

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：97100900

※申請日期：97.1.9

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/438 (2006.01,
C07D 491/107 (2006.01,
A61P 9/00 (2006.01,
A61P 25/00 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

螺哌啶甘胺醯胺衍生物

SPIROPIPERIDINE GLYCINAMIDE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：（共 7 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 凱特里納 畢森茲
BISSANTZ, CATERINA
2. 爾文 高許
GOETSCHI, ERWIN
3. 克里斯多夫 葛隆舒伯
GRUNDSCHOBBER, CHRISTOPHE
4. 拉斐羅 麥夏德瑞
MASCIADRI, RAFFAELLO
5. 哈珊 雷尼
RATNI, HASANE
6. 馬克 羅傑斯-伊凡
ROGERS-EVANS, MARK
7. 派翠克 舒尼德
SCHNIDER, PATRICK

國 籍：（中文/英文）

1. 德國 GERMANY
2. 瑞士 SWITZERLAND
3. 瑞士 SWITZERLAND
4. 瑞士 SWITZERLAND
5. 法國 FRANCE
6. 英國 U.K.
7. 瑞士 SWITZERLAND

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年01月12日；07100486.5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

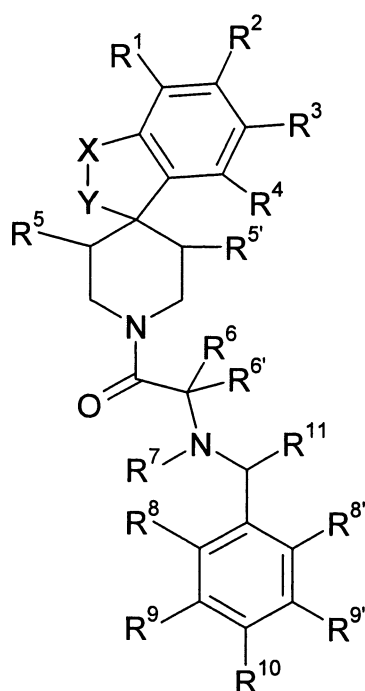
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為 V1a 受體拮抗劑之新穎螺哌啶甘胺鹽胺衍生物、其製造、含有其之醫藥組合物及其作為藥物之用途。本發明之活性化合物適用於預防及/或治療焦慮症及抑鬱症及其他疾病。

詳言之，本發明係關於通式 (I) 之化合物



其中

X及Y係選自以下之組合

X為CH₂且Y為O，

X為C=O且Y為O，

X為O且Y為CH₂，

X為NR⁷且Y為C=O，

X為NR⁷且Y為CH₂，或

X-Y為-C=C-，或

X-Y 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，或

X 為 O 且 Y 為 $\text{C}=\text{O}$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷氧基；

R^5 及 $\text{R}^{5'}$ 各自獨立地為氫或甲基；

R^6 及 $\text{R}^{6'}$ 各自獨立地為氫或甲基；

R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烯基；

R^8 、 $\text{R}^{8'}$ 、 R^9 、 $\text{R}^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自

氫，

鹵素，

視情況經 CN 或 OH 取代之 C_{1-4} 烷基，

C_{1-4} 鹵烷基，

C_{1-4} 烷氧基，

C_{1-4} 鹵烷氧基，或

羥基；

R^{11} 為氫，

視情況經 CN、OH 或鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，

$-(\text{CR}^i\text{R}^{ii})_m-\text{R}^{iii}$ ，

其中 R^i 及 R^{ii} 彼此獨立地為

H，

OH，

視情況經 OH 取代之 C_{1-4} 烷基，

或一 R^i 及一 R^{ii} 連同其所結合之碳原子一起形成 3 至 5 員環烷基，

其中 m 為 0 至 4，

其中 R^{iii} 為

苯基、萘基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基、

3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其視情況經一或多個 A 取代，

$-C(O)-R^{iv}$ ，

其中 R^{iv} 為

視情況經 OH 或 CN 取代之 C_{1-6} 烷基，

C_{1-6} 烷氧基，

羥基，

苯基、萘基、苄基、 $-O$ 苄基、5至6員單環或9

至10員雙環雜芳基、3至7員雜環烷基或3至

7員環烷基，

其視情況經一或多個 A 取代，

$-C(O)-NR^fR^g$ 或

$-NR^hR^j$ ，

其中 R^f 、 R^g 、 R^h 及 R^j 係各自獨立地選自

氫，

C_{1-6} 烷基，

苯基或5至6員雜芳基，

其視情況經一或多個 A 取代，

A 為 鹵基、硝基、羥基、氰基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷

基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵

烷氧基、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 烷基、 $-(C_{1-6}-伸烷基)-O-$

C_{1-6} 烷基、 $-(C_{1-6}\text{-伸烷基})-O-C_{1-6}$ 鹵烷基、 $-(CH_2)_x-$
 NR^aR^b 、 $-(CH_2)_x-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_2NR^aR^b$ 、
 $-(CH_2)_x-R^c$ 、 $-(CH_2)_x-O-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-$
 NR^aR^d 、 $-(CH_2)_x-C(O)-NR^aR^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)R^e$ 、 $-(CH_2)_x-$
 $NR^aS(O)_2R^e$ 或 $-(CH_2)_x-NR^a(CH_2)_xC(O)R^e$ ，其中

x 為 0 至 4；

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^c 為苯基、5 至 6 員雜芳基、3 至 7 員雜環烷基或 3 至
 7 員環烷基，

R^d 為苯基或 5 至 6 員雜芳基，

R^e 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基或 5 至 6 員雜芳
 基、3 至 7 員雜環烷基或 3 至 7 員環烷基，

其中 R^c 、 R^d 或 R^e 之苯基、5 至 6 員雜芳基、3 至
 7 員雜環烷基或 3 至 7 員環烷基視情況經一
 個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷
 基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

或 R^8 或 $R^{8'}$ 中之一者連同 R^{11} 及其所結合之原子一起形成視
 情況與苯并稠合之 5 員碳環，

其中該苯并視情況經一個、兩個或三個選自鹵基、 C_{1-6}
 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、硝
 基、羥基或氰基之取代基取代，

或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)化合物可藉由以下給出之方法(藉由實例中所給出
 之方法或類似方法)製造。熟習此項技術者已知個別反應

步驟之適當反應條件。起始物質可在市面上購得或可藉由與以下給出之方法類似之方法(藉由本文或實例中所引用之參考文獻中所描述之方法或藉由此項技術中已知之方法)製備。

式(I)化合物具有醫藥活性，詳言之其為V1a受體活性之調節劑。更特定言之，該等化合物為V1a受體之拮抗劑。

【先前技術】

血管加壓素為主要由下丘腦之室旁核產生之9個胺基酸之肽。已知三種血管加壓素受體，其全部屬於I類G蛋白偶合受體。V1a受體表現於大腦、肝臟、血管平滑肌、肺、子宮及睪丸中，V1b或V3受體表現於大腦及垂體腺中，V2受體表現於腎臟中，在腎臟中其調節水排泄且介導血管加壓素之抗利尿效應。

在外周區域中，血管加壓素充當神經激素且刺激血管收縮、肝糖分解及抗利尿作用。在大腦中，血管加壓素充當神經調節物質且在扁桃體中在應激反應期間升高(Ebner, K., C. T. Wotjak等人(2002)。"Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats." Eur J Neurosci 15(2): 384-8)。V1a受體廣泛表現於大腦中且尤其表現於如在焦慮之調節中起重要作用之扁桃體、側隔膜及海馬區之邊緣區域中。實際上V1a基因剔除小鼠展示在十字迷宮、開場及明暗箱中焦慮行為之減少(Bielsky, I. F., S. B. Hu等人(2003)。"Profound Impairment in Social Recognition and Reduction

in Anxiety-Like Behavior in Vasopressin V1a Receptor Knockout Mice." **Neuropsychopharmacology**)。在隔膜中使用反義寡核苷酸注射下調V1a受體亦使得焦慮行為減少(Landgraf, R., R. Gerstberger等人(1995)。**"V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats."** **Regul Pept** 59(2): 229-39)。

V1a受體亦藉由以中樞方式調節孤束核中之血壓及心率來介導血管加壓素在大腦中之心血管效應(Michelini, L. C. 及 M. Morris (1999)。**"Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise."** **Ann N Y Acad Sci** 897: 198-211)。在外周區域中，其誘發血管平滑肌收縮且V1a受體之持續抑制改良心肌梗塞大鼠中之血液動力學參數(Van Kerckhoven, R., I. Lankhuizen, 等人(2002)。**"Chronic vasopressin V(1A) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats."** **Eur J Pharmacol** 449(1-2): 135-41)。

【發明內容】

因此本發明之目標為提供充當V1a受體調節劑且尤其充當V1a受體拮抗劑之化合物。該等拮抗劑適用作對痛經、高血壓、慢性心臟衰竭、血管加壓素分泌異常、肝硬化、腎病症候群、強迫症、焦慮症及抑鬱症之病狀的治療劑。關於本發明之較佳適應症為焦慮症及抑鬱症之治療。

【實施方式】

在本說明書中，術語"烷基"單獨或與其他基團組合時係指支鏈或直鏈單價飽和烴基。術語" C_{1-6} 烷基"表示含有1至6個碳原子之飽和直鏈或支鏈烴基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、異構戊基及其類似基團。 C_{1-6} 烷基之較佳子群為 C_{1-4} 烷基，亦即具有1-4個碳原子之烷基。

在本發明中，術語"伸烷基"係指直鏈或支鏈飽和二價烴基。詳言之，" C_{1-6} 伸烷基"意謂1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或3至6個碳原子之支鏈飽和二價烴基，例如亞甲基、伸乙基、2,2-二甲基伸乙基、伸正丙基、2-甲基伸丙基、1-甲基-伸乙基、2-甲基-伸乙基及其類似基團。

在本說明書中，術語"烷氧基"及" C_{1-6} 烷氧基"係指基團 $R'-O-$ ，其中 R' 為如以上所定義之烷基或 C_{1-6} 烷基。烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基及其類似基團。 C_{1-6} 烷氧基之較佳子群及更佳烷氧基為甲氧基及/或乙氧基。

在本說明書中，術語"硫烷基"及" C_{1-6} 硫烷基"係指基團 $R'-S-$ ，其中 R' 為如以上所定義之烷基或 C_{1-6} 烷基。術語" $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 烷基"因此係指殘基 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基及 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基，其中 C_{1-6} 烷基係如以上所定義。此外，術語" $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 烷基"係關於殘基 $-(CH_2)_x-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_x-S(O)-C_{1-6}$ 烷基及 $-(CH_2)_x-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基，其中 $-(CH_2)_x-$ 中之 x 為0、1、2、3或4。

術語"經OH取代之 C_{1-6} 烷基"與" C_{1-6} 羥烷基"或"羥基- C_{1-6} 烷基"同義且意謂如以上所定義之 C_{1-6} 烷基，其中烷基之氫原子中之至少一者經羥基置換。

術語"經CN取代之 C_{1-6} 烷基"與" C_{1-6} 氰基烷基"或"氰基- C_{1-6} 烷基"同義且意謂如以上所定義之 C_{1-6} 烷基，其中烷基之氫原子中之至少一者經CN基團置換。

術語"鹵基"或"鹵素"係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)，其中氟、氯及溴較佳。

術語"鹵基- C_{1-6} 烷基"與" C_{1-6} 鹵烷基"或"經鹵基取代之 C_{1-6} 烷基"同義且意謂如以上所定義之 C_{1-6} 烷基，其中烷基之氫原子中之至少一者經鹵素原子、較佳氟或氯、最佳氟置換。鹵基- C_{1-6} 烷基之實例包括(但不限於)經一或多個Cl、F、Br或I原子取代之甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基或正己基以及彼等尤其由本文以下實例所說明之基團。其中較佳鹵基- C_{1-6} 烷基為二氟或三氟-甲基或-乙基。

術語"鹵基- C_{1-6} 烷氧基"與" C_{1-6} 鹵烷氧基"或"經鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基"同義且意謂如以上所定義之 C_{1-6} 烷氧基，其中烷氧基之氫原子中之至少一者經鹵素原子、較佳氟或氯、最佳氟置換。其中較佳鹵化烷氧基為二氟或三氟-甲氧基或-乙氧基。

單獨或組合之術語" C_{2-6} 烯基"表示包含至少一個雙鍵之2至6個碳原子之直鏈或支鏈烴殘基。較佳烯基之實例為乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基(烯丙基)、丁烯-1-基、丁烯-

2-基、丁烯-3-基、戊烯-1-基、戊烯-2-基、戊烯-3-基、戊烯-4-基、己烯-1-基、己烯-2-基、己烯-3-基、己烯-4-基及己烯-5-基以及彼等尤其由本文以下實例所說明之基團。

術語"5或6員雜芳基"意謂含有一個、兩個、三個或四個選自N、O或S之環雜原子且其餘為碳原子的5或6個作為環成員之環原子之單價芳環，藉此一個、兩個或三個雜原子較佳且一或兩個雜原子甚至更佳。單價雜芳基之連接點應為碳原子。雜芳基部分之實例包括(但不限於)吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基(furanyl)(與呋喃基(furyl)同義)、噻吩基(thiophenyl)(與噻吩基(thienyl)同義)、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基。5或6員雜芳基視情況經一或多個取代基取代。該等可選取代基包括如本文中所述之取代基，尤其本文中如"A"所定義之取代基。此外，較佳取代基為鹵基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、氰基、C₁₋₆氰基烷基、-CH₂OCH₃、-S(O)₂-C₁₋₆烷基、C₁₋₆羥烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-NHC(O)-C₁₋₆烷基、-NHS(O)₂C₁₋₆烷基、-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂或-S(O)₂NH(C₁₋₆烷基)。鹵基、-CH₂OH及C₁₋₆烷基尤其較佳。

術語"9至10員雙環雜芳基"意謂含有一個、兩個、三個或四個選自N、O或S之環雜原子且其餘為碳原子的9或10個作為環成員之環原子之單價芳雙環，藉此一個、兩個或三個雜原子較佳且一或兩個雜原子甚至更佳。單價雜芳基

之連接點應為碳原子。9至10員雙環雜芳基部分之實例包括(但不限於)吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噁唑基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹諾啉基、呋喹啉基、酞嗪基或喋啶基。較佳9至10員雙環雜芳基為苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基或苯并噁唑基。更佳為苯并呋喃基。9至10員雙環雜芳基視情況經一或多個取代基取代。該等可選取代基包括如本文中所述之取代基，尤其本文中如"A"所定義之取代基。此外，較佳取代基為鹵基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、氰基、C₁₋₆氰基烷基、-CH₂OCH₃、-S(O)₂-C₁₋₆烷基、C₁₋₆羥烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-NHC(O)-C₁₋₆烷基、-NHS(O)₂C₁₋₆烷基、-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂或-S(O)₂NH(C₁₋₆烷基)。鹵基、-CH₂OH及C₁₋₆烷基尤其較佳。

上述意義中之術語"芳族"意謂根據Hückel規則在環中存在電子六重峰。

術語"雜環烷基"意謂由3至7個、較佳4至6個作為環成員之原子之一個環組成之單價飽和環，該等環成員包括一個、兩個、三個或四個選自氮、氧或硫之雜原子，其餘為碳原子，藉此一個、兩個或三個雜原子較佳且一或兩個雜原子甚至更佳。應瞭解雜原子數目視環大小而定，亦即3及4員雜環烷基較佳含有一個雜原子，5至7員雜環烷基較佳含有一個、兩個或三個雜原子且甚至更佳一或兩個雜原

子。雜環部分之實例包括(但不限於)、環氧乙基、環硫乙基、吡啶基、氧雜環丁基、吡丁啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基(tetrahydro-thiophenyl)(與四氫噻吩基(tetrahydro-thienyl)同義)、吡咯啶基、吡唑啶基、咪唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、噻唑啶基、異噻唑啶基、哌啶基、哌嗪啶基、嗎啉基或四氫哌喃基，其每一者視情況如本文中所述經取代。3至7員雜環烷基視情況經一或多個如本文中所定義(尤其如本文中"A"所定義)之取代基取代。此外，較佳取代基為=O、羥基、鹵基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、氰基、C₁₋₆氰基烷基、-CH₂OCH₃、-S(O)₂-C₁₋₆烷基、C₁₋₆羥烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂-、-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(O)-C₁₋₆烷基、-NHS(O)₂C₁₋₆烷基、-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂或-S(O)₂NH(C₁₋₆烷基)。尤其較佳為=O、羥基、C₁₋₆烷基、-S(O)₂-C₁₋₆烷基、C₁₋₆羥烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂或-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂。

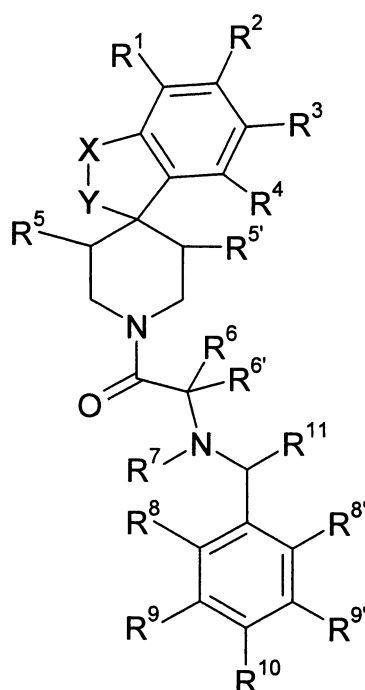
術語"一或多個取代基"表明原則上芳基(尤其苯基)、雜芳基、雜環烷基及環烷基殘基中之每個位置可帶有該取代基。五氟苯基殘基可以實例方式提及。然而，在5至6員芳環中，一個、兩個或三個取代基較佳。在9至10員雙環雜芳基環中，一個、兩個或三個取代基較佳。在5至6員飽和環中，一個、兩個、三個或四個取代基較佳。在3至4員環中，一或兩個取代基較佳。

術語"醫藥學上可接受之酸加成鹽"或"醫藥學上可接受

之鹽"包含與無機酸及有機酸所形成之鹽，所述酸諸如鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乙酸、丁二酸、酒石酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及其類似酸。

本發明進一步包含本文中化合物之個別光學異構體以及其外消旋及非外消旋混合物。

詳言之，本發明係關於通式(I)之化合物



其中

X及Y係選自以下之組合

X為CH₂且Y為O，

X為C=O且Y為O，

X為O且Y為CH₂，

X為NR⁷且Y為C=O，

X為NR⁷且Y為CH₂，或

X-Y為-C=C-，或

X-Y 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，或

X 為 O 且 Y 為 $\text{C}=\text{O}$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷氧基；

R^5 及 $\text{R}^{5'}$ 各自獨立地為氫或甲基；

R^6 及 $\text{R}^{6'}$ 各自獨立地為氫或甲基；

R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烯基；

R^8 、 $\text{R}^{8'}$ 、 R^9 、 $\text{R}^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自

氫，

鹵素，

視情況經 CN 或 OH 取代之 C_{1-4} 烷基，

C_{1-4} 鹵烷基，

C_{1-4} 烷氧基，

C_{1-4} 鹵烷氧基，或

羥基；

R^{11} 為氫，

視情況經 CN、OH 或鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，

$-(\text{CR}^i\text{R}^{ii})_m-\text{R}^{iii}$ ，

其中 R^i 及 R^{ii} 彼此獨立地為

H，

OH，

視情況經 OH 取代之 C_{1-4} 烷基，

或一 R^i 及一 R^{ii} 連同其所結合之碳原子一起形成 3 至 5 員環烷基，

其中 m 為 0 至 4，

其中 R^{iii} 為

苯基、萘基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其視情況經一或多個 A 取代，

$-C(O)-R^{iv}$ ，

其中 R^{iv} 為

視情況經 OH 或 CN 取代之 C_{1-6} 烷基，

C_{1-6} 烷氧基，

羥基，

苯基、萘基、苄基、 $-O$ 苄基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其視情況經一或多個 A 取代，

$-C(O)-NR^fR^g$ 或

$-NR^hR^j$ ，

其中 R^f 、 R^g 、 R^h 及 R^j 係各自獨立地選自

氫，

C_{1-6} 烷基，

苯基或5至6員雜芳基，

其視情況經一或多個 A 取代，

A 為鹵基、硝基、羥基、氰基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 烷基、 $-(C_{1-6} \text{ 伸烷基})-O-$

C_{1-6} 烷基、 $-(C_{1-6} \text{ 伸烷基})-O-C_{1-6}$ 鹵烷基、 $-(CH_2)_x-$
 NR^aR^b 、 $-(CH_2)_x-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_2NR^aR^b$ 、
 $-(CH_2)_x-R^c$ 、 $-(CH_2)_x-O-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-$
 NR^aR^d 、 $-(CH_2)_x-C(O)-NR^aR^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)R^e$ 、 $-(CH_2)_x-$
 $NR^aS(O)_2R^e$ 或 $-(CH_2)_x-NR^a(CH_2)_xC(O)R^e$ ，其中

x 為 0 至 4；

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^c 為苯基、5 至 6 員雜芳基、3 至 7 員雜環烷基或 3 至
 7 員環烷基，

R^d 為苯基或 5 至 6 員雜芳基，

R^e 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基或 5 至 6 員雜芳
 基、3 至 7 員雜環烷基或 3 至 7 員環烷基，

其中 R^c 、 R^d 或 R^e 之苯基、5 至 6 員雜芳基、3 至
 7 員雜環烷基或 3 至 7 員環烷基視情況經一
 個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷
 基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

或 R^8 或 $R^{8'}$ 中之一者連同 R^{11} 及其所結合之原子一起形成視
 情況與苯并稠合之 5 員碳環，

其中該苯并視情況經一個、兩個或三個選自鹵基、 C_{1-6}

鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、硝
 基、羥基或氰基之取代基取代，

或其醫藥學上可接受之鹽。

在下文中揭示本發明之某些實施例，藉此本發明亦涵蓋
 該等實施例中之每一者與各其他實施例之組合。

在某些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷氧基。

在某些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、鹵基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基或三氟甲氧基。

在某些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自為氫。

在某些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立地為氫或鹵基。

在某些實施例中， R^2 為氟且 R^1 、 R^3 及 R^4 為氫。

在某些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^4 為氫且 R^3 為氯或溴。

在某些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立地為氫或甲基。

在某些實施例中， R^5 及 $R^{5'}$ 各自獨立地為氫或甲基；較佳地， R^5 及 $R^{5'}$ 各自為氫。

在某些實施例中， R^6 及 $R^{6'}$ 各自獨立地為氫或甲基；較佳地， R^6 及 $R^{6'}$ 各自為氫。

在某些實施例中， R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)O-C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基或 $-C(O)O-C_{2-6}$ 烯基。較佳地， R^7 為氫或 C_{1-6} 烷基且更佳地 R^7 為氫。

在某些實施例中， R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基或羥基。

在某些實施例中， R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基或羥基。

在某些實施例中， R^9 、 $R^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基或羥基且 R^8 及 $R^{8'}$ 為氫。

在某些實施例中， R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自氫、鹵素、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或羥基。

在某些實施例中， R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自氫、鹵素、甲基、乙基或三氟甲基。

在某些實施例中， R^9 、 $R^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自氫、鹵素、甲基、乙基或三氟甲基且 R^8 及 $R^{8'}$ 為氫。

在某些實施例中， R^{11} 係如上所述。

在某些實施例中，

R^{11} 為視情況經CN、OH或鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，

$-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ ，

其中 R^i 及 R^{ii} 彼此獨立地為

H，

OH，

視情況經OH取代之 C_{1-4} 烷基，

其中m為0至4，

其中 R^{iii} 為

苯基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基或3至7員雜環烷基，

其視情況經一或多個A取代，

$-C(O)-R^{iv}$ ，

其中 R^{iv} 為

視情況經 OH 或 CN 取代之 C_{1-6} 烷基，

C_{1-6} 烷氧基，

羥基，

苯基、-O 苄基、5 至 6 員單環雜芳基，或 3 至 7

員雜環烷基，

其視情況經一或多個 A 取代，

$-C(O)-NR^fR^g$ ，

其中 R^f 及 R^g 係各自獨立地選自

氫，

C_{1-6} 烷基，

苯基或 5 至 6 員雜芳基，

其視情況經一或多個 A 取代，

A 為鹵基、硝基、羥基、氰基、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 烷基、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基)-O- C_{1-6} 烷基、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基)-O- C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CH_2)_x-NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-R^c$ 、 $-(CH_2)_x-O-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-NR^aR^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-NR^aR^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)R^e$ 、 $-(CH_2)_x-NR^aS(O)_2R^e$ 或 $-(CH_2)_x-NR^a(CH_2)_xC(O)R^e$ ，其中

x 為 0 至 4；

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^c 為苯基、5 至 6 員雜芳基、3 至 7 員雜環烷基或 3 至 7 員環烷基，

R^d 為苯基或5至6員雜芳基，

R^e 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基或5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其中 R^c 、 R^d 或 R^e 之苯基、5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代。

"A" 可進一步如以下說明定義。

在 $-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ 中， R^i 及 R^{ii} 彼此獨立地為 H、OH、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 羥烷基；或一 R^i 及一 R^{ii} 連同其所結合之碳原子一起形成3至5員環烷基。

連接子 $-(CR^iR^{ii})_m-$ 之實例為： $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-C(OH)CH_3-$ 、 $-C(CH_2OH)CH_3-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 。較佳連接子為 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-C(OH)CH_3-$ 、 $-C(CH_2OH)CH_3-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-C(CH_3)_2-$ 。

$-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ 中之變數 m 為 0、1、2、3 或 4。較佳地， m 為 0、1 或 2。更佳地， m 為 0 或 1。

倘若 R^{iii} 為苯基、萘基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基或3至7員環烷基，則 m 係選自 0、1、2、3 或 4。較佳地， m 為 0、1 或 2；更佳為 0 或 1。

倘若 R^{iii} 為 3至7員雜環烷基且 m 為 0，則 3至7員雜環烷基之連接點較佳為碳原子。較佳地， R^{iii} 之 3至7員雜環烷基

經由碳原子連接，與 m 之性質無關。較佳地， m 為1。

當 R^{iii} 為苯基時，則苯基視情況經一或多個(較佳一或兩個)如本文中所述之取代基取代。該等可選取代基包含如本文中如"A"所定義之取代基。此外，該等取代基較佳為鹵基、羥基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基、 C_{1-6} 氰基烷基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 NH_2 、 $-NHC(O)-C_{1-6}烷基$ 、 $-NH(CH_2C(O)OC_{1-6}烷基)$ 、 $-NHS(O)_2C_{1-6}烷基$ 、 $-NHS(O)_2$ -苯基、 $-NHS(O)_2$ -(對甲苯甲醯基)、咪唑基、噻唑基、噁唑基、4-甲基哌嗪基-1-甲基、4-甲基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基、嗎啉-4-基、 $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-S(O)_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 或 $-S(O)_2NH(C_{1-6}烷基)$ 。尤其較佳為鹵基、羥基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 NH_2 、 $-NH(CH_2C(O)OC_2H_5)$ 、 $-NHS(O)_2$ -(對甲苯甲醯基)、2-咪唑基、4-甲基哌嗪基-1-甲基或嗎啉-4-基。

當 $-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ 中之 R^{iii} 為5至6員雜芳基時，則5至6員雜芳基係如以上所定義，亦即吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基。較佳5至6員雜芳基為吡唑基、咪唑基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡啶基或嘧啶基，尤其為1,3-噁唑-2-基、2-噻吩基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、嘧啶-2-基或咪唑-2-基。所有該等殘基視情況如本文中所述經取

代。該等可選取代基包含本文中如"A"所定義之取代基。此外，該等取代基較佳為鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基、 C_{1-6} 氰基烷基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。尤其較佳為鹵基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 C_{1-6} 烷基。

當 $-(\text{CR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{ii}})_m-\text{R}^{\text{iii}}$ 中之 R^{iii} 為9至10員雙環雜芳基時，則9至10員雙環雜芳基係如以上所定義，亦即吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噁唑基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹諾啉基、吡嗪啉基、酞嗪基或喋啶基。較佳9至10員雙環雜芳基為苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基或苯并噁唑基。更佳為苯并呋喃基，尤其為1-苯并呋喃-2-基。所有該等殘基視情況如本文中所述經取代。該等可選取代基包含本文中如"A"所定義之取代基。此外，該等取代基較佳為鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基、 C_{1-6} 氰基烷基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。

當 $-(\text{CR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{ii}})_m-\text{R}^{\text{iii}}$ 中之 R^{iii} 為3至7員雜環烷基時，則3至7員雜環烷基係如以上所定義，亦即環氧乙基、環硫乙基、

吡啶基、氧雜環丁基、吡丁啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、吡啶啶基、咪啶啶基、噁啶啶基、異噁啶啶基、噻啶啶基、異噻啶啶基、哌啶基、哌嗪啶基、嗎啉基或四氫哌喃基。當 R^{iii} 為3至7員雜環烷基時，環氧乙基、氧雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪啶基、嗎啉基或四氫哌喃基較佳。更佳為吡咯啶-2-基。所有該等殘基視情況如本文中所述經取代。該等可選取代基包含本文中如"A"所定義之取代基。此外，該等取代基較佳為=O、羥基、鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基、 C_{1-6} 氰基烷基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-S(O)_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHS(O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-S(O)_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 或 $-S(O)_2NH(C_{1-6}烷基)$ 。

在某些實施例中， R^{iv} 係如上所述。

在某些實施例中，

R^{iv} 為 C_{1-6} 烷氧基，

羥基，

苯基、-O苄基、5至6員單環雜芳基或3至7員雜環烷基，

其視情況經一或多個如本文中所述之A取代。

在某些實施例中，

R^{iv} 為 C_{1-6} 烷氧基，

羥基，

-O苄基或3至7員雜環烷基，其視情況經一或多個如本文中所述之A取代。

較佳地， R^{iv} 為視情況如本文中所述經取代之3至7員雜環烷基。

當 R^{iv} 為 C_{1-6} 烷氧基、羥基、苯基、-O苄基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基時， m 較佳為0、1或2。

當 R^{iv} 為3至7員雜環烷基時， m 較佳為0、1或2，更佳為0。

當 R^{iv} 為5至6員雜芳基時，則5至6員雜芳基係如以上所定義，亦即吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基。苯基及5至6員雜芳基視情況如本文中所述經取代。

當 R^{iv} 為苯基、萘基、苄基、-O苄基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基時，則較佳可選取代基為鹵基、羥基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基、 C_{1-6} 氰基烷基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 NH_2 、 $-NHC(O)-C_{1-6}烷基$ 、 $-NH(CH_2C(O)OC_{1-6}烷基)$ 、 $-NHS(O)_2C_{1-6}烷基$ 、 $-NHS(O)_2-苯基$ 、 $-NHS(O)_2-(對甲苯甲鹽基)$ 、咪唑基、噻唑基、噁唑基、4-甲基哌嗪基-1-甲基、4-甲基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基、嗎啉-4-基、 $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-S(O)_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 或 $-S(O)_2NH(C_{1-6}烷基)$ ，或彼等如本文具體說明之取代基。

當 R^{iv} 為3至7員雜環烷基時，則3至7員雜環烷基係如以上所定義，亦即環氧乙基、環硫乙基、吡啶基、氧雜環丁

基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或四氫哌喃基。較佳3至7員雜環烷基為彼等包含至少一個氮原子並與Rⁱⁱⁱ之羰基連接之基團。較佳實例為吡啶基、哌嗪基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基或硫代嗎啉基。所有該等殘基視情況如本文中所述經取代。該等可選取代基包含本文中如"A"所定義之取代基。此外，該等取代基較佳為=O、羥基、鹵基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、氰基、C₁₋₆氰基烷基、-CH₂OCH₃、-S(O)₂-C₁₋₆烷基、C₁₋₆羥烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂-、-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(O)-C₁₋₆烷基、-NHS(O)₂C₁₋₆烷基、-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂或-S(O)₂NH(C₁₋₆烷基)。尤其較佳為=O、羥基、C₁₋₆烷基、-S(O)₂-C₁₋₆烷基、C₁₋₆羥烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂或-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂或彼等如實例中具體說明之取代基。

當Rⁱⁱⁱ為-C(O)-NR^fR^g時，則m較佳為0、1或2，更佳為0或1。

當Rⁱⁱⁱ為-NR^fR^g時，則m較佳為1、2或3，更佳為1或2。

當R^f、R^g、R^h及/或R^j為5至6員雜芳基時，則5至6員雜芳基係如以上所定義，亦即吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基。較佳5至6員雜芳基為異噁唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；尤其為吡啶-2-基、吡

噻-2-基、異噁唑-3-基或嘧啶-2-基。所有該等殘基視情況如本文中所述經取代。詳言之，該等可選取代基包含如"A"所定義之取代基。

"A"定義 R^{iii} 之環狀基團之可選取代基，亦即苯基、萘基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基；定義 R^{iv} 之環狀基團之可選取代基，亦即苯基、萘基、苄基、-O苄基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基；且定義 R^f 、 R^g 、 R^h 及 R^j 之可選取代基，亦即苯基或5至6員雜芳基。

"A"係定義為鹵基、硝基、羥基、氰基、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 烷基、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基)-O- C_{1-6} 烷基、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基)-O- C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CH_2)_x-NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-R^c$ 、 $-(CH_2)_x-O-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-NR^aR^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-NR^aR^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)R^e$ 、 $-(CH_2)_x-NR^aS(O)_2R^e$ 或 $-(CH_2)_x-NR^a(CH_2)_xC(O)R^e$ ，其中

x 為0、1、2、3或4；較佳為0、1或2；

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^c 為苯基或5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

R^d 為苯基或5至6員雜芳基，

其視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

R^e 為 C_{1-6} 烷基，

C_{1-6} 烷氧基，

苯基或5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代。

"A"較佳為鹵基、硝基、羥基、氰基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ -烷基、 $-(CH_2)_x-NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-R^c$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)R^e$ 或 $-(CH_2)_x-NR^a(CH_2)_xC(O)R^e$ ，其中

x 為0、1、2、3或4；較佳 x 為0或1，

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^c 為苯基或5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、

C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

R^d 為苯基或5至6員雜芳基，

其視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

R^e 為 C_{1-6} 烷基，

C_{1-6} 烷氧基，

苯基或5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、

C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代。

芳環之較佳 A 為鹵基、硝基、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_x-NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-R^c$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)R^e$ 或 $-(CH_2)_x-NR^a(CH_2)_xC(O)R^e$ ，其中

x 為 0、1、2、3 或 4；較佳 x 為 0 或 1，

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^c 為苯基、5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

R^d 為苯基或5至6員雜芳基，

R^e 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基或5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其中 R^c 、 R^d 或 R^e 之苯基、5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代。

飽和環之較佳 A 為彼等關於芳環所描述之 A 且另外為 $=O$ 。

在本發明之某些實施例中， R^8 或 $R^{8'}$ 中之一者連同 R^{11} 及其所結合之原子一起形成視情況與苯并稠合之5員碳環，其中該苯并視情況經一個、兩個或三個選自鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、硝基、羥基或氰基之取代基取代。較佳地， R^8 或 $R^{8'}$ 中之一者連同 R^{11} 一起形成視情況經一個、兩個或三個選自鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、硝基、羥基或氰基之取代基取代的蒽。

較佳地， R^{11} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基或 $-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ ，其中 R^i 、 R^{ii} 及 R^{iii} 係如以上所定義。

在一特定實施例中，本發明之化合物為彼等式(I-a)之化合物，其中X為 CH_2 且Y為O，且 R^1 至 R^{11} 係如以上所定義。

在一特定實施例中，本發明之化合物為彼等式(I-b)之化合物，其中X為C=O且Y為O，且 R^1 至 R^{11} 係如以上所定義。

在一特定實施例中，本發明之化合物為彼等式(I-c)之化合物，其中X為O且Y為 CH_2 ，且 R^1 至 R^{11} 係如以上所定義。

在一特定實施例中，本發明之化合物為彼等式(I-d)之化合物，其中X為 NR^7 且Y為C=O，且 R^1 至 R^{11} 係如以上所定義。

在一特定實施例中，本發明之化合物為彼等式(I-e)之化合物，其中X為 NR^7 且Y為 CH_2 ，且 R^1 至 R^{11} 係如以上所定義。

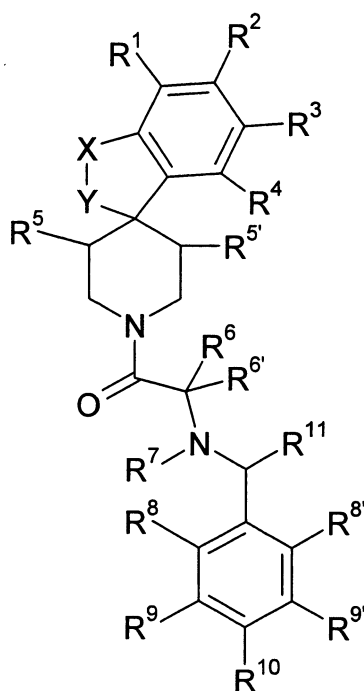
在一特定實施例中，本發明之化合物為彼等式(I-f)之化合物，其中X-Y為 $-C=C-$ ，且 R^1 至 R^{11} 係如以上所定義。

在一特定實施例中，本發明之化合物為彼等式(I-g)之化合物，其中X-Y為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，且 R^1 至 R^{11} 係如以上所定義。

在一特定實施例中，本發明之化合物為彼等式(I-h)之化合物，其中X為O且Y為C=O，且 R^1 至 R^{11} 係如以上所定義。

本發明之較佳實施例為彼等化合物I-a、I-b、I-c、I-e、I-f或I-g之實施例，尤其較佳為彼等I-a或I-b之實施例。

本發明進一步涵蓋式(I)之實施例



其中

X及Y係選自以下之組合：

X為 CH_2 且Y為O，

X為C=O且Y為O，

X為O且Y為 CH_2 ，

X為 NR^7 且Y為C=O，

X為 NR^7 且Y為 CH_2 ，或

X-Y 為 $-C=C-$ ，或

X-Y 為 $-CH_2CH_2-$ ，或

X 為 O 且 Y 為 $C=O$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、鹵基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基或三氟甲氧基；

R^5 及 $R^{5'}$ 各自為氫；

R^6 及 $R^{6'}$ 各自獨立地為氫或甲基；

R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基或 $-C(O)O-C_{2-6}$ 烯基；

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 及 R^{10} 各自獨立地選自

氫，

鹵素，

視情況經 CN 或 OH 取代之 C_{1-4} 烷基，

C_{1-4} 鹵烷基，

C_{1-4} 烷氧基，

C_{1-4} 鹵烷氧基，

羥基；

R^{11} 為視情況經 CN、OH 或鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，

$-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ ，

其中 R^i 及 R^{ii} 彼此獨立地為

H，

OH，

視情況經 OH 取代之 C_{1-4} 烷基，

其中 m 為 0 至 4，

其中 R^{iii} 為

苯基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基或3至7員
雜環烷基，

其視情況經一或多個A取代，

$-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{iv}}$ ，

其中 R^{iv} 為

視情況經OH或CN取代之 C_{1-6} 烷基，

C_{1-6} 烷氧基，

羥基，

苯基、-O苄基、5至6員單環雜芳基，或3至7員
雜環烷基，

其視情況經一或多個A取代，

$-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ，

其中 R^{f} 及 R^{g} 係各自獨立地選自

氫，

C_{1-6} 烷基，

苯基或5至6員雜芳基，

其視情況經一或多個A取代，

A 為 鹵基、硝基、羥基、氰基、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷
基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵
烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{C}_{1-6} \text{伸烷基})-\text{O}-$
 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{C}_{1-6} \text{伸烷基})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基、 $-(\text{CH}_2)_x-$
 $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_x-\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-$
 $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-$

$\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 或 $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^a(\text{CH}_2)_xC(\text{O})\text{R}^e$ ，其中

x 為 0 至 4；

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^c 為苯基、5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

R^d 為苯基或5至6員雜芳基，

R^e 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基或5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其中 R^c 、 R^d 或 R^e 之苯基、5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

或 R^8 或 $\text{R}^{8'}$ 中之一者連同 R^{11} 及其所結合之原子一起形成視情況與苯并稠合之5員碳環，

其中該苯并視情況經一個、兩個或三個選自鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、硝基、羥基或氰基之取代基取代，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之較佳化合物為彼等明確展示於實例中之化合物。

本發明之更佳化合物為

(RS)-N-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

N-[(+)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-

苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

N-(二苯基甲基)-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(3-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(3,4-二氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(2,4-二氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-2-側氧基-N-{苯基[(3-(三氟甲基)(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-{(4-氟苯基)[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-2-側氧基-N-[苯基(嘧啶-2-基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-2-側氧基-N-{苯基[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(4-氯苯基)(4-氟苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-2-側氧基-N-[苯基(2-噻吩基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-2-側氧基-N-[苯基(吡啶-2-基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-{[4-(二氟甲氧基)苯基](苯基)甲基}-2-側氧基-2-

(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(4-氟苯基)(2-噻吩基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(2R)-N-(4-氟苯基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯胺、

(RS)-N-[(3-甲基苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-4-氟-2-[[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基](苯基)甲基]苯酚、

(RS)-4-甲基-N-{2-[[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基](苯基)甲基]苯基}苯磺醯胺、

(RS)-N-{[2-(1H-咪唑-2-基)苯基](苯基)甲基}-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(1S,2R)-2-(4-氟苯基)-1-(4-嗎啉-4-基苯基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}乙醇、

(1RS,2RS)-1-(4-氟苯基)-1-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-吡啶-2-基-丙-2-醇、

1-(4-氯苯基)-1-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-吡啶-3-基-丙-2-醇、

1-(4-氯苯基)-1-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-吡啶-4-基丙-2-醇、

(RS)-N-[(3-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(3-氯苯基)(1,3-噻唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(3-氯苯基){3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(3-氯苯基)(1,3-噁唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺、

1-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯基]吡啶-3-醇、

(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基-N-吡啶-2-基乙醯胺、

(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基-N-吡嗪-2-基乙醯胺、

N,N-二甲基-4-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯基]哌嗪-1-磺醯胺、

(2R)-N-異噁唑-3-基-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯胺、

1'-[N-(二苯基甲基)甘胺鹽基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，或

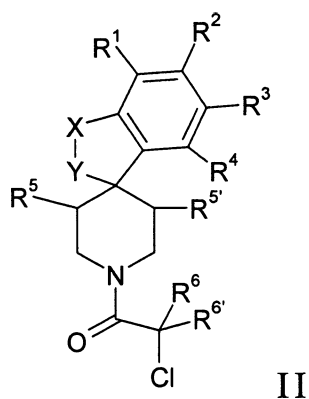
N-(二苯基甲基)-N-甲基-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺。

本發明亦涵蓋用於預防或治療痛經、高血壓、慢性心臟衰竭、血管加壓素分泌異常、肝硬化、腎病症候群、強迫症、焦慮症及抑鬱症之式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)或(I-h)之化合物。

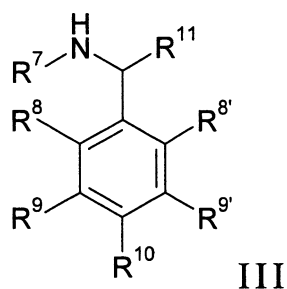
本發明亦涵蓋包含式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)或(I-h)之化合物的醫藥組合物，該醫藥組合物適用於對抗痛經、高血壓、慢性心臟衰竭、血管加壓素分泌異常、肝硬化、腎病症候群、強迫症、焦慮症及抑鬱症。該醫藥組合物可進一步包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

本發明進一步涵蓋式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)或(I-h)之化合物用於製備適用於對抗痛經、高血壓、慢性心臟衰竭、血管加壓素分泌異常、肝硬化、腎病症候群、強迫症、焦慮症及抑鬱症之藥物的用途。

在一特定實施例中，可根據包含以下步驟之方法製造本發明之式(I)化合物：使式(II)之化合物：

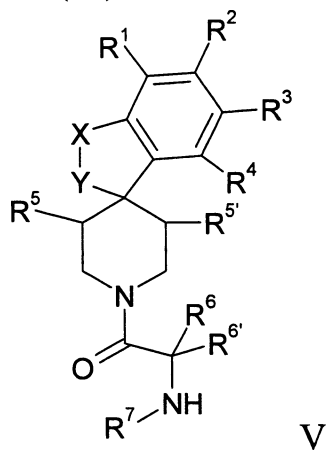


與式(III)之化合物反應：

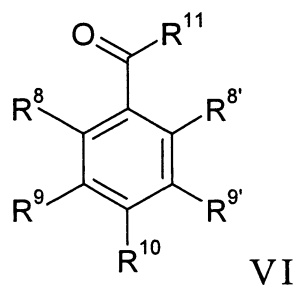


以獲得式(I)之化合物，其中 R^1 至 $R^{6'}$ 、 R^8 至 R^{11} 、X及Y係如上文關於式(I)所定義且 R^7 為氫或 C_{1-6} 烷基。

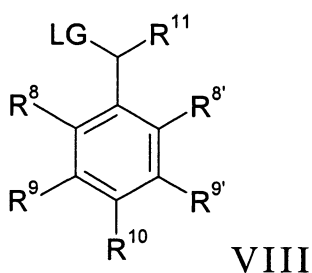
在另一實施例中，可根據包含以下步驟之方法製造本發明之式(I)化合物：使式(V)之化合物



與式(VI)之化合物：

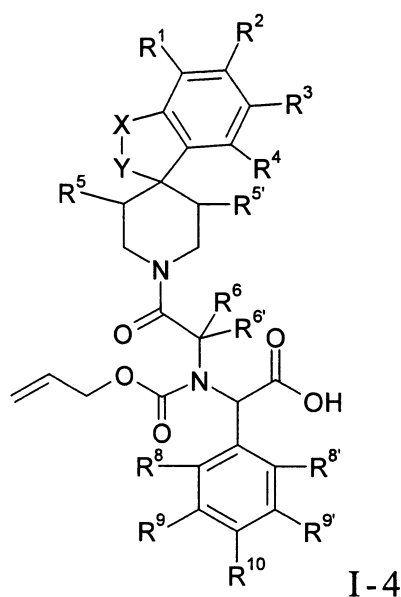


或與式(VIII)之化合物反應：



其中LG為脫離基，較佳為鹵素、 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ，以獲得式(I)之化合物，其中 R^1 至 $\text{R}^{6'}$ 、 R^8 至 R^{11} 、X及Y係如上文關於式(I)所定義且 R^7 為氫或 C_{1-6} 烷基。

在另一實施例中，可根據包含以下步驟之方法製造本發明之式(I)化合物：使式(I-4)之化合物



與胺 HNR^fR^g 反應，接著鈀催化移除烯丙氧基羰基以獲得式(I)化合物，其中 R^1 至 $\text{R}^{6'}$ 、 R^8 至 R^{11} 、 R^f 、 R^g 、X及Y係如上文關於式(I)所定義且 R^7 為氫。

以下列一般流程及程序更詳細描述該等方法：

可根據如上所述之方法變體且使用下列流程1至8製備如本文中所述之式I化合物。在實例部分中所描述之起始物

質及中間物可在市面上購得或由化學文獻得知或推導。

使用下列縮寫：

HBTU： 六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-鄰-(苯并三唑-1-基)鎂

HATU： 六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎂

THF： 四氫呋喃

DCM： 二氯甲烷

DMF： N,N-二甲基甲酰胺

BOC： 第三丁氧羰基

TMS： 三甲基矽烷基

TEA： 三乙胺

DIPEA： N,N-二異丙基乙胺

LDA： 二異丙基酰胺鋰

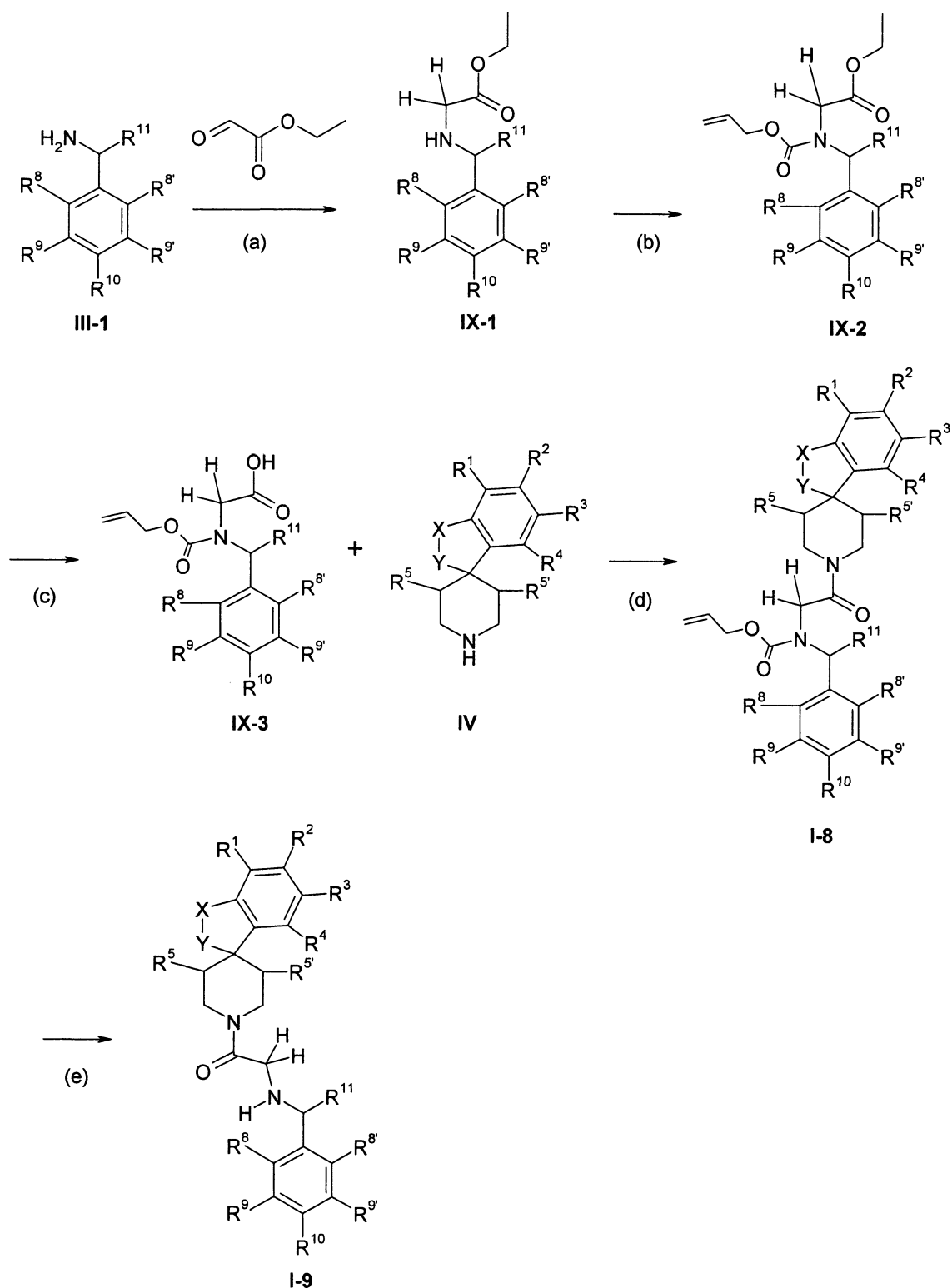
DME： 二甲氧基乙烷

TPP： 三苯膦

LG： 脫離基，例如鹵素、OSO₂Me、OSO₂C₆H₄CH₃

MW： 微波

流程 1

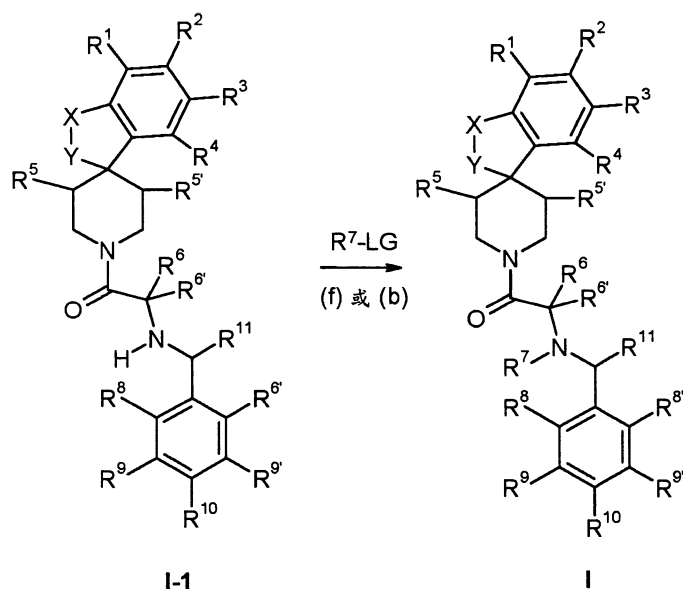


合成方法(流程1):

(a) 根據 Maryanoff¹之還原性胺化: NaBH(OAc)₃(3當量)、AcOH(0.1當量)、DCM、16小時、20℃

- (b) 標準烷氧基或烯丙氧基羰基化：例如 $\text{ClCO}_2\text{Allyl}$ (1.1 當量)、DIPEA (1.1 當量)、DCM、 20°C 、8 小時
- (c) 標準溫和酯水解：LiOH (5 當量)、THF、MeOH、 H_2O 、 20°C 、2 小時
- (d) 標準肽偶合：HBTU 或 HATU (1.3 當量)、TEA (3.3 當量)、DCM、3 小時、 20°C
- (e) 藉由將烯丙基鈀催化轉移至過量吡咯啶來移除烯丙氧基羰基。N-烯丙基吡咯啶及吡咯啶由於其揮發性而易於隨後與產物分離： $\text{Pd}(\text{TPP})_4$ 、吡咯啶 (5 當量)、DCM、 20°C 、3 小時

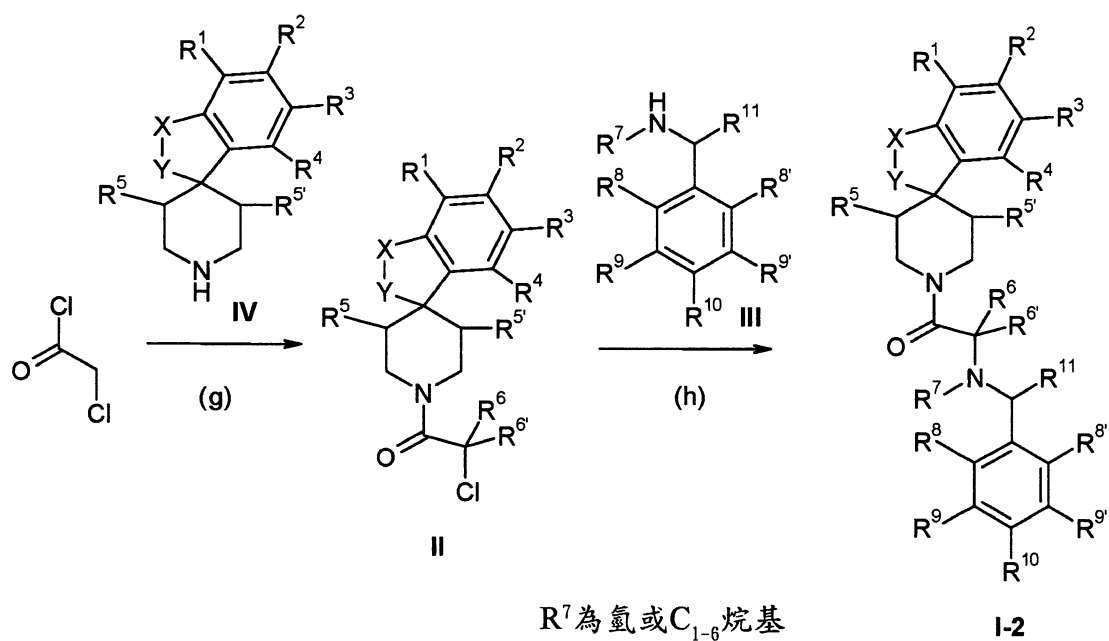
流程 2



合成方法(流程2)：

- (f) 使用過量氫化鈉及碘代甲烷進行標準甲基化： NaH (3 當量)、 $\text{R}^7\text{-LG}$ (3 當量)、DMF、 20°C 、24 小時

流程 3



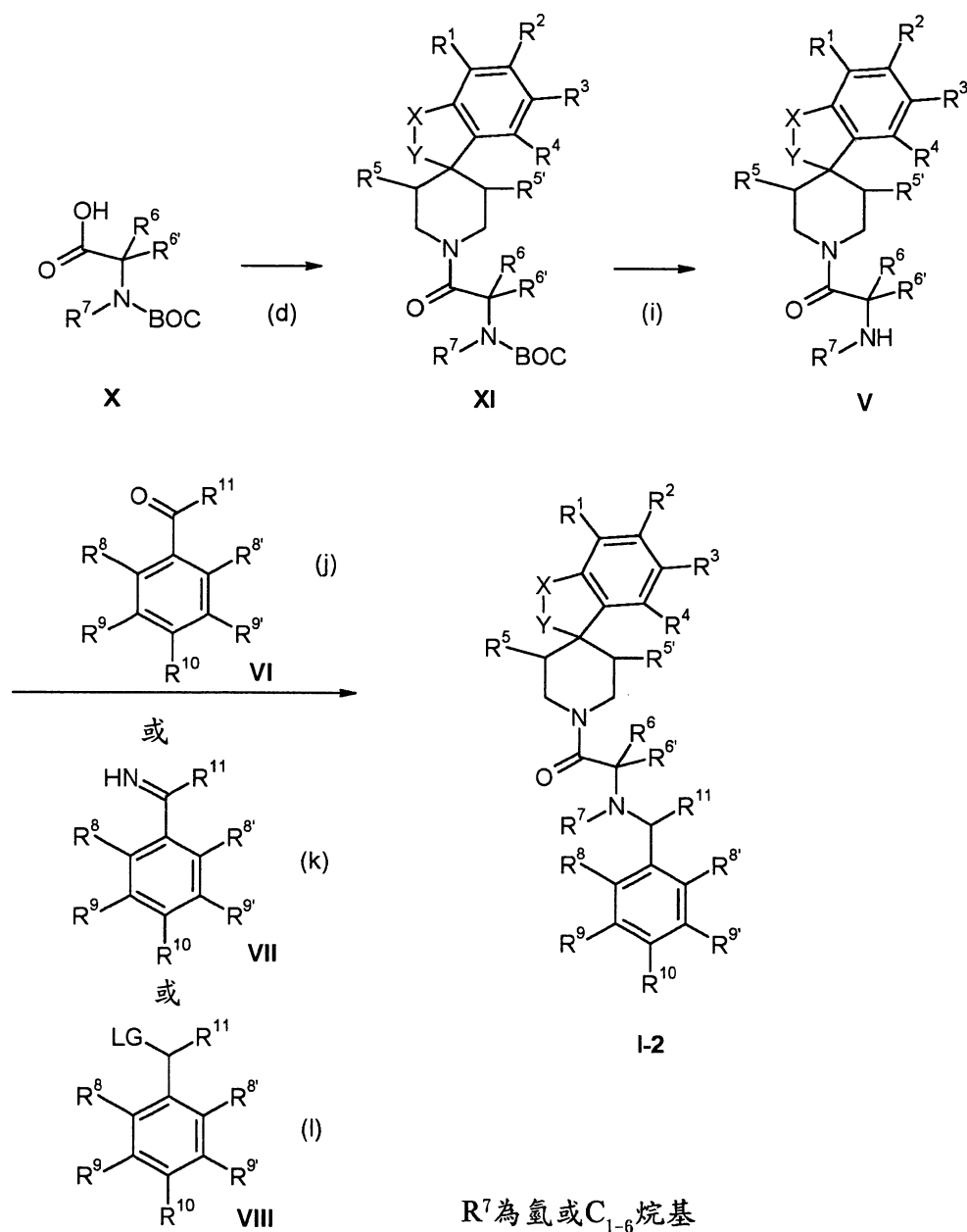
合成方法(流程3)：

(g) 在 Huenig 鹼存在下以氯乙醯氯進行氯乙醯化²：

DIPEA、THF、0-20℃、0.5小時

(h) 在無機鹼或有機鹼(諸如碳酸鉀、碳酸鈉、三乙胺、N-乙基異丙基胺、1,1,3,3-四甲基胍等)存在下在適當溶劑(諸如 THF、DCM、MeCN、DMF等)中在20-80℃之溫度下以α-氯醯胺對第一胺及第二胺進行烷基化：例如 TEA(3當量)、DMF、20℃、48小時

流程 4



合成方法(流程4):

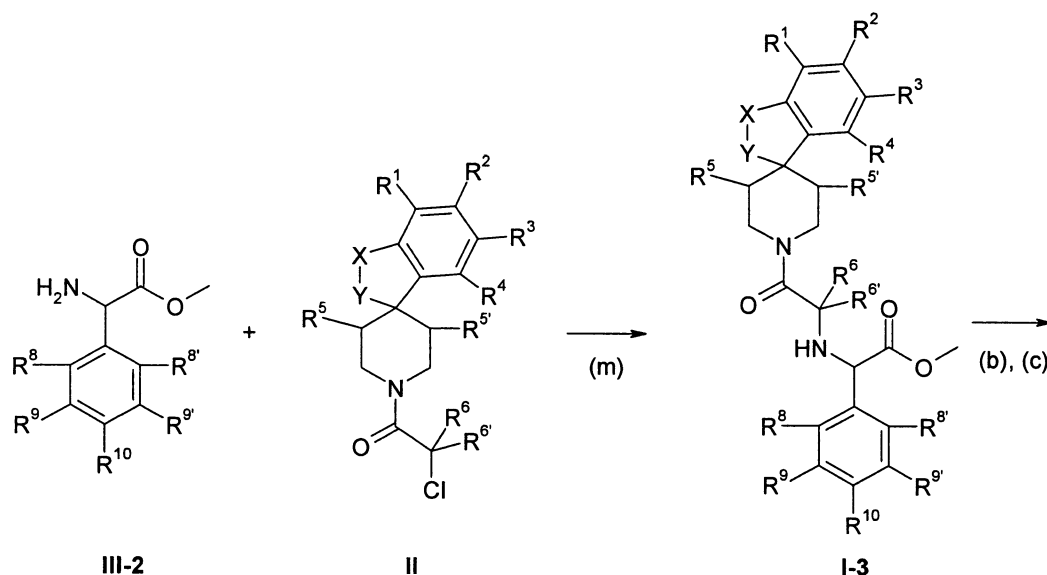
- (i) 標準BOC裂解。在以10% Na₂CO₃或1 N NaOH中和且以DCM萃取之後獲得游離胺：1. TFA(5當量)、DCM、20℃、1小時；2. Na₂CO₃萃取
- (j) 根據適合於小規模平行化學處理之Mattson³在甲苯中使用微波加熱至140℃進行還原性胺化以便在不良反應

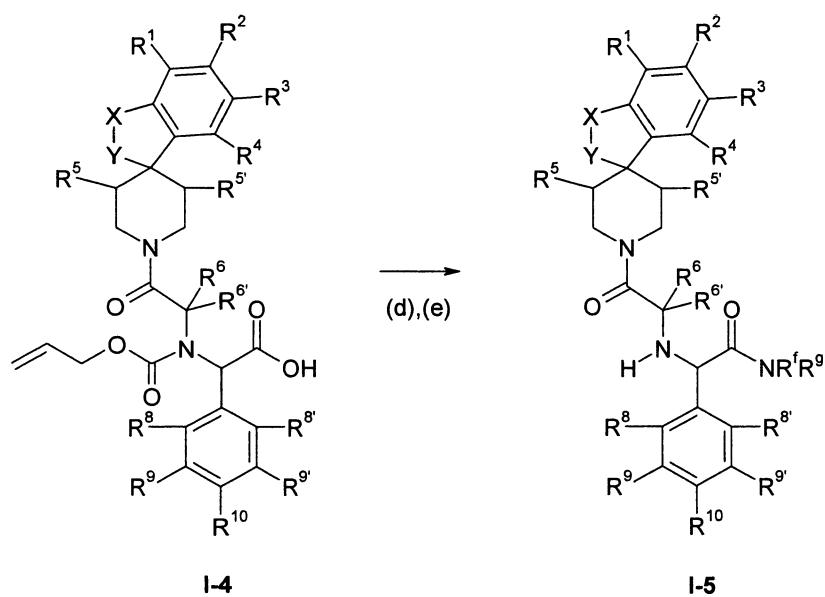
性二芳基酮與第一胺之間實現亞胺形成：1. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (2當量)、甲苯、MW 140°C 、10分鐘；2. NaBH_3CN (1.2當量)、 EtOH 、1小時；3. H_2O 、 20°C 、15分鐘

(k) 使酮與第一胺⁴之鹽在DCM或MeCN中在環境溫度下反應或與其游離鹼在 $20-80^\circ\text{C}$ 下反應，接著就地還原中間物亞胺：1. MeCN、 80°C 、1小時；2. NaBH_3CN 、 20°C 、24小時、MeCN

(l) 使式(V)中間物與式(I)化合物偶合之較佳方法，其中兩個取代基 R^6 及 $\text{R}^{6'}$ 中之至少一者不為氫：DIPEA、NMP、MW 200°C 、15分鐘或 Cs_2CO_3 、MeCN、 80°C 、16小時

流程 5

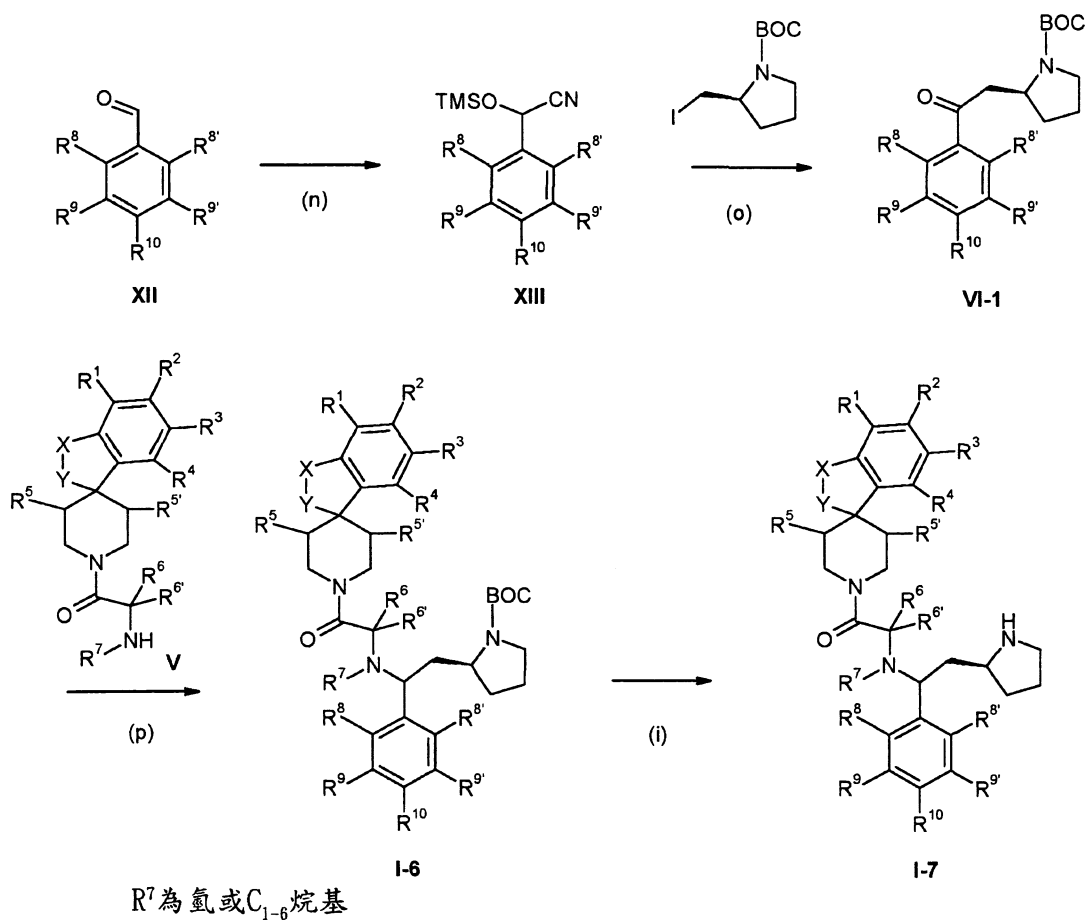




合成方法(流程5)：

(m) 使用更高反應溫度之方法(h)之變體：TEA(4當量)、DMF、80℃、16小時

流程 6



合成方法(流程6)：

(n) 根據 Sansano⁵ 在純乙醛中使用催化量之TEA形成TMS-

氰醇：TMSCN、催化量TEA、純、0-20°C、15分鐘

(o) 以LDA在-70°C下(Huenig Umpolung)⁶對TMS氰醇進行

去質子化且以烷化劑(例如第一碘化物⁷)進行烷基化：

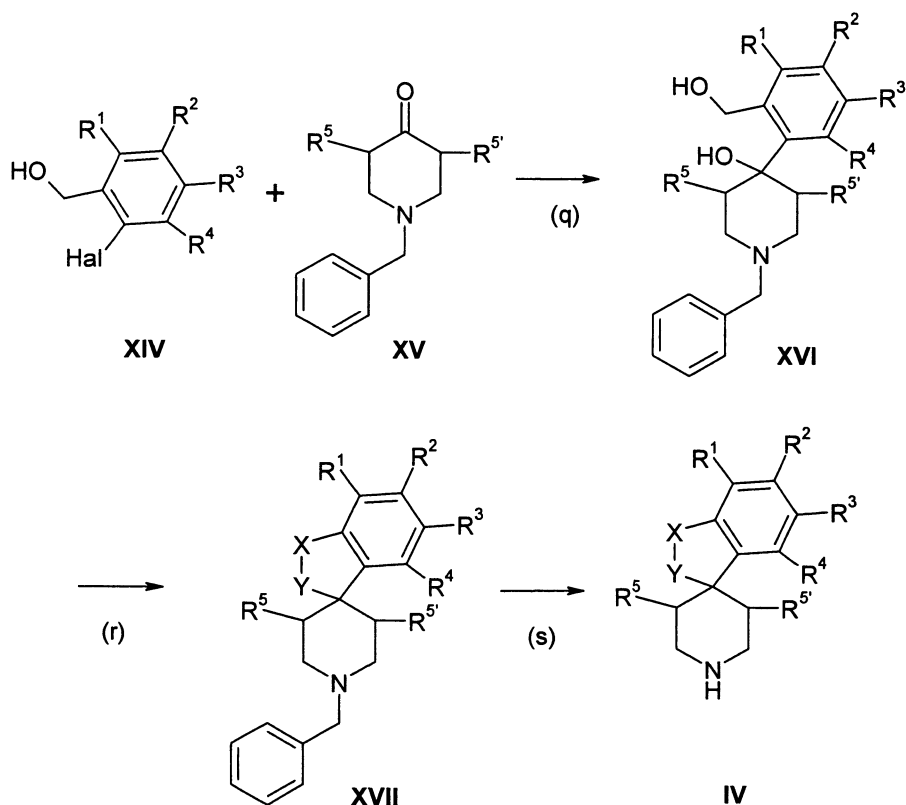
1. LDA、THF、-70°C、30分鐘；2. 烷化劑、THF、-70°C

、5小時、至20°C隔夜

(p) 根據 Mattson³ 進行還原性胺化。在純Ti(OiPr)₄中形成亞

胺：1. Ti(OiPr)₄、純；2. NaBH₃CN、EtOH

流程7



合成方法(流程7)：

(q) 根據 Sommer及 Nielsen⁸ 但使用 N-苄基哌啶酮衍生物

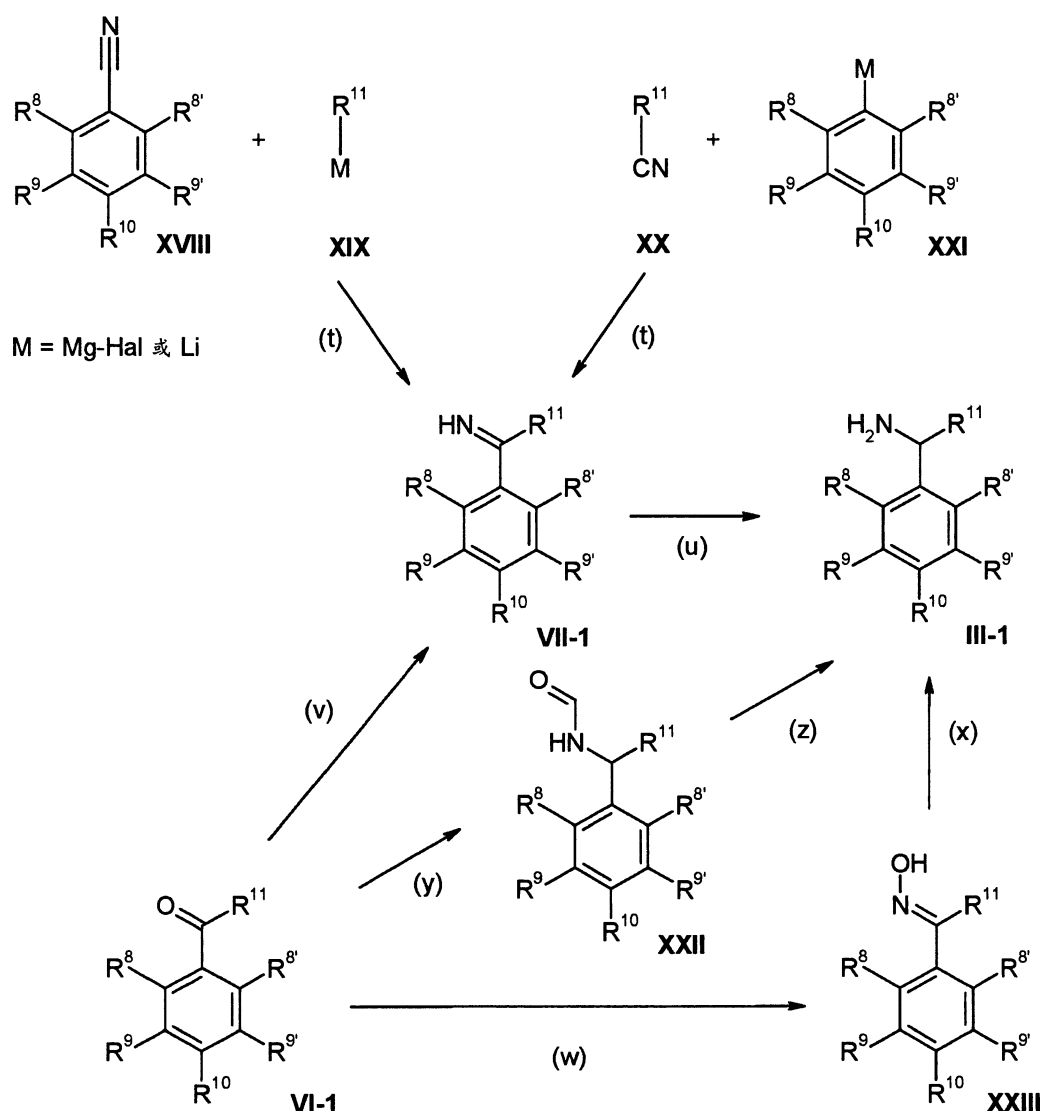
(XV)替代N-乙氧羰基-哌啶酮進行格林納反應(Grignard

reaction) : 1. 2.8 M EtMgCl(1當量)、THF ; 2. Mg屑(1當量)、THF、66°C、2.5小時 ; 3. N-苄基哌啶酮衍生物(1當量)、THF、66°C、2.5小時

(r) 根據 Sommer及Nielsen⁸以甲磺醯氯及TEA進行閉環反應 : 1. TEA(2.1當量) ; 2. MsCl(0.85當量)、THF、66°C、4小時

(s) 在氫解條件下進行N-脫苄基作用。以阮尼鎳(Raney nickel)預處理起始物質以移除可毒化披鉍木炭催化劑之雜質。可能必需過濾且添加新鮮催化劑以實現充分轉化 : 1. 阮尼鎳(0.1當量)、20°C、1小時 ; 2. 10% Pd/C(0.1當量)、H₂(5 bar) ; EtOH、40°C、43小時

流程 8



合成方法(流程 8)：

(t) 與先前所報導方法類似向於乙醚或 THF 中之腈添加格林納試劑或有機鋰，接著以 MeOH 或飽和 NH_4Cl 溶液中止^{9,10}：Et₂O 或 THF、回流、2 小時

(u) 與先前所報導方法⁹類似在 MeOH 中以 NaBH_4 或與先前報導所方法¹⁰類似在 THF 中以 LiAlH_4 或在甲苯/THF 中以 Redal($\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$) 進行亞胺還原

(v) 與先前所報導方法¹¹類似在化學計量之量之 TiCl_4 存在

下由酮及氣態無水氨形成亞胺：過量 NH_3 (氣體)、1 M
於甲苯(2當量)中之 TiCl_4 、0-40°C、3小時

(w) 形成肟： $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ 、 NaOAc 或 K_2CO_3 、 MeOH 、 EtOH
或 DMF 、20-100°C

(x) 與先前所報導方法類似^{12,13}，在壓力下以催化氫化還
原肟(10% Pd/C 、 EtOH 、 HCl 、 H_2 、4 bar)或以 TiCl_4 -
 NaBH_4 (2當量-4當量)在 DME 中在0-20°C下或以鋅在乙
酸中在室溫下還原肟

(y) 在甲酸中在高溫下與過量甲醯胺進行劉卡特反應
(Leuckart reaction)： HCONH_2 (4當量)、 HCOOH 、
180°C

(z) 利用熱濃鹽酸在100°C下經1小時裂解甲醯基

參考文獻

1. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. J. ORg. Chem. 1996, 61, 3849-3862。
2. Perregaard, J. K.; Stenberg, J. W.; Moltzen, E. K. Wo專利 9325527, 1993; Chem. Abstr. 1993。
3. Mattson, R. J.; Pham, K. M.; Leuck, D. J.; Cowen, K. A. J. Org. Chem. 1990, 55, 2552-2554。
4. Lecointe, L.; Rolland, V.; Pappalardo, L.; Roumestant, M. L.; Viallefont, P.; Martinez, J. Journal of Peptide Research 2000, 55, 300-307。
5. Baeza, A.; Najera, C.; de Gracia Retamosa, M.;

Sansano, J. M. Synthesis 2005, 2787-2797。

6. Deuchert, K.; Hertenstein, U.; Huenig, S.; Wehner, G. Chem. Ber. 1979, 112, 2045-2061。
7. Ku, Y.-Y.; Cowart, M. D.; Sharma, P. N. 美國專利 2004260100, 2004; Chem. Abstr. 2004, Can 142: 74442。
8. Sommer, M. B.; Nielsen, O. Wo專利 2004026855, 2004; Chem. Abstr. 2004, Can 140:303514。
9. Dejaegher, Y.; Mangelinckx, S.; De Kimpe, N. Synlett 2002, 113-115。
10. Grisar, J. M.; Claxton, G. P.; Wiech, N. L.; Lucas, R. W.; MacKenzie, R. D.; Goldstein, S. J Med. Chem. 1973, 16, 885-893。
11. Brenner, D. G.; Cavolowsky, K. M.; Shepard, K. L. J. Heterocyclic Chem. 1985, 22, 805-808。
12. Sasse, A.; Stark, H.; Ligneau, X.; Elz, S.; Reidemeister, S.; Ganellin, C. R.; Schwartz, J. C.; Schunack, W. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2000, 8, 1139-1149。
13. Van Lommen, G. R. E.; Doyon, J. G. P.-O.; Van Wauwe, J. P. F.; Cools, M. L. L.; Coesemans, E. Wo專利 2004069809, 2004; Chem. Abstr. 2004, Can 141: 207206。
14. Terrasson, V.; Marque, S.; Scarpacci, A.; Prim, D.

Synthesis 2006, 1858-1862。

15. Fryer, R. I.; Earley, J. V.; Zally, W. J. Heterocyclic Chem. 1967, 4, 149-150。
16. Isaac, M.; Xin, T.; Edwards, L.; Begleiter, L.; Stefanac, T.; O'Brien, A.; Da Silva, K.; Arora, J.; Maddaford, S.; Slassi, A. Wo 專利 2004022528, 2004; Chem. Abstr. 2004, Can 140:271194。
17. Camaggi, G.; Filippini, L.; Gusmeroli, M.; Mormile, S.; Signorini, E.; Garavaglia, C. Ep 專利 718280, 1996; Chem. Abstr. 1996, Can 125:168644。
18. Walker, G. N.; Smith, R. T. J. Org. Chem. 1970, 36, 305-308。
19. Archer, G. A.; Sternbach, L. H. Us Patent 3531467, 1970; Chem. Abstr. 1970, Can 74:13185。
20. Archer, G. A.; Sternbach, L. H. 美國專利 3370091, 1968; Chem. Abstr. 1968, Can 69:35764。
21. Walser, A.; Flynn, T.; Fryer, R. I. J. Heterocyclic Chem. 1974, 11, 885-888。
22. Fryer, R. I.; Earley, J. V. J. Heterocyclic Chem. 1977, 14, 1435-1437。
23. Clerici, A.; Porta, O. J. Org. Chem. 1982, 47, 2852-2856。
24. Clerici, A.; Porta, O. J. Org. Chem. 1993, 58, 2889-2893。

25. Pfoertner, K. H.; Montavon, F.; Bernauer, K. *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 600-605。

本發明之化合物展現可如下所述偵測之 V1a 活性：

V1a 活性

材料及方法：

藉由 RT-PCR 自總人類肝臟 RNA 選殖人類 V1a 受體。在定序以確認所擴增序列本身之後將編碼序列次選殖於表現載體中。為證明本發明之化合物對人類 V1a 受體之親和力，執行結合研究。由以表現載體瞬時轉染且生長於 20 公升醱酵槽之 HEK293 細胞使用下列方案製備細胞膜。

將 50 g 細胞再懸浮於 30 ml 新近製備之冰冷溶解緩衝液 (調節至 pH=7.4 之 50 mM HEPES、1 mM EDTA、10 mM $MgCl_2$ + 蛋白酶抑制剂之完全混合物 (Roche Diagnostics)) 中。使用 Polytron 均質化 1 分鐘且於冰中在 80% 強度下超音波處理 2×2 分鐘 (Vibracell 超音波發生器)。將製劑在 500 g 下在 4°C 下離心 20 分鐘，棄去離心塊且將上清液在 43,000 g 在 4°C 下 (19,000 rpm) 離心 1 小時。將離心塊再懸浮於 12.5 ml 溶解緩衝液 + 12.5 ml 蔗糖 20% 中且使用 Polytron 均質化 1-2 分鐘。藉由 Bradford 法測定蛋白質濃度且將等分試樣在 -80°C 下儲存直至使用。為進行結合研究，將 60 mg 矽鈹石 SPA 珠粒 (Amersham) 與膜於結合緩衝液 (50 mM Tris、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM $CaCl_2$ 、10 mM $MgCl_2$) 中之等分試樣在混合作用下混合 15 分鐘。隨後將 50 μ l 珠粒/膜混合物添加至 96 孔板之各孔中，接著添加 50 μ l 4 nM 3H-

血管加壓素(American Radiolabeled Chemicals)。為進行總體結合量測，將100 μ l結合緩衝液添加至相應孔中以便非特異性結合100 μ l 8.4 mM冷血管加壓素且以便化合物測試100 μ l各化合物於2% DMSO中之連續稀釋液。將該板在室溫下培育1小時，在1000 g下離心1分鐘且於Packard Top-Count上計數。自各孔中減去非特異性結合數且將正規化為設定為100%之最大特異性結合。為計算IC₅₀，使用非線性回歸模型(XLfit)擬合曲線且使用Cheng-Prusoff方程式計算K_i。

實例	pK _i hV1a	實例	pK _i hV1a
2	8.04	30	7.63
4	7.69	31	7.37
6	7.93	34	7.73
8	7.83	37	7.84
9	7.84	46	7.62
12	7.52	49	7.73
13	7.53	52	7.58
18	7.68	68	8.07
20	8.04	71	7.10
27	7.74	92	7.37
29	7.80	93	7.55

式(I)及(I-a)至(I-h)之化合物以及其醫藥學上可用之酸加成鹽可(例如以醫藥製劑形式)用作藥物。醫藥製劑可例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬質及軟質明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液之形式經口投與。然而亦可例如以栓劑形式實現經直腸投藥或例如以注射溶液形式實現非經腸投藥。

式(I)、(I-a)至(I-h)之化合物及其醫藥學上可用之酸加成

鹽可以醫藥學上惰性之無機或有機賦形劑加工以便製造錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬質明膠膠囊。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等可用作該等賦形劑，例如用於錠劑、糖衣藥丸及硬質明膠膠囊。

軟質明膠膠囊之適當賦形劑為(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等。

製造溶液及糖漿之適當賦形劑為(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

注射溶液之適當賦形劑為(例如)水、乙醇、多元醇、甘油、植物油等。

栓劑之適當賦形劑為(例如)天然或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇等。

此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他有治療價值之物質。

劑量可在較寬限度內變化且將當然在各特定情況下根據個別需求而加以調整。一般而言，在經口投藥之情況下，每人約10至1000 mg之通式(I)化合物之日劑量應為適當的，但必要時亦可超過上述上限。

下列實例說明本發明，而不對其進行限制。所有溫度以攝氏度提供。

實例 A

以常用方式製造下列組合物之錠劑：

	毫克/錠劑
活性物質	5
乳糖	45
玉米澱粉	15
微晶纖維素	34
硬脂酸鎂	1
錠劑重量	100

實例 B

製造下列組合物之膠囊：

	毫克/膠囊
活性物質	10
乳糖	155
玉米澱粉	30
滑石	5
膠囊裝填重量	200

首先將活性物質、乳糖及玉米澱粉於混合機中混合且隨後於粉碎機中混合。將混合物返回至混合機，添加滑石於其中且充分混合。將混合物藉由機器填充至硬質明膠膠囊中。

實例 C

製造下列組合物之栓劑：

	毫克/栓劑
活性物質	15
栓劑塊	1285
總重量	1300

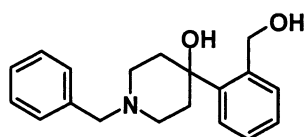
將栓劑塊於玻璃或鋼容器中熔融，充分混合且冷卻至45℃。隨即，將細粉狀活性物質添加至其中且攪拌直至其完全分散。將混合物傾入適當尺寸之栓劑模具中，保持冷卻；隨後將栓劑自模具中移出且分別填充於蠟紙或金屬箔中。

實例：

製備中間物：

中間物1：3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]

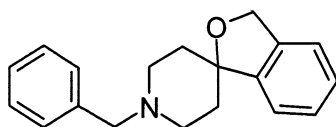
步驟1：1-苄基-4-(2-羥甲基-苯基)-哌啶-4-醇



將2-溴苄基醇(100 g, 0.535 mol)溶解於THF(600 mL)中且緩慢添加氯化乙基鎂(191 mL, 0.535 mol)之2.8 M溶液。在添加期間，升高溫度且調節添加速率以確保溫和回流。當完成EtMgCl添加時，以數份添加鎂屑(13 g, 0.535 mol)。施加足夠熱量以保持反應回流。當完成添加時，使反應混合物溫和回流至少2小時。將1-苄基-4-哌啶酮(101.2 mL, 0.535 mol)於THF(100 mL)中之溶液在約65℃下添加至格林納試劑中。當完成溶液添加時，使反應回流至少2小時。冷卻反應混合物至室溫。藉由蒸餾移除大部分溶劑。添加水(500 mL)及AcOEt(500 mL)。將反應混合物藉由緩慢添加37%發煙HCl酸化至pH 3。分離各層，棄去具有許多雜質之有機層，以KOH調節水層至pH 10且以

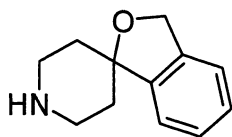
AcOEt 萃取。將有機層蒸發以獲得粗淡黃色固體 (90 g, 56%)。MS: $m/z=298$ $[M+H]^+$ 。

步驟 2：1'-苄基-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]



將粗 1-苄基-4-(2-羥甲基-苯基)-哌啶-4-醇 (180 g, 0.605 mol) 溶解於 THF (1000 mL) 中。添加三乙胺 (176.18 mL, 1.27 mol)。緩慢添加 甲烷磺醯氯 (33.03 mL, 0.424 mol) 於 THF (100 mL) 中之溶液，此使得溫度自環境溫度升高至 53°C。隨後將反應回流 4 小時。將水 (500 mL) 及 AcOEt (500 mL) 添加至反應混合物中。將有機相分離，乾燥且蒸發以獲得棕色油狀物 (160 g)。將粗產物藉由矽膠層析使用庚烷/AcOEt 100:0 至 60:40 純化以獲得淡黃色固體 (120 g, 71%)。MS: $m/z=280$ $[M+H]^+$ 。

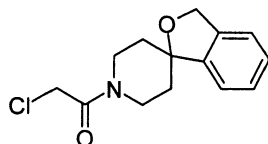
步驟 3：3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]



在氫氣下將 1'-苄基-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶] (119 g, 425.9 mmol) 溶解於 EtOH (1 L) 中且以阮尼鎳 (12 g) 在環境溫度下處理 1 小時以吸收趨向於毒化催化劑之雜質。將阮尼鎳濾出且將濾液於鋼製高壓釜中在 10% Pd/C (Degussa Nr. 1835) (12 g) 上在 5 bar 氫壓及 40°C 下氫化 19 小時。根據 HPLC，仍存在 2.7% 之起始物質。因此濾出催化劑，將新

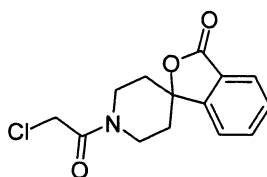
鮮 10% Pd/C(4 g)添加至濾液中，且在相同條件下繼續氫化 24 小時。過濾催化劑且蒸發 EtOH 以獲得淡黃色油狀物，其在與庚烷(1 L)一起攪拌後自發結晶獲得白色固體(65 g, 80%)。MS: $m/z=190$ $[M+H]^+$ 。

中間物 2：1'-(氯乙醯基)-螺[異苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]



將 3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶](5 g, 26 mmol)溶解於 THF(100 mL)中且於冰中冷卻。隨後添加 N-乙基異丙基胺(4.94 mL, 29 mmol)及氯乙醯氯(2.31 mL, 29 mmol)。將混合物在 20°C 下攪拌 15 分鐘。將固體濾出且以 THF 洗滌。將濾液蒸發至乾燥且將殘餘物藉由矽膠急驟層析使用庚烷 AcOEt 70:30 純化。獲得淡黃色晶體(6.5 g, 92%)。MS: $m/z=266$ $[M+H]^+$ 。

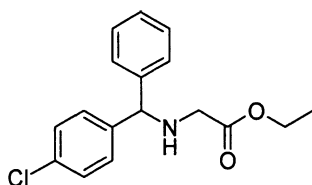
中間物 3：1'-(氯乙醯基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮



與中間物 2 類似使用 3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-酮製備標題化合物。MS: $m/z=280$ $[M+H]^+$ 。

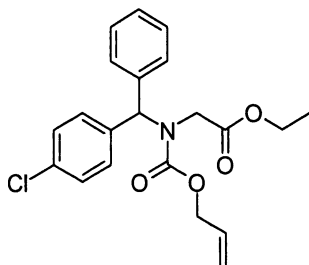
中間物 4：(RS)-{烯丙氧基羰基-[(4-氯-苯基)-苯基-甲基]-胺基}-乙酸

步驟 1：(RS)-{[(4-氯-苯基)-苯基-甲基]-胺基}-乙酸乙酯



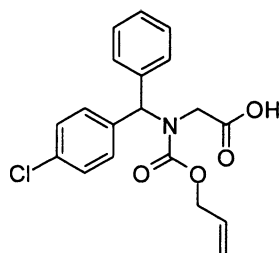
將於DCM(100 mL)中之藉由以AcOiPr及10% NaHCO₃萃取而獲自相應鹽酸鹽之4-氯二苯甲基胺(6.6 g, 30.3 mmol)、乙醛酸乙酯(66 mL, 33.3 mmol)、三乙醯氧基氫硼化鈉(14.1 g, 66.7 mmol)(發熱38°C)及乙酸(0.173 mL, 3 mmol)在氮氣下在20°C下攪拌24小時。以10% Na₂CO₃(2×)萃取反應混合物。將粗產物藉由矽膠層析以庚烷/乙酸異丙酯10:1純化。獲得8.4 g(91%)無色油狀物。MS: m/z=304 [M+H]⁺。

步驟2：(RS)-{烯丙氧基羰基-[(4-氯-苯基)-苯基-甲基]-胺基}-乙酸乙酯



在氮氣下將(RS)-{[(4-氯-苯基)-苯基-甲基]-胺基}-乙酸乙酯(18 g, 59 mmol)溶解於DCM(1500 mL)中，添加N-乙基異丙基胺(12.2 mL, 71 mmol)，於冰中冷卻且以烯丙基氯甲酸酯(6.4 mL, 71 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液處理。在20°C下繼續攪拌16小時。將溶液以1 M檸檬酸(200 mL)及50% NaCl溶液萃取。將粗產物藉由矽膠層析於庚烷中以乙酸乙酯之梯度0-50%純化60分鐘。獲得18.1 g(78%)無色油狀物。MS: m/z=388 [M+H]⁺。

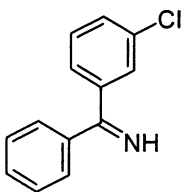
步驟3：(RS)-{烯丙氧基羰基-[(4-氯-苯基)-苯基-甲基]-胺基}-乙酸



將(RS)-{烯丙氧基羰基-[(4-氯-苯基)-苯基-甲基]-胺基}-乙酸乙酯(18 g, 46.4 mmol)溶解於THF(60 mL)、水(60 mL)及MeOH(60 mL)中且以氫氧化鋰單水合物(3.9 g, 92 mmol)在20℃下處理2小時。將混合物蒸發且以AcOEt、1 N HCl及50% NaCl萃取。將粗產物自庚烷/乙酸乙酯10:1(100 mL)中結晶。獲得11.08 g(66%)白色晶體。MS: $m/z=358$ $[M+H]^+$ 。

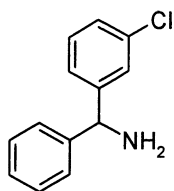
中間物5：C-(3-氯-苯基)-C-苯基-甲胺

步驟1：C-(3-氯-苯基)-C-苯基-亞甲胺



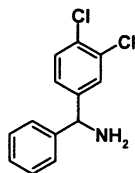
在氫氣下將3-氯二苯甲酮(5 g, 23 mmol)溶解於甲苯(100 mL)中且於冰中冷卻。將氣態氨鼓泡通過溶液30分鐘。此產生黃色沈澱。將所得漿液在40℃下加熱3小時以便完成反應。將黃色懸浮液傾入冰冷10% NaHCO₃溶液(400 mL)中，以甲苯(2×400 mL)萃取且以50% NaCl溶液洗滌至中性。獲得4.8 g(96%)棕色油狀物。MS: $m/z=215$ $[M]^+$ 。

步驟 2：C-(3-氯-苯基)-C-苯基-甲胺



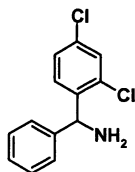
將 C-(3-氯-苯基)-C-苯基-亞甲胺 (4.58 g, 21.2 mmol) 溶解於甲醇 (40 mL) 中且以氫硼化鈉 (803 mg, 21.2 mmol) 以兩份處理。存在氫氣之放熱析出 (40°C)。在 1 小時之後，將甲醇蒸發且以乙酸乙酯、10% Na₂CO₃ 及 50% NaCl 萃取殘餘物。獲得淡黃色油狀物 (4.2 g, 90%)。使用 0-50% AcOEt 於庚烷中之梯度進行矽膠層析提供無色油狀物 (3.8 g, 81%)。MS: m/z=217 [M]⁺。

中間物 6：(RS)-C-(3,4-二氯-苯基)-C-苯基-甲胺



標題化合物 CAS [742107-55-7] 係由文獻¹³已知。

中間物 7：(RS)-C-(2,4-二氯-苯基)-C-苯基-甲胺



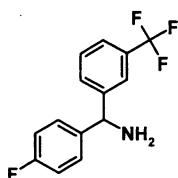
與已知方法⁹類似由 2,4-二氯苯甲腈及 a) 溴化苯基鎂、b) 於 MeOH 中之 NaBH₄ 製備標題化合物。

中間物 8：(RS)-C-苯基-C-(3-三氟甲基-苯基)-甲胺



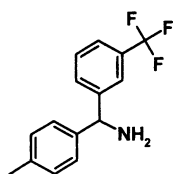
標題化合物 CAS [70428-92-1]係由文獻¹⁰已知。

中間物 9：(RS)-C-(4-氟-苯基)-C-(3-三氟甲基-苯基)-甲胺



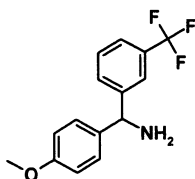
可與中間物 8 類似製備標題化合物¹⁰。

中間物 10：(RS)-C-對甲苯基-C-(3-三氟甲基-苯基)-甲胺



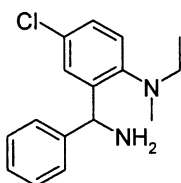
可與中間物 8 類似製備標題化合物¹⁰。

中間物 11：(RS)-C-(4-甲氧基-苯基)-C-(3-三氟甲基-苯基)-甲胺



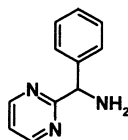
可與中間物 8 類似製備標題化合物¹⁰。

中間物 12：(RS)-[2-(胺基-苯基-甲基)-4-氯-苯基]-乙基-甲基-胺



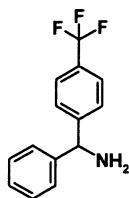
由(5-氯-2-甲胺基-苯基)-苯基-甲酮藉由以於DMF中之NaH及碘乙烷處理，接著形成肼且藉由先前所報導之方法¹²還原肼來製備標題化合物。

中間物13：(RS)-C-苯基-C-嘓啶-2-基-甲胺



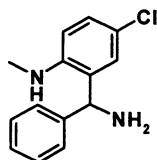
標題化合物 CAS [907594-98-3]係由文獻¹⁴已知。

中間物14：(RS)-C-苯基-C-(4-三氟甲基-苯基)-甲胺



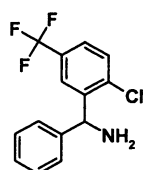
標題化合物 CAS [154233-38-2]係由文獻¹⁰已知。

中間物15：(RS)-[2-(1-胺基-2-丙烯基-戊-2,4-二烯)-4-氯-苯基]-甲基-胺



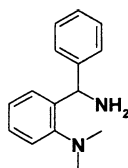
由(5-氯-2-甲胺基-苯基)-苯基-甲酮藉由以先前所報導之方法¹²形成肼並接著還原肼來製備由文獻已知之標題化合物 CAS [22141-68-0]。

中間物16：(RS)-[C-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-C-苯基-甲胺



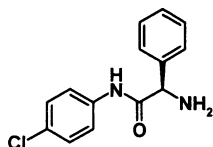
標題化合物 CAS [802845-82-5]係由文獻¹⁵已知。

中間物 17：(RS)-[2-(胺基-苯基-甲基)-苯基]-二甲基-胺



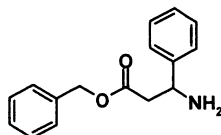
由(2-二甲胺基-苯基)-苯基-甲酮藉由以先前所報導之方法¹²形成肼並接著還原肼來製備標題化合物。

中間物 18：(2R)-2-胺基-N-(4-氯-苯基)-2-苯基-乙醯胺



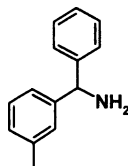
標題化合物 CAS [672962-56-0]係由文獻¹⁶已知。

中間物 19：(RS)-3-胺基-3-苯基-丙酸苄酯



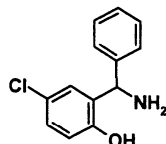
標題化合物 CAS [116794-78-6]係由文獻¹⁷已知。

中間物 20：(RS)-C-苯基-C-間甲苯基-甲胺



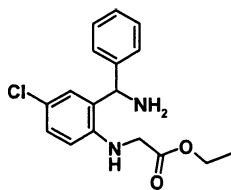
標題化合物 CAS [55095-20-0]係由文獻¹²已知。

中間物 21：(RS)-2-(胺基-苯基-甲基)-4-氯-苯酚



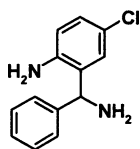
標題化合物 CAS [26965-58-2]係由文獻¹⁸已知。

中間物 22：(RS)-[2-(胺基-苯基-甲基)-4-氯-苯基胺基]-乙酸乙酯



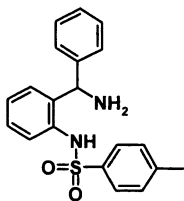
標題化合物 CAS [10456-62-9]係由文獻¹⁹已知。

中間物 23：(RS)-2-(胺基-苯基-甲基)-4-氯-苯胺



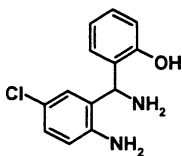
標題化合物 CAS [1824-70-0]係由文獻²⁰已知。

中間物 24：(RS)-庚-2,4-二烯-3-磺酸[2-(胺基-苯基-甲基)-苯基]-鹽胺



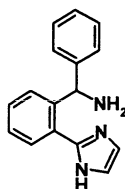
由 N-(2-苯甲醯基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺藉由以先前所報導之方法¹²形成肟並接著還原肟來製備標題化合物。

中間物 25：(RS)-2-[胺基-(2-胺基-5-氯-苯基)-甲基]-苯酚



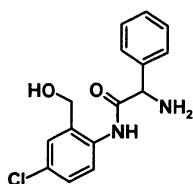
標題化合物 CAS [55076-02-3]係由文獻²¹已知。

中間物 26：(RS)-C-[2-(1H-咪唑-2-基)-苯基]-C-苯基-甲胺



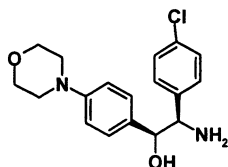
標題化合物 CAS [66079-72-9]係由文獻²²已知。

中間物 27：(RS)-2-胺基-N-(4-氯-2-羥甲基-苯基)-2-苯基-乙醯胺



由 BOC-苯基甘胺酸及 2-胺基-5-氯苯甲酸甲酯藉由肽偶合，接著酯還原及 BOC 裂解來製備標題化合物。

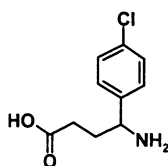
中間物 28：(1S,2R)-2-胺基-2-(4-氯-苯基)-1-(4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醇



中間物 29：(1S,2R)-2-胺基-2-(4-氯-苯基)-1-(2-氯-苯基)-乙醇

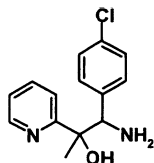


中間物 30：(RS)-4-胺基-4-(4-氯-苯基)-丁酸



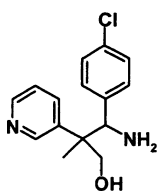
由中間物 19 藉由水解酯基來製備標題化合物。

中間物 31：(1RS,2RS)-1-胺基-1-(4-氯-苯基)-2-吡啶-2-基-丙-2-醇

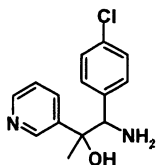


可根據先前所報導之方法²³⁻²⁵製備標題化合物。

中間物 32：(2RS,3RS)-3-胺基-3-(4-氯-苯基)-2-甲基-2-吡啶-3-基-丙-1-醇

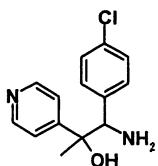


中間物 33：(1RS,2RS)-1-胺基-1-(4-氯-苯基)-2-苯基-丙-2-醇



可根據先前所報導之方法²³⁻²⁵製備標題化合物。

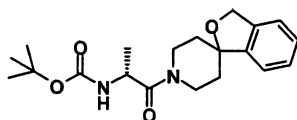
中間物 34：(1RS,2RS)-1-胺基-1-(4-氯-苯基)-2-吡啶-4-基-丙-2-醇



可根據先前所報導之方法²³⁻²⁵製備標題化合物。

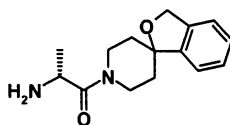
中間物 35：(2R)-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-胺三氟乙酸鹽

步驟 1：[(1R)-1-甲基-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯



將三乙胺(2.92 mL, 21 mmol)在不超過27°C下緩慢添加至BOC-D-丙胺酸(1.2 g, 6 mmol)及3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶](1.27 g, 7 mmol)及六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-鄰-(苯并三唑-1-基)鎂(HBTU)於THF(20 mL)中之攪拌懸浮液中。將白色懸浮液在20°C下攪拌12小時，過濾且蒸發。將粗油狀物藉由層析以庚烷/AcOEt 1:2純化以獲得白色固體(2.1 g, 91%)。MS: $m/z=361$ $[M+H]^+$ 。

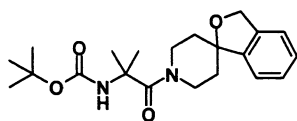
步驟2：(2R)-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-胺三氟乙酸鹽



將[(1R)-1-甲基-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(2.1 g, 6 mmol)溶解於DCM(50 mL)中，添加三氟乙酸(2.23 mL, 29 mmol)且在30°C下攪拌1小時。蒸發且以DCM/MeOH 10:1進行矽膠層析獲得白色發泡體(2.1 g, 96%)。MS: $m/z=261$ $[M+H]^+$ 。

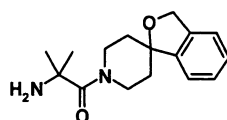
中間物 36：2-甲基-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-胺

步驟1：[1,1-二甲基-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯



將三乙胺(8.2 mL, 59 mmol)緩慢添加至BOC-2-胺基異丁酸(4 g, 19.7 mmol)及3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶](3.7 g, 19.7 mmol)及六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-鄰-(苯并三唑-1-基)鎂(HBTU)(11.2 g, 29.5 mmol)於在冰中冷卻之THF(70 mL)中之攪拌懸浮液中且在不冷卻之情況下繼續攪拌24小時。將混合物過濾，蒸發至乾燥且以AcOEt、1 M檸檬酸、50% NaCl、10% Na₂CO₃、50% NaCl萃取。將所得發泡體溶解於庚烷/AcOEt 1:2(80 mL)中，此使得自發結晶。獲得5.54 g(75%)白色晶體。MS: m/z=375 [M+H]⁺。

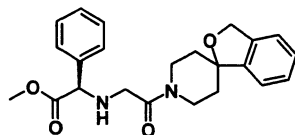
步驟2：2-甲基-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-胺



在氮氣下將[1,1-二甲基-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(5.5 g, 14.7 mmol)溶解於DCM(50 mL)中且以TFA(711 mL, 147 mmol)在20℃下處理2小時。萃取：DCM、10% Na₂CO₃。蒸發至乾燥且藉由矽膠層析以DCM/MeOH 10:1純化。獲得3.48 g(86%)白色晶體。MS: m/z=275 [M+H]⁺。

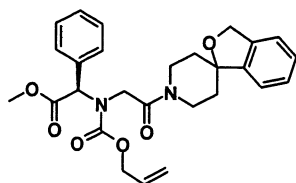
中間物37：(2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)乙酸

步驟1：(2R)-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)乙酸甲酯



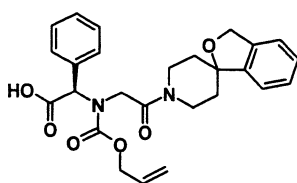
將(R)-(-)-2-苯基甘胺酸甲酯(1.5 g, 7.5 mmol)及1'-(氯乙醯基)-螺[異苯并呋喃-1(3H),4'-吡啶](1.98 g, 7.5 mmol)溶解於DMF(8 mL)中。隨後添加三乙胺(4.12 mL, 30 mmol)且將反應混合物在80℃下攪拌隔夜。蒸發且以AcOEt及水萃取以獲得2.15 g(73%)粗黃色油狀物。MS: $m/z=395$ $[M+H]^+$ 。

步驟2：(2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)乙酸甲酯



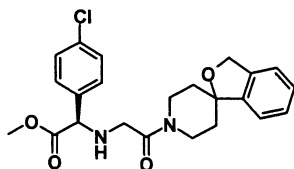
將(2R)-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)乙酸甲酯(1 g, 2.53 mmol)溶解於DCM(20 mL)中，添加N-乙基-二異丙胺(0.47 mL, 0.28 mmol)，於冰中冷卻且以氯甲酸烯丙酯(0.25 mL, 0.28 mmol)處理。繼續攪拌2小時。將反應混合物以DCM、1 N HCl及50% NaCl萃取。將粗產物藉由矽膠層析使用庚烷/AcOEt 2:1純化以獲得無色油狀物(1 g, 82%)。MS: $m/z=479$ $[M+H]^+$ 。

步驟3：(2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)乙酸



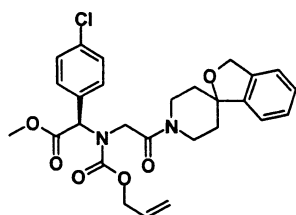
將(2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)乙酸甲酯(1.1 g, 2.3 mmol)溶解於THF(10 mL)、水(10 mL)及MeOH(10 mL)中且以氫氧化鋰單水合物(0.386 g、9.2 mmol)在20℃下處理2小時。將混合物蒸發且以1 N HCl及EtOAc萃取。獲得白色發泡體(825 mg, 77%)。MS: $m/z=463$ $[M+H]^+$ 。

中間物38：(2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(4-氯苯基)乙酸
 步驟1：(2R)-(4-氯苯基){[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}乙酸甲酯



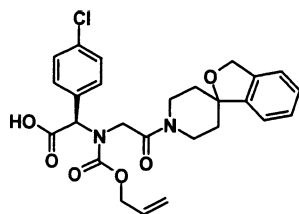
將(R)-胺基-(4-氯-苯基)-乙酸甲酯(1.8 g, 7.6 mmol)及1'-(氯乙醯基)-螺[異苯并呋喃-1(3H),4'-吡啶](2.02 g, 7.6 mmol)溶解於DMF(20 mL)中。隨後添加三乙胺(4.23 mL, 30 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物隔夜。蒸發且以AcOEt及水萃取以獲得粗黃色油狀物，將其藉由矽膠層析以庚烷/AcOEt 1:2純化提供淺棕色油狀物(2 g, 61%)。MS: $m/z=429$ $[M+H]^+$ 。

步驟2：(2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(4-氯苯基)乙酸甲酯



將(2R)-(4-氯苯基){[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}乙酸甲酯(1.8 g, 4.2 mmol)溶解於DCM(20 mL)中，添加三乙胺(0.64 mL, 4.6 mmol)，於冰中冷卻且以氯甲酸烯丙酯(0.42 mL, 4.6 mmol)處理。繼續攪拌2小時。將反應溶液以DCM、1 N HCl及50% NaCl萃取。將粗產物藉由矽膠層析使用庚烷/AcOEt 1:1純化以獲得白色發泡體(1.2 g, 46%)。MS: $m/z=479$ $[M+H]^+$ 。

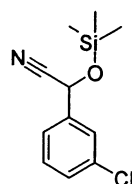
步驟3：(2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(4-氯苯基)乙酸



將(2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(4-氯苯基)乙酸甲酯(0.8 g、1.55 mmol)溶解於THF(10 mL)、水(10 mL)及MeOH(10 mL)中且以氫氧化鋰單水合物(0.262 g、6.2 mmol)在20°C下處理2小時。將混合物蒸發且以1 N HCl及AcOEt萃取。獲得白色發泡體(825 mg, 77%)。MS: $m/z=499$ $[M+H]^+$ 。

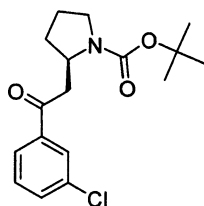
中間物39：(R)-2-[2-(3-氯-苯基)-2-側氧基-乙基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

步驟1：(3-氯-苯基)-三甲基矽烷氧基-乙腈



將3-氯苯甲醛(20 g, 142 mmol)及三乙胺(1 mL, 7 mmol)在氮氣下攪拌且於冰中冷卻。隨後緩慢添加氰化三甲基矽烷(17.8 mL, 142 mmol)(發熱)。將混合物在20°C下攪拌15分鐘且隨後直接於Kugelrohr中在100°C/0.2 mbar下蒸餾。獲得31.3 g(91%)無色油狀物。MS: $m/z=239$ [M^+]。

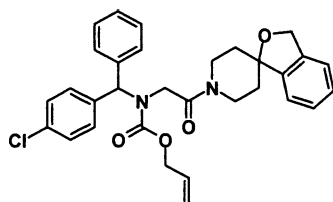
步驟2: (R)-2-[2-(3-氯-苯基)-2-側氧基-乙基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在氮氣下將二異丙胺(764 μ L, 5.4 mmol)溶解於THF(15 mL)中且冷卻至-70°C。隨後添加丁基鋰於己烷(3.4 mL, 5.4 mmol)中之1.6 M溶液且在-70°C下繼續攪拌15分鐘。隨後添加(3-氯-苯基)-三甲基矽烷氧基-乙腈(1.18 g, 4.9 mmol)於THF(5 mL)中之溶液且在-70°C下繼續攪拌30分鐘以產生黃色。隨後添加(S)-2-碘甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.53 g, 4.9 mmol)於THF(5 mL)中之溶液且在-70°C下繼續攪拌5小時且隨後使其溫至20°C且攪拌隔夜。將混合物以AcOEt、1 M 檸檬酸及50% NaCl萃取。將粗產物藉由矽膠急驟層析以庚烷/AcOEt梯度0-15%純化。獲得500 mg(31%)黃色油狀物。MS: $m/z=224$ [M^+]。

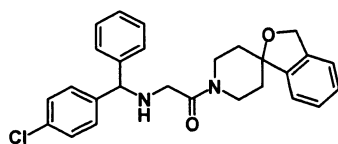
實例：

實例1: (RS)-[(4-氯苯基)(苯基)甲基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基甲酸烯丙酯



將(RS)-{烯丙氧基羰基-[(4-氯-苯基)-苯基-甲基]-胺基}-乙酸(500 mg, 1.39 mmol)、3H-螺[2-苯并咪唑-1,4'-吡啶](263 mg, 1.39 mmol)及六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-鄰-(苯并三唑-1-基)鎂(HBTU)(685 mg, 1.8 mmol)懸浮於THF(5 mL)中且以三乙胺(639 μ l, 4.59 mmol)在20℃下處理16小時。將混合物以AcOEt、1 M HCl及50% NaCl萃取。將粗產物藉由矽膠層析以DCM/AcOEt 5:1純化。獲得650 mg(88%)白色發泡體。MS: $m/z=532$ $[M+H]^+$ 。

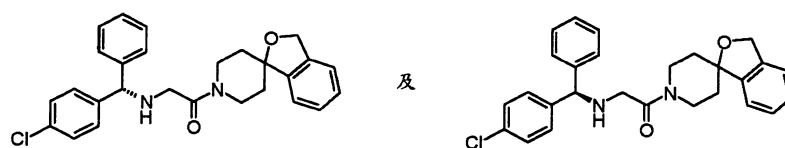
實例 2：(RS)-N-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪唑-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



在氮氣下將(RS)-[(4-氯苯基)(苯基)甲基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪唑-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基甲酸烯丙酯(550 mg, 1.04 mmol)及吡咯啉(0.856 mL, 10.4 mmol)溶解於DCM(5 mL)中且以肆(三苯膦)鈰(0)(48 mg, 0.04 mmol)在20℃下處理5小時。將混合物蒸發至乾燥(HV)且將殘餘物藉由矽膠層析以DCM/AcOEt 85:15純化。獲得390 mg(84%)白色發泡體。MS: $m/z=447$ $[M+H]^+$ 。

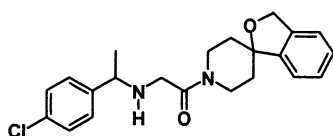
實例 3 及 4：N-[-]-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并咪唑-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺及N-[+]-[(4-

氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



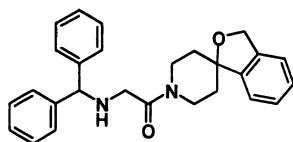
將(RS)-N-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺(200 mg)藉由經ChiRacel OD以庚烷/EtOH 95:5進行層析來分離成對映異構物。按照溶離順序首先獲得(-)-對映異構物(57 mg)且隨後獲得(+)-對映異構物(63 mg)。

實例5：(RS)-N-[1-(4-氯苯基)乙基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



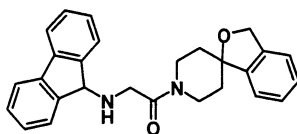
將1'-(氯乙醯基)-螺[異苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶](50 mg, 0.188 mmol)及(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺(29.3 mg, 0.188 mmol)溶解於無水DMF(0.8 mL)中。隨後添加三乙胺(0.079 mL, 0.564 mmol)且在25°C下振盪反應混合物2.5天。添加水(0.1 mL)且將所有混合物直接藉由製備型HPLC經YMC-AQ管柱以MeCN於水中0-90%之梯度純化15分鐘。MS: $m/z=385$ $[M+H]^+$ 。

實例6：N-(二苯基甲基)-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



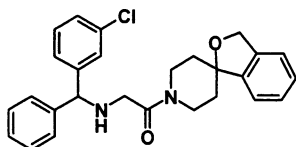
與實例5類似使用二苯基甲胺替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=413$ $[M+H]^+$ 。

實例7：N-[-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]-9H-芴-9-胺



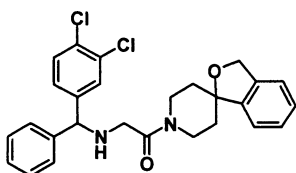
與實例5類似使用9H-芴-9-胺替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=413$ $[M+H]^+$ 。

實例8：(RS)-N-[(3-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例5類似使用(RS)-C-(3-氯-苯基)-C-苯基-甲胺(中間物5)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=447$ $[M+H]^+$ 。

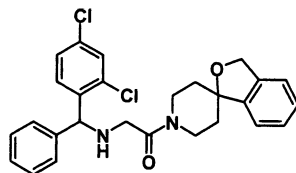
實例9：(RS)-N-[(3,4-二氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例5類似使用(RS)-C-(3,4-二氯-苯基)-C-苯基-甲胺(中間物6)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。

MS: $m/z=482$ $[M+H]^+$ 。

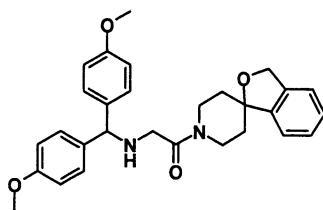
實例 10：(RS)-N-[(2,4-二氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例 5 類似使用 (RS)-C-(2,4-二氯-苯基)-C-苯基-甲胺 (中間物 7) 替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺 製備標題化合物。

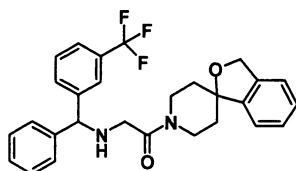
MS: $m/z=482$ $[M+H]^+$ 。

實例 11：N-[雙(4-甲氧基苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例 5 類似使用 C,C-雙-(4-甲氧基-苯基)-甲胺 替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺 製備標題化合物。MS: $m/z=473$ $[M+H]^+$ 。

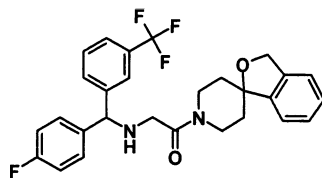
實例 12：(RS)-2-側氧基-N-{苯基[(3-(三氟甲基)苯基)甲基]}-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例 5 類似使用 (RS)-C-苯基-C-(3-三氟甲基-苯基)-甲胺 (中間物 8) 替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺 製備標題化合物。

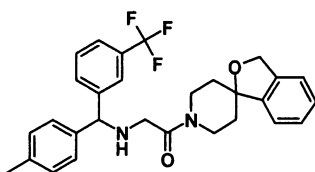
物。MS: $m/z=481$ $[M+H]^+$ 。

實例 13：(RS)-N-{(4-氟苯基)[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



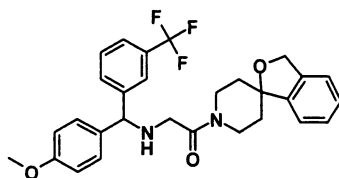
與實例 5 類似使用 (RS)-C-(4-氟-苯基)-C-(3-三氟甲基-苯基)-甲胺(中間物 9)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=499$ $[M+H]^+$ 。

實例 14：(RS)-N-{(4-甲基苯基)[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例 5 類似使用 (RS)-C-對甲苯基-C-(3-三氟甲基-苯基)-甲胺(中間物 10)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=495$ $[M+H]^+$ 。

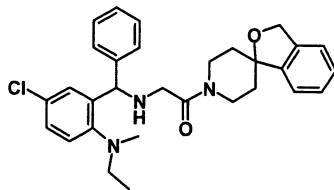
實例 15：(RS)-N-{(4-甲氧基苯基)[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例 5 類似使用 (RS)-C-(4-甲氧基-苯基)-C-(3-三氟甲基-苯基)-甲胺(中間物 11)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製

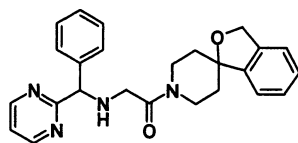
備標題化合物。MS: $m/z=511$ $[M+H]^+$ 。

實例 16：4-氯-N-乙基-N-甲基-2-[[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基](苯基)甲基]苯胺



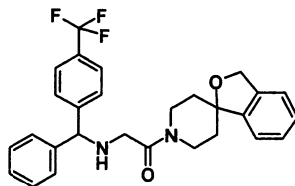
與實例 5 類似使用 (RS)-[2-(胺基-苯基-甲基)-4-氯-苯基]-乙基-甲基-胺(中間物 12) 替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=505$ $[M+H]^+$ 。

實例 17：(RS)-2-側氧基-N-[苯基(嘓啶-2-基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



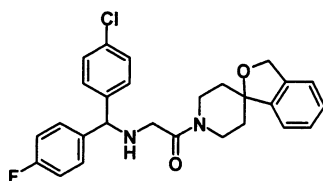
與實例 5 類似使用 (RS)-C-苯基-C-嘓啶-2-基-甲胺(中間物 13) 替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=415$ $[M+H]^+$ 。

實例 18：(RS)-2-側氧基-N-{苯基[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



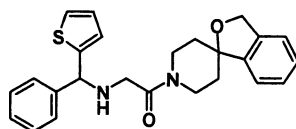
與實例 5 類似使用 (RS)-C-苯基-C-(4-三氟甲基-苯基)-甲胺(中間物 14) 替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=481$ $[M+H]^+$ 。

實例 19：(RS)-N-[(4-氯苯基)(4-氟苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



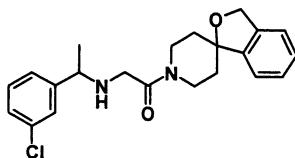
與實例 5 類似使用 (RS)-C-(4-氯-苯基)-C-(4-氟-苯基)-甲胺替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=465$ $[M+H]^+$ 。

實例 20：(RS)-2-側氧基-N-[苯基(2-噻吩基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



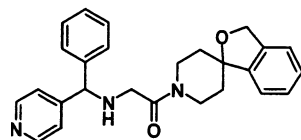
與實例 5 類似使用 (RS)-C-苯基-C-噻吩-2-基-甲胺替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=419$ $[M+H]^+$ 。

實例 21：(RS)-N-[1-(3-氯苯基)乙基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



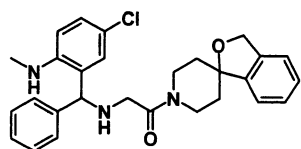
與實例 5 類似使用 (RS)-1-(3-氯-苯基)-乙胺替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=385$ $[M+H]^+$ 。

實例 22：(RS)-2-側氧基-N-[苯基(吡啶-4-基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



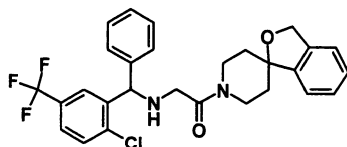
與實例 5 類似使用 (RS)-C-苯基-C-吡啶-4-基-甲胺替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=414$ $[M+H]^+$ 。

實例 23：(RS)-4-氯-N-甲基-2-[[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基](苯基)甲基]苯胺



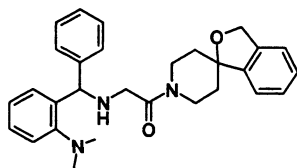
與實例 5 類似使用 (RS)-[2-(1-胺基-丙烯基-戊-2,4-二烯)-4-氯-苯基]-乙基-胺(中間物 15)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=477$ $[M+H]^+$ 。

實例 24：(RS)-N-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基](苯基)甲基}-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



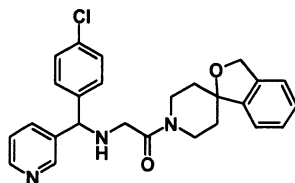
與實例 5 類似使用 (RS)-[C-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-C-苯基-甲胺(中間物 16)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=515$ $[M+H]^+$ 。

實例 25：(RS)-N,N-二甲基-2-[[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基](苯基)甲基]苯胺



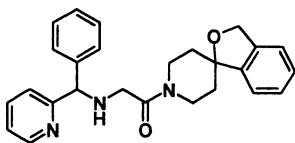
與實例 5 類似使用 (RS)-[2-(胺基-苯基-甲基)-苯基]-二甲基-胺(中間物 17)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=456$ $[M+H]^+$ 。

實例 26：(RS)-N-[(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



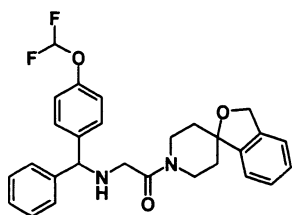
與實例 5 類似使用 (RS)-C-(4-氯-苯基)-C-吡啶-3-基-甲胺替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=448$ $[M+H]^+$ 。

實例 27：(RS)-2-側氧基-N-[苯基(吡啶-2-基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



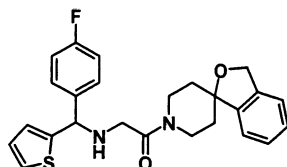
與實例 5 類似使用 (RS)-C-苯基-C-吡啶-2-基-甲胺替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=414$ $[M+H]^+$ 。

實例 28：(RS)-N-{[4-(二氟甲氧基)苯基](苯基)甲基}-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



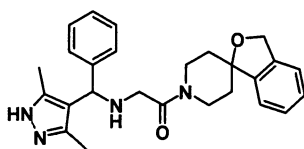
與實例5類似使用(RS)-C-(4-二氟甲氧基-苯基)-C-苯基-甲胺替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=479$ $[M+H]^+$ 。

實例 29：(RS)-N-[(4-氟苯基)(2-噻吩基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



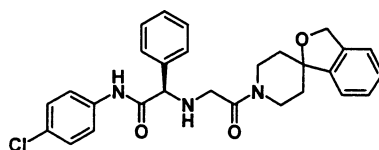
與實例5類似使用(RS)-C-(4-氟-苯基)-C-噻吩-2-基-甲胺替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=437$ $[M+H]^+$ 。

實例 30：(RS)-N-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例5類似使用(RS)-C-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-C-苯基-甲胺替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=431$ $[M+H]^+$ 。

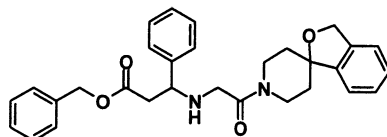
實例 31：(2R)-N-(4-氯苯基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯胺



與實例5類似使用(2R)-2-胺基-N-(4-氯-苯基)-2-苯基-乙

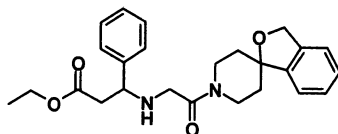
鹽胺(中間物18)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=491$ $[M+H]^+$ 。

實例 32：(RS)-3-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-3-苯基丙酸苄酯



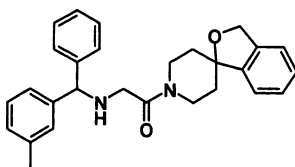
與實例5類似使用(RS)-3-胺基-3-苯基-丙酸苄酯替代(中間物19)(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=485$ $[M+H]^+$ 。

實例 33：(RS)-3-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-3-苯基丙酸乙酯



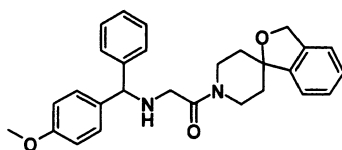
與實例5類似使用(RS)-3-胺基-3-苯基-丙酸乙酯替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=423$ $[M+H]^+$ 。

實例 34：(RS)-N-[(3-甲基苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



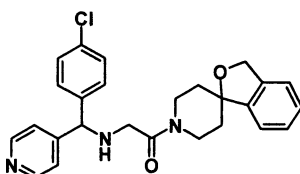
與實例5類似使用(RS)-C-苯基-C-間甲苯基-甲胺(中間物20)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=427$ $[M+H]^+$ 。

實例 35：(RS)-N-[(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



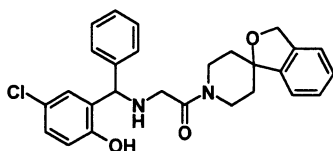
與實例 5 類似使用 (RS)-C-(4-甲氧基-苯基)-C-苯基-甲胺替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=443 [M+H]^+$ 。

實例 36：(RS)-N-[(4-氯苯基)(吡啶-4-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例 5 類似使用 (RS)-C-(4-氯-苯基)-C-吡啶-4-基-甲胺替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=448 [M+H]^+$ 。

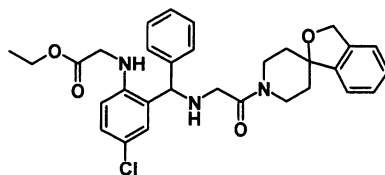
實例 37：(RS)-4-氯-2-[[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)甲基]苯酚



與實例 5 類似使用 (RS)-2-(胺基-苯基-甲基)-4-氯-苯酚(中間物 21)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=463 [M+H]^+$ 。

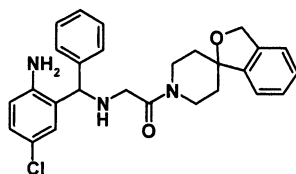
實例 38：(RS)-N-{4-氯-2-[[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并

呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)甲基]苯基}甘胺酸乙酯



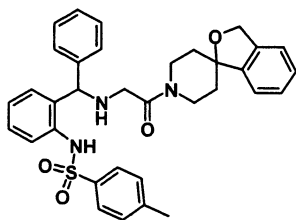
與實例5類似使用(RS)-[2-(胺基-苯基-甲基)-4-氯-苯基胺基]-乙酸乙酯(中間物22)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=549$ $[M+H]^+$ 。

實例39：(RS)-4-氯-2-[[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)甲基]苯胺



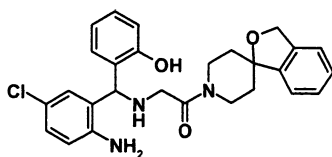
與實例5類似使用(RS)-2-(胺基-苯基-甲基)-4-氯-苯胺(中間物23)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=462$ $[M+H]^+$ 。

實例40：(RS)-4-甲基-N-{2-[[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)甲基]苯基}苯磺醯胺



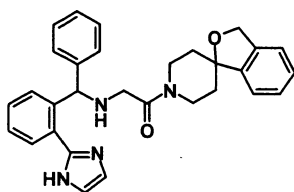
與實例5類似使用(RS)-庚-2,4-二烯-3-磺酸[2-(胺基-苯基-甲基)-苯基]-醯胺(中間物24)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=582$ $[M+H]^+$ 。

實例 41：(RS)-2-[(2-胺基-5-氯苯基){[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}甲基]苯酚



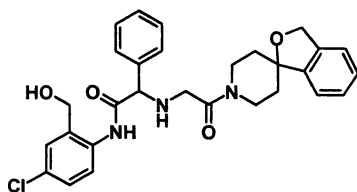
與實例 5 類似使用 (RS)-2-[胺基-(2-胺基-5-氯-苯基)-甲基]-苯酚(中間物 25)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=478$ $[M+H]^+$ 。

實例 42：(RS)-N-{[2-(1H-咪唑-2-基)苯基](苯基)甲基}-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



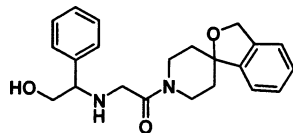
與實例 5 類似使用 (RS)-C-[2-(1H-咪唑-2-基)-苯基]-C-苯基-甲胺(中間物 26)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=479$ $[M+H]^+$ 。

實例 43：(RS)-N-[4-氯-2-(羥甲基)苯基]-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯胺



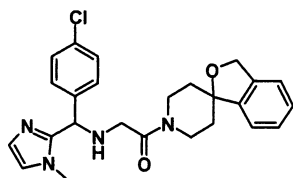
與實例 5 類似使用 (RS)-2-胺基-N-(4-氯-2-羥甲基-苯基)-2-苯基-乙醯胺(中間物 27)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=521$ $[M+H]^+$ 。

實例 44：(RS)-N-[4-氯-2-(羥甲基)苯基]-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯胺



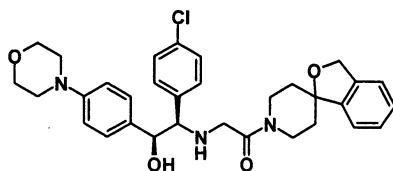
與實例 5 類似使用 (RS)-2-胺基-2-苯基-乙醇替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=367$ $[M+H]^+$ 。

實例 45：(RS)-N-[(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例 5 類似使用 (RS)-C-(4-氯-苯基)-C-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-甲胺替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=451$ $[M+H]^+$ 。

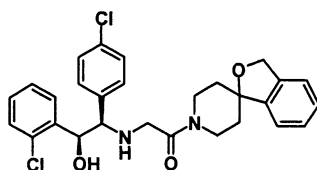
實例 46：(1S,2R)-2-(4-氯苯基)-1-(4-嗎啉-4-基苯基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}乙醇



與實例 5 類似使用 (1S,2R)-2-胺基-2-(4-氯-苯基)-1-(4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醇(中間物 28)替代 (RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=563$ $[M+H]^+$ 。

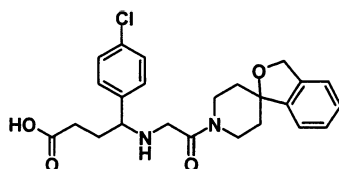
實例 47：(1S,2R)-1-(2-氯苯基)-2-(4-氯苯基)-2-{[2-側氧基-

2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}乙醇



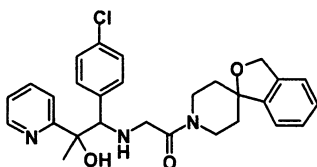
與實例5類似使用(1S,2R)-2-胺基-2-(4-氯-苯基)-1-(2-氯-苯基)-乙醇(中間物29)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=512$ $[M+H]^+$ 。

實例48: (RS)-4-(4-氯苯基)-4-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}丁酸



與實例5類似使用(RS)-4-胺基-4-(4-氯-苯基)-丁酸(中間物30)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=443$ $[M+H]^+$ 。

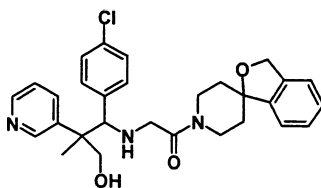
實例49: (1RS,2RS)-1-(4-氯苯基)-1-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-吡啶-2-基-丙-2-醇



與實例5類似使用(1RS,2RS)-1-胺基-1-(4-氯-苯基)-2-吡啶-2-基-丙-2-醇(中間物31)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=493$ $[M+H]^+$ 。

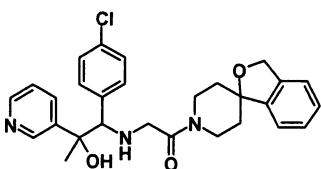
實例50: (1RS,2RS)-1-(4-氯苯基)-1-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-

螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-吡啶-3-基-丙-2-醇



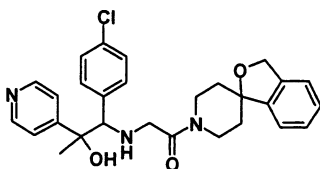
與實例5類似使用(2RS,3RS)-3-胺基-3-(4-氯-苯基)-2-甲基-2-吡啶-3-基-丙-1-醇(中間物32)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=507$ $[M+H]^+$ 。

實例51: 1-(4-氯苯基)-1-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-吡啶-3-基-丙-2-醇



與實例5類似使用(1RS,2RS)-1-胺基-1-(4-氯-苯基)-2-苯基-丙-2-醇(中間物33)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=492$ $[M+H]^+$ 。

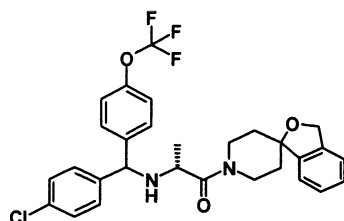
實例52: 1-(4-氯苯基)-1-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-吡啶-4-基丙-2-醇



與實例5類似使用(1RS,2RS)-1-胺基-1-(4-氯-苯基)-2-吡啶-4-基-丙-2-醇(中間物34)替代(RS)-1-(4-氯-苯基)-乙胺製備標題化合物。MS: $m/z=493$ $[M+H]^+$ 。

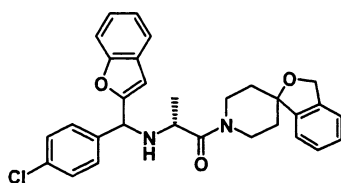
實例53: (1RS, 2R)-N-{(4-氯苯基)[4-(三氟甲氧基)苯基]甲

基}-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-胺



將 (2R)-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-胺 (藉由以 DCM 及 1 N NaOH 萃取而獲自相應三氟乙酸鹽) (0.1 g, 0.38 mmol) 及 4-(三氟甲氧基)-4'-氯二苯甲酮 (0.122 g, 0.38 mmol) 溶解於甲苯 (10 mL) 中，添加正鈦酸四異丙酯 (0.24 mL, 0.76 mmol) 且將反應混合物回流 18 小時。在蒸發之後，將殘餘物溶解於 EtOH (10 mL) 中且以氟基氫硼化鈉 (0.031 g, 0.46 mmol) 在 20°C 處理下 1 小時。蒸發 EtOH 且將殘餘物以 DCM (20 mL)、水 (10 mL) 及 3 N NaOH (3 mL) 攪拌。過濾所得懸浮液，分離各層，將水層以 DCM (20 mL) 萃取且將有機層以 3 N NaOH (10 mL) 洗滌。將經組合之有機層乾燥且蒸發以獲得黃色油狀物，將該黃色油狀物藉由矽膠層析以庚烷/AcOEt 2:1 純化提供白色發泡體 (60 mg, 27%)。MS: $m/z=545$ $[M+H]^+$ 。

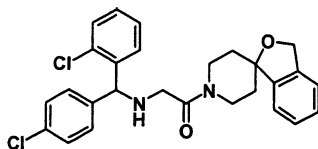
實例 54： (RS,2R)-N-[1-苯并呋喃-2-基(4-氯苯基)甲基]-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-胺



與實例 53 類似使用 4-(氯苯甲酰基)苯并呋喃替代 4-(三氟

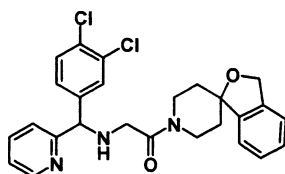
甲氧基)-4'-氯二苯甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=502$ $[M+H]^+$ 。

實例 55：(RS)-N-[(2-氯苯基)(4-氯苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



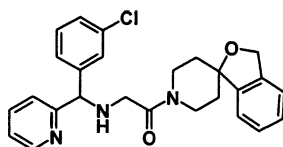
將 2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺(50 mg, 0.203 mmol)及(4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮(51 mg, 0.203 mmol)溶解於甲苯(1 mL)中。添加正鈦酸四異丙酯(0.12 mL, 0.406 mmol)且將混合物於密封管中於微波爐中在 140°C 下加熱 15 分鐘。在冷卻之後，添加乙醇(1 mL)及氰基硼氫化鈉(15 mg)且使其在 20°C 下進行還原隔夜。次日，添加水(0.2 mL)且繼續振盪 24 小時以沈澱氧化鈦。將懸浮液經矽藻土過濾且將固體以 EtOH(5 mL)沖洗。將濾液回收且蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於 DMSO(1 mL)中且隨後直接藉由製備型 HPLC 經 YMC-AQ 管柱以乙腈酸於 0.05% 甲酸水溶液中之梯度(在 15 分鐘內 30-95%)純化。將具有合適質量之溶離份收集且蒸發至乾燥以提供標題化合物。MS: $m/z=482$ $[M+H]^+$ 。

實例 56：(RS)-N-[(3,4-二氯苯基)(吡啶-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



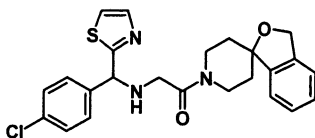
與實例 55 類似使用 (3,4-二氯-苯基)-吡啶-2-基-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=483$ $[M+H]^+$ 。

實例 57：(RS)-N-[(3-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



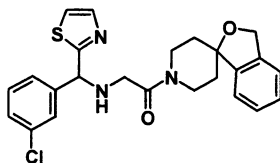
與實例 55 類似使用 (3-氯-苯基)-吡啶-2-基-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=448$ $[M+H]^+$ 。

實例 58：(RS)-N-[(4-氯苯基)(1,3-噻唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



與實例 55 類似使用 (4-氯-苯基)-噻唑-2-基-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=454$ $[M+H]^+$ 。

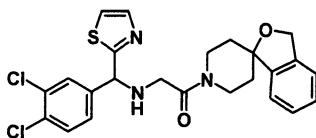
實例 59：(RS)-N-[(3-氯苯基)(1,3-噻唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



與實例 55 類似使用 (3-氯-苯基)-噻唑-2-基-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=454$

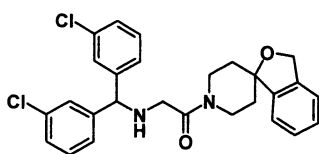
$[M+H]^+$ 。

實例 60：(RS)-N-[(3,4-二氯苯基)(1,3-噻唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



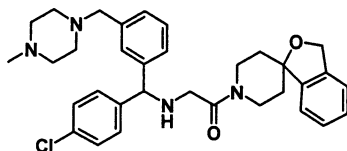
與實例 55 類似使用 (3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=489 [M+H]^+$ 。

實例 61：N-[雙(3-氯苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例 55 類似使用雙-(3-氯-苯基)-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=482 [M+H]^+$ 。

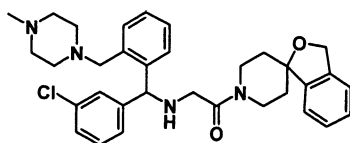
實例 62：(RS)-N-[(4-氯苯基){3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺



與實例 55 類似使用 (4-氯-苯基)-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=560 [M+H]^+$ 。

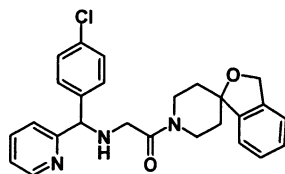
實例 63：(RS)-N-[(3-氯苯基){2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺

基}甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



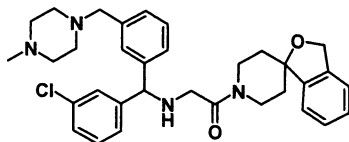
與實例 55 類似使用 (3-氯-苯基)-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=560$ $[M+H]^+$ 。

實例 64: (RS)-N-[(3,4-二氯苯基)(吡啶-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



與實例 55 類似使用 (4-氯-苯基)-吡啶-2-基-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=448$ $[M+H]^+$ 。

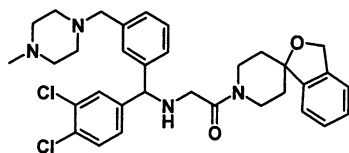
實例 65: (RS)-N-[(3-氯苯基){3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



與實例 55 類似使用 (3-氯-苯基)-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=560$ $[M+H]^+$ 。

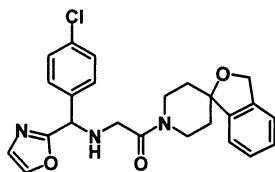
實例 66: (RS)-N-[(3,4-二氯苯基){3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲

基]苯基}甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



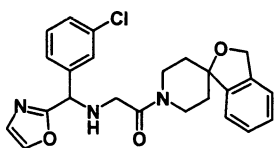
與實例 55 類似使用 (3,4-二氯-苯基)-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=594$ $[M+H]^+$ 。

實例 67: (RS)-N-[(4-氯苯基)(1,3-噁唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



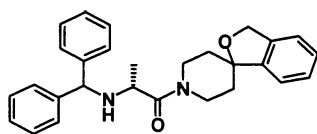
與實例 55 類似使用 (4-氯-苯基)-噁唑-2-基-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=438$ $[M+H]^+$ 。

實例 68: (RS)-N-[(3-氯苯基)(1,3-噁唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙胺



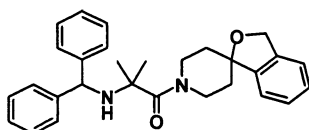
與實例 55 類似使用 (3-氯-苯基)-噁唑-2-基-甲酮替代 (4-氯-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮製備標題化合物。MS: $m/z=438$ $[M+H]^+$ 。

實例 69: (2R)-N-(二苯基甲基)-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-胺



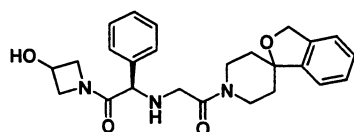
將(2R)-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-胺三氟乙酸鹽(0.1 g, 0.26 mmol)溶解於MeCN(3 mL)中，添加溴二苯基甲烷(0.066 g, 0.26 mmol)及碳酸鉍(169 mg, 0.52 mmol)且在回流下攪拌隔夜。過濾，蒸發且以庚烷/AcOEt 2:1進行矽膠層析獲得白色發泡體(30 mg, 26%)。MS: $m/z=427$ $[M+H]^+$ 。

實例 70： N-(二苯基甲基)-2-甲基-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-胺



將於NMP(1 mL)中之2-甲基-1-側氧基-1-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-胺(100 mg, 0.36 mmol)、溴二苯基甲烷(99 mg, 0.4 mmol)及N-乙基異丙基胺(0.069 mL, 0.4 mmol)於微波爐中在200℃下加熱10分鐘。將NMP在100℃/0.5 mbar下蒸餾出。將殘餘物以庚烷、1 N NaOH萃取。層析：庚烷/AcOEt 4:1。獲得68 mg(42%)白色發泡體。MS: $m/z=441$ $[M+H]^+$ 。

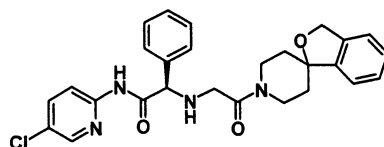
實例 71： 1-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯乙醯基]吡啶-3-醇



在螺口封口之小瓶中將(2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧

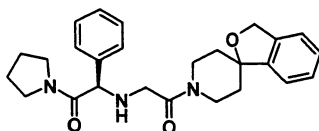
基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(苯基)乙酸(40 mg, 0.086 mmol)、吡啶-3-醇(6 mg, 0.086 mmol)及六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎂(HATU)(49 mg, 0.13 mmol)懸浮於DCM(2 mL)中且以三乙胺(0.04 mL, 0.3 mmol)在20°C下處理5小時。添加吡咯啉(0.07 mL, 0.86 mmol)及肆(三苯膦)鉀(1 mg, 0.001 mmol)於DCM(0.2 mL)中之溶液且在20°C下繼續振盪14小時。蒸發DCM, 將殘餘物溶解於DMF(0.8 mL)中, 以水(0.1 mL)稀釋且隨後直接藉由製備型HPLC經Zorbax XDB管柱以MeCN/水10-90%之梯度純化。獲得8 mg(21%)無色油狀物。MS: $m/z=436$ $[M+H]^+$ 。

實例 72：(2R)-N-(5-氯吡啶-2-基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯胺



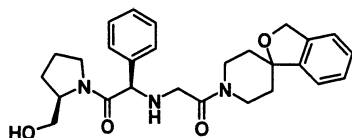
與實例 71 類似使用 2-胺基-5-氯吡啶替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=491$ $[M+H]^+$ 。

實例 73：(1R)-2-側氧基-N-[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]-1-苯基-2-吡咯啉-1-基乙胺



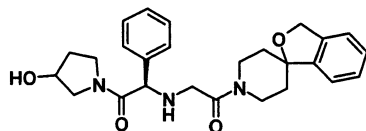
與實例 71 類似使用吡咯啉替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=434$ $[M+H]^+$ 。

實例 74：{(2R)-1-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯乙醯基]吡咯啉-2-基}甲醇



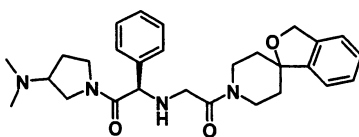
與實例 71 類似使用 (S)-(+)-2-(羥甲基)吡咯啉替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=464$ $[M+H]^+$ 。

實例 75：1-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯基]吡咯啉-3-醇



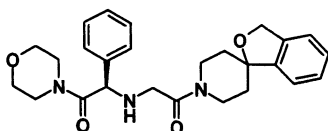
與實例 71 類似使用 3-吡咯啉醇替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=450$ $[M+H]^+$ 。

實例 76：N,N-二甲基-1-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯基]吡咯啉-3-胺



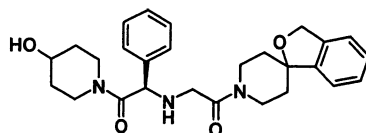
與實例 71 類似使用 3-(二甲胺基)吡咯啉替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=477$ $[M+H]^+$ 。

實例 77：(1R)-2-嗎啉-4-基-2-側氧基-N-[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]-1-苯基乙胺



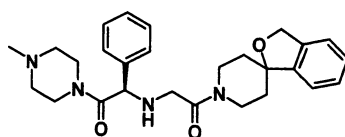
與實例 71 類似使用嗎啉替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=450$ $[M+H]^+$ 。

實例 78：1-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯基]哌啶-4-醇



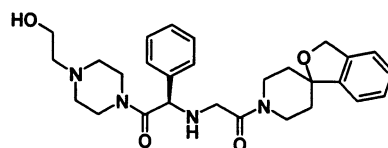
與實例 71 類似使用 4-羥基哌啶替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=464$ $[M+H]^+$ 。

實例 79：(1R)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基-N-[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]-1-苯基乙胺



與實例 71 類似使用 1-甲基哌嗪替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=463$ $[M+H]^+$ 。

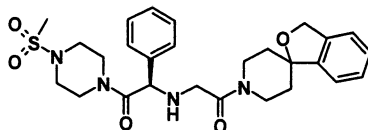
實例 80：2-{4-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯基]哌嗪-1-基}乙醇



與實例 71 類似使用 N-(2-羥乙基)哌嗪替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=493$ $[M+H]^+$ 。

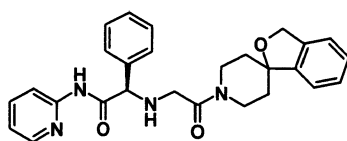
實例 81：(1R)-2-[4-(甲磺醯基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-N-[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]-

1-苯基乙胺



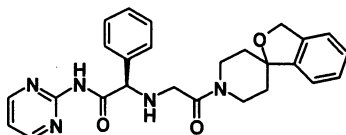
與實例 71 類似使用 1-甲磺醯基-哌嗪替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=493$ $[M+H]^+$ 。

實例 82：(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基-N-吡啶-2-基乙醯胺



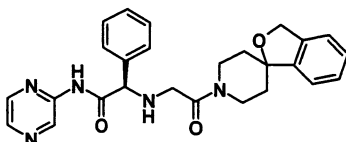
與實例 71 類似使用 2-胺基吡啶替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=457$ $[M+H]^+$ 。

實例 83：(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基-N-嘧啶-2-基乙醯胺



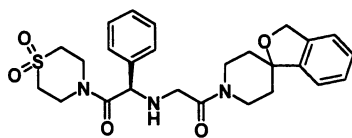
與實例 71 類似使用 2-胺基嘧啶替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=458$ $[M+H]^+$ 。

實例 84：(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基-N-吡嗪-2-基乙醯胺



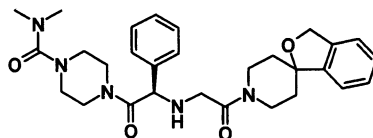
與實例 71 類似使用 2-胺基吡嗪替代吡啶-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=458$ $[M+H]^+$ 。

實例 85：(1R)-2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)-2-側氧基-N-[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]-1-苯基乙胺



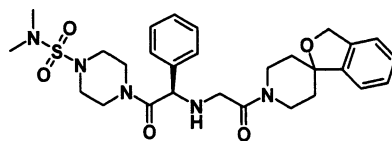
與實例 71 類似使用硫代嗎啉 1,1-二氧化物替代吡丁啉-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=498$ $[M+H]^+$ 。

實例 86：N,N-二甲基-4-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯基]哌嗪-1-甲醯胺



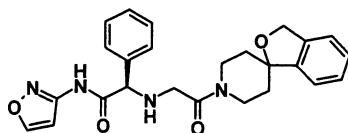
與實例 71 類似使用哌嗪-1-甲酸二甲基醯胺替代吡丁啉-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=520$ $[M+H]^+$ 。

實例 87：N,N-二甲基-4-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯基]哌嗪-1-磺醯胺



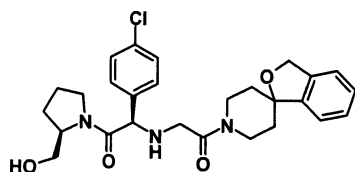
與實例 71 類似使用哌嗪-1-磺酸二甲基醯胺替代吡丁啉-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=556$ $[M+H]^+$ 。

實例 88：(2R)-N-異噁唑-3-基-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯胺



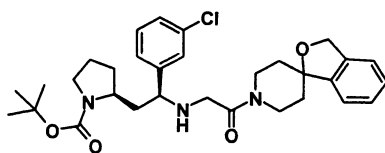
與實例 71 類似使用 3-胺基異噁唑替代吡丁啉-3-醇製備標題化合物。MS: $m/z=447$ $[M+H]^+$ 。

實例 89： {(2R)-1-[(2R)-2-(4-氯苯基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}乙基]胺基}吡咯啉-2-基}甲醇



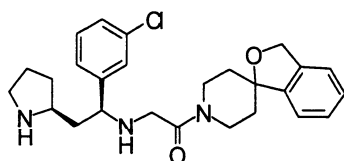
將 (2R)-{[(烯丙氧基)羰基][2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}(4-氯苯基)乙酸 (50 mg, 0.1 mmol)、(S)-(+)-2-羥甲基)吡咯啉 (10 mg, 0.1 mmol) 及六氟磷酸 O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄 (HATU) (57 mg, 0.15 mmol) 懸浮於 DCM (3 mL) 中且以三乙胺 (0.05 mL, 0.35 mmol) 在 20°C 下處理 5 小時。添加吡咯啉 (0.09 mL, 1 mmol) 及肆(三苯膦)鉍 (1 mg, 0.01 mmol) 且在 20°C 下繼續攪拌隔夜。以水萃取獲得黃色油狀物，將該黃色油狀物藉由矽膠層析以 AcOEt/MeOH 10:0 至 10:1 純化而提供淡黃色發泡體 (20 mg, 40%)。MS: $m/z=499$ $[M+H]^+$ 。

實例 90： (2S)-2-[(2S)-2-(3-氯苯基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}乙基]胺基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



將(R)-2-[2-(3-氯-苯基)-2-側氧基-乙基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.67 g, 5.2 mmol)及2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺(1.27 g, 5.1 mmol)以DCM轉移至50 mL燒瓶中且蒸發至乾燥。將所得油狀物之純混合物以正鈦酸四異丙酯(2 mL, 6.5 mmol)在20°C下處理3小時。將所得懸浮液以乙醇(5 mL)稀釋且以氰基硼氫化鈉(117 mg, 3.5 mmol)在20°C下處理14小時。將黃色懸浮液於冰中冷卻, 以水(1 mL)中止且攪拌15分鐘。且隨後經矽藻土過濾且以EtOH充分洗滌。將粗產物(2.8 g)藉由矽膠層析以庚烷/AcOEt 33:67純化。按照溶離順序獲得兩種差向異構體: 首先獲得550 mg(19%)標題化合物及其次獲得1.2 g(41%)其差向異構體, 兩者皆呈白色發泡體形式。MS: $m/z=554$ $[M+H]^+$ 。

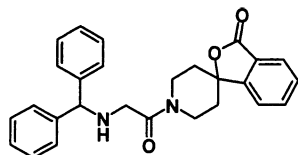
實例 91: (1S)-1-(3-氯苯基)-N-[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]-2-[(2S)-吡咯啉-2-基]乙胺三氟乙酸鹽



將(2S)-2-[(2S)-2-(3-氯苯基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(20 mg, 0.036 mmol)在20°C下於DCM與TFA之混合物中攪拌2小時。將溶劑蒸發至乾燥。獲得22 mg(89%)無色油狀物。MS: $m/z=455$ $[M+H]^+$ 。

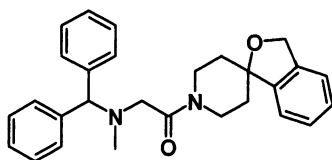
實例 92: 1'-[N-(二苯基甲基)甘胺鹽基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺三氟乙酸鹽

喃-1,4'-吡啶]-3-酮



將 1'-(氯乙醯基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮 (50 mg, 0.179 mmol) 及 二苯基甲胺 (33 mg, 0.179 mmol) 溶解於無水 DMF (0.8 mL) 中。隨後添加三乙胺 (0.074 mL, 0.536 mmol) 且在 25°C 下振盪反應混合物 2.5 天。添加水 (0.1 mL) 且將所有混合物直接藉由製備型 HPLC 經 YMC-AQ 管柱以 MeCN 於水中之 0-90% 梯度純化 15 分鐘。MS: $m/z=427$ $[M+H]^+$ 。

實例 93：N-(二苯基甲基)-N-甲基-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺

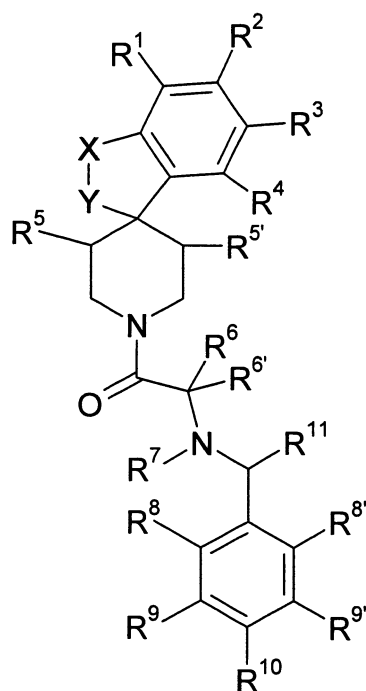


在氮氣下將 N-(二苯基甲基)-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺 (實例 6) (90 mg, 0.218 mmol) 溶解於 DMF (1 mL) 中，於冰中冷卻且以 55% 氫化鈉 (31 mg, 0.72 mmol) 及 碘甲烷 (0.045 mL, 0.72 mmol) 處理 24 小時。萃取：DCM、10% Na_2CO_3 。層析：矽膠，庚烷/AcOEt 梯度 0-33%。獲得白色固體 (50 mg, 53%)。MS: $m/z=427$ $[M+H]^+$ 。

五、中文發明摘要：

本發明係關於作為 V1a 受體拮抗劑之新穎螺哌啶甘胺醯胺衍生物、其製造、含有其之醫藥組合物及其作為藥物之用途。本發明之活性化合物適用於預防及/或治療焦慮症及抑鬱症及其他疾病。

詳言之，本發明係關於通式(I)之化合物

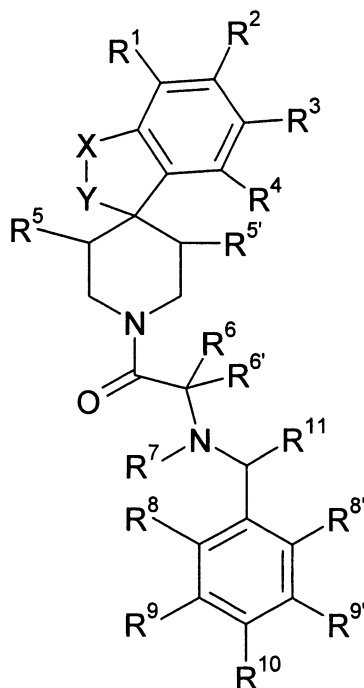


其中 X、Y 及 R¹ 至 R¹⁰ 係如本文所述。

六、英文發明摘要：

The present invention is concerned with novel spiropiperidine glycinamide derivatives as V1a receptor antagonists, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as medicaments. The active compounds of the present invention are useful in the prevention and/or treatment of anxiety and depressive disorders and other diseases.

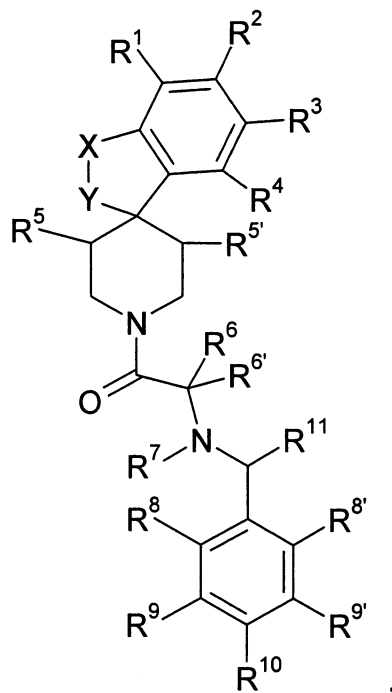
In particular, the present invention is concerned with compounds of the general formula (I)



wherein X, Y and R¹ to R¹⁰ are as described herein.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有通式(I)之化合物



其中

X及Y係選自以下之組合：

X為CH₂且Y為O，或

X為C=O且Y為O，或

X為O且Y為CH₂，或

X為NR⁷且Y為C=O，或

X為NR⁷且Y為CH₂，或

X-Y為-C=C-，或

X-Y為-CH₂CH₂-，或

X為O且Y為C=O；

R¹、R²、R³及R⁴各自獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆

鹵烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆鹵烷氧基；

R⁵及R^{5'}各自獨立地為氫或甲基；

R^6 及 $R^{6'}$ 各自獨立地為氫或甲基；

R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)O-C_{2-6}$ 烯基；

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自氫，

鹵素，

視情況經 CN 或 OH 取代之 C_{1-4} 烷基，

C_{1-4} 鹵烷基，

C_{1-4} 烷氧基，

C_{1-4} 鹵烷氧基，

羥基；

R^{11} 為氫，

視情況經 CN 或 OH 取代之 C_{1-6} 烷基，

$-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ ，

其中 R^i 及 R^{ii} 彼此獨立地為

H，

OH，

視情況經 OH 取代之 C_{1-4} 烷基，

或一 R^i 及一 R^{ii} 連同其所結合之碳原子一起形成 3 至 5 員環烷基，

其中 m 為 0 至 4，

其中 R^{iii} 為

苯基、萘基、5 至 6 員單環或 9 至 10 員雙環雜芳

基、3 至 7 員雜環烷基或 3 至 7 員環烷基，

其視情況經一或多個A取代，

$-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{iv}}$ ，

其中 R^{iv} 為

視情況經OH或CN取代之 C_{1-6} 烷基，

C_{1-6} 烷氧基，

羥基，

苯基、萘基、苄基、-O苄基、5至6員單環或

9至10員雙環雜芳基、3至7員雜環烷基或3

至7員環烷基，

其視情況經一或多個A取代，

$-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ，或

$-\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{j}}$ ，

其中 R^{f} 、 R^{g} 、 R^{h} 及 R^{j} 係各自獨立地選自

氫，

C_{1-6} 烷基，

苯基或5至6員雜芳基，

其視情況經一或多個A取代，

A為鹵基、硝基、羥基、氰基、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷

基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}

鹵烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{C}_{1-6}$ 伸烷基)-

$\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{C}_{1-6}$ 伸烷基)- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基、 $-(\text{CH}_2)_x-$

$\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、

$-(\text{CH}_2)_x-\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-$

$\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-$

$\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 或 $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^a(\text{CH}_2)_xC(\text{O})\text{R}^e$ ，其中

x 為 0 至 4；

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^c 為苯基、5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

R^d 為苯基或5至6員雜芳基，

R^e 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基或5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基，

其中 R^c 、 R^d 或 R^e 之苯基、5至6員雜芳基、3至7員雜環烷基或3至7員環烷基視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

或 R^8 或 $\text{R}^{8'}$ 中之一者連同 R^{11} 及其所結合之原子一起形成視情況與苯并稠合之5員碳環，

其中該苯并視情況經一個、兩個或三個選自鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、硝基、羥基或氰基之取代基取代，

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之通式(I)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、鹵基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基或三氟甲氧基。

3. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其中 R^5 及 $\text{R}^{5'}$ 各自為氫。

4. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其中

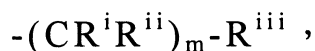
R^9 、 $\text{R}^{9'}$ 及 R^{10} 係各自獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}

羥烷基、C₁₋₄氟基烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或羥基，且R⁸及R^{8'}為氫。

5. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其中R⁷為H或C₁₋₆烷基。

6. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其中

R¹¹為視情況經CN、OH或鹵素取代之C₁₋₆烷基，



其中Rⁱ及Rⁱⁱ彼此獨立地為

H，

OH，

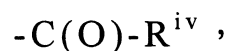
視情況經OH取代之C₁₋₄烷基，

其中m為0至4，

其中Rⁱⁱⁱ為

苯基、5至6員單環或9至10員雙環雜芳基或3至7員雜環烷基，

其視情況經一或多個A取代，



其中R^{iv}為

視情況經OH或CN取代之C₁₋₆烷基，

C₁₋₆烷氧基，

羥基，

苯基、-O苄基、5至6員單環雜芳基或3至7員雜環烷基，

其視情況經一或多個A取代，



其中 R^f 及 R^g 係各自獨立地選自

氫，

C_{1-6} 烷基，

苯基或 5 至 6 員雜芳基，

其視情況經一或多個 A 取代，

A 為鹵基、硝基、羥基、氰基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 烷基、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基)- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-(C_{1-6}$ 伸烷基)- $O-C_{1-6}$ 鹵烷基、 $-(CH_2)_x-NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_x-R^c$ 、 $-(CH_2)_x-O-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}-R^d$ 、 $-(CH_2)_x-NR^aR^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-NR^aR^d$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)R^e$ 、 $-(CH_2)_x-NR^aS(O)_2R^e$ 或 $-(CH_2)_x-NR^a(CH_2)_xC(O)R^e$ ，其中

x 為 0 至 4；

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^c 為苯基、5 至 6 員雜芳基、3 至 7 員雜環烷基或 3 至 7 員環烷基，

R^d 為苯基或 5 至 6 員雜芳基，

R^e 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基或 5 至 6 員雜芳基、3 至 7 員雜環烷基或 3 至 7 員環烷基，

其中 R^c 、 R^d 或 R^e 之苯基、5 至 6 員雜芳基、3 至 7 員雜環烷基或 3 至 7 員環烷基視情況經一個、兩個或三個鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代。

7. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其中該化合物為

(RS)-N-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

N-[(+)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

N-(二苯基甲基)-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(3-氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(3,4-二氯苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-2-側氧基-N-{苯基[(3-(三氟甲基)(苯基)甲基)-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺]、

(RS)-N-{(4-氯苯基)[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-2-側氧基-N-{苯基[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-2-側氧基-N-[苯基(2-噻吩基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-2-側氧基-N-[苯基(吡啶-2-基)甲基]-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(4-氯苯基)(2-噻吩基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-N-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(苯基)甲基]-2-側

氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(2R)-N-(4-氯苯基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯胺、

(RS)-N-[(3-甲基苯基)(苯基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

(RS)-4-氯-2-[[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基](苯基)甲基]苯酚、

(1S,2R)-2-(4-氯苯基)-1-(4-嗎啉-4-基苯基)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}乙醇、

(1RS,2RS)-1-(4-氯苯基)-1-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-吡啶-2-基-丙-2-醇、

1-(4-氯苯基)-1-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-吡啶-4-基丙-2-醇、

(RS)-N-[(3-氯苯基){3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

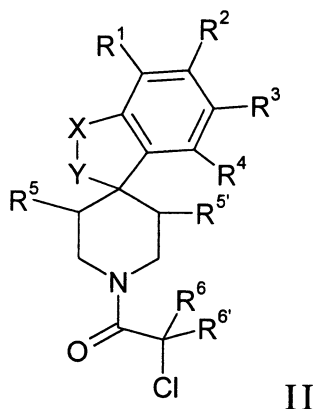
(RS)-N-[(3-氯苯基)(1,3-噁唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺、

1-[(2R)-2-{[2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙基]胺基}-2-苯基乙醯基]吡啶-3-醇、

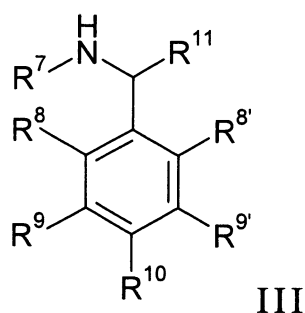
1'-[N-(二苯基甲基)甘胺醯基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-3-酮，或

N-(二苯基甲基)-N-甲基-2-側氧基-2-(1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)乙胺。

8. 一種製備如請求項1之式(I)化合物之方法，其包含以下步驟：使式(II)化合物：

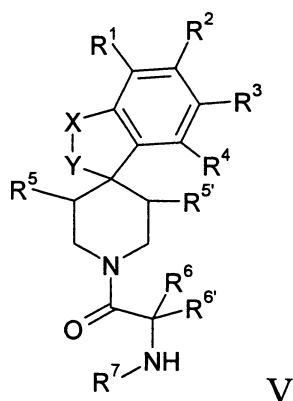


與式(III)化合物反應：

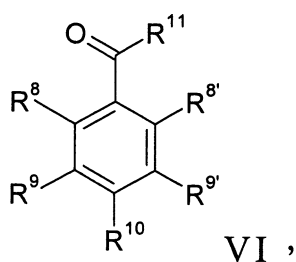


以獲得式(I)化合物，其中R¹至R^{6'}、R⁸至R¹¹、X及Y係如請求項1中所定義且R⁷為氫或C₁₋₆烷基。

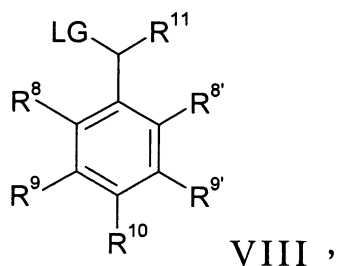
9. 一種製備如請求項1之式(I)化合物之方法，其包含以下步驟：使式(V)化合物：



與式(VI)化合物

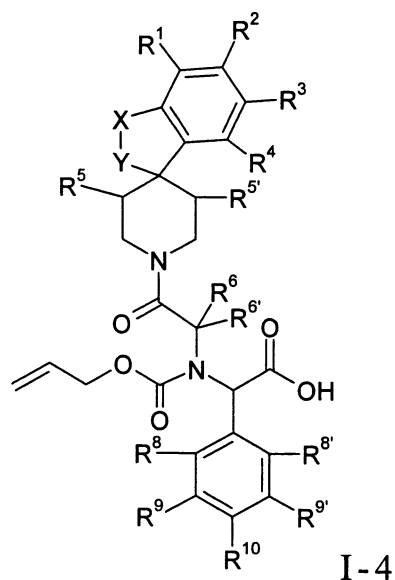


或與式(VIII)化合物反應



其中LG為脫離基，較佳為鹵素、-OSO₂Me、-OSO₂C₆H₄CH₃，以獲得式(I)化合物，其中R¹至R^{6'}、R⁸至R¹¹、X及Y係如上文關於式(I)所定義且R⁷為氫或C₁₋₆烷基。

10. 一種製備如請求項1之式(I)化合物之方法，其包含以下步驟：使式(I-4)化合物：



與胺HNR^fR^g反應，接著鈀催化移除烯丙氧基羰基以獲得式(I)化合物，其中R¹至R^{6'}、R⁸至R¹¹、R^f、R^g、X及Y係

如請求項1中所定義且 R^7 為氫。

11. 一種式(I)化合物，其可藉由如請求項8至10中任一項之方法獲得。
12. 如請求項1或2之式(I)化合物，其係用於預防或治療痛經、高血壓、慢性心臟衰竭、血管加壓素分泌異常、肝硬化、腎病症候群、強迫症、焦慮症及抑鬱症。
13. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之式(I)化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
14. 如請求項13之醫藥組合物，其中其適用於對抗痛經、高血壓、慢性心臟衰竭、血管加壓素分泌異常、肝硬化、腎病症候群、強迫症、焦慮症及抑鬱症。
15. 一種如請求項1至7中任一項之式(I)化合物的用途，其係用於製備藥物。
16. 如請求項15之用途，其中該藥物適用於對抗痛經、高血壓、慢性心臟衰竭、血管加壓素分泌異常、肝硬化、腎病症候群、強迫症、焦慮症及抑鬱症。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：