inhibition of N-type calcium channels in nociceptors. *Nat. Neurosci.* 2007, 10(3), 285-292)。此機制實質上提高 $\text{Ca}_v2.2$ 通道對鴉片劑及 γ -胺基丁酸(GABA)之敏感性, 表明對於 $\text{Ca}_v2.2$ 通道, mRNA 之細胞特異性替代性剪接用作控制 N 型通道對神經傳遞素及調節疼痛感受之藥物之敏感性的分子轉換。總體而言, 此等資料進一步證實 $\text{Ca}_v2.2$ 通道在疼痛病況中之作用。

已使用基因剔除小鼠研究來評估疼痛感受信號傳導中各種 HVA Ca^{2+} 通道之相對作用。 $\text{Ca}_v2.2$ 基因剔除小鼠為健康可孕小鼠, 且不呈現明顯神經缺陷 (Ino, M. 等人, Functional disorders of the sympathetic nervous system in mice lacking the alpha 1B subunit ($\text{Ca}_v2.2$) of N-type calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98(9),

5323-5328 ; Kim, C 等人 , Altered nociceptive response in mice deficient in the α_{1B} subunit of the voltage-dependent calcium channel. Mol. Cell. Neurosci. 2001, 18(2), 235-245 ; Hatakeyama, S. 等人 , Differential nociceptive responses in mice lacking the α_{1B} subunit of N-type Ca^{2+} channels. Neuroreport 2001, 12(11), 2423-2427 ; Liu, L. 等人 , In vivo analysis of voltage-dependent calcium channels. J. Bioenerg. Biomembr. 2003, 35(6), 671-685)。

此發現表明，在此等小鼠之大多數突觸處，其他類型之 Ca_v 通道能夠彌補 $\text{Ca}_v2.2$ 通道之缺失 (Pietrobon, D. Function and dysfunction of synaptic calcium channels: insights from mouse models. Curr. Opin. Neurobiol. 2005, 15(3), 257-265)。 $\text{Ca}_v2.2$ 缺失小鼠對抗產生發炎及神經痛 (Kim, C 等人 , Altered nociceptive response in mice deficient in the α_{1B} subunit of the voltage-dependent calcium channel. Mol. Cell. Neurosci. 2001, 18(2), 235-245 ; Hatakeyama, S. 等人 , Differential nociceptive responses in mice lacking the α_{1B} subunit of N-type Ca^{2+} channels. Neuroreport 2001, 12(11), 2423-2427 ; Saegusa, H. 等人 , Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type calcium channel. EMBO J. 2001, 20(10), 2349-2356)，具有減少之交感神經系統功能 (Ino, M. 等人 , Functional disorders of the sympathetic nervous system in mice lacking the α_{1B} subunit ($\text{Ca}_v2.2$) of N-type

calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98(9), 5323-5328), 且對酒精與麻醉劑之反應發生改變(Newton, R. A.等人, Dorsal root ganglion neurons show increased expression of the calcium channel $\alpha_2\delta-1$ subunit following partial sciatic nerve injury. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2001, 95(1-2), 1-8 ; Takei, R. 等人, Increased sensitivity to halothane but decreased sensitivity to propofol in mice lacking the N-type Ca^{2+} channel. *Neurosci. Lett.* 2003, 350(1), 41-45)。其他行為研究表明, $\text{Ca}_v2.2$ 基因剔除小鼠不太焦慮, 過動, 且與野生型同窩出生者相比展示提高之警惕性(Beuckmann, C. T.等人, N-type calcium channel α_{1B} subunit($\text{Ca}_v2.2$) knock-out mice display hyperactivity and vigilance state differences. *J. Neurosci.* 2003, 23(17), 6793-6797)。

N型及P/Q型通道位於神經元突觸接合點處, 且顯著促進神經傳遞素釋放(Olivera, B. M.等人, Calcium channel diversity and neurotransmitter release: the omega-conotoxins and omega agatoxins. *Annu. Rev. Biochem.* 1994, 63, 823-867 ; Miljanich, G. P.等人, Antagonists of neuronal calcium channels: structure, function, and therapeutic implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995, 35, 707-734)。N型通道在麩胺酸、乙醯膽鹼、多巴胺、去甲腎上腺素、GABA及降鈣素基因相關蛋白(CGRP)之釋放中起重要作用。P/Q型通道可能參與麩胺酸、天冬

胺酸、5HT、GABA及可能存在之甘胺酸的釋放(Pietrobon, D. Function and dysfunction of synaptic calcium channels: insights from mouse models. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005, 15(3), 257-265)。

L型、P/Q型及N型通道分別由通道特異性拮抗劑(亦即二氫吡啶、 ω -漏斗網蜘蛛毒素(agatoxin)IVA及 ω -芋螺毒素(conotoxin)MVIIA/齊考諾肽(ziconotide))阻斷。已展示，漏斗網蜘蛛毒素 IVa 阻斷興奮性(Luebke, J. I. 等人，Multiple calcium channel types control glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuron* 1993, 11(5), 895-902)以及抑制神經傳遞(Takahashi, T. 等人，Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission. *Nature* 1993, 366(6451), 156-158)。

鞘內注射選擇性N型通道阻斷劑(例如芋螺毒素衍生肽，諸如GVIA、MVIIA(齊考諾肽)及CVID)會顯著緩解神經痛、福馬林(formalin)誘發之疼痛及術後疼痛之動物模型中的疼痛反應(Chaplan, S. R. 等人，Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 269(3), 1117-1123；Malmberg, A. B. 等人，Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N-and P-type channels inhibits formalin-induced nociception. *J. Neurosci.* 1994, 14(8), 4882-4890；Bowersox, S. S. 等人，Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker,

SNX-111, produced spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 279(3), 1243-1249 ; Wang, Y. X.等人 , Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Pain* 2000, 84(2-3), 151-158 ; Scott, D. A.等人 , Actions of intrathecal omega-conotoxins CVID, GVIA, MVIIA, and morphine in acute and neuropathic pain in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2002, 451(3), 279-286)。此等肽阻斷劑結合通道之孔區，不展示電壓或頻率依賴性活性，且展示不可逆之通道阻斷 (Feng, Z. P.等人 , Determinants of inhibition of transiently expressed voltage-gated calcium channels by omega-conotoxins GVIA and MVIIA. *J. Biol. Chem.* 2003, 278(22), 20171-20178)。齊考諾肽有效阻斷脊髓背角 (Matthews, E. A.等人 , Effects of spinally delivered N-and P-type voltage-dependent calcium channel antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Pain* 2001, 92(1-2), 235-246 ; Smith, M. T.等人 , The novel N-type calcium channel blocker, AM336, produces potent dose-dependent antinociception after intrathecal dosing in rats and inhibits substance P release in rat spinal cord slices. *Pain* 2002, 96(1-2), 119-127 ; Heinke, B.等人 , Pre-and postsynaptic contributions

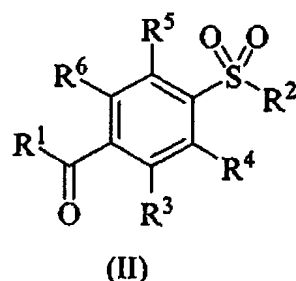
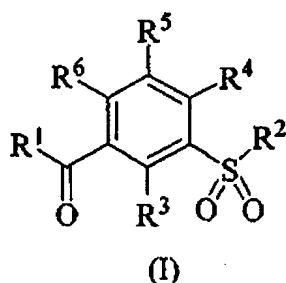
of voltage-dependent Ca^{2+} channels to nociceptive transmission in rat spinal lamina I neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2004, 19(1), 103-111)及背根神經節(DRG)神經元(Evans, A. R. 等人, Differential regulation of evoked peptide release by voltage-sensitive calcium channels in rat sensory neurons. *Brain Res.* 1996, 712(2), 265-273; Smith, M. T. 等人, The novel N-type calcium channel blocker, AM336, produces potent dose-dependent antinociception after intrathecal dosing in rats and inhibits substance P release in rat spinal cord slices. *Pain* 2002, 96(1-2), 119-127)中之神經傳遞素釋放。其亦有效且完全阻斷大鼠脊髓切片中去極化誘發之P物質釋放。相比之下,鞘內傳遞選擇性P/Q型阻斷劑 ω -漏斗網蜘蛛毒素IVA不會對神經痛之脊神經結紮模型中之機械性異常疼痛(Chaplan, S. R. 等人, Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 269(3), 1117-1123)或慢性壓迫性損傷模型中之熱痛覺過敏(Yamamoto, T. 等人, Differential effects of intrathecally administered N-and P-type voltage-sensitive calcium channel blockers upon two models of experimental mononeuropathy in the rat. *Brain Res.* 1998, 794(2), 329-332)起作用。

因此,由於疼痛為疾病之最常見症狀及患者向醫師提出之最常見抱怨,故需要為新穎鈣通道阻斷劑且具有治療疼

痛之效用的化合物，諸如本發明化合物。

【發明內容】

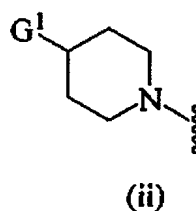
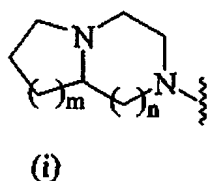
本發明係關於式(I)或式(II)之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽，或其組合，其中

R^1 及 R^2 中一者為X，且 R^1 及 R^2 中另一者為Y；

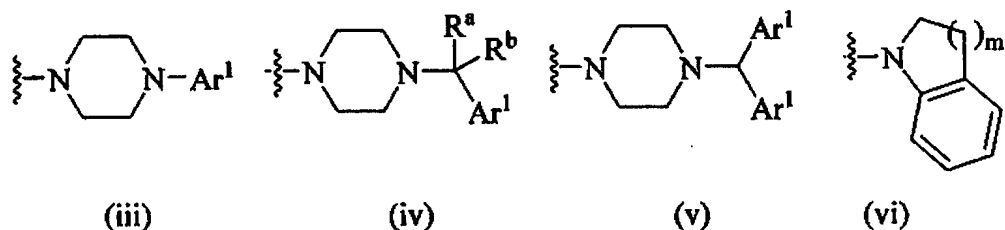
X為(i)或(ii)；



m及n在每次出現時均獨立地為1或2；

G^1 為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基，其中 G^1 經由該氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基之氮原子進行連接；

Y 為 $-NR^cAr^1$ 、 $-NR^cAr^2-Ar^1$ 、 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c-G^2$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv)、(v)或(vi)；



Ar¹在每次出現時均獨立地為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個或5個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基、鹵素或-N(烷基)₂之取代基取代；

Ar²為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代；

G²為環烷基；

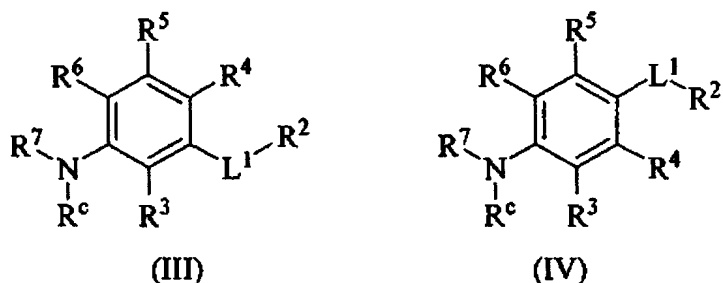
R^a及R^b在每次出現時均獨立地為氫、烷基或羥基烷基；

R^c為氫或烷基；

p為1、2、3或4；且

R³、R⁴、R⁵及R⁶各獨立地為氫、烷氧基、烷基或鹵素。

本發明亦係關於式(III)或式(IV)之化合物，

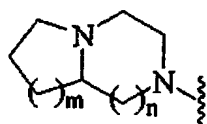


或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽，或其組合，其中

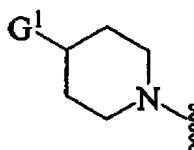
L¹為C(O)或S(O)₂；

R^2 為 X ；

X 為 (i) 或 (ii) ；



(i)



(ii)

m 及 n 在每次出現時均獨立地為 1 或 2 ；

G^1 為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基，其中 G^1 經由該氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基之氮原子進行連接；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫、烷氧基、烷基或鹵素；

R^7 為 $-S(O)_2Ar^3$ 、 $-C(O)Ar^3$ 、 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$ 、 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)CH(Ar^3)_2$ 或 $-CH(Ar^3)_2$ ；

Ar^3 在每次出現時均為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代；

R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫、烷基或羥基烷基；

p 為 1、2、3 或 4；且

R^c 為氫或烷基。

本發明之另一態樣係關於包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑組合的醫藥組合物。該等組合物可根據本發明方法，

通常作為治療或預防與鈣通道有關之病狀及病症的治療方案之一部分投與。更特定言之，該方法適用於為有需要之個體治療與疼痛有關的病狀。該方法包含向個體投與治療學上適合量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。與疼痛有關之病狀包括急性疼痛、慢性疼痛、神經痛、發炎性疼痛、內臟痛、癌症痛、異常疼痛、肌肉纖維疼痛、坐骨神經痛、背痛及頭痛(包括偏頭痛)或其組合。

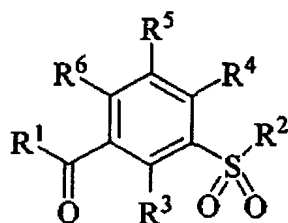
本發明之另一態樣提供一種治療有需要之個體的中樞神經系統病症之方法。該方法包含以下步驟：投與治療學上適合量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。中樞神經系統病症包括中風、癲癇症、躁鬱症(manic depression)、雙極症(bipolar disorder)、抑鬱症、焦慮症、精神分裂症、偏頭痛及精神病；神經退化性病症，包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、AIDS相關癡呆、帕金森氏症(Parkinson's disease)、由頭部損傷所致之神經病變及由腦血管病症所致之癡呆；下泌尿道病症，包括膀胱過動症、前列腺炎(prostatitis)、前列腺炎痛(prostodynia)、間質性膀胱炎及良性前列腺增生；由精神壓力所致之病症，包括支氣管哮喘、不穩定型絞痛及過敏性結腸發炎；心血管病症，包括高血壓、動脈粥樣硬化、心臟衰竭及心律不整；藥物成癮性戒斷症狀，包括酒精成癮性戒斷症狀；皮膚病，包括搔癢症及過敏性皮炎；發炎性腸病；癌症；糖尿病；及不孕症及性功能障礙，或其組合。

本文進一步描述該等化合物、包含該等化合物之組合物

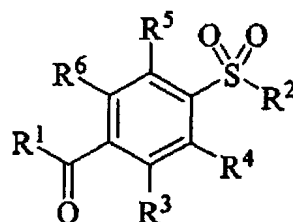
及藉由投與該等化合物來治療或預防病狀及病症之方法。

【實施方式】

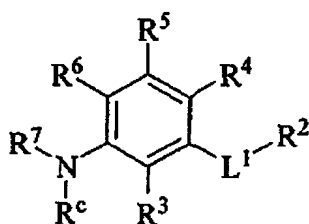
本發明揭示式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物，



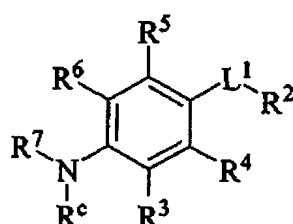
(I)



(II)



(III)



(IV)

其中 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^c 係如上文發明內容中所定義。亦揭示包含該等化合物之組合物，及使用該等化合物及組合物來治療病狀及病症之方法。

在各個實施例中，本發明提供至少一個在任何取代基或本發明化合物或本文之任何其他式中出現一次以上的代號。每次出現時代號之定義均與其在另一次出現時之定義無關。此外，取代基之組合僅在該等組合會產生穩定化合物時為允許存在的。穩定化合物為可自反應混合物中分離之化合物。

a. 定義

除非相反地規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之以下術語具有指定意義：

如本文所用之術語「烷氧基」意謂如本文所定義之烷基

經由氧原子與母分子部分附接。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

如本文所用之術語「烷基」意謂含有1至10個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴鏈。術語「低碳烷基」或「C₁₋₆烷基」意謂含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烴。術語「C₁₋₃烷基」意謂含有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈烴。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基。

術語「伸烷基」意謂衍生自1至10個碳原子之直鏈或分支鏈烴的二價基團。伸烷基之代表性實例包括(但不限於)-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-及-CH₂CH(CH₃)CH₂-。

如本文所用之術語「芳基」意謂苯基或雙環芳基。雙環芳基為萘基，或與單環環烷基稠合之苯基，或與單環環烯基稠合之苯基。雙環芳基之代表性實例包括(但不限於)二氫茚基、茚基、萘基、二氫萘基及四氫萘基。雙環芳基經由雙環系中所含之任何碳原子與母分子部分連接。本發明之芳基可未經取代或經取代。

如本文所用之術語「芳基烷基」意謂如本文所定義之芳基經由如本文所定義之伸烷基與母分子部分附接。芳基烷

基之代表性實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基乙基、3-苯基丙基及2-萘-2-基乙基。

如本文所用之術語「氰基」意謂-CN基團。

如本文所用之術語「環烷基」或「環烷烴」意謂單環、雙環或三環環烷基。單環環烷基為含有3至8個碳原子、0個雜原子及0個雙鍵之碳環系。單環系之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。雙環環烷基為與單環環烷基環稠合之單環環烷基，或橋接單環系，其中單環之兩個非相鄰碳原子經含有1個、2個、3個或4個碳原子之伸烷基橋鍵聯。雙環系之代表性實例包括(但不限於)雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷及雙環[4.2.1]壬烷。三環環烷基由以下例示：與單環環烷基稠合之雙環環烷基，或雙環環烷基，其中環系之兩個非相鄰碳原子經具有1個、2個、3個或4個碳原子之伸烷基橋鍵聯。三環系之代表性實例包括(但不限於)三環[3.3.1.0^{3,7}]壬烷(八氫-2,5-亞甲基并環戊二烯或降金剛烷)及三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷(金剛烷)。單環、雙環及三環環烷基可未經取代或經取代，且經由環系中所含之任何可取代原子與母分子部分連接。

如本文所用之術語「鹵基」或「鹵素」意謂Cl、Br、I或F。

如本文所用之術語「鹵烷基」意謂如本文所定義之烷基，其中1個、2個、3個、4個、5個或6個氫原子經鹵素置換。鹵烷基之代表性實例包括(但不限於)氯甲基、2-氯乙

基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、2-氟-3-氟戊基及三氟丙基(諸如3,3,3-三氟丙基)。

如本文所用之術語「雜芳基」意謂單環雜芳基或雙環雜芳基。單環雜芳基為5員或6員環。5員環含有2個雙鍵。5員環可含有1個選自O或S之雜原子；或1個、2個、3個或4個氮原子及視情況存在之1個氧原子或硫原子。6員環含有3個雙鍵，及1個、2個、3個或4個氮原子。單環雜芳基之代表性實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、1,3-噁唑基、吡啶基、噻吩基、噻啉基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基、三唑基及三嗪基。雙環雜芳基由以下組成：與苯基稠合之單環雜芳基，或與單環環烷基稠合之單環雜芳基，或與單環環烯基稠合之單環雜芳基，或與單環雜芳基稠合之單環雜芳基，或與單環雜環稠合之單環雜芳基。雙環雜芳基之代表性實例包括(但不限於)苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、6,7-二氫-1,3-苯并噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、異喹啉基、喹啉基、吡啶并咪唑基、喹啉基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-d]噻啉-2-基及5,6,7,8-四氫喹啉-5-基。本發明之單環及雙環雜芳基可經取代或未經取代，且經由環系中所含之任何碳原子或任何氮原子與母分子部分連接。

如本文所用之術語「雜環」意謂單環雜環、雙環雜環或三環雜環。單環雜環為含有至少1個獨立地選自由O、N及

S 組成之群之雜原子的 3 員、4 員、5 員、6 員、7 員或 8 員環。3 員或 4 員環含有 0 或 1 個雙鍵及 1 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。5 員環含有 0 或 1 個雙鍵及 1 個、2 個或 3 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。6 員環含有 0 個、1 個或 2 個雙鍵及 1 個、2 個或 3 個選自由 O、N 及 S 組成之群的雜原子。7 員及 8 員環含有 0 個、1 個、2 個或 3 個雙鍵及 1 個、2 個或 3 個選自由 O、N 及 S 組成之群之雜原子。單環雜環之代表性實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡丙啶基、二氮雜環庚烷基、1,3-二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二硫噻基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啉基、異噻唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啶基、1,2-硫氮雜環己烷基、1,3-硫氮雜環己烷基、噻唑啉基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉基(硫代嗎啉𨮶)、硫代哌喃基及三噻烷基。雙環雜環為與苯基稠合之單環雜環，或與單環環烷基稠合之單環雜環，或與單環環烯基稠合之單環雜環，或與單環雜環稠合之單環雜環，或橋接單環雜環環系，其中環中 2 個非相鄰原子經具有 1 個、2 個、3 個或 4 個碳原子之伸烷基橋或具有 2 個、3 個或 4 個碳原子之伸烯基橋鍵聯。雙環雜環之代表性實例包括(但不限於)苯并哌喃基、苯并硫哌喃基、吡啶基、

2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫苯并噻吩基、氮雜雙環[2.2.1]庚基(包括2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)、2,3-二氫-1*H*-吡啶基、異吡啶基、八氫環戊二烯并[*c*]吡咯基、八氫吡咯并吡啶基及四氫異喹啉基。三環雜環由以下例示：與苯基稠合之雙環雜環，或與單環環烷基稠合之雙環雜環，或與單環環烯基稠合之雙環雜環，或與單環雜環稠合之雙環雜環，或雙環雜環，其中雙環之2個非相鄰原子經具有1個、2個、3個或4個碳原子之伸烷基橋或具有2個、3個或4個碳原子之伸烯基橋鍵聯。三環雜環之實例包括(但不限於)八氫-2,5-環氧基并環戊二烯、六氫-2*H*-2,5-亞甲基環戊二烯并[*b*]呋喃、六氫-1*H*-1,4-亞甲基環戊二烯并[*c*]呋喃、氮雜-金剛烷(1-氮雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)及氧雜-金剛烷(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)。單環、雙環及三環雜環經由環中所含之任何碳原子或任何氮原子與母分子部分連接，且可未經取代或經取代。

如本文所用之術語「雜原子」意謂氮、氧或硫原子。

如本文所用之術語「羥基」意謂-OH基團。

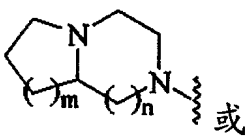
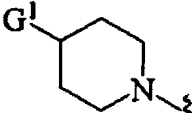
如本文所用之術語「羥基烷基」意謂至少1個如本文所定義之羥基經由如本文所定義之烷基與母分子部分附接。羥基烷基之代表性實例包括(但不限於)羥基甲基、2-羥基乙基、2-甲基-2-羥基乙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基戊基及2-乙基-4-羥基庚基。

b. 化合物

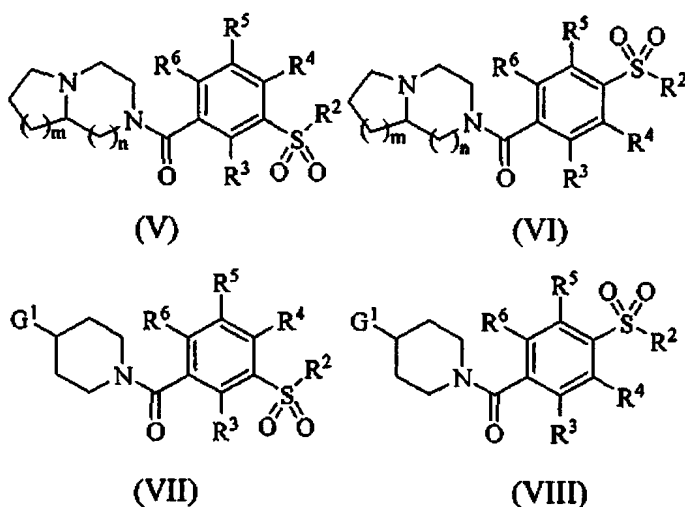
本發明化合物具有如上文所述之式(I)、式(II)、式(III)

或式(IV)。

式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物中可變基團(variable group)之特定意義如下。適當時，該等意義可與上文或下文所定義之任何其他意義、定義、申請專利範圍或實施例一起使用。

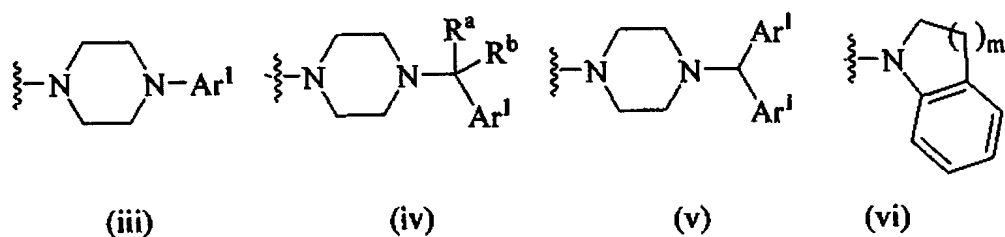
如上文對於式(I)或式(II)之化合物一般所描述， R^1 可選自X，其中X為或；m及n獨立地為1或2；且 G^1 為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基，其中 G^1 經由該氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基之氮原子進行連接。

因此，屬於式(I)或式(II)之化合物包括以下式(V)、式(VI)、式(VII)或式(VIII)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽：



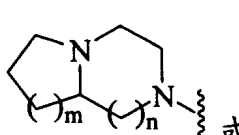
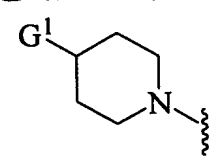
其中 R^2 為Y，且Y係選自 $-NR^cAr^1$ 、 $-NR^cAr^2-Ar^1$ 、 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c-$

G^2 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv)、(v)或(vi)；

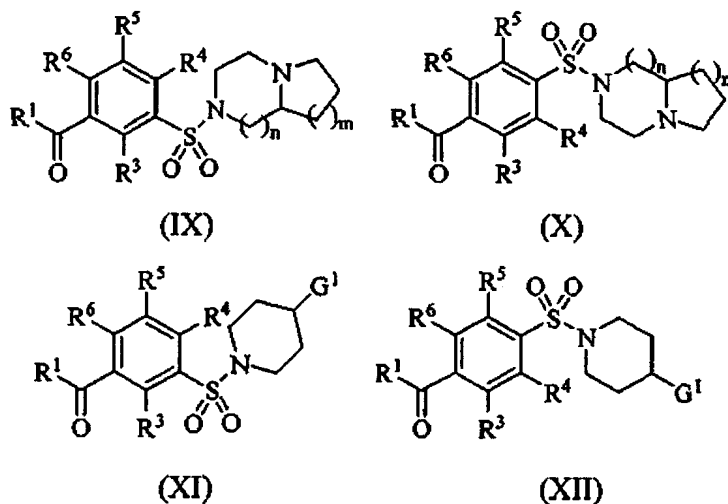


Ar^1 在每次出現時均獨立地為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個或5個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基、鹵素或 $-N(烷基)_2$ 之取代基取代； Ar^2 為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代； G^2 為環烷基； R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫、烷基或羥基烷基； R^c 為氫或烷基； p 為1、2、3或4；且 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如發明內容及本文所述之實施例中所揭示。

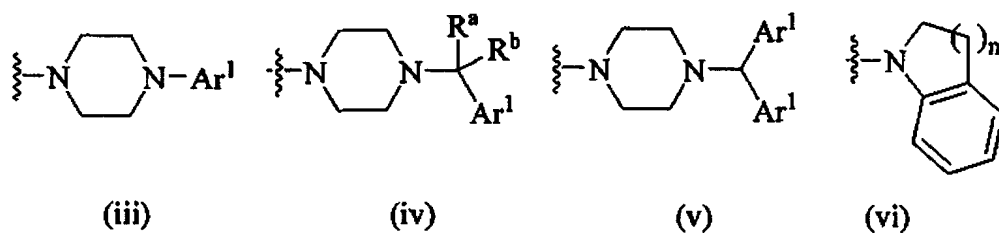
其他式(I)或式(II)之化合物可包括以下化合物，其中 R^2

可選自X，其中X為或； m 及 n 獨立地為1或2；且 G^1 為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基，其中 G^1 經由該氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基之氮原子進行連接。

因此，屬於式(I)或式(II)之化合物包括以下式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽：

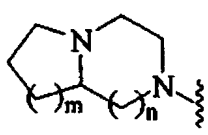
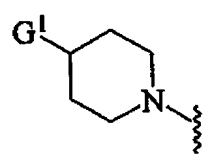


其中 R^1 為 Y，且 Y 係選自 $-NR^cAr^1$ 、 $-NR^cAr^2-Ar^1$ 、 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c-G^2$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv)、(v) 或 (vi)；

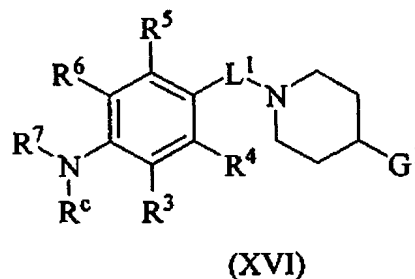
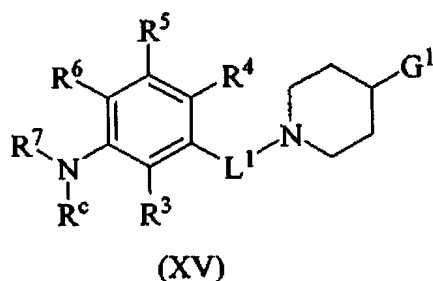
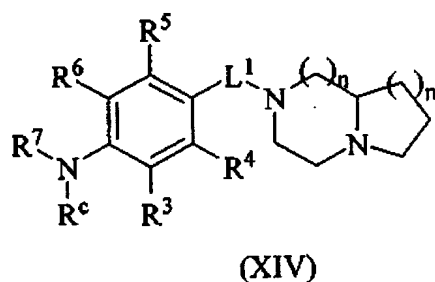
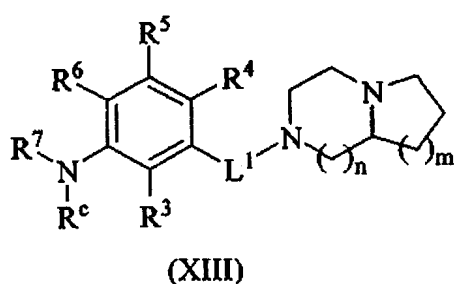


Ar^1 在每次出現時均獨立地為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個或 4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基、鹵素或 $-N(烷基)_2$ 之取代基取代； Ar^2 為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個或 4 個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代； G^2 為環烷基； R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫、烷基或羥基烷基； R^c 為氫或烷基；p 為 1、2、3 或 4；且 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如發明內容及本文所述之實施例中所揭示。

如上文對於式 (III) 或式 (IV) 之化合物一般所描述， R^2 可

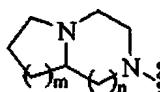
選自 X，其中 X 為  或 ；m 及 n 獨立地為 1 或 2；且 G¹ 為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基，其中 G¹ 經由該氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基之氮原子進行連接。

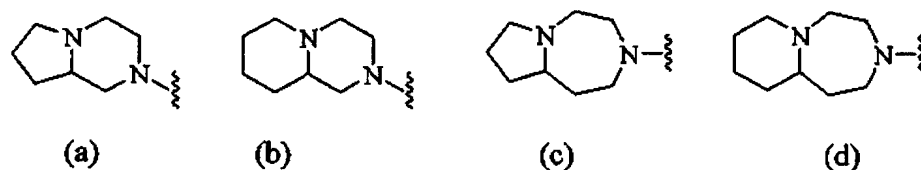
因此，屬於式 (III) 或式 (IV) 之化合物包括以下式 (XIII)、式 (XIV)、式 (XV) 或式 (XVI) 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽：

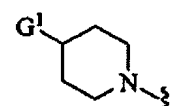


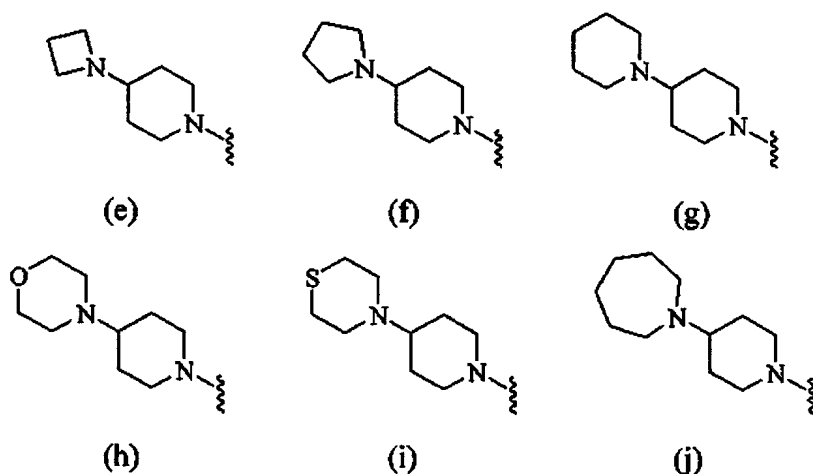
其中 L¹ 為 C(O) 或 S(O)₂；R⁷ 為 -S(O)₂Ar³、-C(O)Ar³、-S(O)₂(CR^aR^b)_pAr³、-C(O)(CR^aR^b)_pAr³、-S(O)₂(CR^aR^b)_pCH(Ar³)₂、-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar³)₂、-C(O)CH(Ar³)₂ 或 -CH(Ar³)₂；Ar³ 在每次出現時均為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代；R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫、烷基或羥基烷基；p 為 1、2、3 或

4；且 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^c 係如發明內容及本文所述之實施例中所揭示。

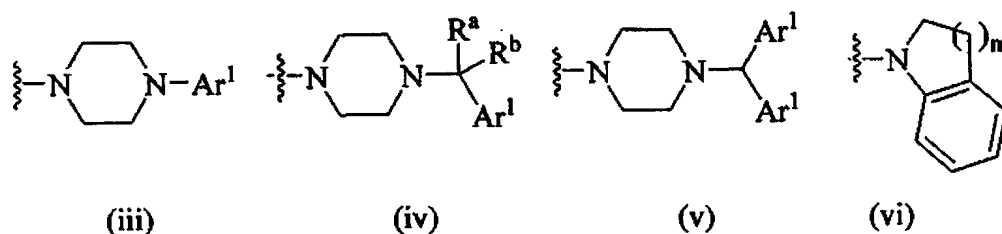
對於 X 為  且 m 及 n 獨立地為 1 或 2 之各次結構，存在以下實施例進一步界定本發明化合物之範疇。因此，本發明之一態樣係關於 X 為式 (a)、(b)、(c) 或 (d) 之次結構之群。



對於 X 為  且 G^1 為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基(其中 G^1 經由該氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基之氮原子進行連接)之各次結構，存在以下實施例進一步界定本發明化合物之範疇。因此，本發明之一態樣係關於 X 為式 (e)、(f)、(g)、(h)、(i) 或 (j) 之次結構之群。



如上文對於式(I)或式(II)之化合物一般所描述， R^1 及 R^2 中一者係選自Y。Y係選自 $-NR^cAr^1$ 、 $-NR^cAr^2-Ar^1$ 、 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c-G^2$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv)、(v)或(vi)；



Ar^1 在每次出現時均獨立地為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個或5個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基、鹵素或 $-N(烷基)_2$ 之取代基取代； Ar^2 為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代； G^2 為環烷基；p為1、2、3或4。

在一個實施例中， G^2 為環烷基。

在另一實施例中， G^2 為環丙基。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的一個實施例中， R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫、烷基或羥基烷基。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的另一實施例中， R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫或羥基烷基。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的另一實施例中， R^a 及 R^b 在每次出現時均為氫。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的一個實施例中， R^c 為氫或烷基。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的另一實施例中， R^c 為氫。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的另一實施例中， R^c 為烷基。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的一個實施例中， R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地選自氫、烷氧基、烷基及鹵素。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的另一實施例中， R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中兩者為鹵素，且其他各者為氫。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的另一實施例中， R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中一者為烷基，且其他各者為氫。

在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的另一實施例中， R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中一者為鹵素，且其他各者為氫。

在式(III)或式(IV)之化合物的一個實施例中， L^1 為C(O)或S(O)₂。

在式(III)或式(IV)之化合物的另一實施例中， L^1 為C(O)。

在式(III)或式(IV)之化合物的另一實施例中， L^1 為S(O)₂。

在式(III)或式(IV)之化合物的一個實施例中， R^7 為
 $-S(O)_2Ar^3$ 、 $-C(O)Ar^3$ 、 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$ 、
 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)CH(Ar^3)_2$

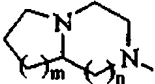
或 $-\text{CH}(\text{Ar}^3)_2$ ；其中 Ar^3 在每次出現時均為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代。

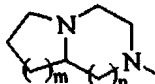
在式 (III) 或式 (IV) 之化合物的另一實施例中， R^7 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Ar}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ar}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^a\text{R}^b)_p\text{Ar}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_p\text{Ar}^3$ 。

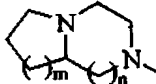
在式 (III) 或式 (IV) 之化合物的另一實施例中， R^7 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Ar}^3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{Ar}^3$ 。

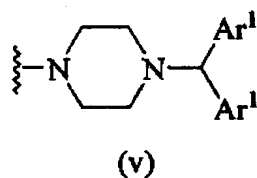
在式 (III) 或式 (IV) 之化合物的另一實施例中， R^7 為 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^a\text{R}^b)_p\text{CH}(\text{Ar}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_p\text{CH}(\text{Ar}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Ar}^3)_2$ 或 $-\text{CH}(\text{Ar}^3)_2$ 。

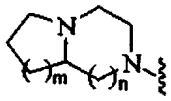
在式 (III) 或式 (IV) 之化合物的另一實施例中， R^7 為 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Ar}^3)_2$ 或 $-\text{CH}(\text{Ar}^3)_2$ 。

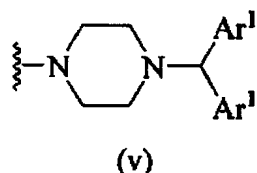
在式 (I) 或式 (II) 之化合物的一個實施例中， R^1 為 X，其中 X 為 ； R^2 為 Y；且 Y 為 $-\text{NR}^c\text{Ar}^1$ 。在式 (I) 化合物之

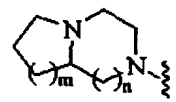
另一實施例中， R^1 為 X，其中 X 為 ；n 為 1； R^2 為 Y；且 Y 為 $-\text{NR}^c\text{Ar}^1$ ； Ar^1 為芳基；且 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。在式 (I) 或式 (II) 之化合物的一個實施例

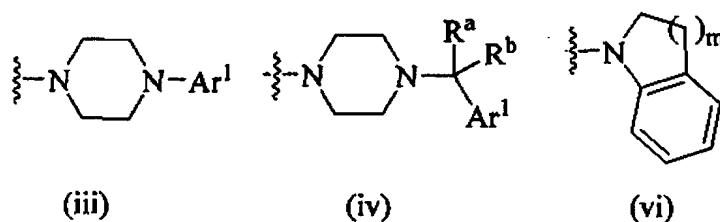
中， R^1 為 X，其中 X 為 ；n 為 1； R^2 為 Y；且 Y 為 $-\text{NR}^c\text{CH}(\text{Ar}^1)_2$ 、 $-\text{NR}^c(\text{CR}^a\text{R}^b)_p\text{CH}(\text{Ar}^1)_2$ 或 (v)。

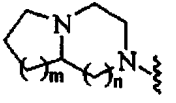


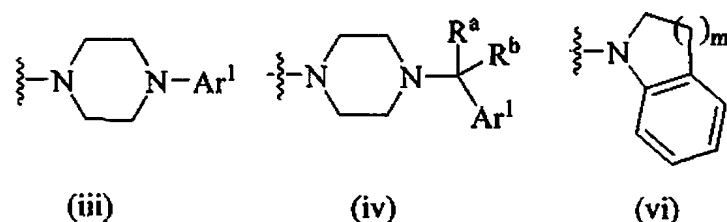
在式(I)化合物之另一實施例中， R^1 為X，其中X為
 ; n 為1； R^2 為Y；且Y為 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 或(v)；



R^a 及 R^b 在每次出現時均為氫； R^c 為氫； p 為1、2或3； Ar^1 在每次出現時均為芳基；且 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。在式(I)或式(II)之化合物的一個實施例中， R^1 為X，其中X為
 ; n 為1； R^2 為Y；且Y為 $-NR^cAr^2-Ar^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv)或(vi)。

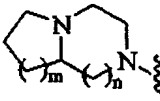


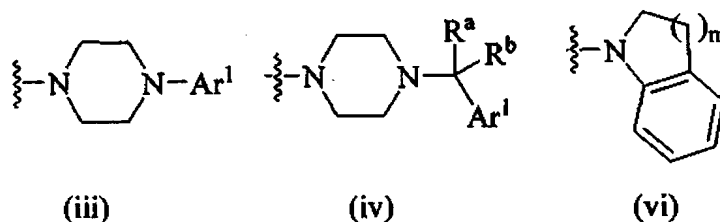
在式(I)化合物之另一實施例中， R^1 為X，其中X為
 ; n 為1； R^2 為Y；且Y為 $-NR^cAr^2-Ar^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv)或(vi)；



R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫或羥基烷基； R^c 為氫； p 為1、2或3； Ar^1 為芳基； Ar^2 為芳基； G^2 為環丙基；且

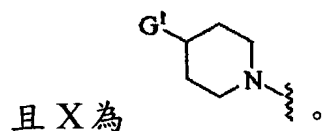
R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。在式(II)化合物之

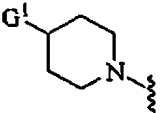
另一實施例中， R^1 為X，其中X為 ；n為1； R^2 為Y；且Y為 $-NR^cAr^2-Ar^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv)或(vi)；



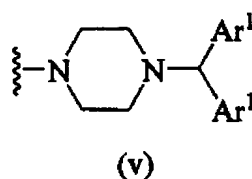
R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫或羥基烷基； R^c 為氫；p為1、2或3； Ar^1 為芳基； Ar^2 為芳基； G^2 為環丙基；且 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。

在式(I)或式(II)之化合物的一個實施例中，其中 R^1 為X；

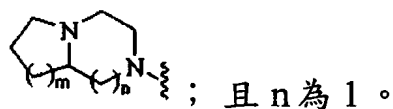


在式(I)化合物之另一實施例中，其中 R^1 為X；且X為 ； G^1 為吡咯啉基或哌啉基； R^2 為Y；Y為 NR^cAr^1 ； R^c 為氫；且 Ar^1 為芳基，其中該芳基未經取代或經1個、2個或3個選自鹵烷基及鹵素之取代基取代。

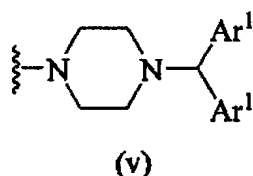
在式(I)或式(II)之化合物的一個實施例中，其中 R^1 為Y；Y為 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 或(v)；



R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫； R^2 為 X；X 為



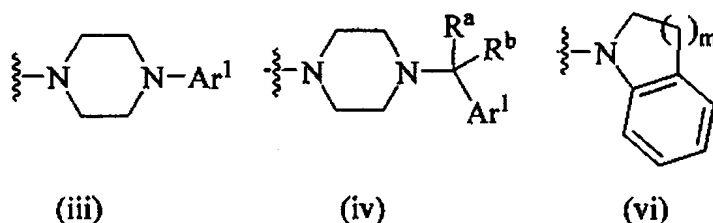
在式 (I) 化合物之另一實施例中，其中 R^1 為 Y；Y 為 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 或 (v)；



Ar^1 在每次出現時均獨立地為芳基，其中該芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個或 4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氨基、鹵烷基、鹵素或 $-N(烷基)_2$ 之取代基取代； R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫； p 為 1 或 2； R^2 為 X；X 為

；且 n 為 1；且 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。

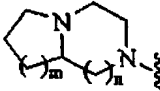
在式 (I) 或式 (II) 之化合物的一個實施例中，其中 R^1 為 Y；Y 為 $-NR^cAr^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c-G^2$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv) 或 (vi)；



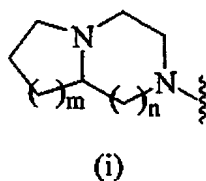
R^2 為 X；且 X 為

。

在式 (I) 化合物之另一實施例中，其中 R^1 為 Y；Y 為 $-NR^cAr^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c-G^2$ 或 $-NR^c-G^2-Ar^1$ ； R^a 及

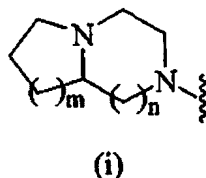
R^b 在每次出現時均獨立地為氫或羥基烷基； p 為1、2或3； Ar^1 在每次出現時均獨立地為芳基，其中該芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個或5個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基、鹵素或 $-N(烷基)_2$ 之取代基取代； G^2 為環烷基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基； R^2 為X；且X為；且 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。

在式(III)化合物之一個實施例中，其中 L^1 為 $C(O)$ ； R^2 為X；X為(i)；



R^7 為 $-S(O)_2Ar^3$ 、 $-C(O)Ar^3$ 、 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$ 或 $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$ ；且 Ar^3 在每次出現時均為芳基，其中該芳基未經取代或經1個、2個、3個、4個或5個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代。

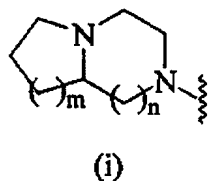
在式(IV)化合物之另一實施例中，其中 L^1 為 $C(O)$ ； R^2 為X；X為(i)；



R^7 為 $-S(O)_2Ar^3$ 、 $-C(O)Ar^3$ 、 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$ 或 $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$ ；且 Ar^3 為芳基，其中該芳基未經取代或經1個、2個、3個、4個或5個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷

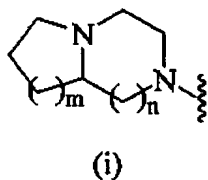
基或鹵素之取代基取代。

在式(III)化合物之另一實施例中，其中 L^1 為 $C(O)$ ； R^2 為 X ； X 為(i)；



R^7 為 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)CH(Ar^3)_2$ 或 $-CH(Ar^3)_2$ ； Ar^3 在每次出現時均為芳基，其中該芳基未經取代或經1個、2個、3個、4個或5個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代；且 p 為1、2或3。

在式(IV)化合物之另一實施例中，其中 L^1 為 $C(O)$ ； R^2 為 X ； X 為(i)；



R^7 為 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)CH(Ar^3)_2$ 或 $-CH(Ar^3)_2$ ； Ar^3 在每次出現時均為芳基，其中該芳基未經取代或經1個、2個、3個、4個或5個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代；且 p 為1、2或3。

作為本發明之一部分涵蓋的化合物之特定實施例包括(但不限於)：

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-

(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-(2-氟苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(3-氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,6-二氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(4-氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-(3-氟苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-(2-氯苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2-氯苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,5-二氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,6-二氟苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,5-二氟苯基)-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,4-二氟苯基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2-氟苯基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,4-二氟苯基)-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[2-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

4-氟-2-氟-*N*-(2-氟苯基)-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(3-氟苯基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

(8*aR*)-2-[3-({4-[雙(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}磺醯基)苯甲醯基]八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

(8*aS*)-2-[3-({4-[雙(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}磺醯基)苯甲醯基]八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

(8*aR*)-2-{3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)磺醯基]苯甲醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-(3-氟苯基)-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基

羰基]苯磺醯胺；

N-(2,2-二苯基乙基)-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[2-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

(8*aS*)-2-{3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)磺醯基]苯甲醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-(3,3-二苯基丙基)-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(3,3-二苯基丙基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,2-二苯基乙基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

4-氯-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

2-氯-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

(8*aS*)-2-(3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]磺醯基}苯甲醯基)八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-1,1'-聯苯-2-基-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

3-(八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基羰基)-*N*-[4-(三氟甲

基)苯基]苯磺醯胺；

3-(八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基羰基)-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-(2-氟苯基)-3-(八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基羰基)苯磺醯胺；

N-(4-氟苯基)-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)羰基]苯磺醯胺；

N-苯基-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)羰基]苯磺醯胺；

3-[(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

3-[(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)羰基]-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-(3-氟苯基)-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)羰基]苯磺醯胺；

N-(2-氟苯基)-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)羰基]苯磺醯胺；

3-(1,4'-聯哌啉-1'-基羰基)-*N*-(4-氟苯基)苯磺醯胺；

3-(1,4'-聯哌啉-1'-基羰基)-*N*-(2-氟苯基)苯磺醯胺；

3-(1,4'-聯哌啉-1'-基羰基)-*N*-(3-氟苯基)苯磺醯胺；

3-(1,4'-聯哌啉-1'-基羰基)-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

(8*aR*)-2-{[3-({4-[雙(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]磺醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

(8*aS*)-2-{[3-({4-[雙(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}羰基)苯

基]磺醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

(8*aR*)-2-({3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}磺醯基)
八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-(2,2-二苯基乙基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-
2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺；

(8*aS*)-2-({3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}磺醯基)
八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-(3,3-二苯基丙基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-
2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺；

N-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-
2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺；

3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[(1*S*)-
2-羥基-1-苯基乙基]苯磺醯胺；

4-氯-2-氟-*N*-(2-氟苯基)-5-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡
嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

4-氯-*N*-(3,3-二苯基丙基)-2-氟-5-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-
a]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]-*N*-
[(1*R*,2*S*)-2-苯基環丙基]苯甲醯胺；

3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-
[(1*R*,2*S*)-2-苯基環丙基]苯磺醯胺；

4-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[(1*S*)-
2-羥基-1-苯基乙基]苯磺醯胺；

(8*aR*)-2-[2-氯-5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-1-基磺醯基)-4-氟苯

甲醯基]八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

2,4-二氯-*N*-(2-氯苯基)-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-{2-氯-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-3-(三氯甲基)苯磺醯胺；

4-氯-2-氯-*N*-(2-氯苯基)-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-甲基苯磺醯胺；

(8*aR*)-2-(2-氯-4-氯-5-{[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]磺醯基}苯甲醯基)八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-{2-氯-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-4-氯苯甲醯胺；

N-{3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-*N*-甲基-3-(三氯甲基)苯磺醯胺；

4-氯-*N*-(2,2-二苯基乙基)-2-氯-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-{2-氯-4-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-4-氯苯甲醯胺；

N-{4-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-2-甲基苯基}-2-萘醯胺；

3,5-二氯-*N*-{2-氯-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}苯甲醯胺；

N-二苯甲基-4-氯-2-氯-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-{2-氯-4-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]

苯基}-2,2-二苯基乙醯胺；

N-{2-氯-4-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]

苯基}-2-苯醯胺；

N-{3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯

基}-*N*-異丙基-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-{2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]

苯基}-2,2-二苯基乙醯胺；

N-二苯甲基-*N*-{2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基羰基]苯基}胺；

N-二苯甲基-*N*-{3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-

基羰基]苯基}胺；

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]-*N*-

[(1*S*)-2-羥基-1-苯基乙基]苯甲醯胺；

N-二苯甲基-2-氯-4-氟-5-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺；或

2-氯-*N*-環丙基-4-氟-5-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺。

本申請案之化合物可以存在不對稱或對掌性中心之立體異構體形式存在。視對掌性碳原子周圍取代基之構型而定，此等立體異構體為「*R*」或「*S*」型。本文所用之術語「*R*」及「*S*」為 IUPAC 1974 Recommendations, E 部分, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30 中所定義之構型。

本申請案涵蓋各種立體異構體及其混合物，且此等立體

異構體特定地包括於本申請案之範疇內。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體，及對映異構體或非對映異構體之混合物。本申請案化合物之個別立體異構體可由含有不對稱或對掌性中心之市售起始物質合成製備，或藉由製備外消旋混合物、繼而進行一般熟習此項技術者所熟知之拆分來製備。此等拆分方法藉由以下例示：(1)使對映異構體之混合物與對掌性助劑結合，藉由再結晶或層析分離所得非對映異構體之混合物，及自該助劑釋放光學純產物，或(2)在對掌性層析管柱上直接分離光學對映異構體之混合物。

本發明化合物可以幾何異構體形式存在。本發明涵蓋由於取代基分布於碳-碳雙鍵、碳-氮雙鍵、環烷基或雜環基周圍而產生的各種幾何異構體及其混合物。碳-碳雙鍵或碳-氮鍵周圍之取代基表示為Z構型或E構型，且環烷基或雜環周圍之取代基表示為順式或反式構型。

應瞭解，在本發明中，本文所揭示之化合物可展現互變異構現象。

因此，本說明書中化學式之圖式可表示可能存在之互變異構形式或立體異構形式中僅一者。應瞭解，本發明包涵任何互變異構形式或立體異構形式及其混合物，且不應僅限於在命名化合物或化學式圖式時所用之任一互變異構形式或立體異構形式。

本發明亦包括同位素標記化合物，該等化合物與式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)所述化合物相同，但一或多個原子

係經原子質量或質量數不同於自然界中通常存在之原子質量或質量數的原子置換。適於包括於本發明化合物中之同位素之實例為氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯，分別諸如(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。用較重同位素(諸如氘，亦即 ^2H)進行取代可能由於較大代謝穩定性而提供某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，且因此在一些情況下可能較佳。併入正電子發射同位素之化合物適用於測定受體分布之醫學成像及正電子發射斷層攝影法(PET)研究。可併入式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物中的適合正電子發射同位素為 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 及 ^{18}F 。同位素標記之式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於隨附流程及實例中所述方法之方法，使用適當同位素標記試劑替代非同位素標記試劑來製備。

c. 生物資料

用於描述以下生物資料之縮寫為：EGTA，乙二醇四乙酸；FLIPR，螢光成像板讀取器；HEPES，4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸；i.p.，腹膜內； Mg_2ATP ，三磷酸腺苷二鎂複合物；p.o.，經口；及TEA-Cl，氯化四乙銨。

(i) 活體外方法-鈣通道活性之電生理學評定：

使用穩定表現 $\text{hCa}_v3.2$ 之HEK293細胞來執行膜片鉗記錄。將細胞塗於T175燒瓶中，且使其在 37°C 及5% CO_2 下生長至約50%匯合。在實驗當日，用Detachin™細胞分離溶

液 (Genlantis, San Diego, CA) 收集細胞且在實驗之前保持於補充有 25 mM HEPES 之無血清培養基中長達數小時。使用由以下組成之細胞外生理食鹽水獲得全細胞膜片鉗記錄：87.5 mM CsCl、40 mM TEA-Cl、5 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、10 mM HEPES、10 mM 葡萄糖。用 CsOH 調節 pH 值為 7.2，且用蔗糖調節容積滲透濃度為約 310 mOsm。細胞內溶液由以下組成：112 mM CsCl、27 mM CsF、2 mM NaCl、8.2 mM EGTA、10 mM HEPES。實驗之前，添加 4 mM Mg₂ATP，且用 CsOH 調節 pH 值為 7.2，且容積滲透濃度為約 290 mOsm。使用二脈衝電壓方案評定化合物抑制。首先，將細胞保持在 -100 mV 之預脈衝下 8 秒，隨後使測試脈衝經 160 毫秒達到 -30 mV。繼而在約 -75 mV 之預脈衝下 8 秒，隨後使測試脈衝經 160 毫秒達到 -30 mV。以多次添加形式將遞增濃度之拮抗劑施用於個別細胞，在各測試濃度下 5 分鐘。對於各細胞，相對於二甲亞砷媒劑對照組校正反應以產生濃度-反應曲線。

表 1 列出本發明化合物之 IC₅₀ 值。

表 1. 人類 Ca_v3.2 通道之電生理學評定

實例	限定符 (Qualifier)	人類 Ca _v 3.2 -77 mV IC ₅₀ (μM) 幾何平均值	實例	限定符	人類 Ca _v 3.2 -77 mV IC ₅₀ (μM) 幾何平均值
1	>	10	43		4.9
2		10.6	44		4.9
3		5.9	45	>	10
4		7.7	46		1.8
5		1.8	47		3.8
6		1.9	48	>	10
7		6.5	49		1.3

8		2.1	50		0.6
9		7.3	51		0.9
10		1.5	52		0.6
11		6.6	53		0.5
12		4.7	54		1.2
13		5.6	55		1.8
14		3.7	56		4.1
15	>	10	57		48
16		6.0	58		4.6
17	>	10	59		9.0
18		9.3	60		5.0
19		2.4	61	>	10
20		6	62	>	10
21		5.9	63	>	10
22		1.4	64		1.7
23		2.5	65		1.84
24		1.0	66		5.9
25		8.9	67		3.18
26		1.5	68		10.9
27	>	10	69	>	10
28		1.9	70		7.2
29		2.1	71		10
30		1.8	72	>	10
31		3.3	73		1.8
32		8.4	74		2
33		5.7	75		6.5
34		6.2	76		6.4
35		4.8	77	>	10
36		4.7	78	>	10
37		1.1	79		8.5
38		4.6	80		2
39		4.1	81	>	10
40		4.1	82		2.6
41		5.0	83	>	10
42		5.8			

(ii) 活體內資料-辣椒鹼誘發之繼發性機械性痛覺過敏模型：

簡單束縛斯普拉格多利大鼠(Sprague Dawley rat)，且藉由足底注射至右後爪中心來投與10 μg 於10 μL 媒劑中之辣椒鹼。暴露於辣椒鹼之後180分鐘，在遠離注射位點之足跟處量測繼發性機械性痛覺過敏(SMH)。在測試之前60分鐘(投與辣椒鹼之後2小時)經口投與或在測試之前30分鐘

(投與辣椒鹼之後2.5小時)腹膜內投與化合物及加巴噴丁(gabapentin)(陽性對照組)。使用已校準之馮弗雷細絲(von Frey filament, Stoelting, Woodale, IL)來量測SMH。在測試室中適應1小時之後，將大鼠移至位於金屬絲網上之個別譜萊玻璃(plexiglass)腔室中，使得可對後爪之足底表面進行刺激。在測試開始之前，使大鼠適應新腔室15分鐘。藉由增加及減少刺激強度(力：g)來測定縮爪臨限值，且使用迪克森氏升降法進行計算(Chaplan, S. R.; Bach, F. W.; Pogrel, J. W.; Chung, J. M.; Yaksh, T. L.; Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J. Neuroscience Methods 1994, 53(1), 55-63)。原位保持該等細絲(最大力為15.0 g)歷時8秒或直至對機械刺激產生縮回反應。

表2列出本發明之代表性實例的結果。

表2.對疼痛反應之抑制

實例	以30 mg/kg經口投與之抑制%
2	58
3	44
13	37
20	43
37	63
64	57

d. 使用該等化合物之方法

本發明之一個實施例提供一種治療有需要之個體的疼痛之方法。該方法包含向個體(包括哺乳動物，諸如人類)投與治療學上適合量之式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。與疼痛有關之病狀包括急性

疼痛、慢性疼痛、神經痛、發炎性疼痛、內臟痛、癌症痛、異常疼痛、肌肉纖維疼痛、坐骨神經痛、背痛及頭痛(包括偏頭痛)或其組合。該方法較佳包含向哺乳動物投與治療有效量之任何本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量之任何本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種以下各物：非類固醇消炎藥(NSAID)、類鴉片止痛劑、巴比妥鹽、苯并二氮呋、組織胺拮抗劑、鎮靜劑、骨骼肌鬆弛劑、短暫受體電位離子通道拮抗劑、 α -腎上腺素激導劑、三環抗抑鬱劑、抗驚厥藥、速激肽拮抗劑、葯毒鹼拮抗劑、環加氧酶-2選擇性抑制劑、精神安定藥、香草精類受體促效劑、香草精類受體拮抗劑、 β -腎上腺素激導劑、局部麻醉劑、皮質類固醇、5-HT受體促效劑、5-HT受體拮抗劑、5-HT_{2A}受體拮抗劑、膽鹼激導性止痛劑、 $\alpha_2\delta$ 配位體(諸如加巴噴丁或普瑞巴林(pregabalin))、類大麻酚受體配位體、代謝型麩胺酸第1亞型受體拮抗劑、血清素再吸收抑制劑、去甲腎上腺素再吸收抑制劑、雙重血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑、Rho激酶抑制劑、誘導型氧化氮合成酶抑制劑、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、前列腺素E₂第4亞型拮抗劑、白三烯B₄拮抗劑、5-脂肪加氧酶抑制劑、鈉通道阻斷劑、5-HT₃拮抗劑、N-甲基-D-天冬胺酸受體拮抗劑或磷酸二酯酶V抑制劑。

本發明之另一實施例係關於一種提供在需要治療中樞神經系統病症之哺乳動物中治療該等病症之方法的方法，該

等中樞神經系統病症包括中風、癲癇症、躁鬱症、雙極症、抑鬱症、焦慮症、精神分裂症、偏頭痛及精神病；神經退化性病症，包括阿茲海默氏症、AIDS相關癡呆、帕金森氏症、由頭部損傷所致之神經病變及由腦血管病症所致之癡呆；下泌尿道病症，包括膀胱過動症、前列腺炎、前列腺炎痛、間質性膀胱炎及良性前列腺增生；由精神壓力所致之病症，包括支氣管哮喘、不穩定型絞痛及過敏性結腸發炎；心血管病症，包括高血壓、動脈粥樣硬化、心臟衰竭及心律不整；藥物成癮性戒斷症狀，包括酒精成癮性戒斷症狀；皮膚病，包括搔癢症及過敏性皮炎；發炎性腸病；癌症；糖尿病；及不孕症及性功能障礙。此方法包含向哺乳動物(包括人類)投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

與其他類型之抗高血壓劑相比，鈣通道阻斷劑會略微增大中風風險之降低程度(Angeli, F.等人，Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension. American Journal of Hypertension 2004, 17(9), 817-822)。該增強之作用與收縮壓差異無關，且作用機制仍為未知。然而，鈣通道阻斷劑會阻斷兩個齧齒動物模型中之中樞神經元鈣流入及後續局部缺血性損傷(Barone, F. C等人，SB 201823-A antagonizes calcium currents in central neurons and reduces the effects of focal ischemia in rats and mice. Stroke 1995, 26, 1683-1690)。在另一整體缺血模型中，鈣通道阻斷劑提供神經保護作用，但此作用非永久性的(Colbourne, F.等

人，Continuing postischemic neuronal death in CA1: Influence of ischemia duration and cytoprotective doses of NBQX and SNX-111 in rats. *Stroke* 1999, 30(3), 662-668)。

另外，使用鈣通道阻斷劑已觀察到頸動脈動脈粥樣硬化之進展減少 (Zanchetti, A. 等人，Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European lacidipine study on atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002, 106, r47-r52)。

細胞內鈣濃度增加與驚厥活性有關 (Heinemann, U. 等人，Extracellular free calcium and potassium during paroxysmal activity in the cerebral cortex of the cat. *Exp. Brain Res.* 1977, 27, 237-243)。數項研究已表明，鈣通道阻斷劑會產生抗驚厥活性 (Vezzani, A. 等人，Effects of various calcium channel blockers on three different models of limbic seizures in rats. *Neuropharmacology* 1988, 27(5), 451-458；Otoom, S. 等人，Nifedipine inhibits picrotoxin-induced seizure activity: further evidence on the involvement of L-type calcium channel blockers in epilepsy. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2006, 20, 115-119)。

數十年來，已在治療雙極症及躁鬱症方面評估鈣通道阻斷劑。已提出，鈣通道亞型會影響此等病症之功效 (Gitlin, M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2006, 11, 227-240；Levy, N. A.; Janicak, P. G. Bipolar

Disorders 2000, 2, 108-119)。

鈣通道阻斷劑亦與焦慮症及抑鬱症之治療有關(Saade, S. 等人, The L-type calcium channel blocker nimodipine mitigates 「learned helplessness」 in rats. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2003, 74, 269-278)。

已發現抗精神分裂症藥為鈣通道拮抗劑(Gould, R. J. 等人, Antischizophrenic drugs of the diphenylbutylpiperidine type act as calcium channel antagonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1983, 80, 5122-5125)。已提出將其他鈣通道阻斷劑用於治療精神分裂症(Tort, A. B. L. 等人, Atypical antipsychotic profile of flunarizine in animal models. Psychopharmacology 2005, 177, 344-348)。

可用鈣通道阻斷劑治療偏頭痛(Arulmoshi, D. K. 等人, Migraine: Current concepts and emerging therapies. Vascular Pharmacology 2005, 43, 176-187; Gladstone, J. P. 等人, Current and emerging treatment options for migraine and other primary headache disorders. Expert Rev. Neurotherapeutics 2003, 3(6), 845-872)。

可用鈣通道阻斷劑治療下泌尿道病症(包括膀胱過動症、前列腺炎、前列腺炎痛、間質性膀胱炎及良性前列腺增生)(Fraser, M. O. 等人, US20050148587, 2005)。

可用鈣通道阻斷劑減輕酒精戒斷症候群(Little, H. J. 等人, Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. Life Sciences 1986, 39, 2059-

2065)。

可用鈣通道阻斷劑治療數種心臟病。可藉由影響膜之生物物理特性而減少自由基介導之損傷，藉此減輕動脈粥樣硬化(Mason, R. P.等人，Antioxidant and cytoprotective activities of the calcium channel blocker mibefradil. Biochemical Pharmacology 1998, 55, 1843-1852)。可用鈣通道阻斷劑成功地治療高血壓與絞痛(Croom, K. F.等人，Modified-release nifedipine: A review of the use of modified-release formulations in the treatment of hypertension and angina pectoris. Drugs 2006, 66(4), 497-528)。

資料表明，鈣通道阻斷劑抑制癌細胞之增殖(Gray, L. S.等人，國際公開案第WO200059882號，2000)。

已提出鈣通道為糖尿病治療之標靶(Bhattacharjee, A.等人，T-Type calcium channels facilitate insulin secretion by enhancing general excitability in the insulin-secreting β -cell line, INS-1. Endocrinology 1997, 138(9), 3735-3740)。

離子通道(包括鈣通道)在精子生理學及受精中起重要作用(Darszon, A.等人，Ion channels in sperm physiology. Physiological Reviews 1999, 79(2), 481-510)。

鈣通道阻斷劑可調節發炎(Bilici, D.等人，Protective effect of T-type calcium channel blocker in histamine-induced paw inflammation in rat. Pharmacological Research 2001, 44(6), 527-531)。

神經元中之鈣含量增加會導致阿茲海默氏症。已提出以下兩個增加鈣流入之機制： β -類澱粉可形成鈣可滲透通道 (Bhatia, R.等人, Fresh and globular amyloid beta protein (1-42) induces rapid cellular degeneration: evidence for A β P channel-mediated cellular toxicity. FASEB J. 2000, 14(9), 1233-1243), 或 β -類澱粉可活化G蛋白偶合受體 (Lorton, D. β -Amyloid induced IL-1 β release from an activated human monocyte cell line is calcium- and G-protein-dependent. Mech. Ageing Dev. 1997, 94(1-3), 199-211)。

可用鈣通道阻斷劑調節神經退化性疾病(包括帕金森氏症及阿茲海默氏症)(Rodnitzky, R. L. Can calcium antagonists provide a neuroprotective effect in Parkinson's disease. Drugs 1999, 57(6), 845-849; Vagnucci, A. H., Jr.等人, Alzheimer's disease and angiogenesis. The Lancet 2003, 361(9357), 605-608; Veng, L. M.等人, Age-related working memory impairment is correlated with increases in the L-type calcium channel protein α_{1D} (Ca $_v$ 1.3) in area CA1 of the hippocampus and both are ameliorated by chronic nimodipine treatment. Molecular Brain Research 2203, 110, 193-202; Geldenhuys, W. J.等人, Structure-activity relationships of pentacycloundecylamines at the N-methyl-D-aspartate receptor. Bioorganic and Medicinal Chemistry 2007, 15, 1525-1532; Cavalli, A.等人, Multi-

target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. J. Med. Chem. 2008, 51(3), 347-372)。

可針對特定患者、組合物及投藥模式來改變本發明醫藥組合物中活性成份之實際劑量，以獲得有效達成所需治療反應的活性化合物之量。所選劑量取決於特定化合物之活性、投藥途徑、所治療病狀之嚴重性及所治療患者之健康狀況及先前病史。然而，使化合物劑量以低於達成所需治療作用所需之量開始，且使劑量逐漸增加直至達成所需作用在此項技術之技能範疇內。

本發明化合物亦可以醫藥組合物形式投與，該醫藥組合物包含相關化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑組合。短語「治療有效量」之本發明化合物意謂足以在適用於任何醫藥治療之合理效益/風險比下治療病症之量之化合物。然而，應瞭解，本發明化合物及組合物之總日用量應由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內確定。任何特定患者之特定治療有效劑量均取決於多種因素，包括所治療病症及該病症之嚴重性；所用特定化合物之活性；所用之特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投藥時間、投藥途徑及所用特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。舉例而言，使化合物劑量以低於達成所需治療作用所需之量開始，且使劑量逐漸增加直至達成所需作用完全在此項技術之技能範疇內。

向人類或其他動物投與之本發明化合物的總日劑量在每

公斤體重約0.01 mg至每公斤體重約100 mg範圍內。更佳劑量可在每公斤體重約0.01 mg至每公斤體重約30 mg範圍內。必要時，有效日劑量可分成多次劑量來投藥。因此，單次劑量組合物可含有此等量或其約量以構成日劑量。

e. 醫藥組合物

本發明另外提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組合物。該等醫藥組合物包含可與一或多種醫藥學上可接受之無毒載劑一起調配的本發明化合物。

本發明之另一態樣為包含單獨本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑，或其與以下組合的醫藥組合物：一或多種非類固醇消炎藥 (NSAID)、類鴉片止痛劑、巴比妥鹽、苯并二氮呋、組織胺拮抗劑、鎮靜劑、骨骼肌鬆弛劑、短暫受體電位離子通道拮抗劑、 α -腎上腺素激導劑、三環抗抑鬱劑、抗驚厥藥、速激肽拮抗劑、葷毒鹼拮抗劑、環加氧酶-2選擇性抑制劑、精神安定藥、香草精類受體促效劑、香草精類受體拮抗劑、 β -腎上腺素激導劑、局部麻醉劑、皮質類固醇、5-HT受體促效劑、5-HT受體拮抗劑、5-HT_{2A}受體拮抗劑、膽鹼激導性止痛劑、 $\alpha_2\delta$ 配位體(諸如加巴噴丁或普瑞巴林)、類大麻酚受體配位體、代謝型麩胺酸第1亞型受體拮抗劑、血清素再吸收抑制劑、去甲腎上腺素再吸收抑制劑、雙重血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑、Rho激酶抑制劑、誘導型氧化氮合成酶抑制劑、乙醯膽鹼酯酶抑制

劑、前列腺素E₂第4亞型拮抗劑、白三烯B₄拮抗劑、5-脂肪加氧酶抑制劑、鈉通道阻斷劑、5-HT₃拮抗劑、N-甲基-D-天冬胺酸受體拮抗劑及磷酸二酯酶V抑制劑。

本發明之醫藥組合物可經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(以散劑、軟膏劑或滴劑形式)、經頰或以口服或經鼻噴霧劑形式投與人類及其他哺乳動物。如本文所用之術語「非經腸」係指包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、胸骨內、皮下及關節內注射及輸注之投藥模式。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂無毒惰性固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料或任何類型之調配助劑。可用作醫藥學上可接受之載劑的物質之一些實例為糖，諸如(但不限於)乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如(但不限於)玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如(但不限於)羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃耆；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如(但不限於)可可脂及栓劑蠟；油，諸如(但不限於)花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯，諸如(但不限於)油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如(但不限於)氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液；以及其他無毒可相容潤滑劑，諸如(但不限於)月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑、釋放劑、包覆劑、甜味

劑、調味劑及芳香劑，根據調配者之判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

用於非經腸注射之本發明醫藥組合物包含醫藥學上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，以及臨用前於無菌可注射溶液或分散液中復原之無菌粉末。適合之水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)、植物油(諸如橄欖油)、可注射有機酯(諸如油酸乙酯)及其適合混合物。例如，可藉由使用包覆材料(諸如卵磷脂)，在分散液之情況下藉由保持所需粒徑，及利用界面活性劑來保持適當流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保預防微生物之作用。亦可能需要包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。可藉由包括延遲吸收之試劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)使可注射醫藥形式實現延長吸收。

在一些情況下，為延長藥物作用，可能需要減緩自皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。這可利用具有弱水溶性之結晶或非晶物質之液體懸浮液來實現。隨後，藥物之吸收速率取決於其溶解速率，而溶解速率又可取決於晶體尺寸及結晶形式。或者，非經腸投與之藥物形式的延遲吸收係藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

藉由在生物可降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形

成藥物之微膠囊基質來製備可注射之儲槽形式。視藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲槽式可注射調配物亦藉由將藥物覆埋於與身體組織可相容之脂質體或微乳液中來製備。

可注射調配物可例如藉由經由截留細菌過濾器過濾或藉由併入臨用前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式的滅菌劑來滅菌。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒。在此等固體劑型中，活性化合物可與以下混合：至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣，及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙基吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液延遲劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose、milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之

載劑的經填充軟明膠膠囊及硬明膠膠囊中之填充劑。

固體劑型之錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒可用包衣及外殼(諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)製備。其可視情況含有乳濁劑，且其組成亦可使得其僅僅或優先在腸道之特定部分視情況以延遲方式釋放活性成份。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物及蠟。

活性化合物亦可呈微囊封形式，適當時具有一或多種上述載劑。

用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物以外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇、及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯以及其混合物。

除惰性稀釋劑以外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

除活性化合物以外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂、黃蓍及其混合物。

用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適合之非刺激性載劑(諸如可可脂、

聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等載劑在室溫下為固體，但在體溫下為液體，因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物。

本發明化合物亦可以脂質體形式投與。如此項技術中已知，脂質體一般衍生自磷脂或其他脂質物質。脂質體係藉由分散於水性介質中之單層或多層水合液晶來形成。可使用任何能夠形成脂質體之無毒、生理學上可接受且可代謝之脂質。除本發明化合物以外，呈脂質體形式之本發明組合物亦可含有穩定劑、防腐劑、賦形劑及其類似物。較佳脂質為單獨或一起使用之天然及合成磷脂及磷脂醯膽鹼(卵磷脂)。

形成脂質體之方法為此項技術中已知的。參見例如 Prescott 編，Methods in Cell Biology，第 XIV 卷，Academic Press, New York, N.Y. (1976)，第 33 頁及以下各頁。

用於局部投與本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏劑及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。眼用調配物、眼膏、散劑及溶液亦涵蓋於本發明之範疇內。

本發明化合物可以衍生自無機酸或有機酸之醫藥學上可接受之鹽形式使用。短語「醫藥學上可接受之鹽」意謂在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激性、過敏性反應及其類似反應，

且與合理效益/風險比相稱的鹽。

醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人於(J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 及以下)中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。該等鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間當場製備，或藉由使游離鹼官能基與適合的有機酸反應而分開製備。代表性酸加成鹽包括(但不限於)：乙酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(羥乙磺酸鹽)、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、乙二酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。此外，鹼性含氮基團可用諸如以下試劑四級銨化：低碳烷基鹵化物，諸如(但不限於)甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷基酯，如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如(但不限於)癸基、月桂基、十四烷基及硬脂醯基氯化物、溴化物及碘化物；芳基烷基鹵化物，如苯甲基及苯乙基溴化物，及其他。由此獲得水或油可溶性或可分散性產物。可用於形成醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸的實例包括諸如

鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸之無機酸，及諸如乙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、4-甲基苯磺酸、丁二酸及檸檬酸之有機酸。

鹼加成鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間藉由使含羧酸部分與適合的鹼(諸如(但不限於)醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨或有機一級、二級或三級胺反應而當場製備。醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)基於鹼金屬或鹼土金屬之陽離子，諸如(但不限於)鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽及其類似物；及無毒四級氮及胺陽離子，包括銨、四甲銨、四乙銨、甲銨、二甲銨、三甲銨、三乙銨、二乙銨、乙銨及其類似物。適用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪及其類似物。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受之前藥」或「前藥」表示本發明化合物之前藥，其在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激性、過敏性反應及其類似反應，與合理效益/風險比相稱，且有效用於其預定用途。

本發明涵蓋由合成方法形成、或藉由前藥之活體內生物轉化而形成之本發明化合物。

本發明化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式(包括水合形式，諸如半水合物)存在。一般而言，出於本發明之目的，由醫藥學上可接受之溶劑(諸如水及乙醇)形成的溶劑化形式等效於非溶劑化形式。

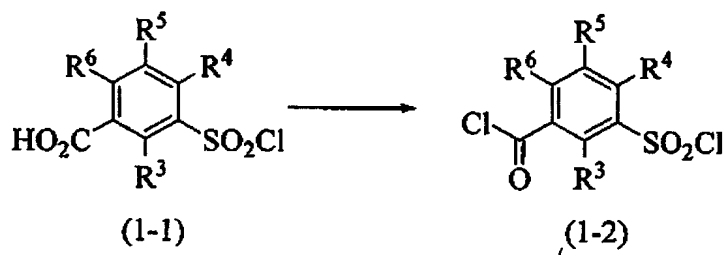
f. 通用合成

本發明意欲包涵藉由合成方法或藉由代謝方法製備之本發明化合物。藉由代謝方法製備該等化合物包括在人類或動物體內(活體內)進行之方法，或活體外進行之方法。

本發明化合物可藉由熟知用於製備此類化合物之各種方法來製備。舉例而言，本發明化合物(其中除非另外說明，否則基團 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^c 、 X 及 Y 具有如發明內容部分中所述之意義)可如流程 1-9 中所示來合成。

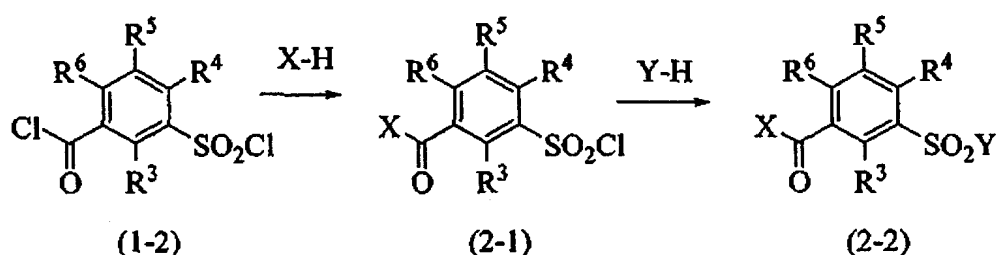
用於描述以下流程及實例之縮寫為：DMSO，二甲亞砜；ESI，電噴霧電離；及 Et，乙基。

流程 1



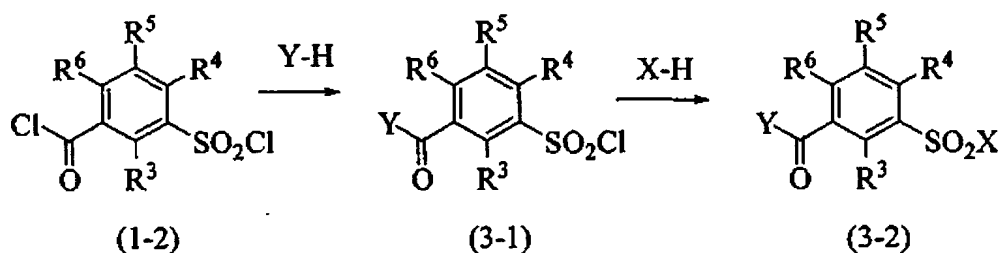
式(1-2)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如對於式(I)所定義)可如流程 1 中所述來製備。可視情況在 *N,N*-二甲基甲醯胺存在下，於溶劑(諸如二氯甲烷或甲苯)中，在室溫至反應溶劑之回流溫度的溫度下，用過量乙二醯氯處理式(1-1)化合物。或者，可視情況在 *N,N*-二甲基甲醯胺存在下，在室溫至回流之溫度下，使式(1-1)之羧酸與亞硫醯氯反應，提供式(1-2)化合物。

流程 2



式(2-2)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如對於式(I)所定義)可如流程2中所述來製備。因此，可在鹼(諸如碳酸鈉)存在下，於溶劑(諸如二氯甲烷)中，在室溫下使市售或由流程1中所述程序獲得之式(1-2)化合物與 X-H (其中H為雜環中所含氮原子上之氫，且X為如發明內容所述之該雜環)反應2-24小時，提供式(2-1)化合物。式(2-1)化合物可不經分離或純化，在環境溫度下，於溶劑(諸如二氯甲烷)中，或在加熱下，於純胺混合物中，繼續用過量 Y-H (其中H為雜環或一級胺中所含氮原子上之氫，且其中Y如發明內容所述)處理1至4日，得到式(2-2)化合物，其代表式(I)化合物。

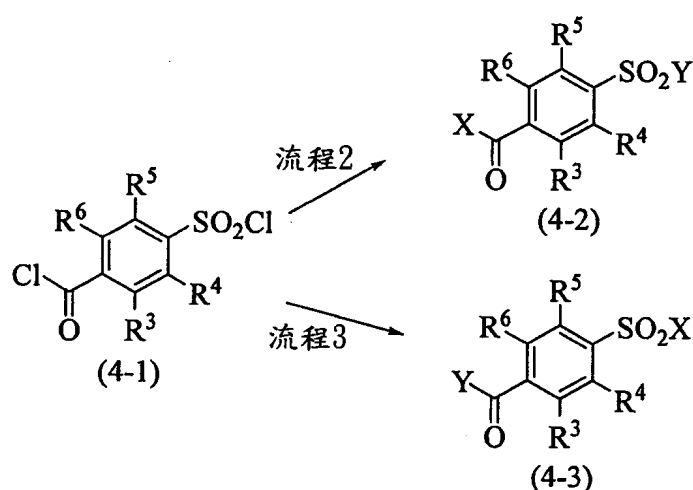
流程 3



式(3-2)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如對於式(I)所定義)可如流程3中所述來製備。在鹼(諸如碳酸鈉)存在下，於溶劑(諸如二氯甲烷)中，在室溫下使市售或由流程1中所述程序獲得之式(1-2)化合物與過量 Y-H (其中H為雜環或一級胺

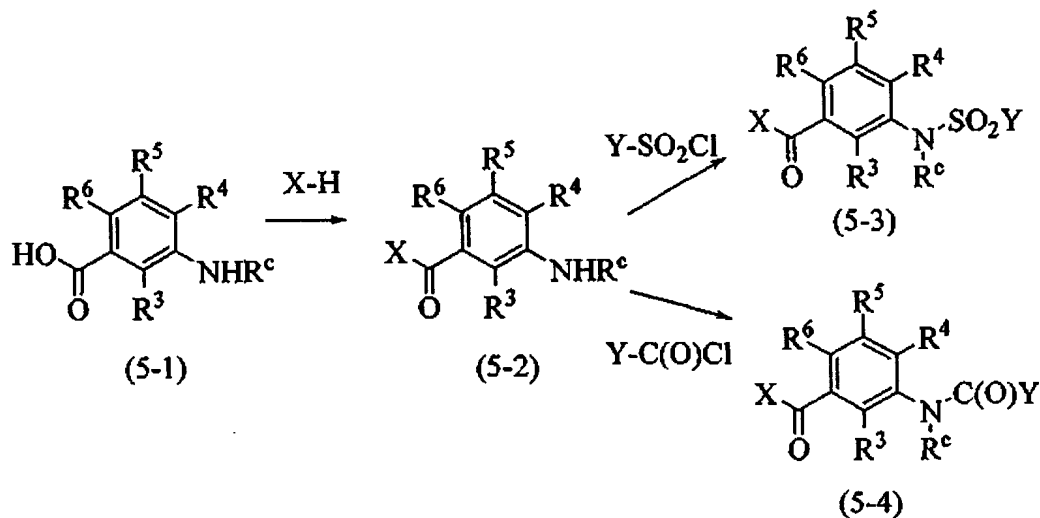
中所含氮原子上之氫，且其中Y如發明內容所述)反應2-24小時，提供式(3-1)化合物。式(3-1)化合物可不經分離或純化，視情況最初在回流下，繼續用X-H(其中H為雜環中所含氮原子上之氫，且其中X如發明內容所述)處理，隨後在環境溫度下處理1至4日，得到式(3-2)化合物，其代表式(I)化合物。

流程 4



式(4-2)及式(4-3)之化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如對於式(II)所定義)可如流程4中所述來製備。可使市售或根據流程1中所述之程序由相應苯甲酸獲得之式(4-1)化合物以流程2及流程3中所述之順序進行反應，分別得到式(4-2)及式(4-3)之化合物。式(4-2)及式(4-3)之化合物代表式(II)化合物。

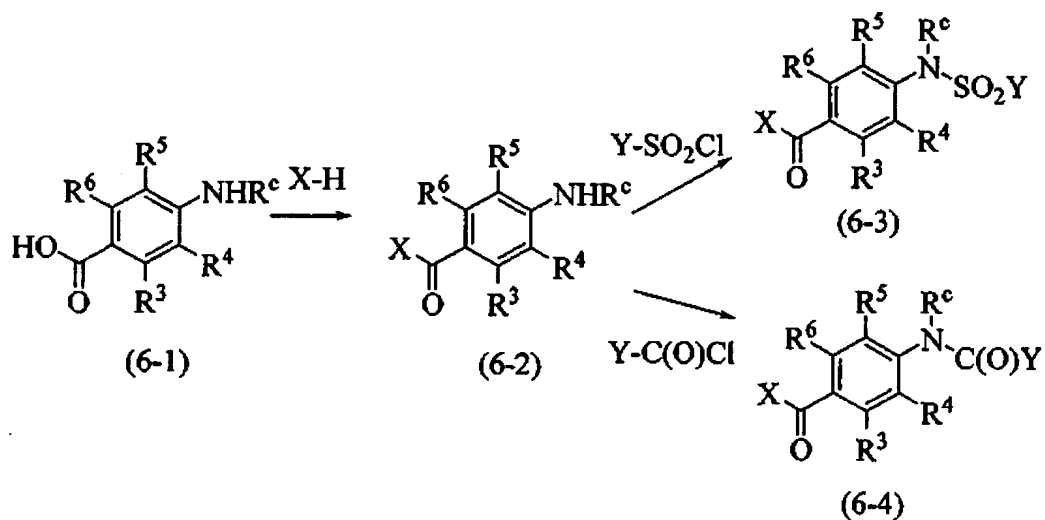
流程 5



代表式(III)化合物之式(5-3)及(5-4)之化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^c 、X及Y如發明內容所述)可如流程5中所述來製備。在醯胺鍵偶合條件下使式(5-1)化合物與X-H(其中H為雜環中所含氮原子上之氫，且X為如發明內容所述之該雜環)反應，得到式(5-2)化合物。由羧酸與胺之混合物產生醯胺之已知條件的實例包括(但不限於)添加偶合試劑，諸如(但不限於)*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺(EDC或EDCI)、1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次膦醯氯(BOPCl)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基鏽(HATU)、四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基鏽(TBTU)、六氟磷酸(V) 2-(1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異鏽(HBTU)及六氟磷酸(V) 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鏽。偶合試劑可以固體、溶液或與固體載體樹脂結合之試劑形式添加。除偶合試劑以外，輔助偶合試劑亦可促進偶合反應。通常用於偶合反應中之輔

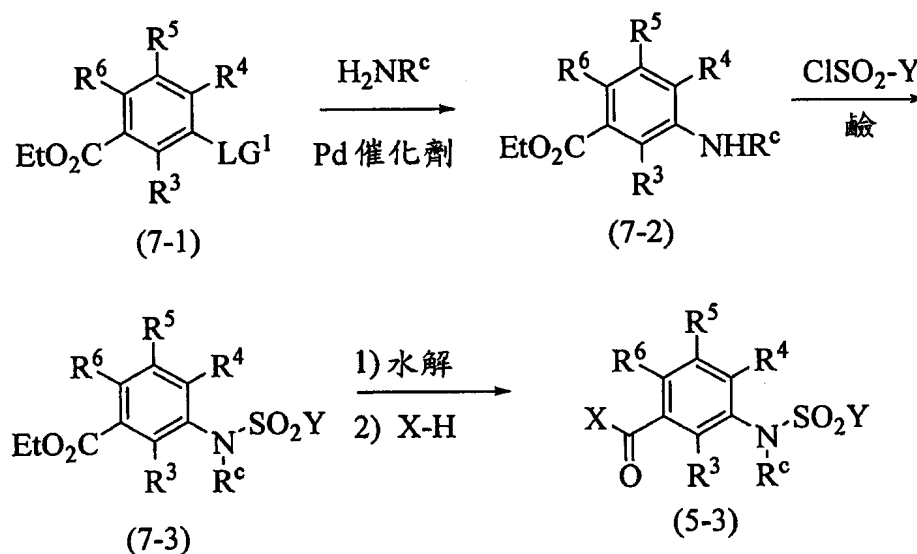
助偶合試劑包括(但不限於)(二甲基胺基)吡啶(DMAP)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)及1-羥基苯并三唑(HOBT)。反應可視情況在鹼(諸如三乙胺或二異丙基乙胺)存在下進行。偶合反應可在諸如(但不限於)四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、二氯甲烷及乙酸乙酯或其混合物之溶劑中進行。反應可在環境溫度或高溫下進行。隨後，可在鹼(諸如碳酸鈉或三乙胺)存在下，於溶劑(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中，在環境溫度或高溫下，使式(5-2)化合物與式 $Y-SO_2Cl$ 之磺醯氯反應，得到式(5-3)化合物。可以類似方式使式(5-2)化合物與式 $Y-C(O)Cl$ 之酸氯化物反應，得到式(5-4)化合物。

流程 6



代表式(IV)化合物之式(6-3)及(6-4)之化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^c 、 X 及 Y 如發明內容所述)可如流程6中所述來製備。可使用流程5中所述之方法將式(6-1)化合物轉化為式(6-2)化合物。隨後，亦可使用流程5中所述之程序將式(6-2)化合物轉化為式(6-3)或(6-4)之化合物。

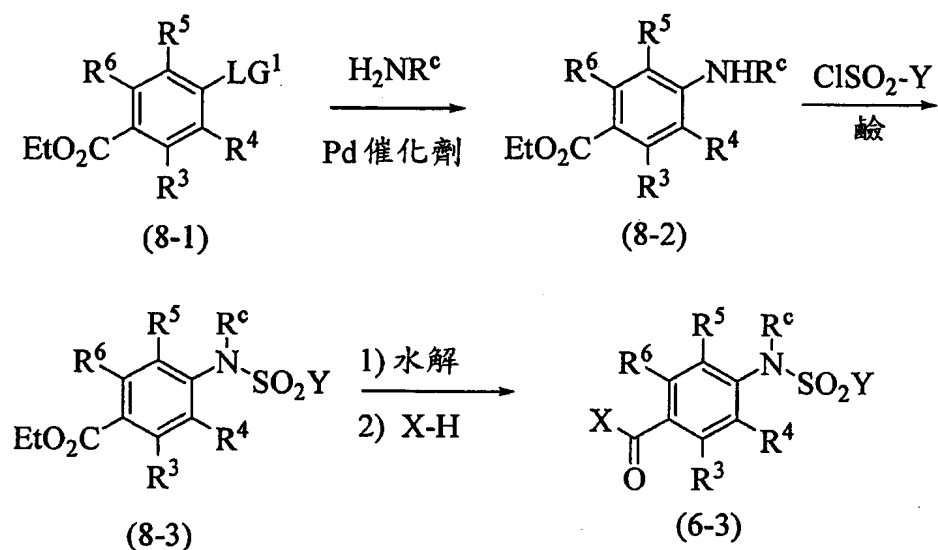
流程 7



代表式(III)化合物之式(5-3)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^c 、 X 及 Y 如發明內容所述)可如流程7中所述來製備。可使式(7-1)化合物(其中 LG^1 為諸如溴、碘或三氟甲烷磺酸酯基之離去基)與式 H_2NR^c 之胺在交叉偶合反應中反應，得到式(7-2)化合物。通常，在金屬催化劑(諸如鈀或銅)存在下，使用以下參考文獻中所建議之適當配位體、鹼、溫度及溶劑進行偶合反應：對於Pd催化反應之評論，參見(a)Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1599；(b)Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*，第2版；de Meijere, A.; Diederich, F.編；John Wiley & Sons: Weinheim, 2004。對於Cu催化反應之評論，參見(c)Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5400。隨後，可使式(7-2)化合物與式 $\text{ClSO}_2\text{-Y}$ 之磺醯氯在加熱之吡啶中反應，得到式(7-3)之磺醯胺。隨後，可在此項技術中熟知之條件下水

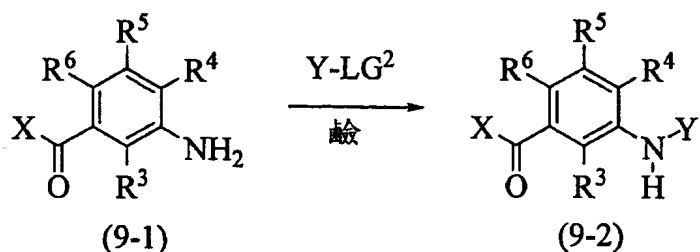
解式(7-3)化合物之酯部分，接著可使暴露之羧酸隨後與式X-H之化合物(其中H為雜環中所含氮原子上之氫，且X為如發明內容所述之該雜環)在流程5中所述之醯胺鍵偶合條件下偶合，得到式(5-3)化合物。

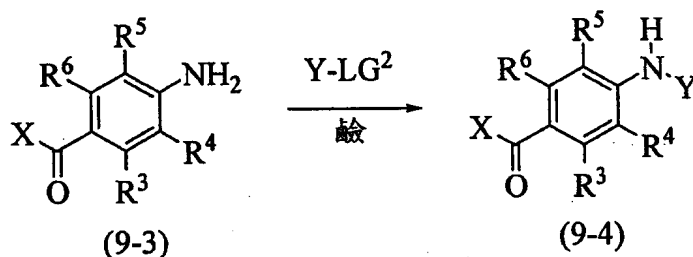
流程 8



代表式(IV)化合物之式(6-3)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^c 、X及Y如發明內容所述)可如流程8中所述來製備。可使用流程7中所述之方法將式(8-1)化合物轉化為式(6-3)化合物。

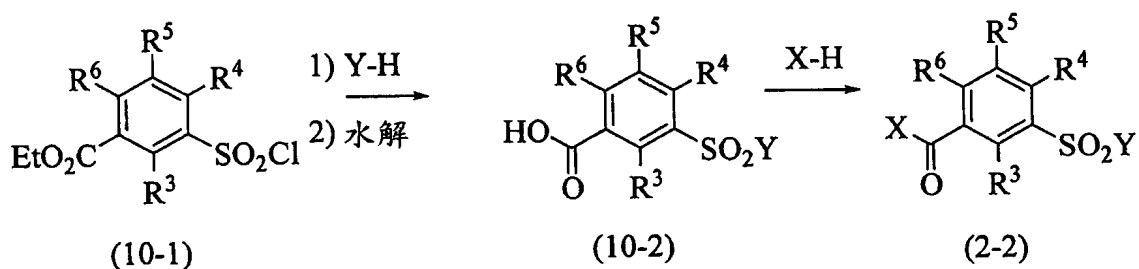
流程 9





分別代表式(III)及式(IV)之化合物的式(9-2)及式(9-4)之化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X及Y如發明內容所述)可如流程9所述分別由式(9-1)及(9-3)之化合物製備。因此，可在鹼(諸如碳酸鈉)存在下，在加熱之溶劑(諸如 N,N -二甲基甲醯胺)中，使可用流程5中對於製備式(5-2)化合物所述之方法製備之式(9-1)化合物與式 $Y-LG^2$ 之化合物(其中Y為苯甲基或二苯甲基，且 LG^2 為氯、溴、碘或磺酸酯基)反應，得到式(9-2)化合物。加熱可為習知加熱，或在微波反應器中進行。式(9-3)化合物可以類似方式反應，得到式(9-4)化合物。

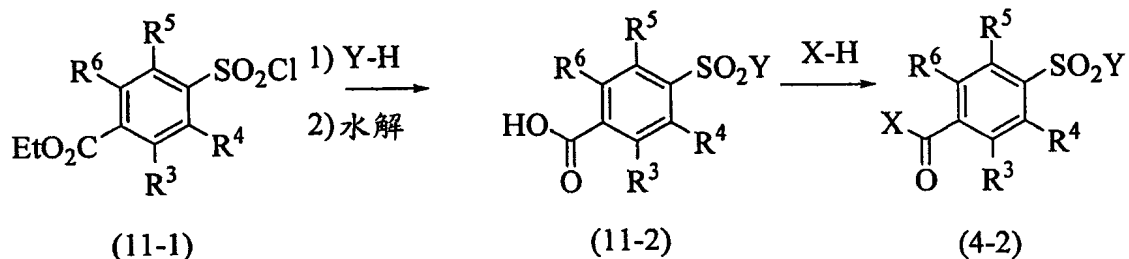
流程 10



式(2-2)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X及Y如發明內容所述)亦可如流程10所述自式(10-1)化合物製備。可使3-(氯磺基)苯甲酸烷基酯(10-1)與過量Y-H(其中H為雜環或一級胺中所含氮原子上之氫，且其中Y如發明內容所述)在環境溫度下於溶劑(諸如 N,N -二甲基乙醯胺)中反應1至8小

時。隨後在熟習此項技術者已知之條件下水解，得到式(10-2)之苯甲酸類似物。使式(10-2)化合物與式X-H化合物(其中H為雜環中所含氮原子上之氫，且X為如發明內容所述之該雜環)在醯胺鍵偶合條件下偶合，得到式(2-2)化合物。由羧酸與胺之混合物產生醯胺之已知條件的實例包括(但不限於)添加偶合試劑，諸如(但不限於)*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺(EDC或EDCI)、1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次膦醯氯(BOPCl)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基鎂(HATU)、四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基鎂(TBTU)、六氟磷酸(V) 2-(1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂(HBTU)及六氟磷酸(V) 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂。偶合試劑可以固體、溶液或與固體載體樹脂結合之試劑形式添加。除偶合試劑以外，輔助偶合試劑亦可促進偶合反應。通常用於偶合反應中之輔助偶合試劑包括(但不限於)(二甲基胺基)吡啶(DMAP)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)及1-羥基苯并三唑(HOBT)。反應可視情況在鹼(諸如三乙胺或二異丙基乙胺)存在下進行。偶合反應可在諸如(但不限於)四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、二氯甲烷及乙酸乙酯或其混合物之溶劑中進行。反應可在環境溫度或高溫下進行。式(2-2)化合物代表式(I)化合物。

流程 11



式(4-2)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如對於式(II)所定義)亦可如流程11中所述來製備。式(11-1)化合物可以流程10中所述之順序反應，得到式(4-2)化合物。式(4-2)化合物代表式(II)化合物。

應瞭解，如實例部分中所說明之合成流程及特定實例為說明性的，且不應被視為限制如隨附申請專利範圍中所界定之本發明範疇。申請專利範圍之範疇內包括合成方法及特定實例之所有替代物、修改及等效物。

各個別步驟之最佳反應條件及反應時間可視所用的特定反應物及所用反應物中存在之取代基而變化。除非另外規定，否則一般熟習此項技術者可易於選擇溶劑、溫度及其他反應條件。實例部分中提供特定程序。反應物可以習知方式(例如藉由自殘餘物中去除溶劑)加以處理且根據此項技術中一般已知之方法進一步純化，該等方法諸如(但不限於)結晶、蒸餾、萃取、濕磨及層析。除非另外描述，否則起始物質及試劑為市售的，或可由熟習此項技術者使用化學文獻中所述之方法自市售物質製備。

本發明之範疇內包括常規實驗，包括適當操縱反應條件、試劑及合成途徑之順序，保護任何可能與反應條件不

相容之化學官能基，及在方法的反應順序中之適合點脫除保護基。適合保護基及使用此等適合保護基來保護不同取代基及脫除不同取代基之保護基的方法為熟習此項技術者所熟知；其實例可見於T. Greene及P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (第3版), John Wiley & Sons, NY (1999)中，該文獻係以全文引用的方式併入本文中。本發明化合物可藉由類似於上文及特定實例中所述之合成流程中所述方法之方法來合成。

起始物質若非市售，則可藉由選自以下之程序製備：標準有機化學技術，類似於已知結構類似化合物的合成之技術，或類似於上述流程、或合成實例部分中所述程序之技術。

當需要本發明化合物之光活性形式時，其可藉由使用光活性起始物質(例如，藉由不對稱誘導適合之反應步驟來製備)進行本文所述程序之一，或藉由使用標準程序(諸如層析分離、再結晶或酶法拆分)拆分化合物或中間物之立體異構體混合物而獲得。

類似地，當需要本發明化合物之純幾何異構體時，其可藉由使用純幾何異構體作為起始物質進行上述程序之一，或藉由使用標準程序(諸如層析分離)拆分化合物或中間物之幾何異構體混合物而獲得。

g. 實例

實例1

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-

(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

步驟A：在室溫下，經10分鐘向於無水二氯甲烷(80 mL)中之3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(0.359 g, 1.5 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.189 g, 1.5 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.32 g, 2 mmol)，且在室溫下攪拌混合物5小時。隨後添加4-(三氟甲基)苯胺(2.42 g, 15 mmol)。在室溫下攪拌混合物3日，且隨後添加碳酸鈉(0.32 g, 3 mmol)及甲醇(5 mL)。攪拌混合物20分鐘，隨後過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(甲醇/乙酸乙酯=1:10)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10-1.90 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.70-3.15 (m, 5H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.30 (d, 2H, *J*=7 Hz), 7.63 (m, 4H), 7.76 (br s, 1H), 7.90 (m, 1H), 10.85 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺。

步驟B：向上述化合物(560 mg, 1.236 mmol)中添加2 mL 1 N HCl溶液及1 mL 甲醇，且隨後濃縮混合物至乾，得到標題化合物之鹽酸鹽：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60-2.20 (m, 4H), 2.90-3.90 (m, 8H), 4.60-4.80 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, *J*=7 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*=7 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 11.06 (m, 1H), 11.50 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺。

實例2

N-(2-氟苯基)-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基
羰基]苯磺醯胺

步驟 A： 在室溫下，經 1 分鐘向於 *N,N*-二甲基乙醯胺 (13.4 mL) 中之 3-(氯磺醯基) 苯甲酸乙酯 (1 g, 4.02 mmol) 中逐滴添加 2-氯苯胺 (1.551 mL, 16.08 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時且隨後用乙酸乙酯 (35 mL) 稀釋。用 1 *N* HCl (2×13 mL) 及飽和 NaCl (13 mL) 洗滌有機溶液。濃縮有機層，將乙醇 (38 mL) 添加至殘餘物中且濃縮混合物，得到 3-{[(2-氯苯基) 胺基] 磺醯基} 苯甲酸乙酯。

步驟 B： 向步驟 A 之產物中依序添加乙醇 (8 mL)、及 NaOH (0.483 g, 12.06 mmol) 於水 (8 mL) 中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物 45 分鐘。向混合物中添加 1 *N* HCl (23 mL)，且攪拌混合物隔夜。藉由過濾收集固體，用水 (1×5 mL) 洗滌且藉由真空過濾乾燥，得到 3-{[(2-氯苯基) 胺基] 磺醯基} 苯甲酸：¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.97 (bs, 1H), 10.62 (bs, 1H), 8.26 (dd, 1H, *J*=1.6, 1.6, 3.2 Hz), 8.16 (ddd, 1H, *J*=8.1, 1.1, 1.1 Hz), 7.90 (ddd, 1H, *J*=8.1, 1.4, 1.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, *J*=7.8, 7.8 Hz), 7.25-7.1 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 294.2 (M-H)⁺。

步驟 C： 向 3-{[(2-氯苯基) 胺基] 磺醯基} 苯甲酸 (800 mg, 2.71 mmol) 及六氟磷酸(V) 2-(3*H*-[1,2,3] 三唑并 [4,5-*b*] 吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎳 (1133 mg, 2.98 mmol) 於 *N,N*-二甲基乙醯胺 (6.5 mL) 及 2-甲基四氫呋喃 (19.5 mL) 中之混合物中添加 (*R*)-八氫吡咯并 [1,2-*a*] 吡嗪 (479 mg, 3.79 mmol)。在室溫下攪拌反應物 3 小時，用 2-甲基四氫呋喃 (5 mL) 稀釋，且用飽和碳酸氫鹽 (2×25 mL) 洗滌。用緩衝液調

節經合併之水層為pH 7，且用2-甲基四氫呋喃(3×15 mL)再萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層。將殘餘物溶解於乙醇(25 mL)中且濃縮，得到標題化合物。

步驟D：向步驟C之產物中添加乙醇(25 mL)，且隨後經1分鐘逐滴添加於乙醇(1 mL)中之濃HCl(0.11 g，2.98 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物隔夜且濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.35-11.05 (m, 1H), 10.30 (bs, 1H), 8.30-7.63 (m, 4H), 7.28-7.09 (m, 4H), 4.85-4.55 (m, 1H), 3.95-2.95 (m, 8H), 2.28-1.45 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 404.2 (M+H)⁺。

實例3

N-(3-氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-羰基]苯磺醯胺

步驟A：在室溫下，經30秒向於*N,N*-二甲基乙醯胺(5 mL)中之3-(氯磺醯基)苯甲酸乙酯(1.0 g，4.02 mmol)中逐滴添加3-氟苯胺(1.79 g，16.08 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時，且隨後用乙酸乙酯(33 mL)稀釋。用1 *N* HCl(2×13 mL)及飽和NaCl(13 mL)洗滌有機溶液。濃縮有機層，添加乙醇(8 mL)且濃縮混合物，得到3-{[(3-氟苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸乙酯。

步驟B：向步驟A之產物中依序添加乙醇(6.4 mL)、及NaOH(0.483 g，12.1 mmol)於水(6.4 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物1小時。向混合物中添加1 *N* HCl(22.8 mL)，且在環境溫度下攪拌混合物隔夜。藉由過濾收集固

體，用水(2×4 mL)洗滌且在真空烘箱中於45℃下乾燥隔夜，得到3-{[(3-氟苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.51 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H), 8.30 (t, *J*=1.8, 1H), 8.14 (dt, *J*=7.7, 1.4, 1H), 7.99 (ddd, *J*=7.8, 2.0, 1.1, 1H), 7.70 (t, *J*=7.8, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.94-6.82 (m, 3H)；MS (ESI) *m/z* 294 (M-H)⁻。

步驟C：向於*N,N*-二甲基乙醯胺(6.4 mL)及2-甲基四氫呋喃(15 mL)中之3-{[(3-氟苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸(0.9 g, 3.05 mmol)及六氟磷酸(V) 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂(1.27 g, 3.35 mmol)中添加於2-甲基四氫呋喃(4 mL)中之(*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.55 g, 4.33 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物隔夜，且隨後用2-甲基四氫呋喃(15 mL)稀釋。用6% NaHCO₃/6% NaCl(10 mL)洗滌有機溶液，且用2-甲基四氫呋喃(15 mL)萃取水層。用6% NaHCO₃/6% NaCl(10 mL)、飽和NaCl(2×10 mL, 2×20 mL)及1:1飽和NaCl/水(2×20 mL)洗滌經合併之有機層，且隨後濃縮。自乙醇(2×10 mL)濃縮殘餘物，得到標題化合物。

步驟D：向步驟C之產物中添加乙醇(25 mL)，且隨後經1分鐘逐滴添加於乙醇(1 mL)中之濃HCl(0.29 g, 3.0 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物隔夜且濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.95-7.78 (m, 2H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.34-7.17 (m, 1H), 7.00-6.77 (m, 3H), 4.74 (br d, *J*=60.9, 1H),

4.04-2.81 (m, 8H), 2.32-1.36 (m, 4H); MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺。

實例 4

N-(2,6-二氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

步驟 A：在室溫下，經 10 分鐘向於無水二氯甲烷 (10 mL) 中之 3-(羰基)苯甲醯氯 (0.474 g, 1.98 mmol) 中緩慢添加於二氯甲烷 (4 mL) 中之 (*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪 (0.250 g, 1.98 mmol)。隨後添加碳酸鈉 (0.420 g, 3.96 mmol)。在室溫下攪拌混合物 5 小時。隨後添加 2,6-二氟苯胺 (2.56 g, 19.81 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜且隨後濃縮。藉由矽膠層析 (二氯甲烷，隨後甲醇/二氯甲烷=1:10) 純化殘餘物，得到標題化合物。

步驟 B：向步驟 A 之物質 (230 mg, 0.546 mmol) 中添加 2 mL 1 *N* HCl 溶液及 1 mL 甲醇。溶解固體且隨後濃縮混合物至乾，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.71-1.95 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 10.35 (s, 1H), 11.46 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺。

實例 5

N-(4-氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例 4 中所述之程序，用 4-氟苯胺替代 2,6-二氟苯胺

來製備呈鹽酸鹽形式之標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15-2.05 (m, 8H), 2.8-3.07(m, 4H), 4.45 (m, 1H), 7.08(m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 10.25 (br s, 1H)；MS (ESI) *m/z* 404 (M+H)⁺。

實例 6

3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

使用實例 4 步驟 A 中所述之程序，用 3-(三氟甲基)苯胺替代 2,6-二氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15-2.05 (m, 8H), 2.75-3.02(m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.66 (m, 3H), 7.84(m, 1H), 10.75 (br s, 1H)；MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺。

實例 7

N-(3-氟苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例 1 中所述之程序，用 3-氟苯胺替代 4-(三氟甲基)苯胺來製備呈鹽酸鹽形式之標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.65-2.10 (m, 4H), 2.85-3.85 (m, 8H), 4.60-4.80 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 10.85 (br s, 1H), 11.30 (m, 1H)；MS (ESI) *m/z* 404 (M+H)⁺。

實例 8

3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用4-(三氟甲基)苯胺替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12-2.05 (m, 8H), 2.77-3.15(m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.29 (d, 2H, J=8Hz), 7.63 (m, 4H), 7.73(s, 1H), 7.90 (m, 1H), 10.86 (br s, 1H) ; MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺。

實例9

N-(2-氯苯基)-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例1步驟A中所述之程序，用2-氯苯胺替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23-2.08 (m, 8H), 2.79-3.02(m, 4H), 4.47 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.67 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 10.08 (br s, 1H) ; MS (ESI) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例10

N-(2-氯苯基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用2-氯苯胺替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22-2.05 (m, 8H), 2.79-3.02(m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 9.88 (br s, 1H) ; MS (ESI) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例11

N-(2,3-二氟苯基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用2,3-二氟苯胺替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12-2.08 (m, 8H), 2.58-3.12(m, 4H), 4.48 (m, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.65(m, 3H), 7.81 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺。

實例12

N-(2,5-二氟苯基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用2,5-二氟苯胺替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-2.30 (m, 8H), 2.60-2.90 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.67(m, 3H), 7.82 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺。

實例13

N-(2,6-二氟苯基)-3-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

步驟A：在室溫下，向於*N,N*-二甲基乙醯胺(6 mL)中之3-(氯磺醯基)苯甲酸乙酯(1.0 g, 4.02 mmol)中逐滴添加2,6-二氟苯胺(2.03 g, 15.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時且隨後用乙酸乙酯(40 mL)稀釋。用1 *N* HCl(2×15 mL及3×30 mL)及飽和NaCl(30 mL)洗滌有機溶液。濃縮有機物，添加乙醇(10 mL)且濃縮混合物，得到3-{[(2,6-二氟苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸乙酯。

步驟B：向步驟A之產物中依序添加乙醇(8 mL)、及50% NaOH(0.96 g, 12.1 mmol)於水(8 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物1.5小時。向混合物中逐滴添加1 N HCl(28 mL)，且在環境溫度下攪拌混合物隔夜。藉由過濾收集固體，用水(2×5 mL)洗滌且在真空烘箱中於50℃下乾燥隔夜，得到3-{[(2,6-二氟苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.11 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.71 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J*=8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.19 (dt, *J*=7.8, 1.1 Hz, 1H), 8.27 (t, *J*=1.51 Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 13.48 (s, 1H)；MS (ESI) *m/z* 312(M-H)⁻。

步驟C：向於*N,N*-二甲基乙醯胺(7.4 mL)及2-甲基四氫呋喃(22 mL)中之3-{[(2,6-二氟苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸(0.96 g, 3.06 mmol)及六氟磷酸(V) 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎳(1.28 g, 3.37 mmol)中添加(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.54 g, 4.28 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物5.5小時，且隨後用2-甲基四氫呋喃(15 mL)稀釋。用6% NaHCO₃/6% NaCl(35 mL)洗滌有機溶液，且用2-甲基四氫呋喃(50 mL)萃取水層。用6% NaHCO₃/6% NaCl(50 mL)及1:1飽和NaCl/水(6×15 mL)洗滌有機層，且隨後濃縮。自乙醇(2×10 mL)濃縮殘餘物，得到標題化合物。

步驟D：向步驟C之產物中添加乙醇(13 mL)，且隨後經1分鐘逐滴添加於乙醇(1 mL)中之濃HCl(0.47 g, 4.8

mmol)。在環境溫度下攪拌混合物隔夜且濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.50-2.28 (m, 4 H), 2.83-3.99 (m, 8 H), 4.60-4.93 (br d $J=65$ Hz, 1 H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.34-7.41(m, 1H), 7.66-7.83 (m, 4H), 10.19 (s, 1H), 10.94-11.14 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 14

N-(2,3-二氟苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例1步驟A中所述之程序，用2,3-二氟苯胺替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.12-2.08 (m, 8H), 2.58-3.12(m, 4H), 4.48 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.65(m, 3H), 7.81 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 15

N-(2,5-二氟苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例1步驟A中所述之程序，用2,5-二氟苯胺替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.30-2.30 (m, 8H), 2.60-2.90 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.67(m, 3H), 7.82 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 16

N-(2,4-二氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-

2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用2,4-二氯苯胺替代2,6-二氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.99(m, 2H), 4.49 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.63(m, 3H), 7.75 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺。

實例17

N-(2-氯苯基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

步驟A：在室溫下，經10分鐘向於無水二氯甲烷(10 mL)中之3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(0.521 g, 2.18 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之(*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.250 g, 1.98 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。隨後添加2-氯苯胺(1.54 g, 13.87 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜且隨後濃縮。藉由矽膠層析(二氯甲烷，隨後甲醇/二氯甲烷=1:10)純化殘餘物，得到標題化合物。

步驟B：向步驟A之產物(339 mg, 0.84 mmol)中添加2 mL 1 *N* HCl溶液及1 mL甲醇。攪拌混合物直至均勻，且隨後濃縮混合物至乾，得到呈相應鹽酸鹽形式之標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.60 (m, 2H), 1.99 (m, 4H), 2.95 (m, 3H), 3.67(m, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.75(m, 4H), 10.25 (s, 1H), 11.35 (br s, 1H, HCl); MS (ESI): m/z 404 (M+H)⁺。

實例 18

N-(2,4-二氟苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例1步驟A中所述之程序，用2,4-二氟苯胺替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.99(m, 2H), 4.49 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.63(m, 3H), 7.75 (m, 1H)；MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺。

實例 19

3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[2-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用2-(三氟甲基)苯胺替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33-1.83 (m, 4H), 2.14-2.25(m, 4H), 2.65-3.07(m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (m, 1H)；MS (ESI) *m/z* 454 (M+H)⁺。

實例 20

4-氯-2-氯-*N*-(2-氯苯基)-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

步驟A：在室溫下，經30秒向於*N,N*-二甲基乙醯胺(5 mL)中之2-氯-5-(氯磺醯基)-4-氯苯甲酸乙酯(1.0 g, 3.32 mmol)中逐滴添加2-氯苯胺(1.48 g, 13.28 mmol)。在室溫

下攪拌混合物2小時，且隨後用乙酸乙酯(33 mL)稀釋。用1 N HCl(2×13 mL)及飽和NaCl(13 mL)洗滌有機溶液。濃縮有機層，添加乙醇(8 mL)且濃縮混合物，得到2-氯-4-氯-5-{[(2-氯苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸乙酯。

步驟B：向2-氯-4-氯-5-{[(2-氯苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸乙酯(1.45 g)中依序添加乙醇(6.4 mL)、及NaOH(0.398 g, 9.96 mmol)於水(6.4 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物1小時。向混合物中添加1 N HCl(22.8 mL)，且攪拌混合物30分鐘。藉由過濾收集固體，用水(2×4 mL)洗滌且在真空烘箱中於45°C下乾燥2.5日，得到2-氯-4-氯-5-{[(2-氯苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.89 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=7.7, 1H), 7.88 (d, *J*=9.9, 1H), 7.32-7.11 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 346 (M-H)⁻。

步驟C：向於*N,N*-二甲基乙醯胺(6.4 mL)及2-甲基四氫呋喃(15 mL)中之2-氯-4-氯-5-{[(2-氯苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸(0.9 g, 2.59 mmol)及六氟磷酸(V) 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎳(1.08 g, 2.85 mmol)中添加於2-甲基四氫呋喃(4 mL)中之(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.46 g, 3.68 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物隔夜，且用2-甲基四氫呋喃(15 mL)稀釋。用6% NaHCO₃/6% NaCl(10 mL)洗滌有機溶液，且用2-甲基四氫呋喃(15 mL)萃取水層。用6% NaHCO₃/6% NaCl(10 mL)及飽和NaCl(2×10 mL)洗滌經合併之有機層，且隨後濃縮。自乙

醇(2×10 mL)濃縮殘餘物，得到標題化合物。

步驟D：向步驟C之產物中添加乙醇(25 mL)，且隨後經1分鐘逐滴添加於乙醇(1 mL)中之濃HCl(0.29 g，3.0 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物30分鐘，且藉由過濾收集固體。用乙醇洗滌產物，且在真空烘箱中於室溫下乾燥，得到標題化合物之鹽酸鹽：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.28-7.65 (m, 2H), 7.50-7.07 (m, 4H), 4.71 (br d, *J*=65.4, 1H), 4.2-2.8 (m, 8H), 2.33-1.38 (m, 4H)；MS (ESI) *m/z* 456 (M+H)⁺。在環境條件下，以反射模式使用Cu-Kα1(λ=1.54060 Å)輻射收集繞射圖。繞射儀配備有使用直射光束以1度間隔校準之位置靈敏偵測器。用NIST標準物驗證校準。基於上述條件下所收集之繞射圖的主要特徵繞射峰位置(2θ±0.1度)如下：8.0、14.9、15.7、16.4、21.0、22.0、22.8。

實例21

N-(3-氯苯基)-3-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用3-氯苯胺替代2,6-二氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27-2.05 (m, 8H), 2.80-3.15(m, 4H), 4.49 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 10.61 (br s, 1H)；MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺。

實例22

(8*aR*)-2-[3-({4-[雙(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}磺醯基)苯

甲鹽基]八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

使用實例1步驟A中所述之程序，用1-(雙(4-氟苯基)甲基)哌嗪(1當量)替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物：
 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20-1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.80-2.20 (3H), 2.35 (m, 4H), 2.90-3.10 (m, 8H), 3.20 (m, 1H), 4.45-4.60 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.63 (br s, 1H), 7.80 (m, 3H); MS (ESI) m/z 581 (M+H) $^+$ 。

實例 23

(8aS)-2-[3-({4-[雙(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}磺鹽基)苯甲鹽基]八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

使用實例4步驟A中所述之程序，用1-(雙(4-氟苯基)甲基)哌嗪(1當量)替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.59 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.93 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 7.08 (t, 4H, $J=8\text{Hz}$), 7.37 (t, 4H, $J=8\text{Hz}$), 7.66 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581(M+H) $^+$ 。

實例 24

(8aR)-2-{3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)磺鹽基]苯甲鹽基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

使用實例1步驟A中所述之程序，用1-二苯甲基哌嗪(1當量)替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20-1.40 (m, 2H), 1.63 (m,

3H), 1.80-2.16 (3H), 2.35 (m, 4H), 2.92-3.20 (m, 8H), 3.40-3.55 (m, 1H), 4.45-4.62 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 7.62 (br s, 1H), 7.80 (m, 3H); MS (ESI) m/z 545 (M+H)⁺。

實例 25

N-(3-氯苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例1步驟A中所述之程序，用3-氯苯胺替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27-2.05 (m, 8H), 2.80-3.15(m, 4H), 4.49 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 10.61 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 421 (M+H)⁺。

實例 26

N-(2,2-二苯基乙基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例1步驟A中所述之程序，用2,2-二苯基乙胺(1當量)替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 5H), 1.95-2.15 (3H), 2.80-3.40 (4H), 3.98 (t, 1H, *J*=8 Hz), 4.46-4.58 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 8H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.82 (m, 2H); MS (ESI) m/z 490 (M+H)⁺。

實例 27

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[2-

(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

使用實例1步驟A中所述之程序，用2-(三氟甲基)苯胺替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.33-1.83 (m, 4H), 2.14-2.25(m, 4H), 2.65-3.07(m, 4H), 4.46 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (m, 1H); MS (ESI) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 28

(8a*S*)-2-{3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)磺醯基]苯甲醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

使用實例4步驟A中所述之程序，用1-二苯甲基哌嗪(1當量)替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.27 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.94 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.16 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.24 (t, 4H, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (d, 4H, $J=8\text{Hz}$), 7.66 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 29

N-(3,3-二苯基丙基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例1步驟A中所述之程序，用3,3-二苯基丙-1-胺(1當量)替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15 (m, 1H), 1.38 (m, 1H),

1.50-1.90 (m, 5H), 1.96-2.10 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.78-3.10 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.97 (t, 1H, $J=8$ Hz), 4.46-4.58 (m, 1H), 7.16-7.26 (m, 10H), 7.62 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.80 (m, 2H); MS (ESI) m/z 504 ($M+H$)⁺。

實例 30

N-(3,3-二苯基丙基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用3,3-二苯基丙-1-胺(1當量)替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.14 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.19 (d, 4H, $J=8$ Hz), 7.24 (t, 4H, $J=8$ Hz), 7.65 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (m, 2H); MS (ESI) m/z 504 ($M+H$)⁺。

實例 31

N-(2,2-二苯基乙基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用2,2-二苯基乙胺(1當量)替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (m, 8H), 7.64 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (m, 2H); MS (ESI)

m/z 490 ($M+H$)⁺。

實例 32

4-氯-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*- [4-(三氯甲基)苯基]苯磺醯胺

向 2-氯-5-(氯磺醯基)苯甲酸(0.51 g, 2.0 mmol)中添加二氯甲烷(10 mL)、乙二醯氯(1.5 mL)及一小滴 *N,N*-二甲基甲醯胺。在室溫下攪拌混合物 3 日。隨後濃縮混合物直至去除乙二醯氯，得到 2-氯-5-(氯磺醯基)苯甲醯氯。殘餘物不經純化即使用。

在室溫下，經 10 分鐘向於無水二氯甲烷(50 mL)中之粗 2-氯-5-(氯磺醯基)苯甲醯氯(2 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之 (*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.252 g, 2 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.46 g, 4.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後藉由濃縮移除二氯甲烷，且添加 4-(三氯甲基)苯胺(3.22 g, 20 mmol)。在 70°C 下攪拌混合物隔夜。隨後在室溫下添加碳酸鈉(0.21 g, 2 mmol)及甲醇(5 mL)。攪拌混合物 30 分鐘，隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯，隨後甲醇/乙酸乙酯=1:10)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.80-3.50 (m, 4H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 3H), 11.00 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 488 ($M+H$)⁺。

實例 33

N-[2-(4-氯苯基)乙基]-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用2-(4-氯苯基)乙胺(1當量)替代2,6-二氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.07 (t, 2H, *J*=8Hz), 7.19 (t, 2H, *J*=8Hz), 7.65 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 432 (M+H)⁺。

實例34

2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-(三氯甲基)苯基]苯磺醯胺

使用實例32中所述之程序，用4-氯-3-(氯磺醯基)苯甲酸替代2-氯-5-(氯磺醯基)苯甲酸來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40-1.60 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.95-3.50 (m, 4H), 4.20-4.45 (m, 1H), 7.30 (d, 2H, *J*=8 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*=8 Hz), 7.78 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 11.10 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 488 (M+H)⁺。

實例35

(8a*S*)-2-(3-{[4-(4-氯苯基)吡嗪-1-基]磺醯基}苯甲醯基)八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

使用實例4步驟A中所述之程序，用1-(4-氯苯基)吡嗪(1當量)替代2,6-二氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 4.52 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 473 (M+H)⁺。

實例 36

N-1,1'-聯苯-2-基-3-[(8aS)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例4步驟A中所述之程序，用聯苯-2-胺替代2,6-二氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.28 (m, 8H), 7.57 (m, 4H), 9.65 (s, 1H); MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺。

實例 37

3-(八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基羰基)-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

步驟A：在室溫下，向於*N,N*-二甲基乙醯胺(20 mL)中之3-(氯磺醯基)苯甲酸乙酯(4.0 g, 16.08 mmol)中逐滴添加4-(三氟甲基)苯胺(10.37 g, 64.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物2.5小時，且隨後用乙酸乙酯(130 mL)稀釋。用1 *N* HCl(2×60 mL)及飽和NaCl(60 mL)洗滌有機溶液。濃縮有機層，添加乙醇(40 mL)且濃縮混合物，得到3-([4-(三氟甲基)苯基]胺基)磺醯基)苯甲酸乙酯。

步驟B：向步驟A之產物中依序添加乙醇(25 mL)、及NaOH(1.93 g, 48.3 mmol)於水(25 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物1.5小時。向混合物中逐滴添加1 N HCl(95 mL)，且在環境溫度下攪拌混合物隔夜。藉由過濾收集固體，用水(2×20 mL)洗滌且在真空烘箱中於45℃下乾燥隔夜，得到3-([4-(三氟甲基)苯基]胺基)磺醯基)苯甲酸：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.28 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.71 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.03 (ddd, *J*=7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.34 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H), 13.54 (s, 1H)；MS (ESI) *m/z* 344 (M-H)⁻。

步驟C：向於*N,N*-二甲基乙醯胺(30 mL)及2-甲基四氫呋喃(90 mL)中之3-([4-(三氟甲基)苯基]胺基)磺醯基)苯甲酸(4.35 g, 12.6 mmol)及六氟磷酸(V) 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂(5.27 g, 13.9 mmol)中添加1,4-二氮雜雙環[4.4.0]癸烷(2.47 g, 17.6 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物2.5小時，且隨後用2-甲基四氫呋喃(57 mL)稀釋。用6% NaHCO₃/6% NaCl(35 mL)洗滌有機溶液，且用2-甲基四氫呋喃(50 mL)萃取水層。用6% NaHCO₃/6% NaCl(50 mL)及1:1飽和NaCl/水(6×15 mL)洗滌有機層，且隨後濃縮。自乙醇(2×50 mL)濃縮殘餘物，得到標題化合物。

步驟D：向步驟C之產物中添加乙醇(100 mL)，且隨後經1分鐘逐滴添加於乙醇(2 mL)中之濃HCl(1.6 g, 16.2

mmol)。在環境溫度下攪拌混合物4.5小時。藉由過濾收集固體，用乙醇(15 mL)洗滌且在55°C下乾燥隔夜，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23-1.99 (m, 6 H), 2.79-3.65 (m, 8 H), 4.53 (s, 1 H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.91-7.93 (m, 2H), 11.07 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 468 (M+H)⁺。在環境條件下，以反射模式使用 Cu-Kα1(λ=1.54060 Å)輻射收集繞射圖。繞射儀配備有使用直射光束以1度間隔校準之位置靈敏偵測器。用NIST標準物驗證校準。基於上述條件下所收集之繞射圖的主要特徵繞射峰位置(2θ±0.1度)如下：6.2、12.8、15.2、15.7、17.5、18.8、20.3。

實例 38

3-(八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基羰基)-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

在室溫下，經10分鐘向於無水二氯甲烷(50 mL)中之3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(0.36 g, 1.5 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之八氫-1*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪(0.21 g, 1.5 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.32 g, 3 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。隨後添加3-(三氟甲基)苯胺(2.9 g, 18 mmol)。在室溫下攪拌混合物5日，隨後添加碳酸鈉(0.32 g, 3 mmol)及甲醇(5 mL)，攪拌混合物20分鐘，隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(甲醇/乙酸乙酯=1:10)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 1.00-1.27 (m, 3H), 1.42-2.10 (m, 7H), 2.70-3.40 (m, 4H), 4.25-4.40 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 10.80 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 468 (M+H)⁺。

實例 39

N-(2-氟苯基)-3-(八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基羰基)

苯磺醯胺

使用實例 38 中所述之程序，用 2-氟苯胺替代 4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05-1.30 (m, 3H), 1.45-1.70 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 3H), 2.70-3.40 (m, 4H), 4.30-4.40 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.22(m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.80 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 418 (M+H)⁺。

實例 40

N-(4-氟苯基)-3-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯磺

醯胺

在室溫下，經 10 分鐘向於無水二氯甲烷(10 mL)中之 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(0.178 g, 0.746 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之 4-(吡咯啶-1-基)哌啶(0.115 g, 0.746 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.277 g, 2.61 mmol)。在室溫下攪拌混合物 5 小時。隨後添加 4-氟苯胺(0.83 g, 7.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後添加甲醇(5 mL)，攪拌混合物 20 分鐘，隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯，隨後甲醇/乙酸乙酯=1:10)純化殘餘物，得

到標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 (m, 2H), 1.73 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 41

N-苯基-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]苯磺醯胺

使用實例 40 中所述之程序，用苯胺替代 4-氟苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.38 (m, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.81 (s, 1H); MS (ESI) m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 42

3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

使用實例 40 中所述之程序，用 4-(三氟甲基)苯胺替代 4-氟苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 (m, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.62 (m, 5H), 7.75 (m, 1H); MS (ESI) m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 43

3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

使用實例 40 中所述之程序，用 3-(三氟甲基)苯胺替代 4-氟苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ ppm 1.51 (m, 2H), 1.84 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.68 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 10.81 (br s, 1H, NH); MS (ESI) m/z 482 (M+H)⁺。

實例 44

N-(3-氯苯基)-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]苯磺醯胺

使用實例 40 中所述之程序，用 3-氯苯胺替代 4-氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60 (m, 2H), 1.88 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 2.84 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 10.85 (br s, 1H NH); MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺。

實例 45

N-(2-氯苯基)-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]苯磺醯胺

首先使用實例 40 中所述之程序，用 2-氯苯胺替代 4-氯苯胺，且隨後使用實例 1 步驟 B 中所述之程序來製備呈鹽酸鹽形式之標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.61 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.65 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 10.25 (s, 1H), 11.09 (m, 1H); MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺。

實例 46

3-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-N-(4-氟苯基)苯磺醯胺

在室溫下，經10分鐘向於無水二氯甲烷(80 mL)中之3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(0.359 g, 1.5 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之1,4'-聯哌啶(0.252 g, 1.5 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.32 g, 3 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。隨後添加4-氟苯胺(1.167 g, 10.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物3日，隨後添加碳酸鈉(0.32 g, 3 mmol)及甲醇(5 mL)。攪拌混合物20分鐘，隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯，隨後甲醇/乙酸乙酯=1:10)純化殘餘物，得到標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.40-1.90 (m, 10H), 2.60-3.40 (m, 8H), 4.45 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.78 (m, 1H); MS (ESI) m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 47

3-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-N-(2-氟苯基)苯磺醯胺

使用實例46中所述之程序，用2-氟苯胺替代4-氟苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.35-1.90 (m, 10H), 2.50-3.30 (m, 8H), 4.43 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 48

3-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-N-(3-氟苯基)苯磺醯胺

使用實例46中所述之程序，用3-氟苯胺替代4-氟苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

1.30-1.90 (m, 10H), 2.50-3.20 (m, 8H), 4.42 (m, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.82 (m, 1H); MS (ESI) m/z 446 ($M+H$)⁺。

實例 49

3-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺

使用實例 46 中所述之程序，用 4-(三氟甲基)苯胺替代 4-氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30-1.85 (m, 10H), 2.50-3.15 (m, 8H), 4.46 (m, 1H), 7.20 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.62 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 496 ($M+H$)⁺。

實例 50

(8a*R*)-2-{[3-({4-[雙(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]磺醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

在室溫下，經 10 分鐘向於無水二氯甲烷(40 mL)中之 3-(氯磺醯基)苯甲磺氯(0.359 g, 1.5 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之 1-(雙(4-氟苯基)甲基)哌嗪(0.433 g, 1.5 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.64 g, 6 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後添加(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.208 g, 1.65 mmol)。在回流下攪拌混合物 20 分鐘，且隨後在室溫下攪拌 3 日。添加甲醇(5 mL)，攪拌混合物 20 分鐘，隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯/甲醇 = 20:1)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.90 (m,

4H), 2.10 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.58-3.78 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.42 (m, 4H), 7.71 (m, 3H), 7.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581 (M+H)⁺。

實例 51

(8a*S*)-2-([3-({4-[雙(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]磺醯基)八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

在室溫下，經10分鐘向於無水二氯甲烷(40 mL)中之3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(0.474 g, 1.981 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之1-(雙(4-氯苯基)甲基)哌嗪(0.571 g, 1.981 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.64 g, 6 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後添加(*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.250 g, 1.981 mmol)。在回流下攪拌混合物20分鐘，且隨後在室溫下攪拌3日。添加甲醇(5 mL)，攪拌混合物20分鐘，隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯/甲醇=20:1)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.95(m, 4H), 2.08 (m, 1H), 2.28 (m, 3H), 2.39 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.45 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581 (M+H)⁺。

實例 52

(8a*R*)-2-({3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}磺醯基)八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

使用實例50中所述之程序，用1-二苯甲基哌嗪替代1-(雙

(4-氟苯基)甲基)哌嗪來製備標題化合物： ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 2.25-2.50 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.62 (m, 4H), 7.70 (m, 3H), 7.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 53

N-(2,2-二苯基乙基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺

使用實例 51 中所述之程序，用 2,2-二苯基乙胺替代 1-(雙(4-氟苯基)甲基)哌嗪來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.32 (m, 8H), 7.70 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.83 (m, 1H); MS (ESI) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 54

(8a*S*)-2-({3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}磺醯基)八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪

使用實例 51 中所述之程序，用 1-二苯甲基哌嗪替代 1-(雙(4-氟苯基)甲基)哌嗪來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.10 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.56 (m,

1H), 2.81 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.98 (m, 9H), 4.36 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.72 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.65 (m, 3H); MS (ESI) m/z 545 (M+H)⁺。

實例 55

N-(3,3-二苯基丙基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺

使用實例 51 中所述之程序，用 3,3-二苯基丙-1-胺替代 1-(雙(4-氟苯基)甲基)哌嗪來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 2.34 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.32 (m, 8H), 7.75 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 504 (M+H)⁺。

實例 56

N-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺

使用實例 51 中所述之程序，用 2-(4-氟苯基)乙胺替代 1-(雙(4-氟苯基)甲基)哌嗪來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.10 (dd, 2H, *J*=8, 9 Hz), 7.28 (dd, 2H, *J*=8, 11 Hz), 7.74 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺。

實例 57

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-
[(1*S*)-2-羥基-1-苯基乙基]苯磺醯胺

在室溫下，經10分鐘向於無水二氯甲烷(40 mL)中之3-(氯磺醯基)苯甲醯氯(0.359 g, 1.5 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.189 g, 1.5 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.48 g, 4.52 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後添加於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之(*S*)-2-胺基-2-苯基乙醇(0.274 g, 2.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物4日。隨後添加甲醇(5 mL)，攪拌混合物20分鐘，隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(甲醇/二氯甲烷=1:12)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.40 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.82 (t, 1H, *J*=4 Hz), 7.10 (m, 5H), 7.44(m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, *J*-7 Hz); MS (ESI) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例 58

4-氯-2-氯-*N*-(2-氯苯基)-5-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡
嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

步驟A：向2-氯-5-(氯磺醯基)-4-氯苯甲酸(1.092 g, 4.0 mmol)中添加二氯甲烷(10 mL)、乙二醯氯(2.8 mL)及一小滴*N,N*-二甲基甲醯胺。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後濃縮混合物，得到2-氯-5-(氯磺醯基)-4-氯苯甲醯氯，其無需

另外純化即使用。

在室溫下，經10分鐘向於無水二氯甲烷(100 mL)中之粗2-氯-5-(氯磺醯基)-4-氟苯甲醯氯(4 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(10 mL)中之(*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.505 g, 4 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.933 g, 8.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後藉由在真空中濃縮移除二氯甲烷，且添加於二氯甲烷(30 mL)中之2-氟苯胺(4.44 g, 40 mmol)。在室溫下攪拌混合物4日。此時添加碳酸鈉(0.42 g, 4 mmol)及甲醇(20 mL)，攪拌混合物30分鐘，隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(乙酸乙酯，隨後甲醇/乙酸乙酯=1:15)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20-1.38 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 7H), 2.80-3.40 (m, 4H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 10.60 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 456 (M+H)⁺。

步驟B：根據實例1步驟B之程序來製備鹽酸鹽(1.0當量)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60-2.20 (m, 5H), 2.80-4.00 (m, 7H), 4.60-4.80 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 4H), 7.75-7.97 (m, 2H), 10.65 (br s, 1H), 11.60 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 456 (M+H)⁺。

實例59

4-氯-N-(3,3-二苯基丙基)-2-氯-5-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例58中所述之程序，用3,3-二苯基丙-1-胺(1當量)

替代 2-氟苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 2.83 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 8H), 7.64 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.22 (m, 1H); MS (ESI) m/z 557 (M+H) $^+$ 。

實例 60

3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-苯基環丙基]苯甲醯胺

使用實例 51 中所述之程序，用 (1*R*,2*S*)-2-苯基環丙胺替代 1-(雙(4-氟苯基)甲基)哌嗪來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.97 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 9.15 (m, 1H); (ESI) m/z 426 (M+H) $^+$ 。

實例 61

3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-苯基環丙基]苯磺醯胺

使用實例 4 步驟 A 中所述之程序，用 (1*R*,2*S*)-2-苯基環丙胺 (1 當量) 替代 2,6-二氟苯胺來製備標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 (m, 3H), 1.64 (m, 3H), 1.86 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.12 (m, 1H),

7.19 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.28 (m, 1H); (ESI) m/z 426 ($M+H$)⁺。

實例 62

4-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-

[(1*S*)-2-羥基-1-苯基乙基]苯磺醯胺

將乙二醯氯(2.2 mL)添加至4-(氯磺醯基)苯甲酸(0.662 g, 3.0 mmol)於無水二氯甲烷(25 mL)中之混合物中，繼而添加一小滴*N,N*-二甲基甲醯胺。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後濃縮混合物，得到4-(氯磺醯基)苯甲醯氯，其無需另外純化即使用。

在室溫下，經10分鐘向於無水二氯甲烷(100 mL)中之4-(氯磺醯基)苯甲醯氯(3 mmol)中緩慢添加於二氯甲烷(4 mL)中之(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.379 g, 3 mmol)。隨後添加碳酸鈉(0.954 g, 9 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後濃縮反應混合物，得到4-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯氯，其無需另外純化即使用。

隨後，將於二氯甲烷/*N,N*-二甲基甲醯胺(5:1, 40 mL)中之(*S*)-2-胺基-2-苯基乙醇(0.494 g, 3.6 mmol)添加至粗4-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯氯中。在室溫下攪拌混合物3日，隨後添加碳酸鈉(0.21 g, 2 mmol)及甲醇(10 mL)。再攪拌混合物30分鐘，隨後過濾反應混合物，且濃縮濾液。藉由矽膠層析(乙酸乙酯/甲醇=10:1)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.10 (m, 5H), 7.30 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 430 (M+H)⁺。

實例 63

(8aR)-2-[2-氯-5-(2,3-二氫-1H-吡啶-1-基磺醯基)-4-氯苯甲醯基]八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪

使用實例 58 步驟 A 中所述之程序，用 (R)-八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪替代 (S)-八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪且用吡啶啉替代 2-氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 7H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.90 (m, 2H); MS (ESI) m/z 463 (M+H)⁺。

實例 64

2,4-二氯-N-(2-氯苯基)-5-[(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基羰基]苯磺醯胺

步驟 A：在室溫下，經 1 分鐘向於 N,N-二甲基乙醯胺 (10.5 mL) 中之 2,4-二氯-5-(氯磺醯基)苯甲酸乙酯 (1 g, 3.15 mmol) 中逐滴添加 2-氯苯胺 (1.215 mL, 12.60 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時，且隨後用乙酸乙酯 (35 mL) 稀釋。用 1 N HCl (2×13 mL) 及飽和 NaCl (13 mL) 洗滌有機溶液。濃縮有機層，添加乙醇 (38 mL)，且濃縮混合物，得到 2,4-二

氯-5-{[(2-氯苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸乙酯。

步驟 B：向步驟 A 之產物中依序添加乙醇 (8 mL)、及 NaOH (0.378 g, 9.45 mmol) 於水 (8 mL) 中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物 45 分鐘。向混合物中添加 1 N HCl (23 mL)，且攪拌混合物隔夜。藉由過濾收集固體，用水 (1×5 mL) 洗滌且藉由真空過濾進行乾燥，得到 2,4-二氯-5-{[(2-氯苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.50 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.28-7.11 (m, 4H)；MS (ESI) *m/z* 362.3 (M-H)⁻。

步驟 C：向於 2-甲基四氫呋喃 (15 mL) 中之 2,4-二氯-5-{[(2-氯苯基)胺基]磺醯基}苯甲酸 (800 mg, 2.197 mmol) 及六氟磷酸 (V) 2-(3*H*-[1,2,3] 三唑并 [4,5-*b*] 吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎵 (919 mg, 2.416 mmol) 中添加 (*R*)-八氫吡咯并 [1,2-*a*] 吡嗪 (388 mg, 3.08 mmol)。在室溫下攪拌反應物 45 分鐘，此時添加 *N,N*-二甲基乙醯胺 (1 mL)。再攪拌反應物 45 分鐘且添加 *N,N*-二甲基乙醯胺 (3 mL)。再攪拌反應物 2.5 小時，用 2-甲基四氫呋喃 (15 mL) 稀釋，且用 6% 碳酸氫鈉及 6% 鹽水之溶液 (2×15 mL) 洗滌。合併水層，且用 2-甲基四氫呋喃 (15 mL) 再萃取。用飽和鹽水 (4×25 mL) 洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於乙醇 (20 mL) 中且再濃縮，得到標題化合物。

步驟 D：向步驟 C 之產物中添加乙醇 (25 mL)，且隨後經 1 分鐘逐滴添加於乙醇 (1 mL) 中之濃 HCl (0.96 g, 2.64 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物隔夜且過濾。用乙醇洗

滌產物，且在真空烘箱中於室溫下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.3-10.9 (m, 1H), 10.6 (bs, 1H), 8.1-7.2 (m, 2H), 7.3-7.05 (m, 4H), 4.82 (bs d, $J=13.45$, 1H), 4.0-2.8 (m, 8H), 2.33-1.48 (m, 4H); MS (ESI) m/z 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。在環境條件下，以反射模式使用 $\text{Cu-K}\alpha 1$ ($\lambda=1.54060 \text{ \AA}$) 輻射收集繞射圖。繞射儀配備有使用直射光束以1度間隔校準之位置靈敏偵測器。用NIST標準物驗證校準。基於上述條件下所收集之繞射圖的主要特徵繞射峰位置 ($2\theta \pm 0.1$ 度) 如下：7.9、14.1、15.4、15.8、20.4、22.1、25.8。

實例 65

N-{2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-3-(三氯甲基)苯磺醯胺

步驟A：向於二氯甲烷/*N,N*-二甲基甲醯胺(10:1, 60 mL)中之3-胺基-4-氯苯甲酸(0.621 g, 4 mmol)及水合1-羥基苯并三唑(0.613 g, 4 mmol)中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(EDC, 0.621 g, 4 mmol)。5分鐘之後，添加於二氯甲烷(1 mL)中之(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(0.505 g, 4 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後濃縮混合物。藉由矽膠層析(二氯甲烷，隨後甲醇/二氯甲烷=1:10)純化殘餘物，得到(*R*)-(3-胺基-4-氯苯基)(六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)甲酮： ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.25 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.70-3.10 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 5.30 (s, 2H),

6.50 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 264 (M+H)⁺。

步驟B：向於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之(*R*)-(3-胺基-4-氟苯基)(六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)甲酮(79 mg, 0.3 mmol)及碳酸鈉(64 mg, 0.6 mmol)中添加於二氯甲烷(1 mL)中之3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯(88 mg, 0.36 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。隨後添加乙酸乙酯，且用水(2×10 mL)洗滌混合物。經硫酸鈉乾燥有機相且濃縮。藉由矽膠層析(甲醇/二氯甲烷=1:15)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 6H), 2.70-3.10 (m, 5H), 4.35-4.55 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.00 (m, 3H); MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺。

實例 66

4-氟-2-氟-*N*-(2-氟苯基)-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-甲基苯磺醯胺

使用實例 58 步驟 A 中所述之程序，用(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪替代(*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪且用2-氟-*N*-甲基苯胺替代2-氟苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18-1.35 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 7H), 2.70-3.25 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 4.40-4.58 (m, 1H), 7.20-7.55 (m, 4H), 7.58 (m, 1H), 7.98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 470 (M+H)⁺。

實例 67

(8aR)-2-(2-氯-4-氯-5-{[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]磺醯基}苯甲醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪

使用實例 58 步驟 A 中所述之程序，用 (R)-八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪替代 (S)-八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪且用 1-(4-氯苯基)哌嗪替代 2-氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 2.88 (m, 3H), 2.98 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 4.54 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.93 (m, 1H)；MS (ESI) *m/z* 526 (M+H)⁺。

實例 68

N-{2-氯-5-[(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基羧基]苯基}-4-氯苯甲醯胺

步驟 A：使用實例 65 步驟 A 中所述之程序，用 3-胺基-4-氯苯甲酸替代 3-胺基-4-氯苯甲酸來製備 (R)-(3-胺基-4-氯苯基)(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.70-3.10 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.21 (m, 1H)；MS (ESI) *m/z* 280 (M+H)⁺。

步驟 B：使用實例 65 步驟 B 中所述之程序，用 (R)-(3-胺基-4-氯苯基)(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲酮替代 (R)-(3-胺基-4-氯苯基)(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲酮且用 4-氯苯甲醯氯替代 3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30

(m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.55-3.68 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 10.20 (s, 1H); MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺。

實例 69

N-{3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-*N*-甲基-3-(三氟甲基)苯磺醯胺

步驟 A：使用實例 65 步驟 A 中所述之程序，用 3-(甲基胺基)苯甲酸替代 3-胺基-4-氟苯甲酸來製備 (*R*)-(3-胺基-4-甲基苯基)(六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)甲酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (m, 1H), 1.60-1.85 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.65 (d, 3H, *J*=6 Hz), 2.70-3.10 (m, 4H), 3.56-3.70 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 7.11 (m, 1H); MS (ESI) m/z 260 (M+H)⁺。

步驟 B：使用實例 65 步驟 B 中所述之程序，用 (*R*)-(3-胺基-4-甲基苯基)(六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)甲酮替代 (*R*)-(3-胺基-4-氟苯基)(六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)甲酮來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (m, 1H), 1.65-2.10 (m, 6H), 2.75-3.05 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 468 (M+H)⁺。

實例 70

4-氯-*N*-(2,2-二苯基乙基)-2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并
[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺

使用實例 58 步驟 A 中所述之程序，用 (*R*)-八氫吡咯并 [1,2-*a*]吡嗪替代 (*S*)-八氫吡咯并 [1,2-*a*]吡嗪且用 2,2-二苯基乙胺替代 2-氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 2.89 (m, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.11 (m, 10H), 7.66 (m, 2H), 8.28 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 543 (M+H)⁺。

實例 71

N-{2-氯-4-[(8a*R*)-六氫吡咯并 [1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]
苯基}-4-氯苯甲醯胺

步驟 A：使用實例 65 步驟 A 中所述之程序，用 4-胺基-3-氯苯甲酸替代 3-胺基-4-氯苯甲酸來製備 (*R*)-(4-胺基-3-氯苯基)(六氫吡咯并 [1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)甲酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.0.0 (m, 3H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.79 (d, 1H, *J*=8 Hz), 7.09 (d, 1H, *J*=8 Hz), 7.22 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 280 (M+H)⁺。

步驟 B：使用實例 65 步驟 B 中所述之程序，用 (*R*)-(4-胺基-3-氯苯基)(六氫吡咯并 [1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)甲酮替代 (*R*)-(3-胺基-4-氯苯基)(六氫吡咯并 [1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)甲酮且用 4-氯苯甲醯氯替代 3-(三氯甲基)苯-1-磺醯氯來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30

(m, 1H), 1.60-2.06 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.50-3.62 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 10.18 (s, 1H); MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺。

實例 72

N-{4-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-2-甲基苯基}-2-萘醯胺

使用實例 65 中所述之程序，用 4-胺基-3-甲基苯甲酸替代步驟 A 中之 3-胺基-4-氟苯甲酸且用 2-萘甲醯氯替代步驟 B 中之 3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.58-3.70 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.10 (m, 4H), 8.60 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); MS (ESI) m/z 414 (M+H)⁺。

實例 73

3,5-二氯-*N*-{2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}苯甲醯胺

使用實例 65 步驟 B 中所述之程序，用 3,5-二氯苯甲醯氯替代 3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.40-4.58 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 10.45 (s, 1H); MS (ESI) m/z 436

(M+H)⁺。

實例 74

***N*-二苯甲基-4-氯-2-氯-5-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺**

使用實例 58 步驟 A 中所述之程序，用 (*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪替代 (*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪且用二苯基甲胺替代 2-氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.93 (m, 5H), 2.94 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 7.22 (m, 10H), 7.46 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 9.41 (m, 1H)；MS (ESI) *m/z* 529 (M+H)⁺。

實例 75

***N*-{2-氯-4-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-2,2-二苯基乙醯胺**

使用實例 65 中所述之程序，用 4-胺基-3-氯苯甲酸替代步驟 A 中之 3-胺基-4-氯苯甲酸且用 2,2-二苯基乙醯氯替代步驟 B 中之 3-(三氯甲基)苯-1-磺醯氯來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 11H), 7.52 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 10.00 (s, 1H)；MS (ESI) *m/z* 474 (M+H)⁺。

實例 76

***N*-{2-氯-4-[(8*aR*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-2-萘醯胺**

使用實例65中所述之程序，用4-胺基-3-氯苯甲酸替代步驟A中之3-胺基-4-氯苯甲酸且用2-萘甲磺醯氯替代步驟B中之3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 8.08 (m, 4H), 8.62 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例77

N-{3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-*N*-異丙基-3-(三氟甲基)苯磺醯胺

步驟A：在氮氣下，在微波管中組合磷酸鉀(1.38 g, 6.5 mmol)、乙酸鈮(II)(56 mg, 0.25 mmol)及(*R*)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基-二第三丁基膦(139 mg, 0.25 mmol)。添加於二甲氧基乙烷(2 mL)中之3-溴苯甲酸乙酯(1.145 g, 5 mmol)及於二甲氧基乙烷(2 mL)中之異丙胺(385 mg, 6.5 mmol)。用氮氣再次填充該管。隨後對管加蓋，且在攪拌下在微波爐(Biotage Initiator™ 2.0, 0至100瓦)中於160°C下加熱反應混合物70分鐘。隨後添加二氯甲烷，且過濾粗混合物。濃縮濾液。藉由矽膠層析(己烷/乙酸乙酯=7:1)純化殘餘物，得到3-(異丙胺基)苯甲酸乙酯。

步驟B：向於吡啶(0.7 mL)中之3-(異丙胺基)苯甲酸乙酯(540 mg, 2.412 mmol)中添加3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯(1.08 g, 4.43 mmol)，且在90°C下攪拌混合物18小時。用乙酸乙酯(60 mL)稀釋混合物且用水(3×15 mL)洗滌。經硫

酸鈉乾燥有機相且濃縮。藉由矽膠層析(己烷/乙酸乙酯=7:1)純化殘餘物，得到3-(*N*-異丙基-3-(三氟甲基)苯基磺醯胺基)苯甲酸酯：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.08 (d, 6H, *J*=8 Hz), 1.38 (t, 3H, *J*=8Hz), 4.38 (t, 2H, *J*=8Hz), 4.62 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.15 (m, 1H)；MS (ESI) *m/z* 416 (M+H)⁺。

步驟C：向於乙醇(5 mL)中之3-(*N*-異丙基-3-(三氟甲基)苯基磺醯胺基)苯甲酸乙酯(330 mg, 0.794 mmol)中添加2 *N* KOH溶液(2.4 mL)。在室溫下攪拌混合物3日，且隨後添加4 *N* HCl溶液(1.3 mL)。濃縮混合物直至去除水。隨後添加二氯甲烷/甲醇(50:1, 50 mL)，過濾溶液且濃縮濾液，得到3-(*N*-異丙基-3-(三氟甲基)苯基磺醯胺基)苯甲酸：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 (d, 6H, *J*=8 Hz), 4.62 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80-8.10 (m, 5H), 13.18 (br s, 1H)；MS (ESI) *m/z* 416 (M-H)⁻。

步驟D：向3-(*N*-異丙基-3-(三氟甲基)苯基磺醯胺基)苯甲酸(155 mg, 0.4 mmol)及水合1-羥基苯并三唑(61 mg, 0.4 mmol)於二氯甲烷/*N,N*-二甲基甲醯胺(4:1, 6 mL)中之混合物中添加於二氯甲烷(1 mL)中之1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(EDC, 62 mg, 0.4 mmol)。5分鐘之後，添加於二氯甲烷(1 mL)中之(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(50 mg, 0.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後濃

縮混合物。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋殘餘物，用水(2×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(二氯甲烷，隨後甲醇/二氯甲烷=1:12)純化殘餘物，得到標題化合物：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 (d, 6H, J=8 Hz), 1.35 (m, 1H), 1.65-2.10 (m, 6H), 2.80-3.05 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 496 (M+H)⁺。

實例 78

***N*-{2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-2,2-二苯基乙醯胺**

使用實例65中所述之程序，用3-胺基-4-氯苯甲酸替代步驟A中之3-胺基-4-氯苯甲酸且用2,2-二苯基乙醯氯替代步驟B中之3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 11H), 7.60 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 474 (M+H)⁺。

實例 79

***N*-二苯甲基-*N*-{2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}胺**

使用實例65中所述之程序，用3-胺基-4-氯苯甲酸替代步驟A中之3-胺基-4-氯苯甲酸且用(溴亞甲基)二苯替代步驟B中之3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯來製備標題化合物。在此情

況下，藉由在微波爐(Biotage Initiator™ 2.0，0至100瓦)中於120℃下加熱40分鐘來執行步驟B之反應：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (m, 1H), 1.50-2.00 (m, 6H), 2.40-2.90 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.25-7.55 (m, 11H); MS (ESI) *m/z* 446 (M+H)⁺。

實例 80

N-二苯甲基-*N*-{3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}胺

使用實例65中所述之程序，用3-胺基苯甲酸替代步驟A中之3-胺基-4-氟苯甲酸且用(溴亞甲基)二苯替代步驟B中之3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯來製備標題化合物。在此情況下，藉由在微波爐(Biotage Initiator™ 2.0，0至100瓦)中於120℃下加熱40分鐘來執行步驟B之反應：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.60-2.00 (m, 6H), 2.60-2.95 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 10H); MS (ESI) *m/z* 412 (M+H)⁺。

實例 81

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]-*N*-[(1*S*)-2-羥基-1-苯基乙基]苯甲醯胺

使用實例1步驟A中所述之程序，用(*S*)-2-胺基-2-苯基乙醇替代(*R*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪且用(*R*)-八氫吡咯并

[1,2-*a*]吡嗪替代4-(三氟甲基)苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.90-2.08 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 4H), 5.00 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.78 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 9.08 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例 82

N-二苯甲基-2-氯-4-氯-5-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺

使用實例 58 步驟 A 中所述之程序，用二苯基甲胺替代(*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪且用(*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪替代2-氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.37 (m, 6H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 9.59 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 529 (M+H)⁺。

實例 83

2-氯-*N*-環丙基-4-氯-5-[(8*aS*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺

使用實例 58 步驟 A 中所述之程序，用環丙胺替代(*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪且用(*S*)-八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪替代2-氯苯胺來製備標題化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.65 (m, 1H); MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺。

熟習此項技術者可根據上述實施方式對本發明進行諸多改變。所有該等明顯改變均屬於隨附申請專利範圍之全部預期範疇內。

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： 98146447

※申請日： 98.12.31

※IPC 分類：~~C07C~~ A61K 31/4985

一、發明名稱：(中文/英文)

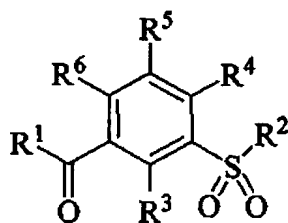
作為鈣通道阻斷劑之新穎苯磺醯胺

NOVEL BENZENESULFONAMIDES AS CALCIUM CHANNEL

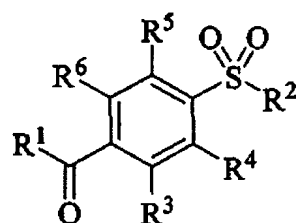
BLOCKERS

二、中文發明摘要：

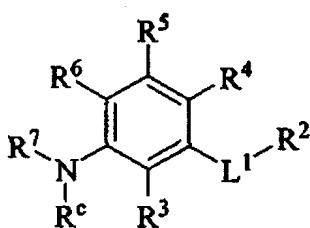
本申請案係關於一種包含式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物的鈣通道抑制劑，



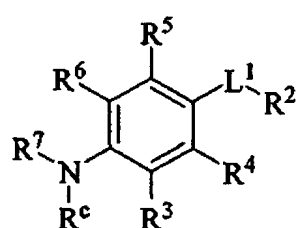
(I)



(II)



(III)

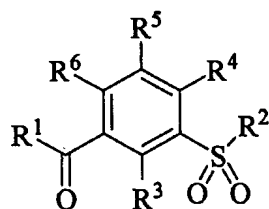


(IV)

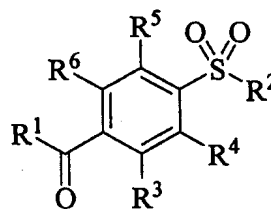
其中 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^c 係如本說明書中所定義。本申請案亦係關於包含該等化合物之組合物，及使用該等化合物及組合物來治療病狀及病症之方法。

三、英文發明摘要：

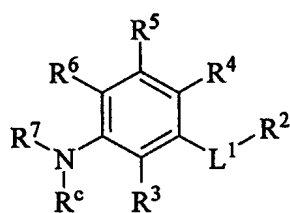
The present application relates to calcium channel inhibitors comprising compounds of formula (I), formula (II), formula (III), or formula (IV),



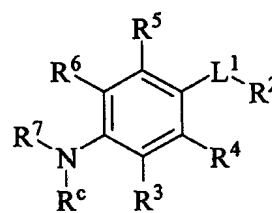
(I)



(II)



(III)

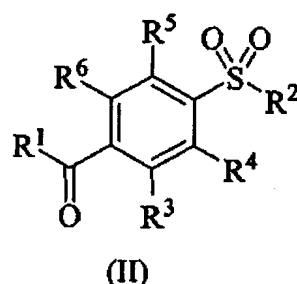
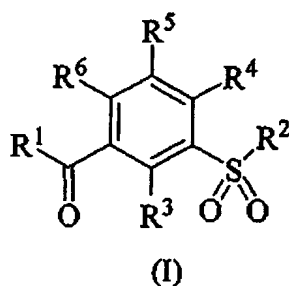


(IV)

wherein L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as defined in the specification. The present application also relates to compositions comprising such compounds, and methods of treating conditions and disorders using such compounds and compositions.

七、申請專利範圍：

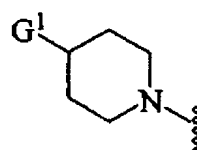
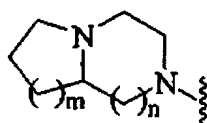
1. 一種式(I)或式(II)之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽，或其組合，其中

R^1 及 R^2 中一者為X，且 R^1 及 R^2 中另一者為Y；

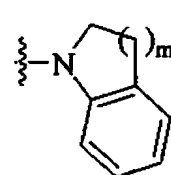
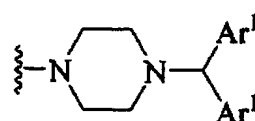
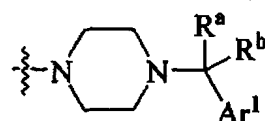
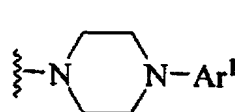
X為(i)或(ii)；



m及n在每次出現時均獨立地為1或2；

G^1 為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基，其中 G^1 經由該氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基之氮原子進行連接；

Y 為 $-NR^cAr^1$ 、 $-NR^cAr^2-Ar^1$ 、 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c-G^2$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv)、(v)或(vi)；



Ar^1 在每次出現時均獨立地為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個或5個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基、鹵素或 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 之取代基取代；

Ar^2 為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代；

G^2 為環烷基；

R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫、烷基或羥基烷基；

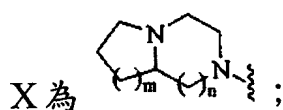
R^c 為氫或烷基；

p 為1、2、3或4；且

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫、烷氧基、烷基或鹵素。

2. 如請求項1之式(I)或式(II)之化合物，其中

R^1 為X；



R^2 為Y；且

Y為 NR^cAr^1 。

3. 如請求項2之式(I)之化合物，其中

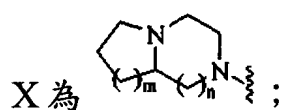
n 為1；

Ar^1 為芳基；且

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。

4. 如請求項1之式(I)或式(II)之化合物，其中

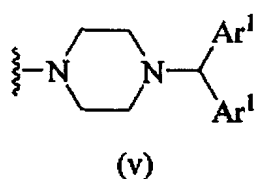
R^1 為 X；



n 為 1；

R^2 為 Y；且

Y 為 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 或 (v)



5. 如請求項4之式(I)之化合物，其中

R^a 及 R^b 在每次出現時均為氫；

R^c 為氫；

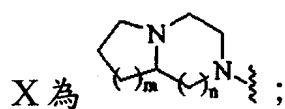
p 為 1、2 或 3；

Ar^1 在每次出現時均為芳基；且

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。

6. 如請求項1之式(I)或式(II)之化合物，其中

R^1 為 X；

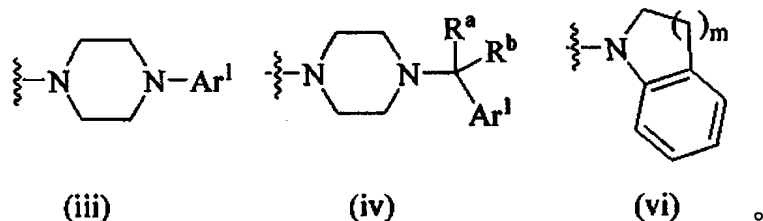


n 為 1；

R^2 為 Y；且

Y 為 $-NR^cAr^2-Ar^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、

(iii)、(iv) 或 (vi)



7. 如請求項6之式(I)之化合物，其中

R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫或羥基烷基；

R^c 為氫；

p 為1、2或3；

Ar^1 為芳基；

Ar^2 為芳基；

G^2 為環丙基；且

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。

8. 如請求項6之式(II)之化合物，其中

R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫或羥基烷基；

R^c 為氫；

p 為1、2或3；

Ar^1 為芳基；

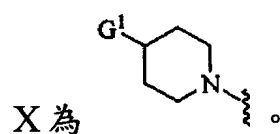
Ar^2 為芳基；

G^2 為環丙基；且

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。

9. 如請求項1之式(I)或式(II)之化合物，其中

R^1 為X；且



10. 如請求項9之式(I)之化合物，其中

G^1 為吡咯啉基或哌啉基；

R^2 為 Y；

Y 為 NR^cAr^1 ；

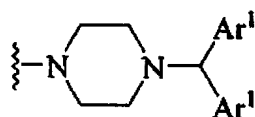
R^c 為氫；且

Ar^1 為芳基，其中該芳基未經取代或經 1 個、2 個或 3 個選自鹵烷基及鹵素之取代基取代。

11. 如請求項 1 之式 (I) 或式 (II) 之化合物，其中

R^1 為 Y；

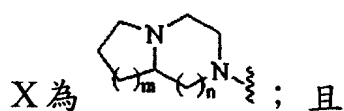
Y 為 $-NR^cCH(Ar^1)_2$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pCH(Ar^1)_2$ 或 (v)；



(v)

R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫；

R^2 為 X；



X 為

n 為 1。

12. 如請求項 11 之式 (I) 之化合物，其中

R^a 及 R^b 在每次出現時均為氫；

p 為 1 或 2；

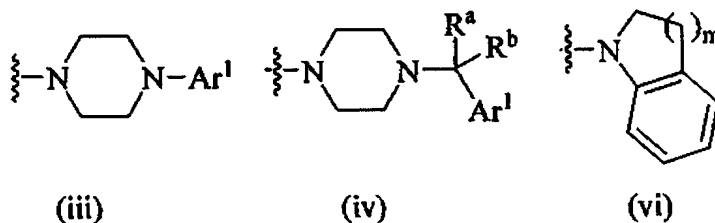
Ar^1 在每次出現時均獨立地為芳基，其中該芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個或 4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基、鹵素或 $-N(\text{烷基})_2$ 之取代基取代；且

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。

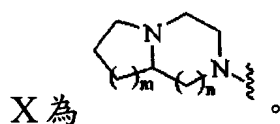
13. 如請求項1之式(I)或式(II)之化合物，其中

R^1 為 Y；

Y 為 $-NR^cAr^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c-G^2$ 、 $-NR^c-G^2-Ar^1$ 、(iii)、(iv)或(vi)；



R^2 為 X；且



14. 如請求項13之式(I)之化合物，其中

R^1 為 Y；

Y 為 $-NR^cAr^1$ 、 $-NR^c(CR^aR^b)_pAr^1$ 、 $-NR^c-G^2$ 或 $-NR^c-G^2-Ar^1$ ；

R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫或羥基烷基；

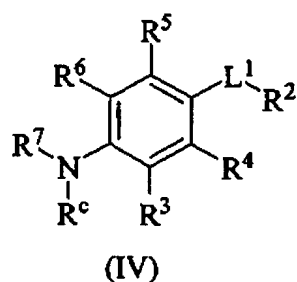
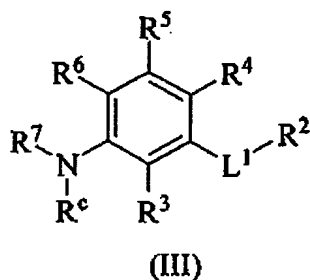
p 為 1、2 或 3；

Ar^1 在每次出現時均獨立地為芳基，其中該芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個或 4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基、鹵素或 $-N(烷基)_2$ 之取代基取代；

G^2 為環烷基，其中環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；且

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫或鹵素。

15. 一種式(III)或式(IV)之化合物，

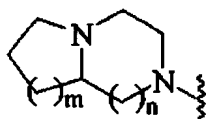


或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽，或其組合，其中

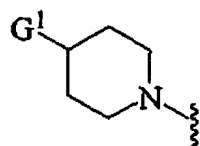
L^1 為 $C(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

R^2 為 X ；

X 為 (i) 或 (ii)；



(i)



(ii)

m 及 n 在每次出現時均獨立地為 1 或 2；

G^1 為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基，其中 G^1 經由該氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基或氮雜環庚烷基之氮原子進行連接；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地為氫、烷氧基、烷基或鹵素；

R^7 為 $-S(O)_2Ar^3$ 、 $-C(O)Ar^3$ 、 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$ 、 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)CH(Ar^3)_2$ 或 $-CH(Ar^3)_2$ ；

Ar^3 在每次出現時均為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個選自

烷氧基、烷基、氟基、鹵烷基或鹵素之取代基取代；

R^a 及 R^b 在每次出現時均獨立地為氫、烷基或羥基烷基；

p 為1、2、3或4；且

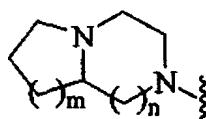
R^c 為氫或烷基。

16. 如請求項15之式(III)之化合物，其中

L^1 為 $C(O)$ ；

R^2 為 X ；

X 為(i)；



(i)

R^7 為 $-S(O)_2Ar^3$ 、 $-C(O)Ar^3$ 、 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$ 或 $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$ ，且

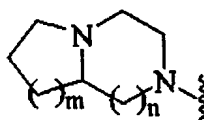
Ar^3 在每次出現時均為芳基，其中該芳基未經取代或經1個、2個、3個、4個或5個選自烷氧基、烷基、氟基、鹵烷基或鹵素之取代基取代。

17. 如請求項15之式(IV)之化合物，其中

L^1 為 $C(O)$ ；

R^2 為 X ；

X 為(i)；



(i)

R^7 為 $-S(O)_2Ar^3$ 、 $-C(O)Ar^3$ 、 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pAr^3$ 或 $-C(O)(CR^aR^b)_pAr^3$ ；且

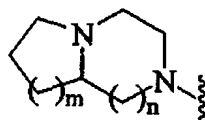
Ar^3 為芳基，其中該芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氟基、鹵烷基或鹵素之取代基取代。

18. 如請求項 15 之式 (III) 之化合物，其中

L^1 為 $C(O)$ ；

R^2 為 X ；

X 為 (i)；



(i)

R^7 為 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)CH(Ar^3)_2$ 或 $-CH(Ar^3)_2$ ；

Ar^3 在每次出現時均為芳基，其中該芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氟基、鹵烷基或鹵素之取代基取代；且

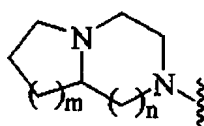
p 為 1、2 或 3。

19. 如請求項 15 之式 (IV) 之化合物，其中

L^1 為 $C(O)$ ；

R^2 為 X ；

X 為 (i)；



(i)

R^7 為 $-S(O)_2(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)(CR^aR^b)_pCH(Ar^3)_2$ 、 $-C(O)CH(Ar^3)_2$ 或 $-CH(Ar^3)_2$ ；

Ar^3 在每次出現時均為芳基，其中該芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個選自烷氧基、烷基、氰基、鹵烷基或鹵素之取代基取代；且

p 為 1、2 或 3。

20. 如請求項 1 或請求項 15 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自由以下組成之群：

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-(2-氟苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(3-氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,6-二氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(4-氟苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-(3-氟苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-(2-氯苯基)-3-[(8a*R*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(2-氯苯基)-3-[(8a*S*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(2,3-二氯苯基)-3-[(8a*S*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(2,5-二氯苯基)-3-[(8a*S*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(2,6-二氯苯基)-3-[(8a*R*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(2,3-二氯苯基)-3-[(8a*R*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(2,5-二氯苯基)-3-[(8a*R*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(2,4-二氯苯基)-3-[(8a*S*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(2-氯苯基)-3-[(8a*S*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(2,4-二氯苯基)-3-[(8a*R*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

3-[(8a*S*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[2-(三氯甲基)苯基]苯磺酰胺；

4-氯-2-氯-*N*-(2-氯苯基)-5-[(8a*R*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-(3-氯苯基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

(8a*R*)-2-[3-({4-[雙(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}磺醯基)苯甲醯基]八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

(8a*S*)-2-[3-({4-[雙(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}磺醯基)苯甲醯基]八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

(8a*R*)-2-{3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)磺醯基]苯甲醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-(3-氯苯基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,2-二苯基乙基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[2-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

(8a*S*)-2-{3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)磺醯基]苯甲醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-(3,3-二苯基丙基)-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(3,3-二苯基丙基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-(2,2-二苯基乙基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

4-氯-3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺；

N-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-[(8*aS*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

2-氯-5-[(8*aR*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺酰胺；

(8*aS*)-2-(3-{[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]磺酰基}苯甲酰基)八氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-1,1'-联苯-2-基-3-[(8*aS*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

3-(八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基羰基)-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺酰胺；

3-(八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基羰基)-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯磺酰胺；

N-(2-氟苯基)-3-(八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基羰基)苯磺酰胺；

N-(4-氟苯基)-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]苯磺酰胺；

N-苯基-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]苯磺酰胺；

3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺酰胺；

3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯磺酰胺；

N-(3-氟苯基)-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]苯磺酰胺；

N-(2-氟苯基)-3-[(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)羰基]苯磺

醯胺；

3-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-*N*-(4-氟苯基)苯磺醯胺；

3-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-*N*-(2-氟苯基)苯磺醯胺；

3-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-*N*-(3-氟苯基)苯磺醯胺；

3-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯磺

醯胺；

(8a*R*)-2-{{3-({4-[雙(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}羰基)苯基}磺醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

(8a*S*)-2-{{3-({4-[雙(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}羰基)苯基}磺醯基}八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

(8a*R*)-2-({3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}磺醯基)八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-(2,2-二苯基乙基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺；

(8a*S*)-2-({3-[(4-二苯甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}磺醯基)八氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-(3,3-二苯基丙基)-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺；

N-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺；

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[(1*S*)-2-羥基-1-苯基乙基]苯磺醯胺；

4-氟-2-氟-*N*-(2-氟苯基)-5-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

4-氯-*N*-(3,3-二苯基丙基)-2-氯-5-[(8*aS*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

3-[(8*aS*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺酰基]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-苯基環丙基]苯甲酰胺；

3-[(8*aS*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-苯基環丙基]苯磺酰胺；

4-[(8*aR*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-[(1*S*)-2-羧基-1-苯基乙基]苯磺酰胺；

(8*aR*)-2-[2-氯-5-(2,3-二氢-1*H*-吡啶-1-基磺酰基)-4-氯苯甲酰基]八氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

2,4-二氯-*N*-(2-氯苯基)-5-[(8*aR*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-{2-氯-5-[(8*aR*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-2-氯-*N*-(2-氯苯基)-5-[(8*aR*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-*N*-甲基苯磺酰胺；

(8*aR*)-2-(2-氯-4-氯-5-{[4-(4-氯苯基)吡嗪-1-基]磺酰基}苯甲酰基)八氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪；

N-{2-氯-5-[(8*aR*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-4-氯苯甲酰胺；

N-{3-[(8*aR*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-*N*-甲基-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-*N*-(2,2-二苯基乙基)-2-氯-5-[(8*aR*)-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺酰胺；

N-{2-氯-4-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-4-氟苯甲醯胺；

N-{4-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]-2-甲基苯基}-2-萘醯胺；

3,5-二氯-*N*-{2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}苯甲醯胺；

N-二苯甲基-4-氯-2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯磺醯胺；

N-{2-氯-4-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-2,2-二苯基乙醯胺；

N-{2-氯-4-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-2-萘醯胺；

N-{3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-*N*-異丙基-3-(三氟甲基)苯磺醯胺；

N-{2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}-2,2-二苯基乙醯胺；

N-二苯甲基-*N*-{2-氯-5-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}胺；

N-二苯甲基-*N*-{3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基]苯基}胺；

3-[(8a*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]-*N*-[(1*S*)-2-羥基-1-苯基乙基]苯甲醯胺；

N-二苯甲基-2-氯-4-氯-5-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基磺醯基]苯甲醯胺；及

2-氯-N-環丙基-4-氟-5-[(8aS)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基磺醯基]苯甲醯胺。

21. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1之式(I)或式(II)之化合物或如請求項15之式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑組合。
22. 一種如請求項1之式(I)或式(II)之化合物或如請求項15之式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備供治療有需要之個體之疼痛的藥物，其中該疼痛為急性疼痛、慢性疼痛、神經痛、發炎性疼痛、內臟痛、癌症痛、異常疼痛、肌肉纖維疼痛、坐骨神經痛、背痛及包括偏頭痛之頭痛或其組合。
23. 一種如請求項1之式(I)或式(II)之化合物或如請求項15之式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備供治療有需要之個體之中樞神經系統病症的藥物，其中該等中樞神經系統病症包括中風、癲癇症、躁鬱症 (manic depression)、雙極症 (bipolar disorder)、抑鬱症、焦慮症、精神分裂症、偏頭痛及精神病；神經退化性病變，包括阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、AIDS 相關癡呆、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、由頭部損傷所致之神經病變及由腦血管病症所致之癡呆；下泌尿道病症，包括膀胱過動症、前列腺炎 (prostatitis)、前列腺炎痛 (prostadynia)、間質性膀胱炎及良性前列腺增生；由精神壓力所致之病症，包括支氣管

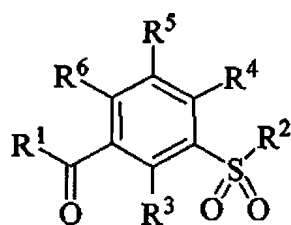
哮喘、不穩定型絞痛及過敏性結腸發炎；心血管病症，包括高血壓、動脈粥樣硬化、心臟衰竭及心律不整；藥物成癮性戒斷症狀，包括酒精成癮性戒斷症狀；皮膚病，包括搔癢症及過敏性皮炎；發炎性腸病；癌症；糖尿病；及不孕症及性功能障礙，或其組合。

四、指定代表圖：

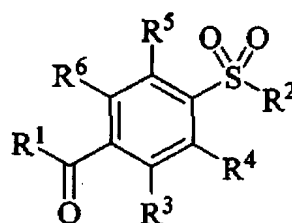
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

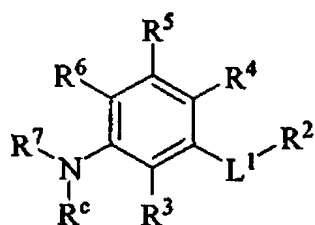
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



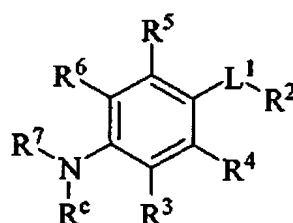
(I)



(II)



(III)



(IV)