

(21) 申請案號：106110783

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 30 日

(51) Int. Cl. : C07D401/10 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30) 優先權：2016/03/31 日本

2016-071181

(71) 申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72) 發明人：池田周平 IKEDA, SHUHEI (JP)；杉山英之 SUGIYAMA, HIDEYUKI (JP)；会田淳平 AIDA, JUMPEI (JP)；德原秀和 TOKUHARA, HIDEKAZU (JP)；大川友洋 OKAWA, TOMOHIRO (JP)；大黒裕哉 OGURO, YUYA (JP)；中村実 NAKAMURA, MINORU (JP)；村上正鷹 MURAKAMI, MASATAKA (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 192 頁

(54) 名稱

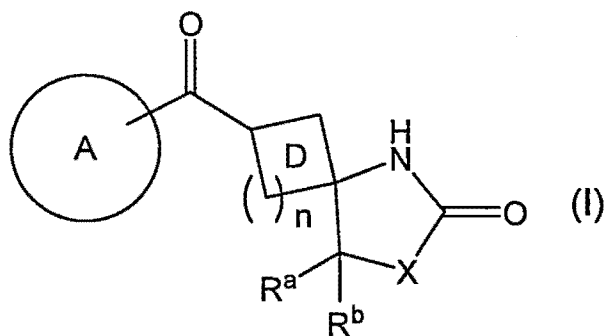
雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

(57) 摘要

本發明提供具有 MAGL 抑制作用，及適用作為神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、青光眼、多發性硬化症等)、焦慮症、疼痛(如，炎症性疼痛、癌性疼痛、神經源性疼痛等)、癲癇症、憂鬱症等的預防或治療藥劑的化合物。

本發明涉及式(I)表示之化合物或其鹽：

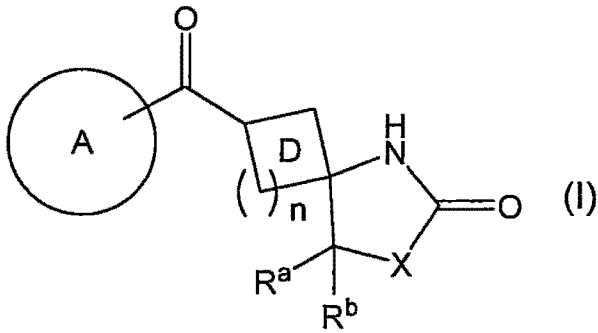


其中各符號如說明書所定義。

The present invention provides a compound having an MAGL inhibitory action, and useful as an agent for the prophylaxis or treatment of neurodegenerative diseases(e.g., Alzheimer' s disease, Parkinson' s disease, Huntington' s disease, amyotrophic lateral sclerosis, traumatic brain injury, glaucoma, multiple

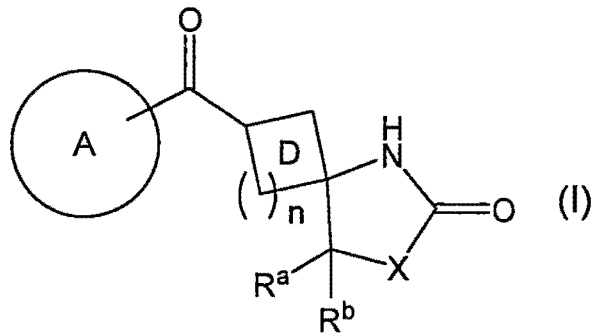
sclerosis etc.), anxiety disorder, pains(e.g., inflammatory pain, cancerous pain, neurogenic pain etc.), epilepsy, depression and the like.

The present invention relates to a compound represented by the formula(I):



wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof.

特徵化學式：



201738226

發明摘要

※ 申請案號： 106110783

※ 申請日： 106/03/30

※IPC 分類： *C07D 401/10* (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

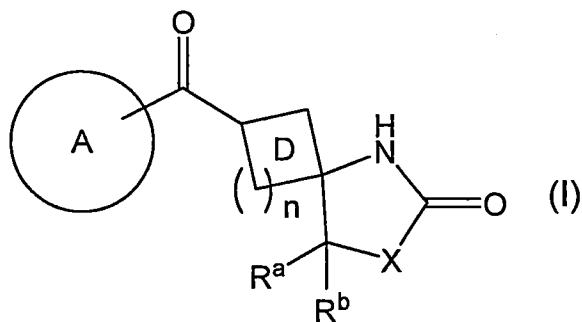
雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

【中文】

本發明提供具有 MAGL 抑制作用，及適用作為神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、青光眼、多發性硬化症等)、焦慮症、疼痛(如，炎症性疼痛、癌性疼痛、神經源性疼痛等)、癲癇症、憂鬱症等的預防或治療藥劑的化合物。

本發明涉及式(I)表示之化合物或其鹽：

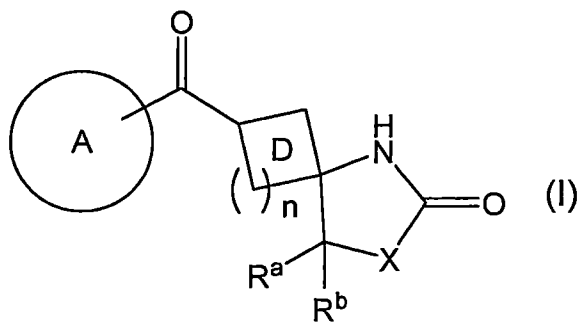


其中各符號如說明書所定義。

【英文】

The present invention provides a compound having an MAGL inhibitory action, and useful as an agent for the prophylaxis or treatment of neurodegenerative diseases(e.g., Alzheimer' s disease, Parkinson' s disease, Huntington' s disease, amyotrophic lateral sclerosis, traumatic brain injury, glaucoma, multiple sclerosis etc.), anxiety disorder, pains(e.g., inflammatory pain, cancerous pain, neurogenic pain etc.), epilepsy, depression and the like.

The present invention relates to a compound represented by the formula(I):



wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof.

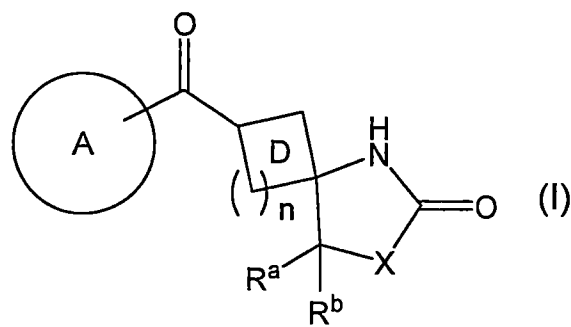
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明涉及具有單醯基甘油脂肪酶(在本說明書中有時簡稱為"MAGL")抑制作用的雜環化合物、含有該雜環化合物的醫藥組成物等。

【先前技術】

【0002】 據報導花生四烯酸(在本說明書中有時簡稱為"AA")，及類花生酸，其為體內產物，會造成中樞神經系統及外周的炎症[非專利文獻 1: Science, vol. 294, pages 1871-1875, 2001]。壓制花生四烯酸製造途徑及類花生酸製造途徑的抑制劑有希望作為炎症的治療藥物，而已使用非類固醇類消炎藥物諸如環氧合酶抑制劑等作為炎性疼痛的治療藥。然而，長期使用環氧合酶抑制劑時，消化道疾病有時發展成副作用，因而造成問題。此外，近年來循環副作用諸如心肌梗塞、腦梗塞等亦造成問題。

【0003】 伴隨神經膠細胞活化的神經炎症被認為是神經退行性疾病(如，阿滋海默症等)的病變特徵[非專利文獻 2: Molecular Neurobiology(Mol. Neurobiol), vol. 41, pages 115-128, 2010]。據報導消炎藥物在 tau 過度表達動物模型(人變異體 tau 基因轉殖小鼠等)壓制神經膠細胞的活化並

壓制神經退行性進展，而 tau 過度表達為阿滋海默症之病理特徵 [非專利文獻 3: Neuron, vol. 53, pages 337-351, 2007]。此外，已建議壓制神經炎症用於治療神經退行性疾病諸如阿滋海默症等的效用 [非專利文獻 4: Nature Reviews Neurology (Nat. Rev. Neurol.), vol. 6, pages 193-201, 2010]，及壓制神經炎症的治療藥物有希望作為神經退行性疾病的治療或預防藥物。

【0004】 單醯基甘油脂肪酶 (MAGL) 是將單醯基甘油水解成脂肪酸及甘油的酶。在中樞神經系統中，MAGL 的基質為 2-花生四烯醯甘油 (在本說明書中亦稱為 2-AG)，該基質分解成花生四烯酸及甘油 [非專利文獻 5: Chemistry and Physics of Lipids (Chem phys Lipids) vol. 121, pages 149-158, 2002]。近年來，已報導在 MAGL 缺乏小鼠及澱粉樣蛋白 β (在本說明書中亦稱為 $A\beta$) 過度表達動物模型 (APP/PS1 雙基因轉殖小鼠等) 的雜交種動物中壓制花生四烯酸及類花生酸的製造、壓制神經膠細胞的活化、壓制炎症細胞激素的製造及阿滋海默症之病理發現的 $A\beta$ 斑塊蓄積的減少作用 [非專利文獻 6: Cell Report (Cell Rep.), vol. 1, pages 617-623, 2012]，及壓制 MAGL 作用的壓制劑等有希望作為阿滋海默症的治療或預防藥物。

【0005】 此外，已確認大麻素受體 1 (在本說明書中稱為 CB1) 及大麻素受體 2 (在本說明書中稱為 CB2) 為 MAGL 之基質 2-AG 的受體 [非專利文獻 7: Biochemical Pharmacology (Biochem. Pharmacol.) vol. 50, 83-90, 1995]。CB1 主要在腦

部區域表現[非專利文獻 8: Molecular Pharmacology(Mol. Pharmacol.), vol. 34, pages 605-613, 1988]，而 CB2 在免疫細胞中及腦部區域的小神經膠細胞中表現[非專利文獻 9: Neuroscience Letters(Neurosci. Lett.), vol. 396, pages 113-116, 2006]。近年來，據報導 CB1 受體致效劑改善認知功能[非專利文獻 10: Journal of Alzheimer' s disease(J. Alzheimers. Dis.), vol. 30, pages 439-459, 2012]，及 MAGL 之基質 2-AG 顯示對歸因於 $A\beta$ 之神經細胞死亡的保護作用[非專利文獻 11: Neuroscience, vol. 178, pages 159-168, 2011]。因此，壓制 2-AG 分解之 MAGL 抑制劑有希望作為壓制在阿滋海默症中觀察到的神經炎症、神經細胞死亡、 $A\beta$ 蓄積等的治療或預防藥物且不僅具有症狀緩解作用而且具有疾病改善作用。

【0006】 神經退行性疾病之一的帕金森氏症，是有關由中腦黑質多巴胺神經細胞之變性所造成之運動障礙的疾病，已報導關於帕金森氏症之神經膠細胞活化[非專利文獻 12: Annals of Neurology(Ann. Neurol.) vol. 57, pages 168-175, 2005]。而已知 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶)誘發中腦黑質多巴胺神經細胞死亡，據報導在 MAGL 缺乏小鼠中顯示對神經細胞死亡的保護作用[非專利文獻 13: Science, vol. 334, pages 809-813, 2011]。因此，壓制 MAGL 作用之抑制劑等有希望作為帕金森氏症的新治療藥物。

【0007】 肌萎縮性脊髓側索硬化症(在本說明書中稱

為 ALS)是有關運動神經元退化的疾病，而目前沒有有效的治療方法。已報導 ALS 之神經膠細胞活化[非專利文獻 14: Neurobiology of Disease(Neurobiol. Dis.) vol. 15, pages 601-609, 2004]。亦據報導在突變之超氧化物歧化酶過度表現小鼠中活化 CB2 而壓制疾病之進展，該小鼠為 ALS 動物模型[非專利文獻 15: European Journal of Pharmacology(Eur. J. Pharmacol.), vol. 542, pages 100-105, 2006]。此外，據報導經減少花生四烯酸而壓制 MAGL 缺乏小鼠的神經炎症，而花生四烯酸為活體內的 MAGL 產物[非專利文獻 13: Science, vol. 334, pages 809-813, 2011]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為 ALS 的新治療藥物。

【0008】 神經退行性疾病之一的亨丁頓舞蹈症為經由神經細胞死亡及歸因於多羧醯胺酸聚集之神經炎症而喪失神經功能的疾病。據報導在 R6/2 小鼠中活化 CB2 而壓制神經炎症並顯示神經保護作用，該小鼠為亨丁頓舞蹈症的動物模型[非專利文獻 16: Brain, vol. 132, pages 3152-3164, 2009]。此外，據報導在 MAGL 缺乏小鼠中，經由減少花生四烯酸而壓制神經炎症，該花生四烯酸為 MAGL 的所得產物[非專利文獻 13: Science, vol. 334, pages 809-813, 2011]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為亨丁頓舞蹈症的新治療藥物。

【0009】 已報導 MAGL 之基質 2-AG 在自身免疫性腦脊髓炎模型，即，中樞性脫髓鞘疾病之一的多發性硬化症的動物模型中，壓制疾病狀態的進展[非專利文獻 17:

Brain Research(Brain Res.), vol. 1390, pages 126-141, 2011]。此外，據報導經減少花生四烯酸而壓制 MAGL 缺乏小鼠的神經炎症，該花生四烯酸為 MAGL 的所得產物[非專利文獻 13: Science, vol. 334, pages 809-813, 2011]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為多發性硬化症的新治療藥物。

【0010】 創傷性腦損傷(TBI)是對個體的健康有極大有害影響的病狀，而目前沒有有效的治療方法。已報導 MAGL 之基質 2-AG 對閉鎖性頭部損傷動物模型之神經細胞死亡具有保護作用[非專利文獻 18: Nature, vol. 413, pages 527-531, 2001]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為創傷性腦損傷的新治療或預防藥物。

【0011】 青光眼最常引起視力喪失，且被認為是嚴重的社會問題。已報導 MAGL 之基質 2-AG 在眼內灌注模型中活化房水流出[非專利文獻 19: Experimental Eye Research (Exp. Eye Res.), vol. 87, pages 106-114, 2008]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為青光眼的新治療或預防藥物。

【0012】 焦慮症是發生頻率高的精神疾病，且大為影響生活品質。已報導 MAGL 之基質 2-AG 在舉臂式十字型迷宮測試中顯示抗焦慮作用，而該測試為焦慮症之有效測試系統[非專利文獻 20: Behavioural Brain Research (Behav. Brain Res.), vol. 252, pages 10-17, 2013]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為焦慮症的新治療藥物。

【0013】 已報導 MAGL 之基質 2-AG 在福馬林試驗中顯示抗傷害感受效應[非專利文獻 21: British Journal of

Pharmacology, vol. 150, pages 693-701, 2007]。此外，已報導 2-AG 在癌性疼痛模型之機械痛敏試驗中顯示效用[非專利文獻 22: Pharmacological Research(Pharmacol. Res.), vol. 64, pages 60-67, 2011]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為炎症性疼痛及神經性疼痛的新治療藥物。

【0014】 癲癇症大為影響日常生活。感知神經炎症在顳葉癲癇患者海馬迴中被誘發，而伴隨神經膠細胞活化的神經炎症涉及痙攣發作[非專利文獻 23: Nature Medicine (Nature Med.), vol. 16, pages 413-419, 2010]。MAGL 之基質 2-AG 對伸戊基四唑誘發的痙攣發作具有壓制作用，而痙攣發作為急性痙攣模型[非專利文獻 24: Neurochemical Research(Neurochem. Res.), vol. 36, pages 1520-1525, 2011]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為癲癇症的新治療藥物。

【0015】 憂鬱症是現代社會發生頻率高的疾病，且大為影響生活品質。已報導 MAGL 之基質 2-AG 在憂鬱症有效測試系統的慢性壓力模型顯示抗憂鬱症作用[非專利文獻 25: Neuropsychopharmacology, vol. 39, pages 1763-1776, 2014]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為憂鬱症的新治療藥物。

【0016】 偏頭痛是現代社會發生頻率高的疾病，且大為影響生活品質。形成偏頭痛的因素之一為神經炎症。已報導在給藥硝化甘油的大鼠中 CB2 的活化具有鎮痛作用，其為偏頭痛的有效模型[非專利文獻 26: Journal of Headache and Pain, vol. 15, No. 14, 2014]。因此，MAGL 抑

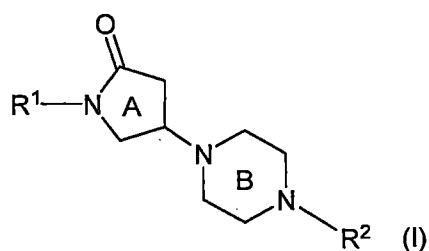
制劑有希望作為偏頭痛的新治療藥物。

【0017】 腦水腫是關於各種腦病變所形成的疾病。腦水腫的成因之一為血腦障壁崩壞。已知花生四烯酸及類花生酸使血腦障壁崩壞[非專利文獻 27: Brain Research, vol. 1298, pages 13-23, 2009]。壓制 MAGL 作用的抑制劑減少經由 MAGL 的花生四烯酸製造。因此，MAGL 抑制劑有希望作為腦水腫的新治療藥物。

【0018】 腦缺血是造成腦梗塞發作的一個因素。已報導 MAGL 之基質 2-AG 在對腦缺血有效的測試系統中具有腦保護作用[非專利文獻 28: Brain Research, vol. 1474, pages 91-99, 2012]。因此，MAGL 抑制劑有希望作為腦缺血的新治療藥物。

【0019】 關於雜環化合物，已知下列化合物。專利文獻 1 說明下列式(I)表示之化合物：

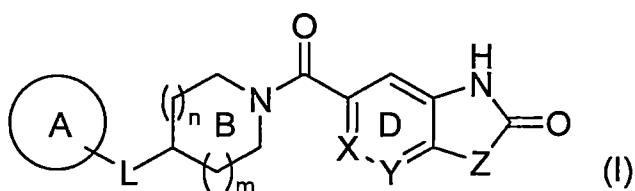
【0020】



【0021】 其中各符號如專利文獻 1 所定義，其為 MAGL 抑制劑及適用於治療、改善或預防神經退行性疾病、焦慮症、疼痛或癲癇症。

專利文獻 2 說明下列式(I)表示之化合物：

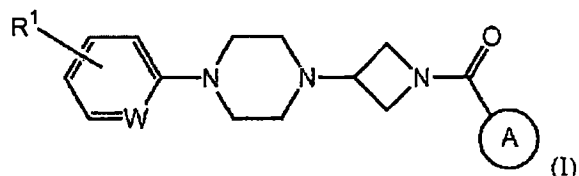
【0022】



【0023】 其中各符號如專利文獻 2 所定義，其為 MAGL 抑制劑及適用於預防或治療神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、青光眼、多發性硬化症等)、焦慮症、疼痛(如，炎症性疼痛、癌性疼痛、神經源性疼痛等)、癲癇症、憂鬱症等。

專利文獻 3 說明下列式(I)表示之化合物：

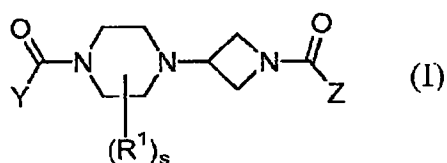
【0024】



【0025】 其中各符號如專利文獻 3 所定義，其為 MAGL 抑制劑及適用於治療疼痛等。

專利文獻 4 說明下列式(I)表示之化合物：

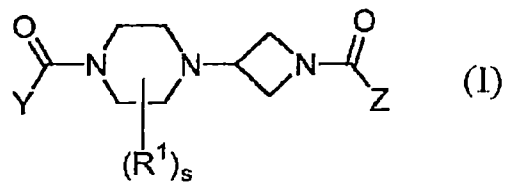
【0026】



【0027】 其中各符號如專利文獻 4 所定義，其為 MAGL 抑制劑及適用於治療疼痛等。

專利文獻 5 說明下列式(I)表示之化合物：

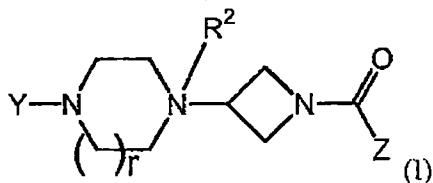
【0028】



【0029】 其中各符號如專利文獻 5 所定義，其為 MAGL 抑制劑及適用於治療疼痛等。

專利文獻 6 說明下列式 (I) 表示之化合物：

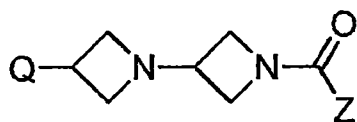
【0030】



【0031】 其中各符號如專利文獻 6 所定義，其為 MAGL 抑制劑及適用於治療疼痛等。

專利文獻 7 說明下列式表示之化合物：

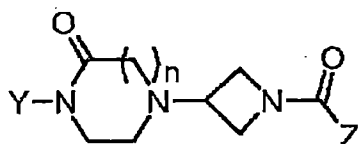
【0032】



【0033】 其中各符號如專利文獻 7 所定義，適用作為 MAGL 抑制劑。

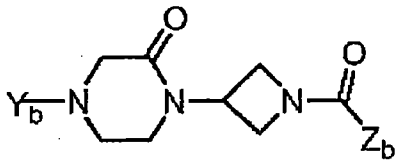
專利文獻 8 說明下列式表示之化合物：

【0034】



【0035】 其中各符號如專利文獻 8 所定義，
及下列式(I)表示之化合物：

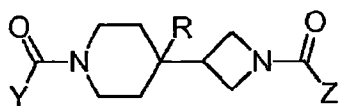
【0036】



【0037】 其中各符號如專利文獻 8 所定義，適用作為
MAGL 抑制劑。

專利文獻 9 說明下列式表示之化合物：

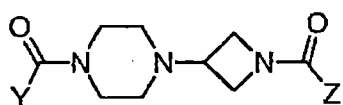
【0038】



【0039】 其中各符號如專利文獻 9 所定義，適用作為
MAGL 抑制劑。

專利文獻 10 說明下列式(I)表示之化合物：

【0040】

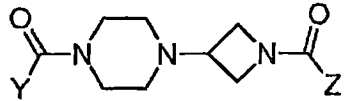


(I)

【0041】 其中各符號如專利文獻 10 所定義，其為
MAGL 抑制劑及適用於治療、改善或預防代謝性疾病(肥胖
症、糖尿病)。

專利文獻 11 說明下列式(I)表示之化合物：

【0042】



(I)

【0043】 其中各符號如專利文獻 11 所定義，其為 MAGL 抑制劑及適用於治療、改善或預防代謝性疾病(肥胖症、糖尿病)。

[文獻列表]

[專利文獻]

【0044】

專利文獻 1：WO 2015/099196

專利文獻 2：WO 2016/158956

專利文獻 3：WO 2010/124122

專利文獻 4：WO 2010/124082

專利文獻 5：WO 2010/124086

專利文獻 6：WO 2010/124121

專利文獻 7：WO 2012/030907

專利文獻 8：WO 2012/044613

專利文獻 9：WO 2012/054716

專利文獻 10：WO 2013/049289

專利文獻 11：WO 2013/049293

[非專利文獻]

【0045】

非專利文獻 1：Science, vol. 294, pages 1871-1875, 2001

非專利文獻 2：Molecular Neurobiology(Mol. Neurobiol),

vol. 41, pages 115-128, 2010

非專利文獻 3 : Neuron, vol. 53, pages 337-351, 2007

非專利文獻 4 : Nature Reviews Neurology(Nat. Rev. Neurol.), vol. 6, pages 193-201, 2010

非專利文獻 5 : Chemistry and Physics of Lipids(Chem phys Lipids) vol. 121, pages 149-158, 2002

非專利文獻 6 : Cell Report(Cell Rep.), vol. 1, page 617-623, 2012

非專利文獻 7 : Biochemical Pharmacology(Biochem. Pharmacol.) vol. 50, 83-90, 1995

非專利文獻 8 : Molecular Pharmacology(Mol. Pharmacol.), vol. 34, pages 605-613, 1988

非專利文獻 9: Neuroscience Letters(Neurosci. Lett.), vol. 396, pages 113-116, 2006

非專利文獻 10 : Journal of Alzheimer' s Disease(J. Alzheimers. Dis.), vol. 30, pages 439-459, 2012

非專利文獻 11 : Neuroscience, vol. 178, pages 159-168, 2011

非專利文獻 12 : Annals of Neurology(Ann. Neurol.) vol. 57, pages 168-175, 2005

非專利文獻 13 : Science, vol. 334, pages 809-813, 2011

非專利文獻 14: Neurobiology of Disease(Neurobiol. Dis.) vol. 15, pages 601-609, 2004

非專利文獻 15 : European Journal of Pharmacology(Eur.

J. Pharmacol.), vol. 542, pages 100-105, 2006

非專利文獻 16 : Brain, vol. 132, pages 3152-3164, 2009

非專利文獻 17 : Brain Research(Brain Res.), vol. 1390,
pages 126-141, 2011

非專利文獻 18 : Nature, vol. 413, pages 527-531, 2001

非專利文獻 19 : Experimental Eye Research(Exp. Eye
Res.), vol. 87, pages 106-114, 2008

非專利文獻 20 : Behavioural Brain Research(Behav.
Brain Res.), vol. 252, pages 10-17, 2013

非專利文獻 21 : British Journal of Pharmacology, vol.
150, pages 693-701, 2007

非專利文獻 22 : Pharmacological Research(Pharmacol.
Res.), vol. 64, pages 60-67, 2011

非專利文獻 23 : Nature Medicine(Nature Med.), vol. 16,
pages 413-419, 2010

非專利文獻 24 : Neurochemical Research(Neurochem.
Res.), vol. 36, pages 1520-1525, 2011

非專利文獻 25 : Neuropsychopharmacology, vol. 39,
pages 1763-1776, 2014

非專利文獻 26 : Journal of Headache and Pain, vol. 15,
No. 14, 2014

非專利文獻 27 : Brain Research, vol. 1298, pages 13-23,
2009

非專利文獻 28 : Brain Research, vol. 1474, pages 91-99,

2012

【發明內容】

(發明欲解決的問題)

【0046】 本發明之目的為提供具有 MAGL 抑制作用的化合物，該化合物預期適用作為神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、青光眼、多發性硬化症等)、焦慮症、疼痛(如，炎症性疼痛、癌性疼痛、神經源性疼痛等)、癲癇症、憂鬱症等的預防或治療劑。

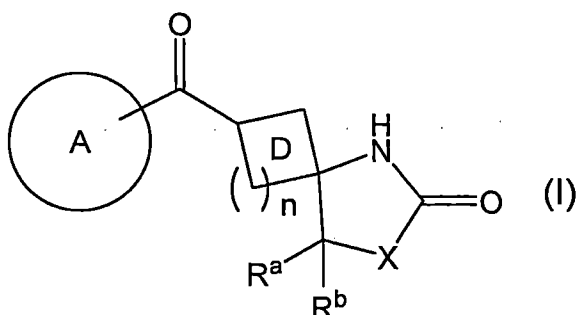
(解決問題的方法)

【0047】 本發明者等人進行深入研究試圖解決上述問題而發現下列式(I)表示之化合物具有 MAGL 抑制作用，因此，預期適用作為神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、青光眼、多發性硬化症等)、焦慮症、疼痛(如，炎症性疼痛、癌性疼痛、神經源性疼痛等)、癲癇症、憂鬱症等的預防或治療劑，而導致本發明的完成。

【0048】 據此，本發明提供下下列者。

[1] 式(I)表示之化合物或其鹽(下文中有時稱為化合物(I)):

【0049】



【0050】

其中

環 A 為視需要進一步經取代的環，

環 D 為視需要進一步經取代的環，

n 為 1 或 2，

X 為 -O-、-CR¹R²-、-CR¹R²-O-、-O-CR¹R²-或 -NR³-，

R¹、R² 及 R³ 各獨立為氫原子或取代基，及

R^a 及 R^b 各獨立為氫原子或視需要經鹵素原子取代的 C₁₋₆ 烷基。

【0051】

[2] 上述[1]的化合物或鹽，其中

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 -O-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0052】

[3] 上述[1]或[2]的化合物或鹽，其中環 A 為視需要進一步經取代的 3-至 14-員非芳香雜環。

【0053】

[4] 上述[1]的化合物或鹽，其中

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳香雜環：

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基：

- (I) 鹵素原子，
- (II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，
- (III) C₃₋₁₀ 環烷基，
- (IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 3-至 14-員非芳香雜環基，及
- (V) 氰基，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基：

- (I) 鹵素原子，及
- (II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，
- (iii) 鹵素原子，及

(iv) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基：

- (I) 鹵素原子，及
- (II) C₁₋₆ 烷基，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基：

- (i) 鹵素原子，
- (ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，及
- (iii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₂₋₆ 烯基：

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基：

(I) 鹵素原子，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，及

(ii) 鹵素原子，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基，
及

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-
至 14-員非芳香雜環基：

(i) 鹵素原子，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基；

環 D 為 C₄₋₅ 環烷；

n 為 1 或 2；

X 為 -O-、-CH₂-或 -O-CH₂-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0054】

[5] 上述 [1] 之任何化合物或鹽，其中

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
氮雜環丁烷環：

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
氧基：

(i) 鹵素原子，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
哌啶環：

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆
烷基：

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯
氧基：

(I) 鹵素原子，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，及

(III) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的氮雜環丁
基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的苯基，及

(iii) 鹵素原子，及

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的二
氮苯并呋喃基：

(i) 鹵素原子，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
7-氮雜螺[3.5]壬烷環：

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的苯氧基；

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 -O-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0055】

[6]上述[1]之任何化合物或鹽，其中

環 A 為

(1) 進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜環丁烷環：

(a) 經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苄氧基：

(i) 鹵素原子，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基；

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 -O-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0056】

[7](2s,4s)-2-((3-((2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮，或其鹽。

[8](2s,4s)-2-((3-((2-甲基-4-(三氟甲基)苄基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮，或其鹽。

[9](2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-甲基苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮，或其鹽。

【0057】

[10] 包括上述[1]至[9]之任何化合物或鹽的藥物。

[11] 上述[10]的藥物，其為單醯基甘油脂肪酶抑制劑。

[12] 上述[10]的藥物，其為阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、焦慮症、疼痛、癲癇症或憂鬱症的預防或治療劑。

【0058】

[13] 上述 [1] 至 [9] 之任何化合物或鹽用於製造阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、焦慮症、疼痛、癲癇症或憂鬱症的預防或治療劑的用途。

[14] 上述 [1] 至 [9] 之任何化合物或鹽用於預防或治療阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、焦慮症、疼痛、癲癇症或憂鬱症。

【0059】

[15] 抑制哺乳動物之單醯基甘油脂肪酶的方法，其包括給予哺乳動物有效量之上述 [1] 至 [9] 之任何化合物或鹽。

[16] 預防或治療哺乳動物之阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、焦慮症、疼痛、癲癇症或憂鬱症的方法，其包括給予哺乳動物有效量之上述 [1] 至 [9] 之任何化合物或鹽。

(發明之功效)

【0060】 根據本發明，可提供具有優異 MAGL 抑制作用的化合物，該化合物預期適用作為神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、青光眼、多發性硬化症等)、焦慮症、疼痛(如，炎症性疼痛、癌性疼痛、神經源性疼痛等)、癲癇症、憂鬱症等的預防或治療劑等。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0061】 本發明將詳細說明於下文。

【0062】 將本說明書中使用的各取代基的定義在下面詳細說明。除非另有說明，各取代基有下述的定義。

在本說明書中，「鹵素原子」的實例包括氟、氯、溴及碘。

在本說明書中，「C₁₋₆ 烷基」的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基及 2-乙基丁基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C₁₋₆ 烷基。該等的具體例包括甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基，2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基，異丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基及 6,6,6-三氟己基。

在本說明書中，「C₂₋₆ 烯基」的實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及 5-己烯基。

在本說明書中，「C₂₋₆ 炔基」的實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基及 4-甲基-2-戊炔基。

在本說明書中，「C₃₋₁₀ 環烷基」的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基及金剛烷基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C₃₋₁₀ 環烷基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C₃₋₁₀ 環烷基。該等的具體實例包括環丙基、2,2-二氟環丙基、2,3-二氟環丙基、環丁基、二氟環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

在本說明書中，「C₃₋₁₀ 環烯基」的實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

在本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳基」的實例包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基及 9-蒽基。

在本說明書中，「C₇₋₁₆ 芳烷基」的實例包括苯甲基、苯乙基、萘甲基及苯丙基。

【0063】 在本說明書中，「C₁₋₆ 烷氧基」的實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C₁₋₆ 烷氧基。該等的具體例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲

氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，「 C_{3-10} 環烷氧基」的實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基及環辛氧基。

在本說明書中，「 C_{1-6} 烷硫基」的實例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基及己硫基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷硫基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C_{1-6} 烷硫基。該等的具體實例包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基及己硫基。

在本說明書中，「 C_{1-6} 烷基-羰基」的實例包括乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、3-甲基丁醯基、2-甲基丁醯基、2,2-二甲基丙醯基、己醯基及庚醯基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基-羰基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C_{1-6} 烷基-羰基。該等的具體例包括乙醯基、氯乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基及己醯基。

在本說明書中，「 C_{1-6} 烷氧基-羰基」的實例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基

羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊氧基羰基及己氧基羰基。

在本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳基-羰基」的實例包括苯甲醯基、1-萘甲醯基及 2-萘甲醯基。

在本說明書中，「C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基」的實例包括苯乙醯基及苯丙醯基。

在本說明書中，「5-至 14-員芳族雜環羰基」的實例包括菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基及呋喃甲醯基。

在本說明書中，「3-至 14-員非芳族雜環羰基」的實例包括嗎啉基羰基、哌啶基羰基及吡咯啶基羰基。

【0064】 在本說明書中，「單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基」的實例包括甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基及 N-乙基-N-甲基胺甲醯基。

在本說明書中，「單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基」的實例包括苯甲基胺甲醯基及苯乙基胺甲醯基。

在本說明書中，「C₁₋₆ 烷磺醯基」的實例包括甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、異丙磺醯基、丁磺醯基、第二丁磺醯基及第三丁磺醯基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷磺醯基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵素原子的 C₁₋₆ 烷磺醯基。該等的具體實例包括甲磺醯基、二氟甲磺醯基、三氟甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、異丙磺醯基、丁磺醯基、4,4,4-三氟丁磺醯基，戊磺醯基及己磺醯基。

在本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳磺醯基」的實例包括苯磺醯

基、1-萘磺醯基及 2-萘磺醯基。

【0065】 在本說明書中，「取代基」的實例包括鹵素原子、氰基、硝基、視需要經取代的烴基、視需要經取代的雜環基、醯基、視需要經取代的胺基、視需要經取代的胺甲醯基、視需要經取代的胺硫甲醯基(thiocarbamoyl)、視需要經取代的胺磺醯基、視需要經取代的羥基、視需要經取代的氫硫基(SH)及視需要經取代的矽基(silyl group)。

在本說明書中，「烴基」(包括「視需要經取代的烴基」的「烴基」)的實例包括 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₆₋₁₄ 芳基及 C₇₋₁₆ 芳烷基。

【0066】 在本說明書中，「視需要經取代的烴基」的實例包括視需要經由選自下述取代基 A 群的取代基取代的烴基。

[取代基 A 群]

- (1) 鹵素原子，
- (2) 硝基，
- (3) 氰基，
- (4) 側氧基，
- (5) 羥基，
- (6) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基，
- (7) C₆₋₁₄ 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)，
- (8) C₇₋₁₆ 芳烷基氧基(例如，苯甲氧基)，
- (9) 5-至 14-員芳族雜環氧基(例如，吡啶基氧基)，
- (10) 3-至 14-員非芳族雜環氧基(例如，嗎啉基氧基、哌啶

基氧基)，

(11) C₁₋₆ 烷基-羰氧基(例如，乙醯氧基、丙醯氧基)，

(12) C₆₋₁₄ 芳基-羰氧基(例如，苯甲醯氧基、1-萘甲醯氧基、2-萘甲醯氧基)，

(13) C₁₋₆ 烷氧基-羰氧基(例如，甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基)，

(14) 單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯氧基(例如，甲基胺甲醯氧基、乙基胺甲醯氧基、二甲基胺甲醯氧基、二乙基胺甲醯氧基)，

(15) C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯氧基(例如，苯胺甲醯氧基、萘胺甲醯氧基)，

(16) 5-至 14-員芳族雜環羰氧基(例如，菸鹼醯氧基)，

(17) 3-至 14-員非芳族雜環羰氧基(例如，嗎啉基羰氧基、哌啶基羰氧基)，

(18) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基磺醯氧基(例如，甲基磺醯氧基、三氟甲基磺醯氧基)，

(19) 視需要經 C₁₋₆ 烷基取代的 C₆₋₁₄ 芳基磺醯氧基(例如，苯磺醯氧基、甲苯磺醯氧基)，

(20) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷硫基，

(21) 5-至 14-員芳族雜環基，

(22) 3-至 14-員非芳族雜環基，

(23) 甲醯基，

(24) 羧基，

(25) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基-羰基，

- (26) C₆₋₁₄ 芳基-羰基，
- (27) 5-至 14-員芳族雜環羰基，
- (28) 3-至 14-員非芳族雜環羰基，
- (29) C₁₋₆ 烷氧基-羰基，
- (30) C₆₋₁₄ 芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基、1-萘氧基羰基、2-萘氧基羰基)，
- (31) C₇₋₁₆ 芳烷氧基-羰基(例如，苯甲氧基羰基、苯乙氧基羰基)，
- (32) 胺甲醯基，
- (33) 胺硫甲醯基，
- (34) 單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基，
- (35) C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)，
- (36) 5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基、噻吩基胺甲醯基)，
- (37) 3-至 14-員非芳族雜環胺甲醯基(例如，嗎啉基胺甲醯基、哌啶胺甲醯基)，
- (38) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基磺醯基，
- (39) C₆₋₁₄ 芳基磺醯基，
- (40) 5-至 14-員芳族雜環磺醯基(例如，吡啶基磺醯基、噻吩基磺醯基)，
- (41) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基亞磺醯基，
- (42) C₆₋₁₄ 芳基亞磺醯基(例如，苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基)，
- (43) 5-至 14-員芳族雜環亞磺醯基(例如，吡啶基亞磺醯基)

基、噻吩基亞磺醯基)，

(44) 胺基，

(45) 單或二- C_{1-6} 烷胺基(例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二丁胺基、N-乙基-N-甲胺基)，

(46) 單或二- C_{6-14} 芳基胺基(例如，苯基胺基)，

(47) 5-至 14-員芳族雜環胺基(例如，吡啶基胺基)，

(48) C_{7-16} 芳烷胺基(例如，苯甲胺基)，

(49) 甲醯胺基，

(50) C_{1-6} 烷基-羰胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基)，

(51) (C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(例如，N-乙醯基-N-甲胺基)，

(52) C_{6-14} 芳基-羰胺基(例如，苯基羰胺基、萘基羰胺基)，

(53) C_{1-6} 烷氧基-羰胺基(例如，甲氧基羰胺基、乙氧基羰胺基、丙氧基羰胺基、丁氧基羰胺基、第三丁氧基羰胺基)，

(54) C_{7-16} 芳烷氧基-羰胺基(例如，苯甲氧基羰胺基)，

(55) C_{1-6} 烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基)，

(56) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基、甲苯磺醯胺基)，

(57) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基，

(58) C_{2-6} 烯基，

(59) C_{2-6} 炔基，

- (60) C₃₋₁₀ 環烷基，
 (61) C₃₋₁₀ 環烯基，及
 (62) C₆₋₁₄ 芳基。

【0067】 上述的取代基在「視需要經取代的烴基」中的數目，舉例而言，1至5個，較佳是1至3個。當取代基的數目是2個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

在本說明書中，「雜環基」的實例(包括「視需要經取代的雜環基」的「雜環基」)包括(i)芳族雜環基，(ii)非芳族雜環基及(iii)7-至10-員橋聯雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子做為環構成原子。

【0068】 在本說明書中，「芳族雜環基」的實例(包括「5-至14-員芳族雜環基」)包括5-至14-員(較佳是5-至10-員)芳族雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子做為環構成原子。

「芳族雜環基」的較佳的實例包括5-或6-員單環芳族雜環基例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三吡嗪基等；及

8-至4-員稠合多環(較佳是雙或三環)芳族雜環基例如苯並噻吩基、苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯

並異噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並三唑基、咪唑並吡啶基(imidazopyridinyl)、噻吩並吡啶基(thienopyridinyl)、呋喃並吡啶基(furopyridinyl)、吡咯並吡啶基(pyrolopyridinyl)、吡唑並吡啶基(pyrazolopyridinyl)、噁唑並吡啶基(oxazolopyridinyl)、噻唑並吡啶基、咪唑並吡啶基、咪唑並嘧啶基、噻吩並嘧啶基(thienopyridinyl)、呋喃並嘧啶基、吡咯並嘧啶基、吡唑並嘧啶基、噁唑並嘧啶基、噻唑並嘧啶基、吡唑並三吡啶基、萘並[2,3-b]噻吩基、啡噁噻基(phenoxathiinyl)、吲哚基、異吲哚基、1H-吲哚基、嘌呤基、異喹啉基、喹啉基、呋嗪基(phthalazinyl)、萘啶基(naphthyridinyl)、喹噁啉基(quinoxaliny)l、喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、卡啞基、 β -卡啞基(β -carbolinyl)、啡啶基、吡啶基(acridinyl)、啡嗪基(phenazinyl)、啡噻嗪基、啡噁嗪基(phenoxazinyl)等。

【0069】 在本說明書中，「非芳族雜環基」的實例(包括「3-至14-員非芳族雜環基」)包括3-至14-員(較佳是4-至10-員)非芳族雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子做為環構成原子。

較佳的「非芳族雜環基」的實例包括3-至8-員單環非芳族雜環基例如為氮丙啶基(aziridinyl)、環氧乙基(oxiranyl)、環硫乙基(thiiranyl)、氮雜環丁基(azetidiny)l、氧雜環丁基(oxetanyl)、硫雜環丁基(thietanyl)、四氫噻吩基(tetrahydrothienyl)、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啶基、

咪唑啉基、咪唑啉基(imidazolidinyl)、噁唑啉基(oxazoliny)、噁唑啉基(oxazolidinyl)、吡唑啉基(pyrazoliny)、吡唑啉基(pyrazolidinyl)、噻唑啉基(thiazoliny)、噻唑啉基(thiazolidinyl)、四氫異噻唑基、四氫噁唑基、四氫異噁唑基、哌啶基、哌啶基(piperazinyl)、四氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫噻哌喃基(dihydrothiopyranyl)、四氫嘧啶基、四氫嗒吡基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、氮雜環庚基(azepanyl)、二氮雜環庚基、氮雜環庚三烯基(azepinyl)、氧雜環庚基(oxepanyl)、氮雜環辛基(azocanyl)、二氮雜環辛基等；及

9-至 14-員稠合多環(較佳是雙或三環)非芳族雜環基，例如二氫苯並呋喃基、二氫苯並咪唑基、二氫苯並噁唑基、二氫苯並噻唑基、二氫苯並異噻唑基、二氫萘並[2,3-b]噻吩基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、4H-喹啉基(quinoliziny)、吡啶基、異吡啶基、四氫噻吩並[2,3-c]吡啶基、四氫苯並氮雜環庚三烯基、四氫喹噁啉基、四氫啡啶基、六氫啡噻吡基、六氫啡噁吡基、四氫吡啶基、四氫萘啶基、四氫噻唑啉基、四氫噁啉基、四氫咪唑基、四氫-β-咪啉基、四氫吡啶基(tetrahydroacridiny)、四氫啡吡基、四氫硫雜蒽基(tetrahydrothioxantheny)、八氫異喹啉基等。

【0070】 在本說明書中，「7-至 10-員橋聯雜環基」的較佳實例包括喹啶基(quinuclidiny)及 7-氮雜雙環[2.2.1]庚基。

在本說明書中，「含氮雜環基」的實例包括含有至少

一個氮原子做為環構成原子的「雜環基」。

在本說明書中，「視需要經取代的雜環基」的實例包括視需要經由前述選自取代基 A 群的取代基取代的雜環基。

在「視需要經取代的雜環基」中的取代基的數目，舉例而言，1 至 3 個。當取代基的數目是 2 個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

【0071】 在本說明書中，「醯基」的實例包括甲醯基、羧基、胺甲醯基、胺硫甲醯基、亞磺酸基、磺基、胺磺醯基及磷醯基，各視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-至 14-員芳族雜環基及 3-至 14-員非芳族雜環基選擇的 1 或 2 個取代基，而該等取代基各別視需要具有由鹵原子、視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基、羥基、硝基、氰基、胺基及胺甲醯基選擇的 1 至 3 個取代基」。

「醯基」的實例也包括烴-磺醯基、雜環磺醯基、烴-亞磺醯基及雜環亞磺醯基。

本文中，烴-磺醯基就是與烴基結合的磺醯基，雜環磺醯基就是與雜環基結合的磺醯基，烴-亞磺醯基就是與烴基結合的亞磺醯基以及雜環亞磺醯基就是與雜環基結合的亞磺醯基。

較佳的「醯基」的實例包括甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基-羧基、C₂₋₆ 烯基-羧基(例如，巴豆醯基)、C₃₋₁₀ 環烷基-羧基(例如，環丁烷羧基、環戊烷羧基、環己烷羧基、環庚烷羧基)、

C₃₋₁₀ 環烯基-羰基(例如, 2-環己烯羰基)、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳氧基-羰基(例如, 苯氧基羰基、萘氧基羰基)、C₇₋₁₆ 芳烷基氧基-羰基(例如, 苯甲氧基羰基、苯乙氧基羰基)、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺甲醯基(例如, 二烯丙基胺甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺甲醯基(例如, 環丙基胺甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯基(例如, 苯基胺甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基、5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如, 吡啶基胺甲醯基)、胺硫甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺硫甲醯基(例如, 甲基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺硫甲醯基(例如, 二烯丙基胺硫甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺硫甲醯基(例如, 環丙基胺硫甲醯基、環己基胺硫甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺硫甲醯基(例如, 苯基胺硫甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺硫甲醯基(例如, 苯甲基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、5-至 14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如, 吡啶基胺硫甲醯基)、亞磺酸基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基(例如, 甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基)、磺基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₆₋₁₄ 芳基磺醯基、磷醯基及單或二-C₁₋₆ 烷基磷醯基(例如, 二甲基磷醯基、二乙基磷醯基、二異丙基磷醯基、二丁基磷醯基)。

【0072】 在本說明書中,「視需要經取代的胺基」的實例,包括視需要具有「選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳

基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基、C₁₋₆烷基磺醯基及 C₆₋₁₄芳基磺醯基之 1 或 2 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的胺基。

視需要經取代的胺基的較佳實例包括胺基、單或二-(視需要經鹵化的 C₁₋₆烷基)胺基(例如，甲胺基、三氟甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、丙胺基、二丁胺基)、單或二-C₂₋₆烯胺基(例如，二烯丙胺基)、單或二-C₃₋₁₀環烷基胺基(例如，環丙胺基、環己胺基)、單或二-C₆₋₁₄芳基胺基(例如，苯基胺基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基胺基(例如，苯甲胺基、二苯甲胺基)、單或二-(視需要經鹵化的 C₁₋₆烷基)-羰胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-羰胺基(例如，苯甲醯基胺基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-羰胺基(例如，苯甲基羰胺基)、單或二-5-至 14-員芳族雜環基羰胺基(例如，菸鹼醯胺基、異菸鹼醯胺基)、單或二-3-至 14-員非芳族雜環基羰胺基(例如，哌啶基羰胺基)、單或二-C₁₋₆烷基氧基-羰胺基(例如，第三丁氧基羰胺基)、5-至 14-員芳族雜環胺基(例如，吡啶基胺基)、胺甲醯胺基、(單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基)胺基(例如，甲基胺甲醯胺基)、(單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基)胺基(例如，苯甲基胺甲醯胺基)、C₁₋₆烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基)、C₆₋₁₄芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基)、(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基-

羰基)胺基(例如, N-乙醯基-N-甲胺基)及(C₁₋₆ 烷基)(C₆₋₁₄ 芳基-羰基)胺基(例如, N-苯甲醯基-N-甲胺基)。

【0073】 在本說明書中,「視需要經取代的胺甲醯基」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基選擇的 1 或 2 個取代基,該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的胺甲醯基。

視需要經取代的胺甲醯基的較佳實例包括胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺甲醯基(例如,二烯丙基胺甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺甲醯基(例如,環丙基胺甲醯基、環己基胺甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯基(例如,苯基胺甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-羰基-胺甲醯基(例如,乙醯基胺甲醯基、丙醯基胺甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-羰基-胺甲醯基(例如,苯甲醯基胺甲醯基)及 5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如,吡啶基胺甲醯基)。

【0074】 在本說明書中,「視需要經取代的胺硫甲醯基」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-

至 14-員非芳族雜環羰基 C₁₋₆ 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基選擇的 1 或 2 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的胺硫甲醯基。

視需要經取代的胺硫甲醯基的較佳實例包括胺硫甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺硫甲醯基(例如，甲基胺硫甲醯基、乙基胺硫甲醯基、二甲基胺硫甲醯基、二乙基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基)、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺硫甲醯基(例如，二烯丙基胺硫甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺硫甲醯基(例如，環丙基胺硫甲醯基、環己基胺硫甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺硫甲醯基(例如，苯基胺硫甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺硫甲醯基(例如，苯甲基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、單或二-C₁₋₆ 烷基-羰基-胺硫甲醯基(例如，乙醯基胺硫甲醯基、丙醯基胺硫甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-羰基-胺硫甲醯基(例如，苯甲醯基胺硫甲醯基)及 5-至 14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如，吡啶基胺硫甲醯基)。

【0075】 在本說明書中，「視需要經取代的胺硫醯基」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基及單或二

-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基選擇的 1 或 2 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的胺磺醯基。

視需要經取代的胺磺醯基的較佳實例包括胺磺醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺磺醯基(例如，甲基胺磺醯基、乙基胺磺醯基、二甲基胺磺醯基、二乙基胺磺醯基、N-乙基-N-甲基胺磺醯基)、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺磺醯基(例如，二烯丙基胺磺醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺磺醯基(例如，環丙基胺磺醯基、環己基胺磺醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺磺醯基(例如，苯基胺磺醯基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺磺醯基(例如，苯甲基胺磺醯基、苯乙基胺磺醯基)、單或二-C₁₋₆ 烷基-羰基-胺磺醯基(例如，乙醯胺磺醯基、丙醯基胺磺醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-羰基-胺磺醯基(例如，苯甲醯基胺磺醯基)及 5-至 14-員芳族雜環基胺磺醯基(例如，吡啶基胺磺醯基)。

【0076】 在本說明書中，「視需要經取代的羥基」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基及 C₆₋₁₄ 芳基磺醯基選擇之取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的羥基。

視需要經取代的羥基的較佳實例包括羥基、C₁₋₆ 烷氧

基、C₂₋₆ 烯氧基(例如，烯丙氧基、2-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-己烯氧基)、C₃₋₁₀ 環烷氧基(例如，環己氧基)、C₆₋₁₄ 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)、C₇₋₁₆ 芳烷氧基(例如，苯甲氧基，苯乙氧基)、C₁₋₆ 烷基-羰氧基(例如，乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、三甲基乙醯氧基)、C₆₋₁₄ 芳基-羰氧基(例如，苯甲醯氧基)、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰氧基(例如，苯甲基羰氧基)、5-至 14-員芳族雜環羰氧基(例如，菸鹼醯氧基)、3-至 14-員非芳族雜環羰氧基(例如，哌啶基羰氧基)、C₁₋₆ 烷氧基-羰氧基(例如，第三丁氧基羰氧基)、5-至 14-員芳族雜環氧基(例如，吡啶基氧基)、胺甲醯氧基、C₁₋₆ 烷基-胺甲醯氧基(例如，甲基胺甲醯氧基)、C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯氧基(例如，苯甲基胺甲醯氧基)、C₁₋₆ 烷基磺醯氧基(例如，甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基)及 C₆₋₁₄ 芳基磺醯氧基(例如，苯基磺醯氧基)。

【0077】 在本說明書中，「視需要經取代的氫硫基(sulfanyl)」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基及 5-至 14-員芳族雜環基選擇的取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的氫硫基及鹵化氫硫基。

視需要經取代的氫硫基的較佳實例包括氫硫基(-SH)、C₁₋₆ 烷基硫基、C₂₋₆ 烯硫基(例如，烯丙硫基、2-丁烯硫基、2-戊烯硫基、3-己烯硫基)、C₃₋₁₀ 環烷基硫基(例如，環己硫基)、C₆₋₁₄ 芳硫基(例如，苯硫基、萘硫基)、C₇₋₁₆ 芳烷基硫

基(例如，苯甲硫基、苯乙硫基)、 C_{1-6} 烷基-羰基硫基(例如，乙醯硫基、丙醯硫基、丁醯硫基、異丁醯硫基、三甲基乙醯硫基)、 C_{6-14} 芳基-羰基硫基(例如，苯甲醯基硫基)、5-至14-員芳族雜環基硫基(例如，吡啶硫基)及鹵化硫基(例如，五氟硫基)。

【0078】 在本說明書中，「視需要經取代的矽基」的實例包括視需要具有「由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基及 C_{7-16} 芳烷基選擇的 1 至 3 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的矽基。

視需要經取代的矽基的較佳實例包括三- C_{1-6} 烷基矽基(例如，三甲基矽基、第三丁基(二甲基)矽基)。

【0079】 在本說明書中，「烴環」的實例包括 C_{6-14} 芳族烴環、 C_{3-10} 環烷及 C_{3-10} 環烯。

在本說明書中，「 C_{6-14} 芳族烴環」的實例包括苯及萘。

在本說明書中，「 C_{3-10} 環烷」的實例包括環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷及環辛烷。

在本說明書中，「 C_{3-10} 環烯」的實例包括環丙烯、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯及環辛烯。

在本說明書中，「雜環」的實例包括芳族雜環及非芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。

【0080】 在本說明書中，「芳族雜環」的實例包括 5-至 14-員(較佳是 5-至 10-員)芳族雜環，係在碳原子之外，

各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。「芳族雜環」的較佳的實例包括 5-或 6-員單環芳族雜環例如噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡啶、嘧啶、嘧啶、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、三唑、四唑、三吡等；及

8-至 4-員稠合多環(較佳是雙或三環)芳族雜環例如苯並噻吩、苯並呋喃、苯並咪唑、苯並噁唑、苯並異噁唑、苯並噻唑、苯並異噻唑、苯並三唑、咪唑並吡啶(imidazopyridinyl)、噻吩並吡啶(thienopyridinyl)、呋喃並吡啶(furopyridinyl)、吡咯並吡啶(pyrrolopyridinyl)、吡唑並吡啶(pyrazolopyridinyl)、噁唑並吡啶(oxazolopyridinyl)、噻唑並吡啶、咪唑並吡啶、咪唑並嘧啶、噻吩並嘧啶(thienopyridinyl)、呋喃並嘧啶、吡咯並嘧啶、吡唑並嘧啶、噁唑並嘧啶、噻唑並嘧啶、吡唑並嘧啶、吡唑並三吡，萘並[2,3-b]噻吩、啡噁噻(phenoxathiinyl)、吡啶、異吡啶、1H-吡啶、嘧啶、異嘧啶、嘧啶、吡啶(phthalazinyl)、萘啶(naphthyridinyl)、喹噁啶(quinoxalinyl)、喹啶啶、噻啶(cinnolinyl)、吡啶、 β -吡啶(β -carbolinyl)、啡啶、吡啶(acridinyl)、啡啶(phenazinyl)、啡噁啶, 啡噁啶(phenoxazinyl)等。

【0081】 在本說明書中，「非芳族雜環」的實例包括 3-至 14-員(較佳是 4-至 10-員)非芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜

原子做為環構成原子。較佳的「非芳族雜環」的實例包括 3-至 8-員單環非芳族雜環例如為氮丙啶(aziridine)、環氧乙烷(oxirane)、環硫乙烷(thiirane)、氮雜環丁烷(azetidione)、氧雜環丁烷(oxetane)、硫雜環丁烷(thietane)、四氫噻吩(tetrahydrothiophene)、四氫呋喃、吡咯啉、吡咯啉、咪唑啉、咪唑啉、噁唑啉(oxazoline)、噁唑啉(oxazolidine)、吡唑啉(pyrazoline)、吡唑啉(pyrazolidine)、噻唑啉(thiazoline)、噻唑啉(thiazolidine)、四氫異噻唑、四氫噁唑、四氫異噁唑、哌啶、哌嗪(piperazine)、四氫吡啶、二氫吡啶、二氫硫哌喃(dihydrothiopyrane)、四氫嘧啶、四氫嘧啶、二氫哌喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、嗎啉、硫嗎啉、氮雜環庚烷(azepane)、二氮雜環庚、氮雜環庚三烯(azepine)、氧雜環庚烷(oxepane)、氮雜環辛烷(azocane)、二氮雜環辛烷等；及

9-至 14-員稠合多環(較佳是雙或三環非芳族雜環，例如二氫苯並呋喃、二氫苯並咪唑、二氫苯並噁唑、二氫苯並噻唑、二氫苯並異噻唑、二氫萘並[2,3-b]噻吩、四氫異喹啉、四氫喹啉、4H-喹啉(quinolizine)、喹啉、異喹啉、四氫噻吩並[2,3-c]吡啶、四氫苯並氮雜環庚三烯、四氫噻噁啉、四氫啡啶、六氫啡噻啉、六氫啡噁啉、四氫呋啉、四氫萘啶、四氫喹啉、四氫噻啉、四氫噻啉、四氫β-吡啉、四氫吡啶(tetrahydroacridine)、四氫啡啉、四氫硫雜蒽(tetrahydrothioxanthene)、八氫異喹啉等。

在本說明書中，「含氮雜環」的實例包括含有至少一個氮原子作為環構成原子的「雜環」。

在本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳族烴環」的實例，除了上述「C₆₋₁₄ 芳族烴環」所例示者，包括蔥、菲、蒽。

【0082】 以下詳細說明式(I)中各符號的定義。

【0083】 環 A 為視需要進一步經取代的環，

環 A 之「視需要進一步經取代的環」之「環」的實例包含烴環及雜環。

【0084】 環 A 之「視需要進一步經取代的環」的「環」視需要進一步經取代，例如，經由選自上述取代基群組 A 的取代基取代。取代基的數目為，例如，1 至 3。當取代基的數目為 2 或更多時，各自取代基可以是相同或不同。

【0085】 環 A 較佳為視需要進一步經取代的 3-至 14-員非芳族雜環，更佳為視需要進一步經取代的 3-至 14-員含氮非芳族雜環，再更佳為視需要進一步經取代的 3-至 8-員單環含氮非芳族雜環(較佳為哌啶、氮雜環丁烷)或視需要進一步經取代的 9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)含氮非芳族雜環(較佳為 7-氮雜螺[3.5]壬烷)。特別佳為氮雜環丁烷環。

【0086】 具體地，環 A 較佳為視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳族雜環(較佳為 3-至 14-員含氮非芳族雜環，更佳為 3-至 8-員單環含氮非芳族雜環(如，哌啶、氮雜環丁烷)或 9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)含氮非芳族雜環(如，7-氮雜螺[3.5]壬烷))

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆

烷基(如，甲基、乙基、丙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基(如，苯氧基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、三氟甲基、2-氟乙基)，

(III) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基)，及

(IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳為 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，氮雜環丁基))，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基(如，苄氧基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，及

(iii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基(如，三氟甲氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子，氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，三氟甲基)，及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基(如，苯氧基)，及

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳為 9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)非芳族雜環(如，二氫苯并咪喃基))

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)。

【0087】 環 A 更佳為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的哌啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基、2-氟乙基)，

(III) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基)，及

(IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取

代的氮雜環丁基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯基，及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代的苄氧基，及

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的二氮苯并呋喃基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜環丁烷環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、三氟甲基)，及

(III) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基)，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲

基), 及

(iii) 鹵素原子(如, 氟原子),

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苄氧基

(i) 鹵素原子(如, 氟原子、氯原子),

(ii) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、三氟甲基), 及

(iii) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷氧基(如, 三氟甲氧基), 及

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C_{2-6} 烯基(如, 乙烯基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯基

(I) 鹵素原子(如, 氟原子、氯原子), 及

(II) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基(如, 三氟甲基), 及

(ii) 鹵素原子(如, 氟原子), 或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 7-氮雜螺[3.5]壬烷環

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟原子、氯原子) 取代的苯氧基

【0088】 環 A 再更佳為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 哌啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-6}

烷基(如，甲基、乙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，2-氟乙基)，及

(III) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的氮雜環丁基。

【0089】 環 A 還更佳為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的哌啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，2-氟乙基)，及

(III) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的氮雜環丁基。

【0090】 另一個具體例中，環 A 較佳為視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳族雜環(較佳為 3-至 14-員含氮非芳族雜環，更佳為 3-至 8-員單環含氮非芳族雜環(如，哌啶、氮雜環丁烷、吡咯啉)或 9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)含氮非芳族雜環(如，7-氮雜螺[3.5]壬烷))

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基(如，苯氧基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、三氟甲基、2-氟乙基)，

(III) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基)，

(IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳為 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，氮雜環丁基))，及

(V) 氰基，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，及

(iv) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基(如，苄氧基)

(I) 鹵素原子(如，氯原子)，及

(II) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基(如，苄氧基)

- (i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，
- (ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，及
- (iii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基(如，三氟甲氧基)，
- (c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，三氟甲基)，及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基(如，苯氧基)，及

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳為 9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)非芳族雜環(如，二氫苯并呋喃基))

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)。

【0091】 在這具體例中，環 A 更佳為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜環丁烷環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯

氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、三氟甲基)，及

(III) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基)，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
苯基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，及

(iv) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
苯甲氧基

(I) 鹵素原子(如，氯原子)，及

(II) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
甲氧基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，及

(iii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基(如，三氟甲氧基)，

及

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₂₋₆
烯基(如，乙烯基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，三氟甲基)，及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的哌啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基、2-氟乙基)，

(III) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基)，

(IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的氮雜環丁基，及

(V) 氰基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯基，及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯甲氧基，及

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的二

氫苯并呋喃基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
7-氮雜螺[3.5]壬烷環

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)
取代的苯氧基，或

(4) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
吡咯啶環

(a) 視需要經 1 至 3 個選自苯氧基之取代基取代的 C₁₋₆
烷基(如，甲基)，而該苯氧基視需要經 1 至 3 個鹵素原子
(如，氟原子、氯原子)取代，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)
取代的苯甲氧基。

【0092】 在這具體例中，環 A 再更佳為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
氮雜環丁烷環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯
甲氧基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的
哌啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆

烷基(如，甲基、乙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，2-氟乙基)，及

(III) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的氮雜環丁基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯基，及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，及

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的二氮苯并呋喃基

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 7-氮雜螺[3.5]壬烷環

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯氧基。

【0093】 在這具體例中，環 A 還更佳為

(1) 進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜環丁烷環

(a) 經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯甲氧基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如, 甲基、三氟甲基)。

【0094】 環 D 為視需要進一步經取代的環。

環 D 的「視需要進一步經取代的環」之「環」的實例包含烴環。

「環」較佳為 C₄₋₅ 環烷, 更佳為環丁烷。

【0095】 環 D 之「視需要進一步經取代的環」之「環」視需要進一步經取代, 例如, 經由選自上述取代基群組 A 的取代基取代。取代基的數目, 例如, 1 至 3。當取代基的數目為 2 或更多時, 各自取代基可以是相同或不同。

【0096】 環 D 較佳為視需要進一步經取代的 C₄₋₅ 環烷(較佳為環丁烷)。

環 D 更佳為 C₄₋₅ 環烷(較佳為環丁烷)。

【0097】 n 為 1 或 2。

n 較佳為 1。

【0098】 X 為 -O-、-CR¹R²-、-CR¹R²-O-、-O-CR¹R²-或 -NR³-,

R¹、R² 及 R³ 各獨立為氫原子或取代基。

取代基的實例包含選自取代基群組 A 的取代基。

【0099】 X 為 -CR¹R²-O-時, -CR¹R²-O-的碳原子係鍵結 R^a 及 R^b 所鍵結的鄰近碳原子, 及 -CR¹R²-O-的氧原子係鍵結鄰近的羰基碳原子。

【0100】 X 為 -O-CR¹R²-時, -O-CR¹R²-的氧原子係鍵結 R^a 及 R^b 所鍵結的鄰近碳原子, 及 -O-CR¹R²-的碳原子係鍵結鄰近的羰基碳原子。

【0101】 X 較佳為 -O-、-CR¹R²-或 -O-CR¹R²-。

R¹ 及 R² 較佳均為氫原子。

X 更佳為 -O-、-CH₂-或 -O-CH₂-。

X 再更佳為 -O-。

【0102】 R^a 及 R^b 各獨立為氫原子或視需要經鹵素原子取代的 C₁₋₆ 烷基。

R^a 及 R^b 較佳均為氫原子。

【0103】 環 D、n、X、R^a 及 R^b 的組合較佳為

環 D 為 C₄₋₅ 環烷(較佳為環丁烷)；

n 為 1 或 2；

X 為 -O-、-CH₂-或 -O-CH₂-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子，

更佳為

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 -O-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0104】 化合物(I)的較佳實例包含下列化合物。

【0105】

[化合物 A-1]

化合物(I)其中

環 A 為視需要進一步經取代的 3-至 14-員非芳族雜環(較佳為視需要進一步經取代的 3-至 14-員含氮非芳族雜環，更

佳為視需要進一步經取代的 3-至 8-員單環含氮非芳族雜環 (較佳為吡啶、氮雜環丁烷)或視需要進一步經取代的 9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)含氮非芳族雜環(較佳為 7-氮雜螺[3.5]壬烷))；

環 D 為視需要進一步經取代的 C₄₋₅ 環烷(較佳為環丁烷)；

n 為 1 或 2；

X 為 -O-、-CR¹R²-或 -O-CR¹R²-；

R¹ 及 R² 各獨立為氫原子或取代基；及

R^a 及 R^b 各獨立為氫原子或視需要經鹵素原子取代的 C₁₋₆ 烷基。

【0106】

[化合物 B-1]

化合物(I)其中

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳族雜環(較佳為 3-至 14-員含氮非芳族雜環，更佳為 3-至 8-員單環含氮非芳族雜環(如，吡啶、氮雜環丁烷)或 9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)含氮非芳族雜環(如，7-氮雜螺[3.5]壬烷))

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基(如，苯氧基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、

三氟甲基、2-氟乙基)，

(III) C₃₋₁₀環烷基(如，環丙基)，及

(IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳為 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，氮雜環丁基))，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄芳基(如，苯基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆烷基(如，甲基、三氟甲基)，及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆芳烷氧基(如，苯甲氧基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆烷基(如，甲基、三氟甲基)，及

(iii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆烷氧基(如，三氟甲氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₂₋₆烯基(如，乙烯基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄芳基(如，苯基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆烷基(如，三氟甲基)，及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基(如，苯氧基)，及

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳為 9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)非芳族雜環基(如，二氫苯并呋喃基))

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)；

環 D 為 C₄₋₅ 環烷(較佳為環丁烷)；

n 為 1 或 2；

X 為 -O-、-CH₂-或 -O-CH₂-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0107】

[化合物 C-1]

化合物(I)其中

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的哌啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基、2-氟乙基)，

(III) C₃₋₁₀環烷基(如，環丙基)，及

(IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的氮雜環丁基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯基，及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氯原子)取代的苯甲氧基，及

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的二氮苯并呋喃基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜環丁烷環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆烷基(如，甲基、乙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆烷基(如，甲基、乙基、三氟甲基)，及

(III) C₃₋₁₀環烷基(如，環丙基)，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯基

- (I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及
 - (II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，及
 - (iii) 鹵素原子(如，氟原子)，
- (b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯甲氧基
- (i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，
 - (ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，及
 - (iii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基(如，三氟甲氧基)，及
- (c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)
- (i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯基
- (I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及
 - (II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，三氟甲基)，及
 - (ii) 鹵素原子(如，氟原子)，或
- (3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 7-氮雜螺[3.5]壬烷環
- (a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子) 取代的苯氧基；
- 環 D 為 C₄₋₅ 環烷(較佳為環丁烷)；
- n 為 1 或 2；

X 為 -O-、-CH₂-或 -O-CH₂-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0108】

[化合物 D-1]

化合物(I)其中

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的哌啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，2-氟乙基)，及

(III) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的氮雜環丁基；

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 -O-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0109】

[化合物 E-1]

化合物(I)其中

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的哌啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，2-氟乙基)，及

(III) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取

代的氮雜環丁基；

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 -O-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0110】

[化合物 B-2]

化合物(I)其中

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳族雜環(較佳為 3-至 14-員含氮非芳族雜環，更佳為 3-至 8-員單環含氮非芳族雜環(如，哌啶、氮雜環丁烷、吡咯啶)或 9-至 14-員稠合多環(較佳為雙或三環)含氮非芳族雜環(如，7-氮雜螺[3.5]壬烷))

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基(如，苯氧基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、三氟甲基、2-氟乙基)，

(III) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基)，

(IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的 3-至 14-員非芳族雜環基(較佳為 3-至 8-員單環非芳族雜環基(如，氮雜環丁基))，及

(V) 氰基，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，及

(iv) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基(如，苯甲氧基)

(I) 鹵素原子(如，氯原子)，及

(II) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基(如，苯甲氧基)

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲

基)，及

(iii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基(如，三氟甲氧基)，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₂₋₆ 烯基(如，乙烯基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，三氟甲基)，及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子) 取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基(如，苯氧基)，及

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3- 至 14-員非芳族雜環基(較佳為 9-至 14-員稠合多環(較佳為 雙或三環)非芳族雜環(如，二氫苯并呋喃基))

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)；

環 D 為 C₄₋₅ 環烷(較佳為環丁烷)；

n 為 1 或 2；

X 為 -O-、-CH₂-或 -O-CH₂-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0111】

[化合物 C-2]

化合物(I)其中

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜環丁烷環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、三氟甲基)，及

(III) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基)，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，及

(iv) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯甲氧基

(I) 鹵素原子(如，氯原子)，及

(II) C₁₋₆ 烷基(如，甲基)，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯甲氧基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲

基)，及

(iii) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷氧基(如，三氟甲氧基)，

及

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C_{2-6} 烯基(如，乙烯基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯

基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(II) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基(如，三氟甲基)，及

(ii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的吡啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基、2-氟乙基)，

(III) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基)，

(IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的氮雜環丁基，及

(V) 氰基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原

子)取代的苯基，及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯甲氧基，及

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的二氫苯并咪喃基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 7-氮雜螺[3.5]壬烷環

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯氧基，或

(4) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的吡咯啉環

(a) 視需要經 1 至 3 個選自苯氧基之取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)，而該苯氧基視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯甲氧基；

環 D 為 C₄₋₅ 環烷(較佳為環丁烷)；

n 為 1 或 2；

X 為 -O-、-CH₂-或 -O-CH₂-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0112】

[化合物 D-2]

化合物(I)其中

環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜環丁烷環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯甲氧基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的哌啶環

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基)

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基

(I) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，2-氟乙基)，及

(III) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代的氮雜環丁基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯基，及

(iii) 鹵素原子(如，氟原子)，及

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的二氫苯并咪喃基

(i) 鹵素原子(如，氟原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 7-氮雜螺[3.5]壬烷環

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子、氯原子)取代的苯氧基；

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 -O-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0113】

[化合物 E-2]

化合物(I)其中

環 A 為

(1) 進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜環丁烷環

(a) 經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯甲氧基

(i) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、三氟甲基)；

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 -O-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

【0114】

[化合物 F]

(2s,4s)-2-((3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮，或其鹽。

[化合物 G]

(2s,4s)-2-((3-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮，或其鹽。

[化合物 H]

(2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-甲基苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮，或其鹽。

【0115】 化合物(I)的具體實例包含實施例 1 至 130 的化合物。

【0116】 化合物(I)為鹽時，鹽的實例包含金屬鹽、銨鹽、與有機鹼所成之鹽、與無機酸所成之鹽、與有機酸所成之鹽及與鹼性或酸性胺基酸所成之鹽。金屬鹽的較佳實例包含鹼金屬鹽諸如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽諸如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；及鋁鹽。與有機鹼所成之鹽的較佳實例包含與三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N,N'-二苄基乙二胺等所成之鹽。與無機酸所成之鹽的較佳實例包含與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等所成之鹽。與有機酸所成之鹽的較佳實例包含與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺

酸所成之鹽等。與鹼性胺基酸所成之鹽的較佳實例包含與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等所成之鹽。與酸性胺基酸所成之鹽的較佳實例包含與天門冬胺酸、麩胺酸等所成之鹽。其中，藥學上可接受之鹽為較佳。例如，當化合物具有酸性官能基時，鹽的實例包含無機鹽諸如鹼金屬鹽(如，鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(如，鈣鹽、鎂鹽等)等、銨鹽等，及當化合物具有鹼性官能基時，鹽的實例包含與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等所成之鹽，及與有機酸諸如乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等所成之鹽。

當化合物(I)含有異構物諸如互變異構物、光學異構物、立體異構物、位置異構物及旋轉異構物時，任何異構物或混合物亦包含於本發明化合物中。再者，當化合物(I)含有光學異構物時，從消旋物中分離出的光學異構物亦包含於化合物(I)中。

化合物(I)可以以晶體之形式獲得。單晶形式或晶體混合物均可包含在化合物(I)中。

化合物(I)可以是藥學上可接受之共晶體或共晶體鹽。共晶體或共晶體鹽如本文中所使用意指在室溫由兩種或更多種特別固體所構成之晶體物質，各具有不同物理性質諸如結構、熔點、溶解熱、吸濕性、溶解性及穩定性。可經由本來已知之共結晶方法製造共晶體或共晶體鹽。

化合物(I)可以是溶劑合物(如，水合物)或非溶劑合物

且兩者均包含於化合物(I)中。

用同位素(如， ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)標記或經該同位素取代的化合物亦包含在化合物(I)中。可使用同位素標記或經同位素取代的化合物，例如，作為使用於正子斷層掃描(PET)之示蹤劑(PET 示蹤劑)，並預期適用於醫療診斷之領域等。

【0117】 以下說明本發明化合物的製造方法。

【0118】 下列製造方法中所使用的原料化合物及試劑及各步驟所得到的化合物可各為鹽之形式，而這種鹽的實例包含與本發明化合物之鹽等類似者。

【0119】 當各步驟所得到的化合物為游離形式時，可根據本來已知的方法轉化成目標的鹽。當各步驟所得到的化合物為鹽時，可根據本來已知的方法轉化成目標的游離形式或其他的鹽。

【0120】 在各步驟中得到的化合物可以直接用作反應混合物或作為用於下一步反應的粗產物。或者，各步驟中得到的化合物可根據本來已知的方法，例如，分離方法諸如濃縮、結晶、再結晶、蒸餾、溶劑萃取、分餾、管柱層析等而從反應混合物單離及純化。

【0121】 當各步驟使用的原料化合物或試劑可購自市售時，亦可直接使用該市售產品。

【0122】 各步驟反應中，雖然反應時間取決於所使用的試劑及溶劑的種類而變化，除非特別指明，一般為 1 min 至 48 hr，較佳為 10 min 至 8 hr。

【0123】 各步驟反應中，雖然反應溫度取決於所使用的試劑及溶劑的種類而變化，除非特別指明，一般為 -78°C 至 300°C ，較佳為 -78°C 至 150°C 。

【0124】 各步驟反應中，雖然壓力取決於所使用的試劑及溶劑的種類而變化，除非特別指明，一般為 1 atm 至 20 atm，較佳為 1 atm 至 3 atm。

【0125】 各步驟反應可使用微波合成器諸如 Biotage 製造的起始器等。雖然反應溫度取決於所使用的試劑及溶劑的種類而變化，除非特別指明，一般為室溫至 300°C ，較佳為 50°C 至 250°C 。雖然反應時間取決於所使用的試劑及溶劑的種類而變化，除非特別指明，一般為 1 min 至 48 hr，較佳為 1 min 至 8 hr。

【0126】 各步驟反應中，除非特別指明，相對於基質，試劑使用量為 0.5 當量至 20 當量，較佳為 0.8 當量至 5 當量。當使用試劑作為催化劑時，相對於基質，試劑使用量為 0.001 當量至 1 當量，較佳為 0.01 當量至 0.2 當量。當使用試劑作為反應溶劑時，以溶劑量使用試劑。

【0127】 除非特別指明，各步驟反應係在無溶劑或將原料化合物溶解或懸浮在適當溶劑中而進行。溶劑的實例包含實施例中說明的溶劑及下列溶劑。

醇類：甲醇、乙醇、第三丁醇、2-甲氧基乙醇等；

醚類：二乙醚、二苯基醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷等；

芳族烴類：氯苯、甲苯、二甲苯等；

飽和烴類：環己烷、己烷等；

醯胺類：N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮等；

鹵化烴類：二氯甲烷、四氯化碳等；

腈類：乙腈等；

亞砷類：二甲基亞砷等；

芳族有機鹼類：吡啶等；

酸酐類：乙酸酐等；

有機酸類：甲酸、乙酸、三氟乙酸等；

無機酸類：鹽酸、硫酸等；

酯類：乙酸乙酯等；

酮類：丙酮、甲基乙基酮等；

水。

可將上述溶劑 2 種或更多種以適當比例混合而使用。

【0128】 在各步驟反應中使用鹼時，其實例包含實施例中所說明者及下列的鹼。

無機鹼類：氫氧化鈉、氫氧化鎂、碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈉等；

有機鹼類：三乙胺、二乙胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯、咪唑、哌啶等；

金屬烷氧化物類：乙氧化鈉、第三丁氧化鉀等；

鹼金屬氫化物類：氫化鈉等；

金屬胺類：胺化鈉、二異丙胺鋰、六甲基二矽疊氮化鋰等；

有機鋰類：正丁基鋰等。

【0129】 在各步驟反應中使用酸或酸催化劑時，其實例包含實施例中所說明者及下列的酸及酸催化劑。

無機酸類：鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸等；

有機酸類：乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、對甲苯磺酸、10-樟腦磺酸等；

路易士酸：三氟化硼二乙醚複合物、碘化鋅、無水氯化鋁、無水氯化鋅、無水氯化鐵等。

【0130】 除非特別指明，根據本來已知的方法進行各步驟的反應，例如，Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19(the Chemical Society of Japan ed.)；Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15(the Chemical Society of Japan ed.)；Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition(L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo)；Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition(Hideo Togo, Kodansha)；ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.)；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY)；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 -Vol.14(Elsevier Japan)；Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin)；Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 等，所說明的方法，或實施例中所說明的方法。

【0131】 各步驟中，根據本來已知的方法進行官能

基的保護或去保護反應，例如，「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed」，Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts)；「Protecting Groups 3rd Ed.」Thieme, 2004(P.J. Kocienski)等，所說明的方法，或實施例中所說明的方法。

醇等之羥基以及酚系羥基的保護基的實例包含醚型保護基諸如甲氧基甲基醚、苯甲基醚、第三丁基二甲基矽基醚、四氫吡喃基醚等；羧酸酯型保護基諸如乙酸酯等；磺酸酯型保護基諸如甲烷磺酸酯等；碳酸酯型保護基諸如碳酸第三丁基酯等等。

醛之羰基的保護基的實例包含縮醛型保護基諸如二甲基縮醛等；環狀縮醛型保護基諸如 1,3-二噁烷等等。

酮之羰基的保護基的實例包含縮酮型保護基諸如二甲基縮酮等；環狀縮酮保護基諸如 1,3-二噁烷等；肟型保護基諸如 O-甲基肟等；脞型保護基諸如 N,N-二甲基脞等等。

羧基之保護基的實例包含酯型保護基諸如甲基酯等；醯胺型保護基諸如 N,N-二甲基醯胺等等。

硫醇之保護基的實例包含醚型保護基諸如苯甲基硫醚等；酯型保護基諸如硫代乙酸酯、硫代碳酸酯、硫代胺甲酸酯等等。

胺基及芳族雜環諸如咪唑、吡咯、吡啶等之保護基的實例包含胺甲酸酯型保護基諸如胺甲酸苯甲基酯等；醯胺型保護基諸如乙醯胺等；烷基胺型保護基諸如 N-三苯基甲胺等；磺醯胺型保護基諸如甲烷磺醯胺等等。

可經由本來已知的方法去除保護基，例如，使用酸、鹼、紫外線、聯胺、苯基聯胺、N-甲基二硫代胺甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈣、三烷基矽基鹵化物(如，三甲基矽基碘、三甲基矽基溴)等的方法、還原方法等。

【0132】 在各步驟中進行還原反應時，使用之還原劑的實例包含金屬氫化物諸如氫化鋰鋁、三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)、硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫四甲基銨等；硼烷諸如硼烷四氫吡喃複合物等；雷氏鎳；雷氏鈷；氫；甲酸；三乙基矽烷等。還原碳-碳雙鍵或參鍵時，可使用採用催化劑諸如鈀-碳、林德拉氏催化劑等的方法。

【0133】 在各步驟中進行氧化反應時，所使用氧化劑的實例包含過氧化物類諸如間氯過苯甲酸(mCPBA)、過氧化氫、第三丁基氫過氧化物等；過氯酸鹽類諸如過氯酸四丁基銨等；氯酸鹽類諸如氯酸鈉等；亞氯酸鹽類諸如亞氯酸鈉等；過碘酸類諸如過碘酸鈉等；超價碘試劑諸如亞碘醯苯等；含有錳的試劑諸如二氧化錳、過錳酸鉀等；鉛諸如四乙酸鉛等；含有鉻的試劑諸如氯鉻酸吡啶鹽(PCC)、重鉻酸吡啶鹽(PDC)、瓊森試劑(Jones reagent)等；鹵素化合物諸如 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)等；氧；臭氧；三氧化硫-吡啶複合物；四氧化鐵；二氧化硒；2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯并醌(DDQ)等。

【0134】 在各步驟中進行自由基環化反應時，所使用自由基起始劑的實例包含偶氮化合物諸如偶氮雙異丁腈

(AIBN)等；水可溶自由基起始劑諸如 4,4'-偶氮雙-4-氰基戊酸(ACPA)等；於空氣或氧存在下的三乙基硼；苯甲醯基過氧化物等。所使用自由基試劑的實例包含三丁基錫、參(三甲基矽基)矽烷、1,1,2,2-四苯基二矽烷、二苯基矽烷、碘化鈰等。

【0135】 在各步驟中進行 Wittig 反應時，所使用 Wittig 試劑的實例包含亞烷基磷烷類等。可根據本來已知的方法製備亞烷基磷烷類，例如，使磷鎊鹽與強鹼反應。

【0136】 在各步驟中進行 Horner-Emmons 反應時，所使用試劑的實例包含磷醯基乙酸酯諸如三甲基磷醯基乙酸酯(methyl dimethylphosphonoacetate)、三乙基磷醯基乙酸酯(ethyl diethylphosphonoacetate)等；及鹼類諸如鹼金屬氫化物、有機鋰等。

【0137】 在各步驟中進行 Friedel-Crafts 反應時，使用路易士酸與酸氯化物的組合或路易士酸與烷化劑(如，烷基鹵化物、醇、烯烴等)的組合作為試劑。或者，亦可使用有機酸或無機酸替代路易士酸，以及亦可使用酸酐諸如乙酸酐等替代酸氯化物。

【0138】 在各步驟中進行芳族親核性取代反應時，使用親核劑(如，胺、咪唑等)及鹼(如，無機鹼、有機鹼等)作為試劑。

【0139】 在各步驟中進行經由碳陰離子之親核性加成反應、經由碳陰離子之親核性 1,4-加成反應(Michael 加成反應)或經由碳陰離子之親核性取代反應時，使用於產生

碳陰離子之鹼的實例包含有機鋰類、金屬烷氧化物、無機鹼類、有機鹼類等。

【0140】 在各步驟中進行 Grignard 反應時，所使用之 Grignard 試劑的實例包含芳基鎂鹵化物諸如苯基鎂溴化物等；及烷基鎂鹵化物諸如甲基鎂溴化物等。可根據本來已知的方法製備 Grignard 試劑，例如，使烷基鹵化物或芳基鹵化物與金屬鎂在溶劑醚或四氫呋喃中反應。

【0141】 在各步驟中進行 Knoevenagel 縮合反應時，使用具有含兩個拉電子基團之活化亞甲基的化合物(如，丙二酸、丙二酸二乙酯、丙二腈等)及鹼(如，有機鹼、金屬烷氧化物、無機鹼)作為試劑。

【0142】 在各步驟中進行 Vilsmeier-Haack 反應時，使用磷醯氯及醯胺衍生物(例如，N,N-二甲基甲醯胺等)作為試劑。

【0143】 在各步驟中進行醇、烷基鹵化物或磺酸酯的疊氮化反應時，所使用疊氮化劑的實例包含二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)、三甲基矽基疊氮化物、疊氮化鈉等。例如，於醇類之疊氮化，採用使用二苯基磷醯基疊氮化物及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)的方法、使用三甲基矽基疊氮化物及路易士酸的方法等。

【0144】 在各步驟中進行還原胺化反應時，所使用還原劑的實例包含三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、氫、甲酸等。基質為胺化合物時，所使用羰化化合物的實例包含多聚甲醛、醛類諸如乙醛等，及酮類諸如環己酮等。

基質為羰化合物時，所使用胺的實例包含氨、一級胺諸如甲胺等；第二胺諸如二甲胺等等。

【0145】 在各步驟中進行 Mitsunobu 反應時，使用偶氮二羧酸酯(如，偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)等)及磷諸如三苯基磷、三正丁基磷等作為試劑。

【0146】 在各步驟中進行酯化反應、醯胺化反應或脲形成反應時，所使用試劑的實例包含醯基鹵化物類諸如酸氯化物、酸溴化物等；活化羧酸類諸如酸酐、活化酯、硫酸酯等。羧酸活化劑的實例包含碳二亞胺系縮合劑諸如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(EDCI)等；三嗪系縮合劑諸如 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鎘氯化物 n-水合物(DMT-MM)等；碳酸酯系縮合劑諸如 1,1-羰基二咪唑(CDI)等；二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)；苯并三唑-1-基氧基-參二甲基胺基磷鎘鹽(BOP 試劑)；2-氯-1-甲基-吡啶鎘鹽碘化物(Mukaiyama 試劑)；亞硫醯氯；鹵甲酸低碳數烷基酯諸如氯甲酸乙酯等；O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU)；硫酸；其組合等。使用碳二亞胺系縮合劑時，可將添加劑諸如 1-羥基苯并三唑(HOBt)、N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、二甲基胺基吡啶(DMAP)等添加至反應系統中。

【0147】 在各步驟中進行偶合反應時，所使用金屬催化劑的實例包含鈣化合物諸如乙酸鈣(II)、肆(三苯基磷)鈣(0)、二氯雙(三苯基磷)鈣(II)、二氯雙(三乙基磷)鈣(II)、

參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(0)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鈮(II)、乙酸鈮(II)等；鎳化合物諸如四(三苯基膦)鎳(0)等；銻化合物諸如三(三苯基膦)氯化銻(III)等；鈷化合物；銅化合物諸如氧化銅、碘化亞銅(I)等；鉑化合物等。此外，可將鹼加到反應系統中，及其實例包含無機鹼類、金屬烷氧化物等。

【0148】 在各步驟中進行硫代羰基化反應時，一般使用五硫化二磷作為硫代羰基化劑。或者，亦可使用具有1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷(dithiadiphosphetane)-2,4-二硫化物結構(如，2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(Lawesson試劑)等)的試劑替代五硫化二磷。

【0149】 在各步驟中進行 Wohl-Ziegler 反應時，所使用鹵化劑的實例包含 N-碘琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、N-氯琥珀醯亞胺(NCS)、溴、硫醯氯等。此外，可使反應系統之反應接受自由基起始劑諸如熱、光、苯甲醯過氧化物、偶氮雙異丁腈等而加速反應。

【0150】 在各步驟中進行羥基的鹵化時，所使用鹵化劑的實例包含氫鹵酸及無機酸的酸鹵化物，具體地，氯化使用鹽酸、亞硫醯氯、氧氯化磷等，溴化使用 48% 氫溴酸等。此外，可採用使醇與三苯基膦及四氯化碳或四溴化碳等反應而製造烷基鹵化物的方法。或者，可採用包括將醇轉化為相應的磺酸酯，然後使磺酸酯與溴化鋰、氯化鋰或碘化鈉反應的 2 個步驟而製造烷基鹵化物的方法。

【0151】 在各步驟中進行 Arbuzov 反應時，所使用試劑的實例包含烷基鹵化物諸如溴乙酸乙酯等；以及亞磷酸酯諸如亞磷酸三乙酯、亞磷酸三(異丙酯)等。

【0152】 在各步驟中進行磺酸酯化反應時，所使用磺酸化劑的實例包含甲烷磺醯氯、對甲苯磺醯氯、甲烷磺酸酐、對甲苯磺酸酐等。

【0153】 在各步驟中進行水解反應時，使用酸或鹼作為試劑。進行第三丁基酯的酸水解時，可添加甲酸、三乙基矽烷等而還原性地捕捉副產物的第三丁基陽離子。

【0154】 在各步驟中進行脫水反應時，所使用脫水劑的實例包含硫酸、五氧化二磷、氧氯化磷、N,N'-二環己基碳二亞胺、氧化鋁、多磷酸等。

【0155】 在各步驟中進行烷化反應時，所使用鹼的實例包含碳酸鉀、磷酸三鉀、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、吡啶、乙氧化鈉、第三丁氧化鉀、氫化鈉、六甲基二矽疊氮化鋰、六甲基二矽疊氮化鈉、正丁基鋰等。

【0156】 在各步驟中進行去氧氟化反應時，所使用氟化劑的實例包含雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫、二乙胺基三氟化硫、4-第三丁基-2,6-二甲基苯基三氟化硫、N,N-二乙基-S,S-二氟硫化亞胺四氟硼酸鹽、二氟-4-嗎啉基鎢四氟硼酸鹽等。

【0157】 可根據以下說明的製造方法 A 至 E 而製造由化合物(7)、(12)、(18)、(23)、(28a)或(28b)所示結構之環 A 命名的化合物(I)。

除非另有說明，方案之式中各符號如以上所定義。式中 m 及 k 各獨立為 0 或 1。 R^4 至 R^8 各獨立為氫原子或視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基等)。 R^9 及 R^{10} 各為視需要經取代的 C_{1-6} 烷基(如，甲基等)。環 E、F、G、H、J、L、W、Y、 Z_1 及 Z_2 各為視需要進一步經取代的環。 P^1 至 P^5 各為「胺基的保護基」。「胺基的保護基」的實例除了例示為上述胺基的保護基者外，包含第三丁氧羰基等。 LG^1 至 LG^5 各為「脫離基」。「脫離基」的實例包含鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(如，甲烷磺醯氧基、乙烷磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等)、視需要經取代的 C_{6-14} 芳基磺醯氧基[如，視需要具有選自 C_{1-6} 烷基(如，甲基等)、 C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基等)及硝基等之 1 至 3 個取代基的 C_{6-14} 芳基磺醯氧基，其具體實例包含苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、萘基磺醯氧基等]等。

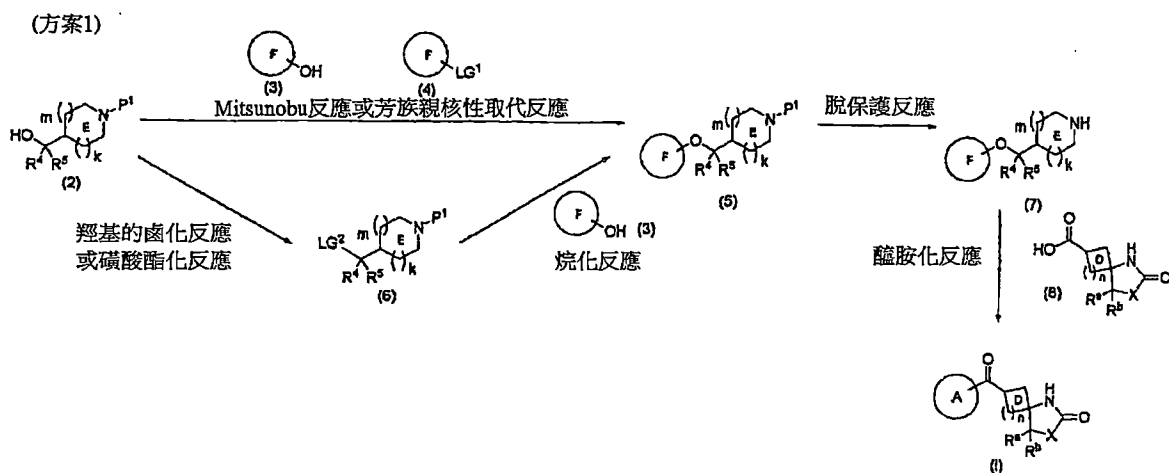
R^4 至 R^8 及環 E、G、H、J、L、W、Y、 Z_1 及 Z_2 為環 A 的部分結構，所以各部分結構的定義不超過環 A 整體之定義。換言之，化合物(7)、(12)、(18)、(23)、(28a)及(28b)包含在環 A 之範圍內。

【0158】

[製造方法 A]

【0159】 可根據下列方法從化合物(2)製造化合物(I)。

【0160】

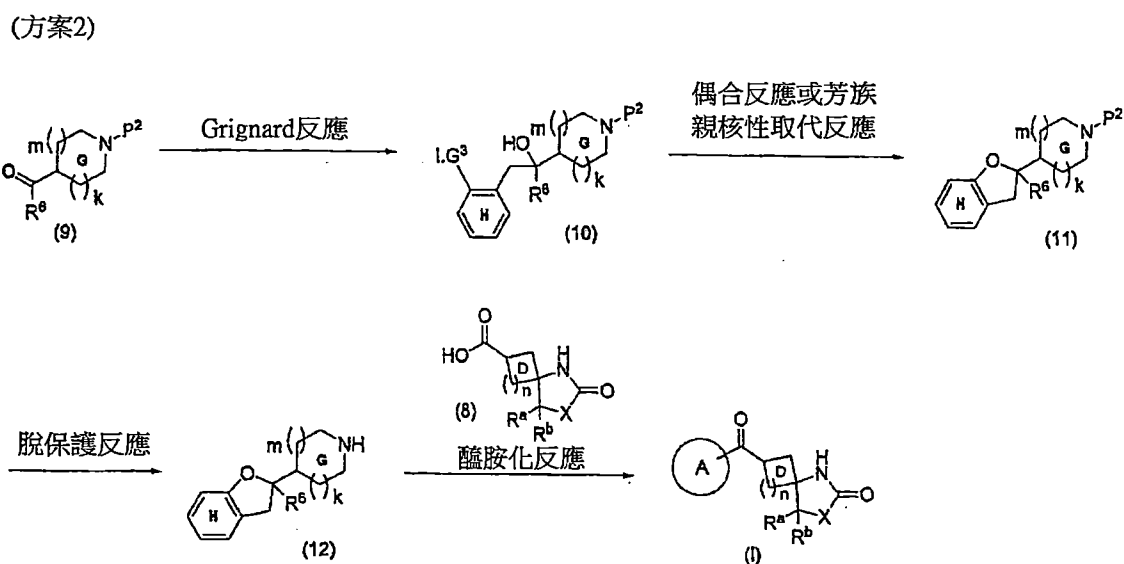


【0161】

[製造方法 B]

【0162】 亦可根據下列方法從化合物(9)製造化合物(I)。

【0163】

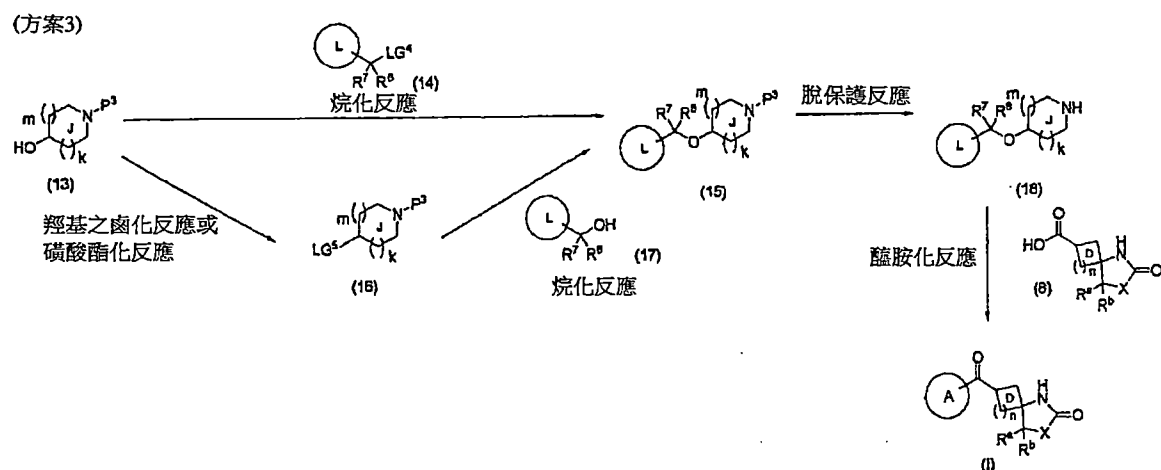


【0164】

[製造方法 C]

【0165】 亦可根據下列方法從化合物(13)製造化合物(I)。

【0166】



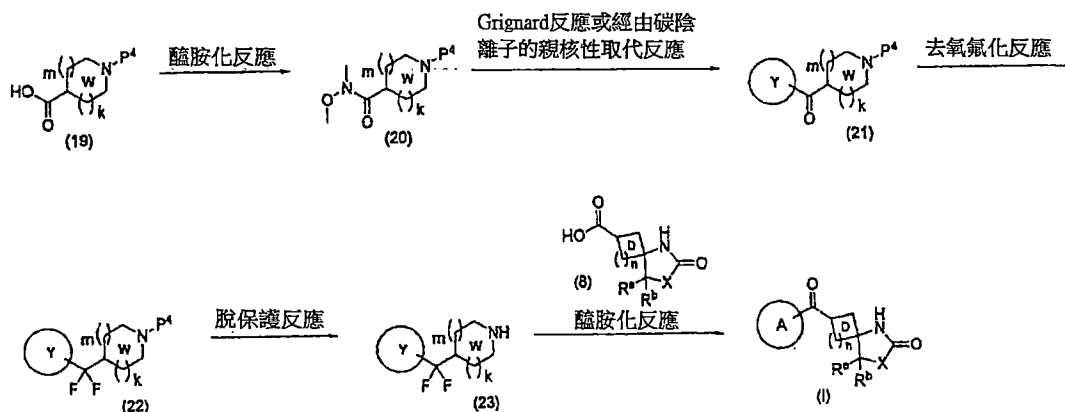
【0167】

[製造方法 D]

【0168】 亦可根據下列方法從化合物(19)製造化合物(I)。

【0169】

(方案4)



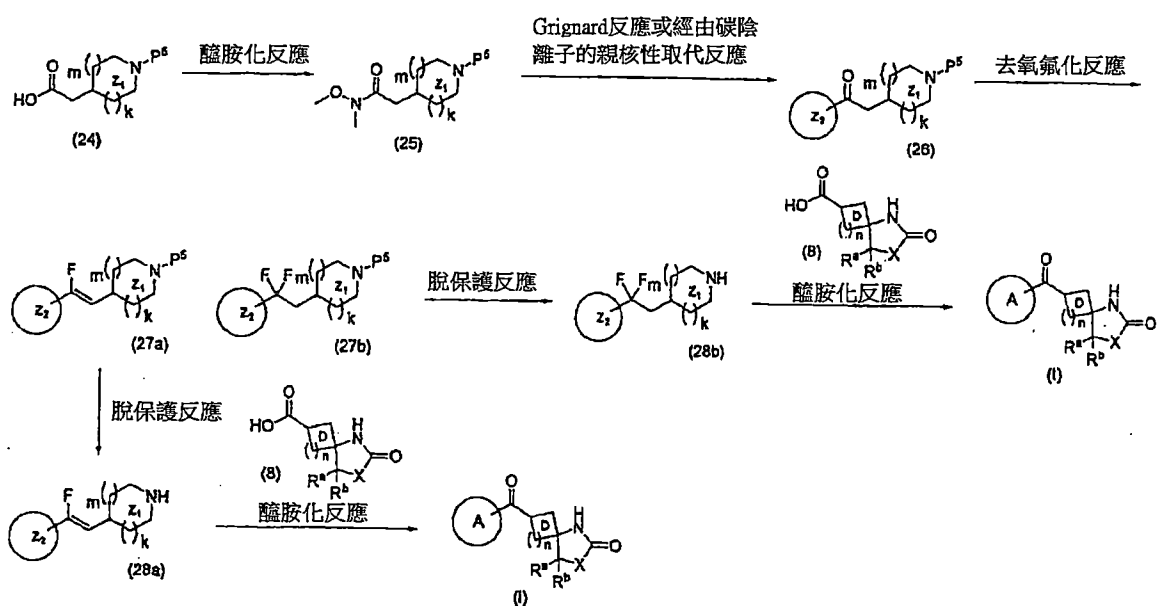
【0170】

[製造方法 E]

【0171】 亦可根據下列方法從化合物(24)製造化合物(I)。

【0172】

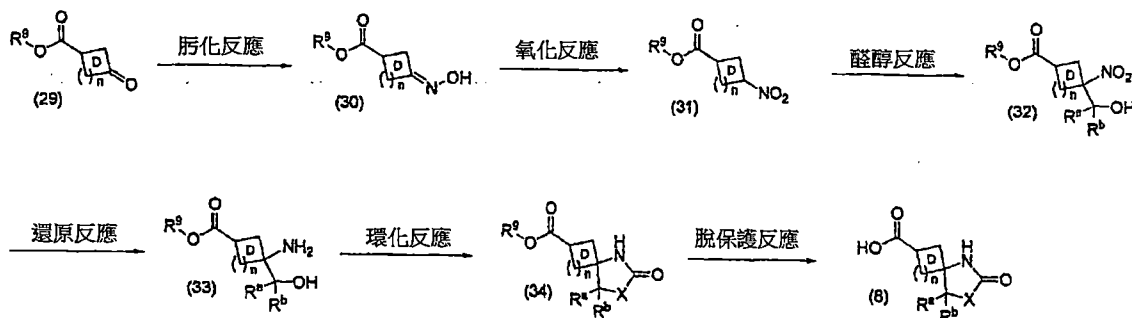
(方案5)



【0173】 可根據下列方法從化合物(29)製造各製造方法中所使用的羧酸(8)。

【0174】

(方案6)



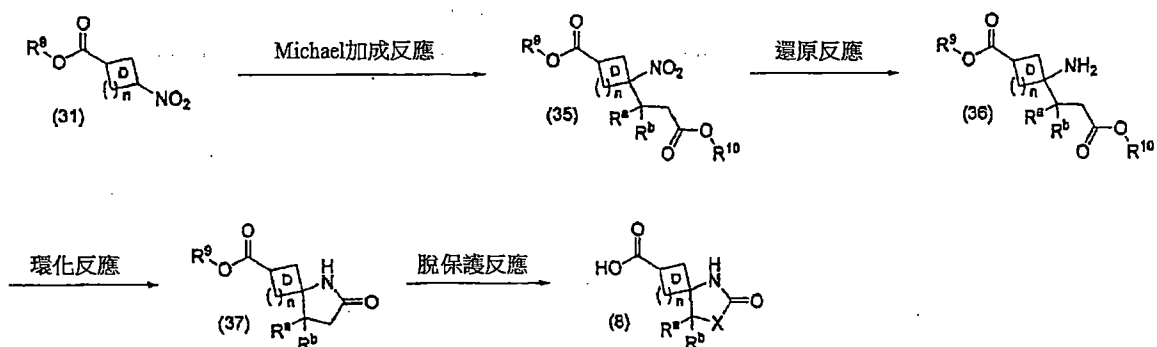
【0175】 可使化合物(29)進行脲化反應而製造化合物(30)。脲化劑的實例包含脛胺、氫氯酸脛胺等。此外，可在反應系統中添加鹼，鹼的實例包含乙酸鈉等。可使化合物(31)在鹼存在下進行醛醇反應而製造化合物(32)。親電子劑的實例包含福馬林、乙醛等，及鹼的實例包含三乙胺等。可使化合物(33)在鹼存在下進行環化反應而製造化合

物(34)。環化劑的實例包含三光氣、氯乙醯氯等，及鹼的實例包含三乙胺等。

【0176】 亦可根據下列方法從化合物(31)製造各製造方法中所使用的羧酸(8)。

【0177】

(方案7)



【0178】 可使化合物(35)進行還原反應，隨後經環化反應而製造化合物(37)。還原劑的實例包含硼氫化鈉及六水合氯化鎳(II)的組合；氫氛圍下的雷氏鎳等。在鹼存在下進行環化反應。鹼的實例包含碳酸鉀等。

【0179】 化合物(I)的起始化合物及/或製造中間物可形成鹽。而該鹽沒有特別限制只要能進行反應，其實例包含與視需要經由化合物(I)所形成的鹽類似者等等。

關於化合物(I)的組態異構物(E、Z形式)，當異構化發生時彼等可被單離及純化，例如，根據慣用的分離方式諸如萃取、再結晶、蒸餾、層析等而得到純化合物。此外，亦可根據 Shin Jikken Kagaku Kouza 14(The Chemical Society of Japan ed.)，pages 251 to 253, 4th Edition Jikken Kagaku Kouza 19(The Chemical Society of Japan ed.)，pages 273 to

274 中說明的方法或與其類似的方法使用加熱、酸催化劑、過渡金屬錯合物、金屬催化劑、自由基催化劑、光照射、強鹼催化劑等經由異構化雙鍵而得到相應純異構物。

【0180】 化合物(I)取決於取代基種類而含有立體異構物，各立體異構物及其混合物包含於本發明。

化合物(I)可以是水合物或非水合物。

需要時，可單獨地或2種或更多種組合地進行脫保護反應、醯化反應、烷化反應、氫化反應、氧化反應、還原反應、碳鏈延伸的反應、鹵化反應、取代基交換反應、偶合反應、經由碳陰離子的親核加成反應、Grignard 試劑及去氧氟化反應，而合成化合物(I)。

經由上述反應得到游離形式的目標產物時，可根據慣用方法而轉化成鹽，或得到是鹽的目標產物時，可根據慣用方法而轉化成游離形式或其他的鹽。可根據已知方法諸如相轉移、濃縮、溶劑萃取、蒸餾、結晶、再結晶、層析等而從反應混合物中單離及純化所得到的化合物(I)。

化合物(I)含有組態異構物、非鏡像異構物、構形異構物等時，如需要，各可根據上述分離及純化方法而單離。此外，化合物(I)為消旋性時，可根據慣用的光學解析單離d形式及l形式。

【0181】 可根據本來已知的方法，例如，萃取、濃縮、中和、過濾、蒸餾、再結晶、管柱層析、薄層層析、製備型高效液相層析(製備型 HPLC)、中壓製備型液相層析(中壓製備型 LC)等而從反應混合物單離及純化所得化合物

(I)、其他反應中間物及其起始化合物。

【0182】 可根據本來已知的方法製造化合物(I)的鹽。例如，化合物(I)為鹼性化合物時，可添加無機酸或有機酸而製造，或化合物(I)為酸性化合物時，可添加有機鹼或無機鹼而製造。

化合物(I)含有光學異構物時，各光學異構物及其混合物包含於本發明範圍內，如需要，可根據本來已知的方法分別使這些異構物進行光學解析或製造這些異構物。

化合物(I)含有組態異構物、非鏡像異構物、構形異構物等時，如需要，各可根據上述分離及純化方法而單離。此外，化合物(I)為消旋性時，可根據慣用的光學解析單離S形式及R形式。

化合物(I)含有立體異構物時，各立體異構物及其混合物包含於本發明。

r 及 s 意指基於假不對稱中心的立體組態，其係由IUPAC命名法定義，非意指基於不對稱中心的R及S立體組態。

【0183】 預期本發明化合物適用於哺乳動物(如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、綿羊、猴、人等)作為疾病的預防或治療劑，例如，

(1) 精神疾病[如，憂鬱症、重度憂鬱症、躁鬱症、輕鬱症、情緒失常(季節性情緒失常等)、復發性憂鬱症、產後憂鬱症、壓力疾患、憂鬱症狀、躁狂、焦慮、廣泛性焦慮症、焦慮症候群、恐慌症、恐懼症、社交恐懼症、社交焦慮症、

強迫症、創傷後壓力症候群、創傷後壓力症、妥瑞氏症候群、自閉症、X 染色體易裂症候群、雷特氏症候群、失調症、雙極性障礙、神經官能症、思覺失調症(如，正性症狀、負性症狀及認知功能障礙)、慢性疲勞症候群、焦慮性神經官能症、強迫性神經官能症、恐慌症、癲癇症、焦慮障礙、焦慮、焦慮心智狀態、情緒性異常、循環精神病、神經性過度興奮、暈厥、上癮、性欲低下、注意力不足過動症(ADHD)、重度精神病性憂鬱症、難治性重度憂鬱症、難治型憂鬱症、憂鬱障礙、僵直性昏厥、青春型思覺失調症、妄想型思覺失調症]，

(2) 神經退行性疾病[如，阿滋海默症、阿滋海默型老年失智症、帕金森氏症、亨丁頓氏症、多次腦梗塞性失智症、額顳葉失智症、帕金森氏症型失智症、進行性核上眼神經麻痺症、Pick 氏症候群、Niemann-Pick 症候群、皮質基底核退化症、唐氏症、血管型失智症、腦炎後型帕金森氏症、路易體失智症、HIV 失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、運動神經新生症(MND)、Creutzfeldt-Jakob 症或普利昂症、腦性麻痺、進行性核上眼神經麻痺症、創傷性腦損傷、青光眼、多發性硬化症、視神經脊髓炎(NMO)、術後認知功能障礙(POCD)、術後譫妄(POD)、譫妄]，

(3) 年齡相關性認知記憶障礙[如，年齡相關性記憶障礙、老年失智症]，

(4) 睡眠障礙[如，內因性睡眠障礙(如，心理生理性失眠症等)、外因性睡眠障礙、晝夜節律失調(如，時區變換症候

群(時差)、輪班工作睡眠障礙、不規律的睡眠-醒覺模式、延遲型睡眠週期症候群、提前型睡眠週期症候群、非 24 小時睡眠清醒週期疾病等)、異常睡眠症、與內科或精神障礙(如，慢性阻塞性肺部疾病、阿滋海默症、帕金森氏症、腦血管失智症、思覺失調症、憂鬱症、焦慮性神經官能症)有關之睡眠障礙、壓力失眠症、失眠症、失眠症患者神經官能症、睡眠呼吸中止症候群]，

(5) 麻醉、創傷後遺症或神經退行性疾病等造成之呼吸抑制，

(6) 創傷性腦損傷、腦中風、神經官能性厭食症、飲食障礙症、神經性厭食症、食慾過度、其他飲食障礙症、酒精依賴、酒精濫用、酒後失憶症、酒精妄想症、嗜酒、酒精戒斷症候群、酒中毒性精神病、酒精中毒、酒精性嫉妒症、酒中毒性躁狂、酒精依賴精神障礙、酒精中毒性精神病、嗜藥癖、藥物恐懼症、藥物癖、藥物戒斷症候群、壓力性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病神經病變、肥胖症、糖尿病、肌肉痙攣、梅尼爾氏症、自律神經失調、禿髮症、青光眼、高血壓、心臟病、心搏過速、充血性心臟衰竭、過度換氣症候群、氣管性氣喘、呼吸暫停、嬰兒猝死症候群、發炎性疾病、過敏性疾病、陽痿、更年期障礙、不孕、腫瘤(如，癌症、肝腫瘤、結腸腫瘤、乳房腫瘤、前列腺腫瘤、神經母細胞瘤、骨腫瘤、口腔腫瘤、肥大細胞瘤、膽管癌、Lewis 肺癌等)、感染 HIV 造成之後天免疫缺乏症候群、壓力造成之後天免疫缺乏症候群、腦脊髓膜炎、肢端肥大症、失禁、

代謝症候群、骨鬆症、消化性潰瘍、大腸躁鬱症候群、發炎性腸道疾病、潰瘍性大腸炎、Crohn 氏症、壓力性腸胃疾病、壓力性嘔吐、腹瀉、便秘、手術後腸阻塞、類風濕關節炎、骨關節炎、功能性消化不良、痛覺過敏、胰島素抗性、拳擊手型失智症、噁心、嘔吐、腫瘤轉移、腦損傷、痙攣發作、體重改變、體重增加、體重減輕、大腸炎、酗酒、低體溫症、脂肪肝、動脈粥樣硬化、感染、肌肉痙攣、高血壓、中風、嬰兒惡性遷移性部分性癲癇發作、糖尿病、第 2 型糖尿病、血脂異常、內臟肥胖、眼內低壓、厭食症、纖維化、心肌梗塞、惡病質、誘發精神障礙、運動失調、AIDS 消耗性症候群、肝硬化合併之心肌病變、尿毒性搔癢症、神經行為表現、腎小管間質性腎炎及葡萄膜炎症候群、間質性膀胱炎、色素沉著性視網膜炎、自體免疫性疾病、冠狀動脈疾病、阿斯匹靈誘發之氣喘、血小板儲存池不足症、糖尿病性胚胎病、Arthus 型蕁麻疹、氣喘、毒性油症候群、耳炎等，

(7) 疼痛(如，炎症性疼痛、癌性疼痛、神經性疼痛、急性疼痛、與外週神經病變有關的疼痛、中樞性疼痛、纖維肌痛、鐮刀型紅血球疾病之血管阻塞疼痛危機、多發性硬化症介導的痙攣或疼痛、功能性胸痛、複雜性局部疼痛症候群等)，

(8) 偏頭痛，

(9) 腦水腫，

(10) 腦缺血、缺血等。

【0184】 因為本發明化合物具有優異 MAGL 抑制作用，可預期對上述疾病之優異預防或治療效用。

【0185】 因為本發明化合物具有優異 MAGL 抑制作用，可預期對下列疾病具有優異預防或治療效用：神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、青光眼、多發性硬化症等)、焦慮症、疼痛(如，炎症性疼痛、癌性疼痛、神經源性疼痛等)、癲癇症、憂鬱症等，特別是阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、焦慮症、疼痛、癲癇症或憂鬱症。

【0186】 化合物(I)可呈前藥使用。

【0187】 化合物(I)的前藥意指在生物體內的生理條件下由於酵素、胃酸等之反應而轉化成化合物(I)的化合物，即，根據酵素而進行氧化、還原、水解等而轉化成化合物(I)的化合物；經由胃酸等之水解等而轉化成化合物(I)的化合物。

【0188】 化合物(I)的前藥可以是使化合物(I)中的胺基進行醯化、烷化或磷酸化而得到的化合物(如，使化合物(I)中之胺基進行二十醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化或第三丁基化等而得到的化合物)；使化合物(I)中的羥基進行醯化、烷化、磷酸化或硼酸化而得到的化合物(如，使化合物(I)中之羥基進行乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、三甲基

乙醯化、琥珀醯化、反丁烯二醯化、丙胺醯化或二甲基胺基甲基羰基化等而得到的化合物);使化合物(I)中的羧基進行酯化或醯胺化而得到的化合物(如,使化合物(I)中的羧基進行乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯基氧基甲基酯化、乙氧基羰氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、環己氧基羰基乙基酯化或甲基醯胺化等而得到之化合物)等。可用本來已知的方法從化合物(I)製造這些化合物中的任一種。化合物(I)之前藥亦可以是在如 Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten(1990)中說明之生理條件下轉化成化合物(I)的化合物。

【0189】 本發明化合物在體內動力學上是優異的(如,血漿藥物半衰期、腦內移動、代謝穩定性),顯示低毒性(如,就急性毒性、慢性毒性、遺傳毒性、生殖毒性、心臟毒性、藥物交互作用、致癌性等方面而論作為藥劑更是優異)。本發明化合物直接作為藥物或混合藥學上可接受之載體等作為醫藥組成物而安全地使用於口服或腸外給藥哺乳動物(如,人、猴、牛、馬、豬、小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、綿羊及山羊)。「腸外」的實例包含靜脈、肌肉內、皮下、器官內、鼻腔、皮內、滴注、大腦內、直腸內、陰道內、腹膜內及腫瘤內給藥、腫瘤附近給藥等及直接病灶給藥。

【0190】 雖然本發明化合物的劑量取決於給藥途徑、

症狀等而變化，例如，口服給予阿滋海默症患者時(成人，體重 40 至 80 kg，例如，60 kg)，劑量為，例如，0.001 至 1000 mg/kg 體重/天，較佳為 0.01 至 100 mg/kg 體重/天，更佳為 0.1 至 10 mg/kg 體重/天。此劑量每天可分 1 至 3 次給藥。

【0191】 含有本發明化合物的藥物可單獨使用或是作為醫藥組成物而使用，而該醫藥組成物根據本來已知的藥物製劑製造方法(如，日本藥典中說明的方法等)而含有本發明化合物及藥學上可接受之載體。可將含有本發明化合物的藥物以，例如，下列之劑型而安全地給藥：錠劑(包含糖衣錠、膜衣錠、舌下錠、口腔崩散錠、口腔錠等)、丸劑、粉劑、顆粒劑、膠囊(包含軟膠囊、微膠囊)、口含錠、糖漿、液體、乳狀液、懸浮液、釋控製劑(如，立即釋放製劑、緩釋製劑、緩釋微膠囊)、噴霧劑、膜劑(如，口腔崩解膜劑、口腔黏膜貼片)、注射劑(如，皮下注射、靜脈注射、肌肉內注射、腹膜內注射)、點滴、經皮吸收型製劑、軟膏、乳液、吸附製劑、栓劑(如，直腸栓劑、陰道栓劑)、小粒劑、鼻製劑、肺製劑(吸入劑)、滴眼劑等，口服或腸外(如，靜脈、肌肉內、皮下、器官內、鼻腔、皮內、滴注、大腦內、直腸內、陰道內、腹膜內給藥及病灶給藥)。

【0192】 可使用慣用作為製劑材料(起始材料)的各種有機或無機載體作為上述「藥學上可接受之載體」。例如，固體製劑使用之賦形劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等，液體製劑使用之溶劑、助溶劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、

舒緩劑等。需要時，亦可使用製劑添加物諸如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑等。

賦形劑的實例包含乳糖、蔗糖、右旋甘露醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等。

潤滑劑的實例包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠質氧化矽等。

黏合劑的實例包含結晶纖維素、白糖、右旋甘露醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等。

崩解劑的實例包含澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、L-羥丙基纖維素等。

溶劑的實例包含注射用水、酒精、丙二醇、聚乙二醇(Macrogol)、芝麻油、玉米油、橄欖油等。

助溶劑的實例包含聚乙二醇、丙二醇、右旋甘露醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。懸浮劑的實例包含表面活性劑諸如硬脂三乙醇胺、十二烷基硫酸鈉、十二烷基胺基丙酸、卵磷脂、羥基氯苯胺(benzalkonium chloride)、氯化本索寧(benzetonium chloride)、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等等。

等張劑的實例包含葡萄糖、右旋山梨醇、氯化鈉、甘油、右旋甘露醇等。

緩衝劑的實例包含緩衝溶液諸如磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等。

舒緩劑的實例包含苯甲醇等。

防腐劑的實例包含對羥基苯甲酸酯(p-oxybenzoates)、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脫水乙酸、山梨酸等。

抗氧化劑的實例包含亞硫酸鹽、抗壞血酸、生育酚等。

【0193】 雖然醫藥組成物根據劑型、給藥方法、載體等而不同，但可根據慣用方法，一般以製劑總量之 0.01 至 100%(w/w)，較佳為 0.1 至 95%(w/w)的比例添加本發明化合物而製備該醫藥組成物。

【0194】 本發明化合物可與其他活性成分(下文中簡稱為合併用藥)組合而使用。

【0195】 合併用藥的實例包含下列者。
苯并二氮平(benzodiazepine)(氯二氮平(chlordiazepoxide)、二氮平(diazepam)、氯氮卓鉀(potassium clorazepate)、羅拉西洋 lorazepam)、氯硝西洋(clonazepam)、阿普唑侖(alprazolam)等)、L-型鈣通道抑制劑(普瑞巴林(pregabalin)等)、三環或四環抗鬱劑(丙咪嗪(imipramine)鹽酸鹽、阿密替林(amitriptyline)鹽酸鹽、地昔帕明(desipramine)鹽酸鹽、氯米帕明(clomipramine)鹽酸鹽等)、選擇性血清素再吸收抑制劑(氟伏沙明(flvoxamine)順丁烯二酸鹽、氟西汀(fluxetine)鹽酸鹽、西酞普蘭(citalopram)氫溴酸鹽、舍曲林(sertraline)鹽酸鹽、帕羅西汀(paroxetine)鹽酸鹽、右旋西酞普蘭(escitalopram)草酸鹽等)、血清素-正腎上腺再吸收抑

制劑(文拉法辛(venlafaxine)鹽酸鹽、度洛西汀(duloxetine)鹽酸鹽、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)鹽酸鹽等)、正腎上腺素再吸收抑制劑(瑞波西汀(reboxetine)甲磺酸鹽等)、正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(安非他酮(bupropion)鹽酸鹽等)、米氮平(mirtazapine)、曲唑酮(trazodone)鹽酸鹽、奈法唑酮(nefazodone)鹽酸鹽、丁氨苯丙酮(bupropion)鹽酸鹽、司普替林(setiptiline)順丁烯二酸鹽、5-HT_{1A} 致效劑(丁螺環酮(buspirone)鹽酸鹽、坦度螺酮(tandospirone)檸檬酸鹽、奧莫佐坦(osemozotan)鹽酸鹽等)、5-HT₃ 拮抗劑(氰美馬嗪(cyamemazine)等)、心臟非選擇性β阻斷劑(普萘洛爾(propranolol)鹽酸鹽、氧烯洛爾(oxprenolol)鹽酸鹽等)、組織胺 H₁ 拮抗劑(羥嗪(hydroxyzine)鹽酸鹽等)、思覺失調症治療藥物(氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、舒必利(sulpiride)、氯氮平(clozapine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)鹽酸鹽、氟奮乃靜(fluphenazine)鹽酸鹽、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)順丁烯二酸鹽、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)等)、CRF 拮抗劑、其他抗焦慮藥物(美普魯巴胺(meprobamate)等)、速激肽拮抗劑(MK-869、沙瑞度坦(saregutant)等)、作用於代謝性麩胺酸受體的藥劑、CCK 拮抗劑、β₃ 腎上腺素拮抗劑(阿米貝隆(amibegron)鹽酸鹽等)、GAT-1 抑制劑(加賓(tiagabine)鹽酸鹽等)、N-型鈣通道抑制劑、碳酸酐酶 II 抑制劑、NMDA 甘胺酸部分致效劑、NMDA 拮抗劑(美金剛(memantine)等)、外周苯并二氮平受體致效劑、血管增壓素拮抗劑、血管增

壓素 V1b 拮抗劑、血管增壓素 V1a 拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑、鴉片拮抗劑、鴉片致效劑、尿苷、菸鹼酸受體拮抗劑、甲狀腺素(T3、T4)、TSH、TRH、MAO 抑制劑(苯乙肼(phenelzine)硫酸鹽、反苯環丙胺(tranylcypromine)硫酸鹽、嗎氯貝胺(moclobemide)等)、5-HT_{2A} 拮抗劑、5-HT_{2A} 反向致效劑、COMT 抑制劑(恩他卡朋(entacapone)等)、雙極性障礙治療藥物(碳酸鋰、丙戊酸鈉、拉莫三嗪(lamotrigine)、利魯唑(riluzole)、非爾氨酯(felbamate)等)、大麻素 CB1 拮抗劑(利莫那班(rimonabant)等)、FAAH 抑制劑、鈉通道抑制劑、抗-ADHD 藥物(哌醋甲酯(methylphenidate)鹽酸鹽、甲基安非他命(methamphetamine)鹽酸鹽等)、酒精中毒治療藥物、自閉症治療藥物、慢性疲勞症候群治療藥物、痙攣治療藥物、纖維肌痛症候群治療藥物、頭痛治療藥物、失眠症治療藥物(依替唑崙(etizolam)、佐匹克隆(zopiclone)、三唑崙(triazolam)、唑吡坦(zolpidem)、雷美爾通(ramelteon)、茚地普隆(indiplon)等)、戒煙治療藥物、重症肌無力症治療藥物、大腦梗塞治療藥物、躁狂治療藥物、嗜睡症治療藥物、疼痛治療藥物、輕鬱症治療藥物、自律神經失調治療藥物、男性及女性性功能障礙治療藥物、偏頭痛治療藥物、病理性賭博治療藥物、不寧腿症候群治療藥物、物質成癮治療藥物、酒精相關症候群治療藥物、大腸躁鬱症治療藥物、阿滋海默症治療藥物(多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galanthamine)、美金剛(memantine)、里斯的明(rivastigmine)等)、帕金森氏症治療藥物(左旋多巴(levodopa)、卡比多巴

(carbidopa)、苳絲肼(benserazide)、司立吉林(selegiline)、
唑尼沙胺(zonisamide)、恩他卡朋(entacapone)、阿曼他丁
(amantadine)、他利克索(talipexole)、普拉克索(pramipexole)、
阿樸嗎啡(apomorphine)、卡麥角林(cabergoline)、溴隱亭
(bromocriptine)、伊曲茶鹼(istradefylline)、崙和費定
(trihexyphenidyl)、異丙嗪(promethazine)、培高利特(pergolide)
等)、亨丁頓舞蹈症治療藥物((氯丙嗪(chlorpromazine)鹽酸
鹽、氟哌啶醇(haloperidol)、利血平(reserpine)等)、ALS 治
療藥物(利魯唑(riluzole)、神經營養因子等)、多發性硬化
症治療藥物(分子靶向藥物諸如芬戈莫德(fingolimod)、干擾
素 β 1b(interferon beta 1b)、那他珠單抗(natalizumab)等等)、
抗癲癇症藥物(苯妥英(phenytoin)、卡巴氮平(carbamazepine)、
苯巴比妥(phenobarbital)、撲米酮(primidone)、唑尼沙胺
(zonisamide)、丙戊酸鈉(sodium valproate)、乙琥胺
(ethosuximide)、二氮平(diazepam)、硝西氮平(nitrazepam)、
可那氮平(clonazepam)、氯巴詹(clobazam)、加巴噴丁
(gabapentin)、托吡酯(topiramate)、拉莫三嗪(lamotrigine)、
左乙拉西坦(levetiracetam)、司替戊醇(stiripentol)、盧非醯
胺(rufinamide)等)、脂肪代謝異常治療藥物諸如降膽固醇藥
物(他汀系列(普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀
(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、瑞舒伐他汀
(rosuvastatin)等)、貝特(氯貝丁酯(clofibrate)等)、角鯊烯合
成酶抑制劑)、異常行為治療藥物或老年癡呆症引起之漂泊
狂壓制劑(鎮靜劑、抗焦慮藥物等)、細胞凋亡抑制劑、抗

肥胖藥物、糖尿病治療藥物、高血壓治療藥物、低血壓治療藥物、風濕症(DMARD)治療藥物、抗癌劑、副甲狀腺(PTH)治療藥物、鈣受體拮抗劑、性激素或其衍生物(黃體素、雌二醇、雌二醇苯甲酸酯等)、神經分化促進劑、神經再生促進劑、非類固醇類消炎藥物(美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、阿司匹靈(aspirin)等)、固醇類(地塞米松(dexamethasone)、乙酸可體松(cortisone acetate)等)、抗細胞激素藥物(TNF抑制劑、MAP激酶抑制劑等)、抗體藥物、核酸或核酸衍生物、核酸適體藥物等。

【0196】 組合本發明化合物及合併用藥可達到優異效果諸如

- (1) 與單一給藥本發明化合物或合併用藥比較，可降低劑量，
- (2) 可根據患者狀況(中度症狀、重度症狀等)而選擇與本發明化合物組合之藥物，
- (3) 可選擇具有與本發明化合物不同作用與機制之合併用藥而設定較長治療期間，
- (4) 可選擇具有與本發明化合物不同作用與機制之合併用藥而設計持續治療效果，
- (5) 可組合使用本發明化合物及合併用藥而提供協同效果等。

【0197】 下文中組合使用之本發明化合物及合併用

藥稱為「本發明組合藥劑」。

使用本發明組合藥劑時，本發明化合物及合併用藥的給藥時間沒有限制，本發明化合物或其醫藥組成物及合併用藥或其醫藥組成物可同時給予給藥對象，或可在不同時間給予。可根據臨床使用劑量而決定合併用藥劑量，及可取決於給藥對象、給藥途徑、疾病、組合等而適當地選擇合併用藥劑量。本發明合併用藥之給藥模式沒有特別限制，只要本發明化合物及合併用藥可組合給藥即可。這種給藥模式的實例包含下列方法：

(1) 給藥經由同時處理本發明化合物及合併用藥而得到之單一製劑，(2) 經相同給藥途徑，同時給藥經分別製造之本發明化合物及合併用藥的兩種製劑，(3) 經相同給藥途徑，以交錯方式給藥經分別製造之本發明化合物及合併用藥的兩種製劑，(4) 經不同給藥途徑，同時給藥經分別製造之本發明化合物及合併用藥的兩種製劑，(5) 經不同給藥途徑，以交錯方式(例如，以本發明化合物然後合併用藥之順序給藥，或以相反之順序給藥)給藥經分別製造之本發明化合物及合併用藥的兩種製劑等。

【0198】 本發明組合藥劑展現低毒性。例如，可根據已知方法組合本發明化合物或(及)上述合併用藥與藥理上可接受的載體而製備醫藥組成物諸如錠劑(包含糖衣錠及膜衣錠)、粉劑、顆粒劑、膠囊(包含軟膠囊)、液體、注射劑、栓劑、釋控藥劑等。可安全地經由口服或非口服(如，局部、直腸內、靜脈給藥等)而給予這些組成物。可由靜脈、

肌肉內、皮下給予注射劑，或經由器官內給藥或直接病灶給藥。

適用於製造本發明組合藥劑之藥理上可接受之載體的實例，可提及的為慣用作為製劑材料的各種有機或無機載體物質。於固體製劑，例如，可使用賦形劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。於液體製劑，例如，可使用溶劑、助溶劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、舒緩劑等。需要時，可適當地使用適當量的慣用防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、潤濕劑等。

賦形劑的實例包含乳糖、蔗糖、右旋甘露醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等。

潤滑劑的實例包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠質氧化矽等。

黏合劑的實例包含結晶纖維素、白糖、右旋甘露醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等。

崩解劑的實例包含澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、L-羥丙基纖維素等。

溶劑的實例包含注射用水、酒精、丙二醇、聚乙二醇(Macrogol)、芝麻油、玉米油、橄欖油等。

助溶劑的實例包含聚乙二醇、丙二醇、右旋甘露醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

懸浮劑的實例包含表面活性劑諸如硬脂三乙醇胺、十

二烷基硫酸鈉、十二烷基胺基丙酸、卵磷脂、羥基氯苯胺、氯化本索寧、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等等。

【0199】 等張劑的實例包含葡萄糖、右旋山梨醇、氯化鈉、甘油、右旋甘露醇等。

緩衝劑的實例包含緩衝溶液諸如磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等。

舒緩劑的實例包含苯甲醇等。

防腐劑的實例包含對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脫水乙酸、山梨酸等。

抗氧化劑的實例包含亞硫酸鹽、抗壞血酸、生育酚等。

【0200】 可取決於給藥對象、給藥途徑、疾病等而適當地選擇本發明組合藥劑中本發明化合物對合併用藥之混合比例。

例如，本發明組合藥劑中之本發明化合物含量取決於製劑劑型而不同，基於製劑，通常為約 0.01 至約 100 wt%，較佳為約 0.1 至約 50 wt%，更佳為約 0.5 至約 20 wt%。

本發明組合藥劑中之合併用藥含量取決於製劑劑型而不同，基於製劑，通常為約 0.01 至約 100 wt%，較佳為約 0.1 至約 50 wt%，更佳為約 0.5 至約 20 wt%。

本發明組合藥劑中之添加物諸如載體等的含量取決於製劑劑型而不同，基於製劑，通常為約 1 至約 99.99 wt%，較佳為約 10 至約 90 wt%。

當本發明化合物與合併用藥分別調配成製劑時，其含量與上述相同。

(實施例)

【0201】 以下將參照實施例、實驗例及調配例而詳細地說明本發明，但這些不應當解釋為限制，且在本發明之範疇內可改變本發明。

下列實施例中，「室溫」一般意指約 10°C 至約 35°C。除非另有說明，混合溶劑標示的比例為體積混合比。除非另有說明，%意指 wt%。

矽膠管柱層析中，NH 意指使用胺基丙基矽烷鍵合矽膠。HPLC(高效液相層析)中，C18 意指使用十八烷基鍵合矽膠。

除非另有說明，沖提溶劑的比例為體積混合比。

【0202】 實施例中，使用以下簡稱。

mp：熔點

MS：質譜

M：莫耳濃度

N：標準濃度

CDCl₃：氘氯仿

DMSO-d₆：氘二甲基亞砜

¹H NMR：質子核磁共振

LC/MS：液相層析質譜儀

ESI：電噴灑離子化

APCI：大氣壓化學離子化

ADDP : 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶

DIPEA : N,N-二異丙基乙胺

DMF : N,N-二甲基甲醯胺

DMA : N,N-二甲基乙醯胺

DMSO : 二甲基亞砜

EDCI : 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

HATU : 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽

HOBt : 1-羥基苯并三唑

HOBt-H₂O : 1-羥基苯并三唑單水合物

IPA : 2-丙醇

IPE : 二異丙醚

p-TsOH-H₂O : 對甲苯磺酸單水合物

TEA : 三乙胺

THF : 四氫呋喃

【0203】 用傅氏轉換型 NMR 測量 ¹H NMR。使用 ACD/SpecManager(商標名)等進行分析。未描述非常微弱的質子波峰諸如羥基、胺基等。

用 LC/MS 測量 MS。使用 ESI 方法或 APCI 方法作為離子化方法。數據表明實際測量值(實測值)。一般，觀察分子離子峰([M+H]⁺、[M-H]⁻等)。例如，在化合物具有第三丁氧羰基之情況，消除第三丁氧羰基或第三丁基後可觀察到碎片離子的峰。在化合物具有羥基之情況，消除 H₂O 後可觀察到碎片離子的峰。在鹽之情況，一般觀察到游離形式

之分子離子峰或碎片離子峰。

旋光性 ($[\alpha]_D$) 樣品濃度 (c) 的單位為 g/100 mL。

以計算值 (Calcd) 及實際測量值 (實測值) 描述元素分析值 (Anal.)

使用 Rigaku Ultima IV 的 Cu-K α 特徵 X-射線測量 X-射線粉末繞射圖譜，並描述特徵峰。

【0204】

實施例 1

(2s,4r)-2-((4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0205】

A) 4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 0°C，在 4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (2.50 g)、2-氯-4-氟酚 (1.49 mL) 及三正丁基磷 (3.47 mL) 的 THF (50 mL) 溶液中添加 ADDP (3.52 g)，並將反應混合物在室溫攪拌 18hr。將反應混合物通過矽膠/NH 矽膠墊，並在減壓下濃縮濾液。經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化殘留物而得到標題化合物 (3.81 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21-1.38 (2H, m), 1.42-1.51 (9H, m), 1.78-2.11 (3H, m), 2.64-2.85 (2H, m), 3.75-3.97 (2H, m), 4.04-4.37 (2H, m), 6.80-7.00 (2H, m), 7.05-7.16 (1H, m).

【0206】

B) 4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶鹽酸鹽

在 4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

(3.81 g)的乙酸乙酯(30 mL)溶液中添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(22.2 mL)，並將反應混合物在室溫攪拌 14hr。收集所得沉澱物，用乙酸乙酯洗滌，並在減壓下乾燥而得到標題化合物(2.09 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.62(2H, m), 1.84-1.98(2H, m), 2.01-2.17(1H, m), 2.83-2.97(2H, m), 3.23-3.36(2H, m), 3.93(2H, d, $J = 6.2$ Hz), 7.13-7.26(2H, m), 7.39-7.48(1H, m), 8.81(2H, brs).

【0207】

C) 3-(羥亞胺基)環丁烷羧酸乙酯

將 3-側氧基環丁烷羧酸乙酯(25.6 g)、氫氯酸羥胺(15.0 g)、乙酸鈉(17.7 g)及乙醇(200 mL)的混合物於回流下加熱 18 hr。讓混合物冷卻至室溫，經過濾去除沉澱物，並在減壓下濃縮濾液。用乙酸乙酯/水稀釋殘留物，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，通過矽膠墊，並在減壓下濃縮濾液。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(25.1g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.04-3.32(5H, m), 4.19(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.73(1H, s).

【0208】

D) 3-硝基環丁烷羧酸乙酯

於 80°C，在 3-(羥亞胺基)環丁烷羧酸乙酯(5.00 g)、磷酸氫二鈉(45.2 g)、過氧化脲(8.98 g)及乙腈(60 mL)的混合物中以 20 min 逐滴添加三氟乙酸酐(27.0 mL)的乙腈(40 mL)

溶液，並將混合物在同溫攪拌 1.8hr。讓混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯/水稀釋殘留物，並用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，通過矽膠墊，並在減壓下濃縮濾液。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.38 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.72-3.04(5H, m), 4.19(2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.77-4.92(1H, m).

【0209】

E) 反 3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)-3-硝基環丁烷羧酸酯

於 0°C ，在 3-硝基環丁烷羧酸乙酯(0.560 g)及丙烯酸甲酯(0.349 mL)的乙腈(5 mL)溶液中添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.242 mL)，並將混合物在同溫攪拌 20 min。用氯化銨水溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.180 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.24-2.33(2H, m), 2.41-2.50(2H, m), 2.56-2.66(2H, m), 2.99-3.11(2H, m), 3.15-3.29(1H, m), 3.68(3H, s), 4.18(2H, q, $J = 7.2$ Hz).

【0210】

F)(2s,4r)-2-((4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-5-氯雜螺[3.4]辛-6-酮

於 -10°C ，在反 3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)-3-硝基環丁烷羧酸乙酯(0.195 g)、氯化鎳(II)六水合物(0.179 g)及甲醇

(2 mL) 的混合物中分 3 份添加硼氫化鈉(0.142 g)。並將混合物在同溫攪拌 2 hr，並於 0°C 用碳酸鉀水溶液(0.416 g/1 mL)淬滅反應。於 0°C 將混合物攪拌 3 hr，然後於室溫 2 hr，並通過矽藻土墊。在減壓下濃縮濾液，並將殘留物溶於 THF(2 mL)/甲醇(2 mL)/水(1 mL)。在溶液中添加 2M 氫氧化鈉水溶液(0.752 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。用 6M 鹽酸(pH 4)酸化混合物，並於減壓下濃縮而得到粗製羧酸。

於室溫，將所得羧酸、4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶鹽酸鹽(0.210 g)、HOBt-H₂O(0.138 g)、EDCI(0.173 g)、DIPEA(0.654 mL)及 DMF(10 mL)的混合物攪拌 2 hr。用水稀釋反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，通過 NH 矽膠墊，並在減壓下濃縮濾液。經由矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷及甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物，用乙酸乙酯/IPA/庚烷再結晶所得粗製晶體而得到標題化合物(0.165 g)。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06-1.31(2H, m), 1.71-1.86(2H, m), 1.91-2.15(5H, m), 2.25-2.40(4H, m), 2.54-2.67(1H, m), 2.91-3.07(1H, m), 3.12-3.26(1H, m), 3.60-3.73(1H, m), 3.83-3.99(2H, m), 4.34-4.48(1H, m), 7.12-7.21(2H, m), 7.38-7.48(1H, m), 8.12(1H, s).

【0211】

實施例 4

(2s,4s)-2-((4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮(光學異構物)

【0212】

A) 3-側氧基環丁烷羧酸第三丁酯

於室溫，在 3-側氧基環丁烷羧酸(250 g)的 THF(1.5 L)溶液中添加第三丁醇(228 g)及 4-二甲基氨基吡啶(148 g)，將 N,N'-二環己基碳二亞胺(497 g)的 THF(0.5 L)溶液以 30 min 逐滴添加於此，並將反應混合物在室溫攪拌 16hr。通過矽藻土過濾反應混合物，並在減壓下濃縮濾液。用乙酸乙酯稀釋殘留物，用 1M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌混合物，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。用石油醚稀釋殘留物，通過矽藻土過濾混合物，並在減壓下濃縮濾液而得到標題化合物(250 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48(9H, s), 3.12-3.14(1H, m), 3.21-3.27(2H, m), 3.33-3.35(2H, m).

【0213】

B) 3-(羥亞胺基)環丁烷羧酸第三丁酯

於室溫，在 3-側氧基環丁烷羧酸第三丁酯(500 g)的乙醇(9 L)溶液中添加乙酸鈉(976 g)及氫氯酸羥胺(409 g)，並將反應混合物在回流下加熱 4 hr。通過矽藻土過濾反應混合物，並在減壓下濃縮濾液。將殘留物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮而得到標題化合物(500 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46(9H, s), 3.09-3.16(5H, m), 6.83(1H, brs).

【0214】

C) (1s,3s)-3-(羥基甲基)-3-硝基環丁烷羧酸第三丁酯

於 -10°C ，在過氧化脲(305 g)及乙腈(2L)的混合物中以 1 hr 逐滴添加三氟乙酸酐(454 mL)的乙腈(1L)溶液，並將混合物在室溫攪拌 1hr。於 80°C ，將反應混合物以 30 min 逐滴添加至 3-(羥亞胺基)環丁烷羧酸第三丁酯(200 g)及磷酸氫二鈉(1080 g)的乙腈(2L)溶液中，並將反應混合物於 80°C 攪拌 30 min。通過矽藻土過濾反應混合物。將濾液倒入水中，並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到 3-硝基環丁烷羧酸第三丁酯(140 g)。

於室溫，在所得 3-硝基環丁烷羧酸第三丁酯(300 g)的乙腈(4 L)溶液中添加甲醛(37%水溶液，243 mL)，並於 0°C ，逐滴添加 TEA(211 mL)於此。將反應混合物在室溫攪拌 2hr，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物(180 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45(9H, s), 2.57-2.62(m, 3H), 2.79-2.86(1H, m), 2.92-2.96(2H, m), 4.02(2H, d, $J = 4.5$ Hz).

【0215】

D) (1s,3s)-3-胺基-3-(羥基甲基)環丁烷羧酸第三丁酯

於 70°C ，50 bar，使(1s,3s)-3-(羥基甲基)-3-硝基環丁烷羧酸第三丁酯(210 g)、雷氏鎳(20.0 g)及 IPA(2 L)的混合物進行氫化 3 hr。通過矽藻土過濾反應混合物，並在減壓下濃縮濾液。用正戊烷洗滌殘留物而得到標題化合物(150

g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44(9H, s), 1.99-2.03(2H, m), 2.27-2.32(2H, m), 2.68(1H, quin, $J = 8.6$ Hz), 3.48(2H, d, $J = 4.5$ Hz).

【0216】

E) (2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸第三丁酯

於室溫，在(1s,3s)-3-胺基-3-(羥基甲基)環丁烷羧酸第三丁酯(120 g)的 THF(3.0 L)溶液中添加 TEA(177 mL)，隨後於 -10°C 逐滴添加三光氣(62.0 g)的 THF(0.5 L)溶液，並將反應混合物在 -10°C 攪拌 30 min。將反應混合物在室溫攪拌 2hr。用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物而得到標題化合物(110 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45(9H, s), 2.46-2.53(4H, m), 2.72(1H, quin, $J = 8.0$ Hz), 4.34(2H, s), 5.80(1H, brs).

【0217】

F)(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸

在(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸第三丁酯(110 g)中添加預先冷卻至 0°C 的三氟乙酸(1 L)，將反應混合物在室溫攪拌 2hr。於減壓下濃縮反應混合物，並用甲苯共沸殘留物 3 次。在正戊烷中攪拌殘留物，經由過濾而收集，並在減壓下乾燥而得到標題化合物(76.0 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.33-2.39(4H, m), 2.73(1H, quin, $J = 9.1$ Hz), 4.34(2H, s), 8.09(1H, s), 12.24(1H, brs).

【0218】

G) 4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 2-溴-5-氟苯甲基溴(23.1 g)、碘(10 mg)、鎂(4.81 g)及二乙醚(150 mL)的混合物於回流下加熱直到碘的顏色消失，並於室溫攪拌 1.5hr。於 0°C ，將反應混合物逐滴加至 4-乙醯基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(9.78 g)的二乙醚(30 mL)溶液中，並將混合物在室溫攪拌 1.5hr。用氯化銨水溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物。將所得殘留物、乙酸鈣(0.406 g)、消旋 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(1.13 g)、碳酸鉀(8.33 g)及甲苯(100 mL)的脫氣混合物於回流下加熱 24 hr。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，通過短 NH 矽膠墊過濾。在減壓下濃縮濾液，經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(6.63 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.14-1.33(2H, m), 1.36(3H, s), 1.45(9H, s), 1.64-1.86(3H, m), 2.57-2.73(2H, m), 2.80(1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.13(1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.06-4.33(2H, m), 6.61(1H, dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz), 6.73-6.87(2H, m).

【0219】

H) 4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)哌啶鹽酸鹽

在 4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(6.60 g)的甲醇(50 mL)溶液中添加 2N 氯化氫-甲醇溶液(98 mL)，並將混合物在室溫攪拌 18hr。於減壓下濃縮反應混合物，用乙酸乙酯研磨殘留物而得到標題化合物(5.02 g)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31(3H, s), 1.38-1.61(2H, m), 1.72-1.99(3H, m), 2.71-2.96(3H, m), 3.12-3.21(1H, m), 3.25-3.34(2H, m), 6.68(1H, dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz), 6.84-6.94(1H, m), 7.06(1H, dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz), 8.59(1H, brs), 8.86(1H, brs).

【0220】

I) 4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)哌啶

於 0°C，在 4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)哌啶鹽酸鹽(3.00 g)的 THF(30 mL)懸浮液中添加 2M 氫氧化鈉水溶液(6.62 mL)，並將混合物在 0°C 攪拌 30 min。用水稀釋反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，通過 NH 矽膠墊過濾，並在減壓下濃縮濾液而得到標題化合物(2.35 g)。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.34(2H, m), 1.36(3H, s), 1.57(1H, brs), 1.65-1.83(3H, m), 2.51-2.66(2H, m), 2.78(1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.07-3.22(3H, m), 6.60(1H, dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz), 6.72-6.87(2H, m).

【0221】

J) 4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)哌啶(光學異構物)

經由 HPLC(管柱:CHIRALPAK AD(商標名), 50 mm I.D. ×500 mm L, Daicel Chemical Industries 製造, 移動相:己烷/乙醇/二乙胺=850/150/1)解析 4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)哌啶的消旋物(3.40 g)而得到具有較長滯留時間的標題化合物(1.45 g)。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.39(5H, m), 1.56(1H, s), 1.65-1.84(3H, m), 2.53-2.66(2H, m), 2.78(1H, d, $J=16.0$ Hz), 3.07-3.22(3H, m), 6.60(1H, dd, $J=8.6, 4.2$ Hz), 6.72-6.86(2H, m).

【0222】

K)(2s,4s)-2-((4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮(光學異構物)

於室溫，將(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(43 mg)、4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)哌啶(光學異構物)(59.1 mg)、HOBT- H_2O (46.2 mg)、EDCI(57.8 mg)、DIPEA(0.158 mL)及 DMF(1.5 mL)的混合物攪拌 2.5 hr。用水稀釋反應混合物，並用乙酸乙酯/IPA 萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷及甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物，用乙酸乙酯/IPA/庚烷再結晶而得到標題化合物(57 mg)。

^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.95-1.18(2H, m), 1.28(3H, s), 1.61-1.91(3H, m), 2.23-2.43(5H, m), 2.77-3.06(3H, m), 3.16(1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.76-3.89(1H, m), 4.35(2H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.39-4.51(1H, m), 6.66(1H, dd, $J=8.7, 4.3$ Hz), 6.81-

6.91(1H, m), 7.01(1H, dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz), 8.01(1H, s).

【0223】

實施例 49

(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0224】

A) 4-((4-溴-2-氯苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 0°C，在 60% 氫化鈉 (0.223 g) 的 DMA (10 mL) 懸浮液中添加 4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.00 g)。將混合物在室溫攪拌 30 min。於室溫，在混合物中添加 4-溴-2-氯-1-氟苯 (0.679 mL)，並將混合物在 60°C 攪拌過夜。將混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化殘留物而得到標題化合物 (1.78 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.26 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.68-1.81 (2H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.62-2.89 (2H, m), 3.89-4.03 (4H, m), 7.08-7.15 (1H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.64-7.68 (1H, m).

【0225】

B) 4-((2-氯-4-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於室溫，在 4-((4-溴-2-氯苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (665 mg)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽 (238 mg)、碳酸鉀

(908 mg)及 L-脯胺酸(76 mg)的 DMSO(5 mL)溶液中添加碘化銅(I)(62.6 mg)。將混合物在 120°C 微波輻射下加熱 2 hr。於室溫將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(248 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07-1.26(2H, m), 1.39(9H, s), 1.68-1.97(3H, m), 2.64-2.86(2H, m), 3.72-3.88(4H, m), 3.90-4.16(4H, m), 5.29-5.61(1H, m), 6.36-6.43(1H, m), 6.53-6.58(1H, m), 6.96-7.04(1H, m).

【0226】

C)(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於 0°C，使用氯化鈣管在乾燥氛圍下將 4-((2-氯-4-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(248 mg)及三氟乙酸(2 mL)的混合物攪拌 30 min。於減壓下濃縮反應混合物。於室溫，將所得殘留物、(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(106 mg)、HATU(354 mg)、TEA(0.864 mL)及 DMF(5 mL)的混合物攪拌過夜。將混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物，用 DMSO/乙酸乙酯再結晶而得到標題化合物(191 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98-1.25(2H, m), 1.69-1.86

(2H, m), 1.88-2.05(1H, m), 2.22-2.45(4H, m), 2.55-2.65(1H, m), 2.89-3.09(2H, m), 3.70-3.90(5H, m), 4.02-4.17(2H, m), 4.30-4.43(3H, m), 5.28-5.60(1H, m), 6.37-6.44(1H, m), 6.54-6.59(1H, m), 6.95-7.05(1H, m), 8.04(1H, s).

【0227】

實施例 51

(2s,4s)-2-((4-(1,1-二苯基乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0228】

A) 4-(羥基二苯基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

在二苯基(哌啶-4-基)甲醇(10.0 g)、TEA(6.76 mL)及THF(100 mL)的混合物中添加二碳酸二第三丁酯(9.46 mL)，並將混合物在室溫攪拌 14hr。於減壓下濃縮反應混合物，用加熱乙酸乙酯/庚烷研磨殘留物而得到標題化合物(13.1 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.55(13H, m), 2.05(1H, s), 2.48-2.81(3H, m), 3.98-4.30(2H, m), 7.16-7.23(2H, m), 7.24-7.35(4H, m), 7.42-7.50(4H, m).

【0229】

B) 4-(氟二苯基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 0°C，在 4-(羥基二苯基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.00 g)的甲苯(50 mL)懸浮液中添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(3.26 mL)，並將混合物在室溫攪拌 2.5hr。用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取混合物。用

水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(3.80 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.51(13H, m), 2.34-2.77(3H, m), 3.99-4.25(2H, m), 7.17-7.48(10H, m).

【0230】

C) 4-(1,1-二苯基乙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

在 4-(氟二苯基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.69 g)的甲苯(15 mL)溶液中添加三甲基鋁(1.8M 甲苯溶液, 5.08 mL), 並將混合物在室溫攪拌 1hr。於 0°C 用甲醇及羅謝耳鹽(Rochelle salt)水溶液淬滅反應, 並將混合物在室溫攪拌 12hr。用水稀釋混合物, 並用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌有機層, 用無水硫酸鈉乾燥, 並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(565 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.02-1.22(2H, m), 1.42(9H, s), 1.49-1.61(2H, m), 1.64(3H, s), 2.30-2.44(1H, m), 2.60-2.81(2H, m), 3.98-4.24(2H, m), 7.09-7.32(10H, m).

【0231】

D) 4-(1,1-二苯基乙基)哌啶鹽酸鹽

在 4-(1,1-二苯基乙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(560 mg)的乙酸乙酯(7 mL)溶液中添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(3.83 mL), 並將混合物在室溫攪拌 18hr。收集所得沉澱物, 用乙酸乙酯洗滌, 並在減壓下乾燥而得到標題化合物(411

mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24-1.43(2H, m), 1.48-1.66(5H, m), 2.66-2.79(1H, m), 2.87-3.02(2H, m), 3.17-3.28(2H, m), 7.10-7.38(10H, m), 8.49(2H, brs).

【0232】

E)(2s,4s)-2-((4-(1,1-二苯基乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於室溫，將(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(198 mg)、4-(1,1-二苯基乙基)哌啶鹽酸鹽(350 mg)、HOBt- H_2O (213 mg)、EDCI(267 mg)、DIPEA(0.727 mL)及DMF(7 mL)的混合物攪拌 24 hr。於此添加水，並收集所得沉澱物，用水洗滌，並在減壓下乾燥。用加熱乙醇/水研磨所得固體而得到標題化合物(423 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82-1.08(2H, m), 1.34-1.66(5H, m), 2.17-2.69(6H, m), 2.85-3.04(2H, m), 3.68-3.82(1H, m), 4.26-4.42(3H, m), 7.05-7.37(10H, m), 7.99(1H, s).

【0233】

實施例 57

(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮(光學異構物)

【0234】

A) 4-(1-(2,3,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶

於 60°C，將 4-(1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.82 g)、2,3,6-三氟酚(0.877 g)、碳酸銨(5.79 g)

及 DMF(10 mL)的混合物攪拌過夜。將混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物。並將所得殘留物溶於乙酸乙酯(10 mL)，並於此添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(10 mL)。於室溫將混合物攪拌 2 hr。於減壓下濃縮混合物。經由矽膠管柱層析(NH, 甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物而得到標題化合物(0.800 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09-1.33(5H, m), 1.53-2.03(4H, m), 2.36-2.48(2H, m), 2.89-3.03(2H, m), 4.05-4.19(1H, m), 7.10-7.29(2H, m).

【0235】

B)(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於室溫，將 4-(1-(2,3,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶(167 mg)、(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(110 mg)、EDCI(185 mg)、HOBT(104 mg)、TEA(0.448 mL)及 DMF(5 mL)的混合物攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(NH, 甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物，用乙酸乙酯/己烷再結晶而得到標題化合物(188 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06-1.34(5H, m), 1.63-1.95(3H, m), 2.22-2.59(5H, m), 2.86-3.11(2H, m), 3.76-3.92(1H,

m), 4.10-4.23(1H, m), 4.32-4.51(3H, m), 7.12-7.30(2H, m), 8.03(1H, s).

【0236】

C)(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮(光學異構物)

經由 HPLC(管柱:CHIRALPAK AD(商標名), 50 mm I.D. × 500 mm L, Daicel Chemical Industries 製造, 移動相:己烷/乙醇 = 350/650)解析 (2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮的消旋物 (800 mg), 並用乙酸乙酯/己烷再結晶具有較長滯留時間的化合物而得到標題化合物(394 mg)。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06-1.34(5H, m), 1.63-1.95(3H, m), 2.22-2.59(5H, m), 2.86-3.11(2H, m), 3.76-3.92(1H, m), 4.10-4.23(1H, m), 4.32-4.51(3H, m), 7.12-7.30(2H, m), 8.03(1H, s).

【0237】

實施例 58

(2s,4s)-2-((4-(5-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0238】

A) 4-((2-溴-5-氟苯基)乙醯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

在鎂(0.134 g)、碘(0.019 g)及二乙醚(15 mL)的混合物中以 30 min 逐滴添加 1-溴-2-(溴甲基)-4-氟苯(1.18 g)的二乙醚(15 mL)溶液, 同時劇烈攪拌並保持內部溫度於 25 至

28°C。再將反應混合物多攪拌 10 min。將混合物冷卻至 0°C，並於 0°C 在此緩慢逐滴添加 4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1 g)的二乙醚(15 mL)溶液。於室溫將混合物攪拌 3 hr。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(0.977 g)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27-1.38(2H, m), 1.39(9H, s), 1.77-1.94(2H, m), 2.65-2.93(3H, m), 3.84-4.00(2H, m), 4.05(2H, s), 7.10(1H, td, $J = 8.6, 3.2$ Hz), 7.22(1H, dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz), 7.62(1H, dd, $J = 8.9, 5.5$ Hz).

【0239】

B) 4-(3-(2-溴-5-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 0°C，在 4-((2-溴-5-氟苯基)乙醯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(977 mg)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.397 mL)及 THF(10 mL)的混合物中添加四正丁基氟化銨(1M THF 溶液，0.244 mL)。將反應混合物在室溫攪拌 1hr。於室溫在此添加額外的(三氟甲基)三甲基矽烷(0.397 mL)及四正丁基氟化銨(1M THF 溶液，2.44 mL)，並於室溫將混合物攪拌過週末。將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(245 mg)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20-1.33(2H, m), 1.38(9H, s), 1.73-1.93(3H, m), 2.53-2.69(2H, m), 3.11(2H, s), 4.03(2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.14(1H, s), 7.08(1H, td, $J = 8.5, 3.2$ Hz), 7.41(1H, dd, $J = 10.5, 3.1$ Hz), 7.62(1H, dd, $J = 8.9, 5.7$ Hz).

【0240】

C) 4-(5-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於氬氛圍下，在 4-(3-(2-溴-5-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(245 mg)、消旋 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(64.9 mg)、碳酸鉀(216 mg)及甲苯(15 mL)的混合物中添加乙酸鈣(23.4 mg)。將混合物在 120°C 回流下加熱 3 天。將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(50.0 mg)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.29(2H, m), 1.38(9H, s), 1.55-1.75(2H, m), 2.12-2.31(1H, m), 2.73(2H, brs), 3.26-3.36(1H, m), 3.45-3.59(1H, m), 3.91-4.07(2H, m), 6.83-6.92(1H, m), 6.93-7.03(1H, m), 7.10(1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz).

【0241】

D)(2s,4s)-2-((4-(5-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於室溫，將 4-(5-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(50.0 mg)溶於 4N 氯化氫-乙酸

乙酯溶液(3 mL)。於室溫將溶液攪拌 2 hr。在減壓下濃縮反應混合物。並將殘留物溶於 DMF(5 mL)，並於此添加 (2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(22.0 mg)、HOBt-H₂O(23.6 mg)、EDCI(29.5 mg)及 DIPEA(0.081 mL)。將混合物在室溫攪拌 5hr。將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物而得到標題化合物(42.0 mg)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.09-1.32(2H, m), 1.55-1.80(2H, m), 2.18-2.45(6H, m), 2.86-3.06(2H, m), 3.25-3.37(1H, m), 3.45-3.56(1H, m), 3.83(1H, d, J = 12.8 Hz), 4.27-4.48(3H, m), 6.84-6.91(1H, m), 6.93-7.03(1H, m), 7.07-7.15(1H, m), 8.02(1H, d, J = 2.3 Hz).

【0242】

實施例 62

(2s,4s)-2-((2-(2-氯-4-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0243】

A) 2-(2-氯-4-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸苯甲酯

於室溫，在 2-氯-4-氟酚(0.456 g)及 2-((甲基磺醯基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸苯甲酯(1 g)的 DMA(20 mL)溶液中添加碳酸鉀(0.587 g)。將混合物在 80°C 攪拌過夜。將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃

縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(806 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.47-1.60(4H, m), 1.76-1.89(2H, m), 2.37-2.47(2H, m), 3.23-3.45(4H, m), 4.80(1H, quin, $J = 6.7$ Hz), 5.06(2H, s), 6.98(1H, dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz), 7.07-7.20(1H, m), 7.27-7.45(6H, m).

【0244】

B) 2-(2-氯-4-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽

於室溫，在 2-(2-氯-4-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸苯甲酯(806 mg)及苯基甲基硫醚(1 mL)的混合物中添加三氟乙酸(9 mL)。將混合物在室溫攪拌過夜。於減壓下濃縮混合物。用乙酸乙酯稀釋殘留物，並於此添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(0.998 mL)。用乙酸乙酯/己烷研磨混合物而得到標題化合物(400 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; DMSO- d_6) δ 1.68-1.81(4H, m), 1.82-1.94(2H, m), 2.38-2.49(2H, m), 2.97(4H, d, $J = 18.5$ Hz), 4.79(1H, quin, $J = 6.8$ Hz), 6.99(1H, dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz), 7.16(1H, ddd, $J = 9.1, 8.2, 3.1$ Hz), 7.43(1H, dd, $J = 8.3, 3.0$ Hz), 8.65(2H, brs).

【0245】

C)(2s,4s)-2-((2-(2-氯-4-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)羧基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於室溫，將(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(55.9 mg)、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷

鹽酸鹽 (100 mg)、HOBt-H₂O(60.0 mg)、EDCI(75 mg)、DIPEA(0.205 mL)及 DMF(2 mL)的混合物攪拌 5 hr。將混合物倒入飽和碳酸氫鈉中，用乙酸乙酯萃取。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。用乙酸乙酯研磨殘留物而得到標題化合物(105 mg)。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38-1.60(4H, m), 1.75-1.93(2H, m), 2.18-2.44(6H, m), 2.90-3.09(1H, m), 3.20-3.48(4H, m), 4.36(2H, d, J = 4.0 Hz), 4.80(1H, quin, J = 6.7 Hz), 6.99(1H, dd, J = 9.3, 5.1 Hz), 7.14(1H, td, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.42(1H, dd, J = 8.3, 3.0 Hz), 8.02(1H, s).

【0246】

實施例 64

(2s,4s)-2-((4-((2-氟-4-(2-氟乙基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0247】

A) 2-(3-氟-4-羥基苯基)乙酸甲酯

將 2-(3-氟-4-羥基苯基)乙酸(2.2 g)、濃硫酸(3 mL)及甲醇(20 mL)的混合物於回流下加熱 2 天。於減壓下濃縮混合物。於 0°C 用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化殘留物。用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮而得到標題化合物(2.31 g)。

MS: [M-H]⁻ 182.9.

【0248】

B) 4-((2-氟-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯氧基)甲基)哌啶

-1-羧酸第三丁酯

於 0°C，在 4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.46 g)、2-(3-氟-4-羥基苯基)乙酸甲酯(2.31 g)及三正丁基磷(3.41 mL)的 THF(50 mL)溶液中添加 ADDP(3.45 g)。將混合物在室溫攪拌 2hr。將混合物通過 NH 矽膠墊過濾，在減壓下濃縮濾液，並經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(3.51 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06-1.25(2H, m), 1.39(9H, s), 1.66-1.82(2H, m), 1.85-2.03(1H, m), 2.63-2.86(2H, m), 3.60(3H, s), 3.62(2H, s), 3.84-3.91(2H, m), 3.92-4.04(2H, m), 6.94-7.03(1H, m), 7.05-7.16(2H, m).

【0249】

C) 2-(4-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸

於室溫，將 4-((2-氟-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1000 mg)、2M 氫氧化鈉水溶液(2.62 mL)及甲醇(10 mL)的混合物攪拌 3 hr。於減壓下濃縮反應混合物。於 0°C 用 1M 鹽酸中和殘留物，用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮而得到標題化合物(885 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05-1.23(2H, m), 1.40(9H, s), 1.67-1.80(2H, m), 1.86-2.01(1H, m), 2.59-2.94(2H, m), 3.51(2H, s), 3.86-3.91(2H, m), 3.92-4.04(2H, m), 6.94-7.02(1H, m), 7.04-7.15(2H, m), 12.32(1H, brs).

【0250】

D) 4-((2-氟-4-(2-羥基乙基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 60°C，將 2-(4-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(885 mg)、硼烷-THF 複合物(1M THF 溶液，5.06 mL)及 THF(20 mL)的混合物攪拌 1.5 hr。用 1M 鹽酸淬滅反應，並將混合物在 60°C 攪拌 1hr。於減壓下蒸發 THF。用乙酸乙酯萃取殘留物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮而得到標題化合物(734 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05-1.23(2H, m), 1.39(9H, s), 1.67-1.79(2H, m), 1.84-1.97(1H, m), 2.59-2.85(4H, m), 3.49-3.60(2H, m), 3.82-3.90(2H, m), 3.91-4.03(2H, m), 4.60(1H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.90-6.98(1H, m), 6.99-7.12(2H, m).

【0251】

E)(2s,4s)-2-((4-((2-氟-4-(2-氟乙基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於 0°C，在 4-((2-氟-4-(2-羥基乙基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(684 mg)的乙腈(20 mL)溶液中添加二乙胺基三氟化硫(0.772 mL)。於 0°C，使用氯化鈣管在乾燥氛圍下將混合物攪拌 1 hr。於 0°C 用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物。於 0°C，使用氯化鈣

管在乾燥氛圍下將所得殘留物及三氟乙酸(10 mL)的混合物攪拌 30 min。於減壓下濃縮反應混合物。於室溫，在所得殘留物、TEA(1.35 mL)及(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(331 mg)的 DMF(10 mL)溶液中添加 HATU(883 mg)。於室溫，使用氯化鈣管在乾燥氛圍下將混合物攪拌過夜。於室溫將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物。用乙酸乙酯/庚烷再結晶所得固體而得到標題化合物(90 mg)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99-1.22(2H, m), 1.69-1.84(2H, m), 1.93-2.09(1H, m), 2.25-2.43(4H, m), 2.55-2.65(1H, m), 2.82-2.89(1H, m), 2.90-3.09(3H, m), 3.74-3.85(1H, m), 3.86-3.91(2H, m), 4.31-4.42(3H, m), 4.51(1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.67(1H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.96-7.19(3H, m), 8.04(1H, s).

【0252】

實施例 95

(2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0253】

A)(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)甲醇

在氬氛圍下，將 3-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸(1.97 g)的 THF(29.2 mL)溶液冷卻至 0°C 。於 0°C 以 10 min 在此混合物中逐滴添加硼烷-THF 複合物(1M THF 溶液, 17.6 mL)。於

室溫將反應混合物攪拌 17 hr。於 0°C 用甲醇淬滅反應，並於室溫將混合物攪拌 1 hr。於減壓下蒸發溶劑，並使混合物在水及乙酸乙酯之間分配。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並通過矽膠/NH 矽膠短墊過濾，在減壓下濃縮濾液而得到標題化合物(1.84 g)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.52-4.68(2H, m), 5.52(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.43-7.53(1H, m), 7.63(1H, s), 7.82(1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【0254】

B) 甲烷磺酸 3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基酯

於 0°C，在(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)甲醇(1.84 g)及 TEA(2.82 mL)的 THF(30.7 mL)溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(1.43 mL)，並將混合物在室溫攪拌 3hr。並使混合物在水及乙酸乙酯之間分配。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，並通過矽膠短墊過濾，並在減壓下濃縮濾液而得到標題化合物(2.53 g)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.31(3H, s), 5.37(2H, s), 7.63(1H, dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz), 7.81(1H, s), 7.93(1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【0255】

C) 3-((3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯

於 0°C，氬氛圍下，在 3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(1.45 g)的 DMF(15.7 mL)溶液中添加 60%氫化鈉(0.402

g)。將混合物在 0°C 攪拌 5 min。於反應混合物中逐滴添加甲烷磺酸 3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基酯(2.53 g)的 DMF(5.23 mL)溶液。於室溫將反應混合物攪拌 3 hr。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，並使混合物在水及乙酸乙酯之間分配。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(2.66 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38(9H, s), 3.73(2H, dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz), 3.94-4.10(2H, m), 4.30-4.41(1H, m), 4.53(2H, s), 7.52(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.69(1H, s), 7.85(1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【0256】

D) 甲苯磺酸 3-((3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷酯

將 3-((3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(340 mg)及 p-TsOH- H_2O (194 mg)的乙酸乙酯(4.65 mL)溶液於回流下加熱 2 hr。讓混合物冷卻至室溫，並經由過濾而收集所得固體，用乙酸乙酯洗滌，在減壓下乾燥而得到標題化合物(351 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29(3H, s), 3.89(2H, dd, $J = 12.1, 4.9$ Hz), 4.10-4.22(2H, m), 4.38-4.52(1H, m), 4.58(2H, s), 7.11(2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.42-7.49(2H, m), 7.53(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.73(1H, s), 7.88(1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.58(2H, brs).

【0257】

E)(2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁

-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於室溫，將甲苯磺酸 3-((3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷酯(351 mg)、(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(137 mg)、EDCI(169 mg)、HOBT-H₂O(135 mg)、DIPEA(0.42 mL)及 DMF(2.67 mL)的混合物攪拌 3 hr。並使混合物在乙酸乙酯及水之間分配。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，通過 NH 矽膠短墊過濾，並在減壓下濃縮濾液。用 IPE/乙酸乙酯洗滌殘留物而得到標題化合物(149 mg)。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.20-2.39(4H, m), 2.69-2.79(1H, m), 3.71(1H, dd, J = 10.5, 3.7 Hz), 3.95(1H, dd, J = 9.7, 3.7 Hz), 3.99-4.08(1H, m), 4.21-4.30(1H, m), 4.34(2H, s), 4.38-4.46(1H, m), 4.55(2H, s), 7.52(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.70(1H, s), 7.86(1H, d, J = 8.3 Hz), 8.09(1H, s).

【0258】

實施例 112

(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯基)(二氟)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0259】

A) 4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 -78°C，在 2-氯-4-氟碘苯(11.6 g)的 THF(80 mL)溶液中以 20 min 逐滴添加異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物(1.3M THF 溶液，34.8 mL)，並將混合物在 -15°C 攪拌 1.5hr。在此混合物中添加 4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-羧酸第三

丁酯(6.16 g)，並將反應混合物在室溫攪拌 48hr。於 0°C 用氯化銨水溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(3.41 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46(9H, s), 1.54-1.71(2H, m), 1.79-1.94(2H, m), 2.72-2.94(2H, m), 3.17-3.31(1H, m), 4.01-4.19(2H, m), 7.01-7.09(1H, m), 7.17(1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.39(1H, dd, $J = 8.6, 5.9$ Hz).

【0260】

B) 4-((2-氯-4-氟苯基)二氟甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

在 4-(2-氯-4-氟苯甲醯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.95 g)的甲苯(6 mL)溶液中添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(15.8 mL)，並將混合物在 80°C 攪拌 18hr。於 0°C 用碳酸氫鈉水溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，通過 NH 矽膠/矽膠墊過濾，並在減壓下濃縮濾液。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.63 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36-1.67(13H, m), 2.41-2.75(3H, m), 4.07-4.28(2H, m), 6.99-7.08(1H, m), 7.20(1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.51(1H, dd, $J = 8.9, 6.0$ Hz).

【0261】

C) 4-((2-氯-4-氟苯基)二氟甲基)哌啶鹽酸鹽

在 4-((2-氯-4-氟苯基)二氟甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

(1.63 g)的乙酸乙酯(8 mL)溶液中添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(11.2 mL)，並將混合物在室溫攪拌 1hr。收集所得沉澱物，用乙酸乙酯洗滌，並在減壓下乾燥而得到標題化合物(1.18 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.57-1.76(4H, m), 2.67-2.97(3H, m), 3.23-3.34(2H, m), 7.34-7.44(1H, m), 7.59-7.70(2H, m), 8.93(2H, brs).

【0262】

D)(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯基)(二氟)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於室溫，將(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(0.570 g)、4-((2-氯-4-氟苯基)二氟甲基)哌啶鹽酸鹽(1.00 g)、HOBt- H_2O (0.612 g)、EDCI(0.766 g)、DIPEA(2.09 mL)及 DMF(7 mL)的混合物攪拌 18 hr。用水稀釋混合物，並用乙酸乙酯/IPA 萃取。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，通過 NH 矽膠/矽膠墊過濾，並在減壓下濃縮濾液。用乙醇/庚烷再結晶殘留物而得到標題化合物(0.920 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.38(2H, m), 1.48-1.64(2H, m), 2.21-2.58(5H, m), 2.61-2.82(1H, m), 2.86-3.09(2H, m), 3.75-3.89(1H, m), 4.32-4.46(3H, m), 7.31-7.43(1H, m), 7.57-7.68(2H, m), 8.03(1H, s).

【0263】

實施例 97

(2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-甲基苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0264】

A) 3-((3-氯-4-甲基苯基)氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯

於 0°C，氬氛圍下，在 3-氯-4-甲基苯甲酸(1.50 g)的 THF(29 mL)溶液中以 10 min 逐滴添加硼烷-THF 複合物(1M THF 溶液，17.6 mL)，將反應混合物在室溫攪拌 16hr。於 0°C 用甲醇淬滅反應，並於室溫將混合物攪拌 1 hr。於減壓下蒸發有機溶劑，並使殘留物在水及乙酸乙酯之間分配。用飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，通過矽膠墊及 NH 矽膠墊過濾。在減壓下濃縮濾液而得到粗製(3-氯-4-甲基苯基)甲醇(1.39 g)。

於 0°C，在所得(3-氯-4-甲基苯基)甲醇(1.39 g)及 TEA(2.72 mL)的 THF(30 mL)溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(1.37 mL)。將反應混合物在室溫攪拌 3hr，並在水及乙酸乙酯之間分配。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，通過矽膠墊過濾。在減壓下濃縮濾液而得到粗製甲烷磺酸 3-氯-4-甲基苯基酯(2.23 g)。

於 0°C，氬氛圍下，在 3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(1.40 g)的 DMF(15 mL)溶液中添加氫化鈉(60%，387 mg)，並將混合物在 0°C 攪拌 5 min。於反應混合物中逐滴添加所得粗製甲烷磺酸 3-氯-4-甲基苯基酯(2.08 g)的 DMF(5.0 mL)溶液，並於室溫將混合物攪拌 3 hr。用飽和氫

化銨水溶液淬滅反應，並使混合物在乙酸乙酯及水之間分配。用水及飽和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(2.12 g)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37(9H, s), 2.32(3H, s), 3.68(2H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.93-4.06(2H, m), 4.26-4.34(1H, m), 4.39(2H, s), 7.21(1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.33(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.39(1H, d, $J = 1.5$ Hz).

【0265】

B) 4-甲基苯磺酸 3-((3-氯-4-甲基苯甲基)氧基)氮雜環丁烷酯

將 3-((3-氯-4-甲基苯甲基)氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(2.12 g)及 *p*-TsOH- H_2O (1.42 g)的乙酸乙酯(34 mL)溶液於回流下加熱 2 hr。讓混合物冷卻至室溫後，收集固體並用乙酸乙酯洗滌而得到標題化合物(2.32 g)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29(3H, s), 2.32(3H, s), 3.84(2H, dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz), 4.06-4.17(2H, m), 4.36-4.47(3H, m), 7.06-7.15(2H, m), 7.22(1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.35(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.42(1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.44-7.50(2H, m), 8.58(2H, brs).

【0266】

C)(2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-甲基苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於 0°C，在 4-甲基苯磺酸 3-((3-氯-4-甲基苯甲基)氧基)

氮雜環丁烷酯(400 mg)、(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(196 mg)及 HOBt-H₂O(183 mg)的 DMF(5.0 mL)溶液中添加 EDCI(260 mg)及 TEA(0.218 mL)，並將混合物在室溫攪拌 16hr。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用 1M 鹽酸、10%碳酸鉀水溶液及飽和鹽水洗滌，並用無水硫酸鈉乾燥。通過 NH 矽膠過濾溶液，並在減壓下濃縮濾液。用乙醇/水結晶殘留物而得到標題化合物(290 mg)。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19-2.41(7H, m), 2.64-2.80(1H, m), 3.60-3.69(1H, m), 3.85-4.05(2H, m), 4.17-4.28(1H, m), 4.31-4.43(5H, m), 7.21(1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.30-7.36(1H, m), 7.39(1H, d, J = 1.3 Hz), 8.09(1H, s).

mp 118°C

X-射線粉末繞射圖譜(繞射角 2θ): 5.3°, 10.6°, 15.5°, 16.5°, 17.9°, 18.3°, 21.3°, 22.0°, 22.9°

【0267】

實施例 6

(2s,4s)-2-((3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0268】

A)(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)甲醇

於室溫，在 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(2.00 g)及 4-甲基嗎啉(1.59 mL)的 THF(20 mL)溶液中添加甲酸氯乙酯(1.20 mL)，並將混合物攪拌 1hr。於 0°C，在反應混合物中逐滴添加硼氫化鈉(1.27 g)的水(10 mL)溶液，並於室溫將混合物

攪拌 2hr。將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.26 g)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.62(2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.49(1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.54-7.64(2H, m), 7.66-7.78(1H, m).

【0269】

B) 甲烷磺酸 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基酯

於 0°C ，在(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)甲醇(1.26 g)及 TEA(1.09 mL)的 THF(30 mL)溶液中添加甲烷磺醯氯(0.553 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取混合物。分離有機層，用飽和鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮而得到標題化合物(1.77 g)。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 3.30(3H, s), 5.41(2H, s), 7.64-7.72(1H, m), 7.75-7.86(2H, m).

【0270】

C) 3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯

於 0°C ，在 3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(1.12 g)的 DMF(20 mL)溶液中添加氫化鈉(60%，311 mg)，並將混合物在室溫攪拌 10 min。在反應混合物中添加甲烷磺酸 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基酯(1.77 g)的 DMF(10 mL)溶液，並將混合物在 60°C 攪拌過夜。將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水

溶液中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.73 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37(9H, s), 3.71(2H, dd, $J = 9.1, 3.4$ Hz), 3.98-4.09(2H, m), 4.38(1H, tt, $J = 6.4, 4.0$ Hz), 4.57(2H, s), 7.57-7.77(3H, m).

【0271】

D) 4-甲基苯磺酸 3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷酯

將 3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(1.73 g)、*p*-TsOH- H_2O (1.04 g)及乙酸乙酯(30 mL)的混合物於回流下加熱 1.5 hr。經由過濾收集沉澱物，並用乙酸乙酯洗滌而得到標題化合物(1.93 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29(3H, s), 3.82-3.93(2H, m), 4.11-4.22(2H, m), 4.43-4.55(1H, m), 4.63(2H, s), 7.06-7.16(2H, m), 7.43-7.51(2H, m), 7.60-7.77(3H, m), 8.62(2H, brs).

【0272】

E)(2s,4s)-2-((3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於室溫，在 4-甲基苯磺酸 3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷酯(1.00 g)、(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(406 mg)、HOBt- H_2O (436 mg)、EDCI(546mg)及 DMF(10 mL)的混合物中添加 TEA(1.32 mL)，

並將混合物攪拌過夜。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷及甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物，並用乙酸乙酯/己烷結晶而得到標題化合物(498 mg)。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.18-2.38(4H, m), 2.65-2.79(1H, m), 3.68(1H, dd, $J = 10.7, 3.9$ Hz), 3.93(1H, dd, $J = 8.9, 3.6$ Hz), 4.04(1H, dd, $J = 10.1, 6.7$ Hz), 4.20-4.30(1H, m), 4.34(2H, s), 4.39-4.48(1H, m), 4.59(2H, s), 7.57-7.65(1H, m), 7.66-7.76(2H, m), 8.08(1H, s).

mp 157°C

X-射線粉末繞射圖譜(繞射角 2θ): 4.8°, 14.5°, 16.6°, 17.4°, 19.9°, 22.6°, 26.0°, 26.5°.

【0273】

實施例 93

(2s,4s)-2-((3-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

【0274】

A) 1-(溴甲基)-2-甲基-4-(三氟甲基)苯

於 0°C，在 2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲酸(879 mg)的 THF(7.0 mL)溶液中以 30 min 逐滴添加硼烷-THF 複合物(1M THF 溶液，10.8 mL)，並將混合物在室溫攪拌過夜。將反應混合物冷卻至 0°C，用甲醇淬滅反應。於減壓下濃縮混合物，並使殘留物在飽和鹽水及乙酸乙酯之間分配。用飽

和鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，通過矽膠墊。在減壓下濃縮濾液而得到粗製(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)甲醇(895 mg)。

於 0°C，在(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)甲醇(865 mg)的 1,2-二甲氧基乙烷(12 mL)溶液中逐滴添加三溴化磷(0.257 mL)，並將混合物在室溫攪拌 2hr。用冰水淬滅反應，並用乙酸乙酯/己烷萃取混合物。用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌萃取物，用無水硫酸鈉乾燥，通過矽膠及 NH 矽膠墊過濾。在減壓下濃縮濾液而得到標題化合物(932mg)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.47(3H, s), 4.50(2H, s), 7.37-7.59(3H, m).

【0275】

B) 3-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯

於 0°C，在 3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(633 mg)的 DMF(9.0 mL)溶液中添加氫化鈉(60%，190 mg)，並將混合物攪拌 10 min。於 0°C，在這反應混合物中逐滴添加 1-(溴甲基)-2-甲基-4-(三氟甲基)苯(924 mg)的 DMF(3.0 mL)溶液，並將混合物在室溫攪拌 3 hr。用冰淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取混合物。用水(2次)及飽和鹽水洗滌萃取物，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而得到標題化合物(1.15 g)。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.44(9H, s), 2.38(3H, s), 3.88(2H, dd, J = 10.2, 4.1 Hz), 4.05-4.17(2H, m), 4.34(1H, tt, J = 6.4,

4.3 Hz), 4.47(2H, s), 7.40-7.48(3H, m).

【0276】

C) 4-甲基苯磺酸 3-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷酯

將 3-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(1.15 g)、p-TsOH-H₂O(662 mg)及乙酸乙酯(10 mL)的混合物於回流下加熱 2 hr，並於室溫攪拌 1 hr。經過濾收集沉澱物，並用乙酸乙酯洗滌而得到標題化合物(1.27 g)。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29(3H, s), 2.36(3H, s), 3.87(2H, dd, J=12.1, 5.3 Hz), 4.17(2H, dd, J = 12.1, 6.4 Hz), 4.41-4.53(1H, m), 4.57(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.3 Hz), 7.41-7.52(2H, m), 7.52-7.64(3H, m), 8.61(2H, brs).

【0277】

D)(2s,4s)-2-((3-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮

於室溫，在 4-甲基苯磺酸 3-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁烷酯(250 mg)、(2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸(102 mg)、EDCI(138 mg)及 HOBt-H₂O(92.0 mg)的乙腈(3.0 mL)溶液中逐滴添加 TEA(0.200 mL)，並將混合物攪拌 5hr。用飽和碳酸氫鈉水溶液/水(1:1)稀釋反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌萃取物，用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化殘留物，並用乙酸

乙酯/IPA 結晶而得到標題化合物(173 mg)。

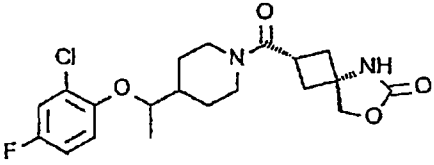
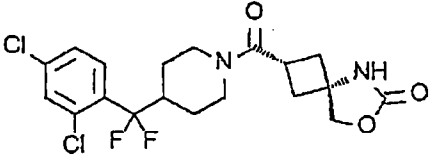
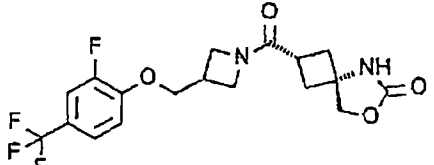
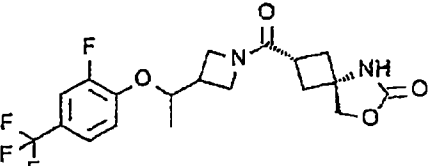
^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.17-2.43(7H, m), 2.66-2.83(1H, m), 3.70(1H, dd, $J = 10.5, 3.8$ Hz), 3.94(1H, dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz), 4.00-4.12(1H, m), 4.21-4.31(1H, m), 4.34(2H, s), 4.39-4.48(1H, m), 4.53(2H, s), 7.44-7.71(3H, m), 8.10(1H, s).
mp 129°C

X-射線粉末繞射圖譜(繞射角 2θ): 6.8°, 13.7°, 15.9°, 19.9°, 20.2°, 20.5°, 21.7°, 23.4°, 25.1°

【0278】 根據上述實施例中說明的方法或與其類似的方法而製造下列表中實施例 2、3、5、7 至 48、50、52 至 56、59 至 61、63、65 至 92、94、96、98 至 111 及 113 至 130 的化合物。下列表 1-1 至 1-13 中顯示實施例的化合物。表中的 MS 意指實測值。

【0279】 表 1-1

實施例	IUPAC 名稱	結構	MS
1	(2s,4r)-2-((4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		395.2
2	(2r,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		395.2
3	(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		397.1
4	(2s,4s)-2-((4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		389.2
5	(2r,4s)-2-((4-(5-氟-2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		387.4
6	(2s,4s)-2-((3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜		403.3

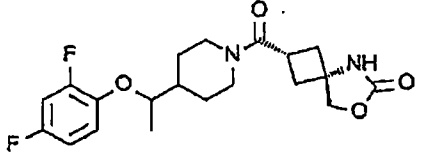
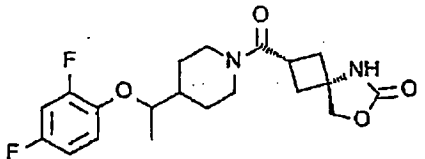
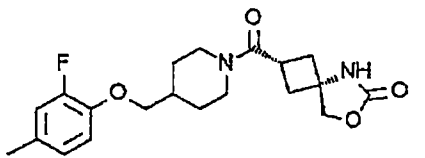
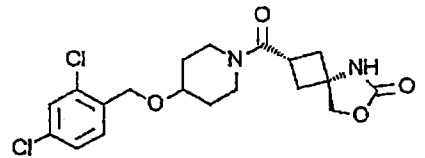
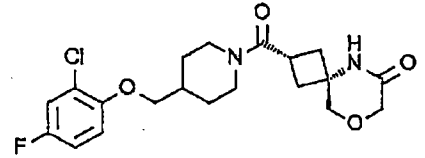
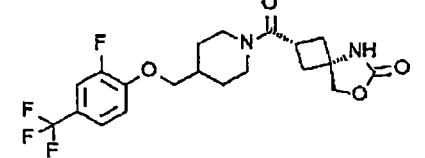
	螺[3,4]辛-6-酮		
7	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氯-4-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		411.3
8	(2s,4s)-2-((4-((2,4-二氯苯基)(二氟)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		433.1
9	(2s,4s)-2-((3-((2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		403.1
10	(2s,4s)-2-((3-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		417.1

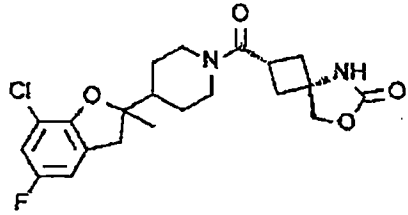
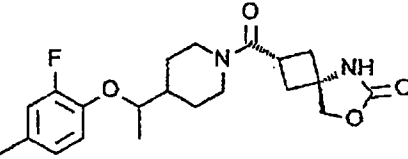
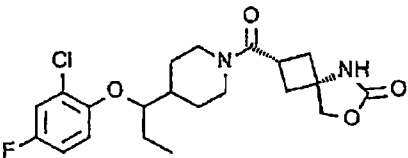
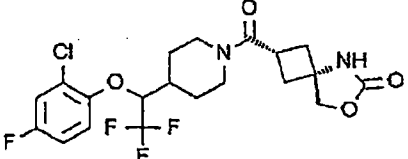
【0280】 表 1-2

11	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氯-4-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮 (光學異構物)		411.2
12	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氯-4-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮 (光學異構物)		411.2
13	(2s,4s)-2-((3-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		417.1
14	(2s,4s)-2-((3-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		417.1
15	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4-二氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		395.2
16	(2s,4s)-2-((4-(5,7-二氟-2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜		407.2

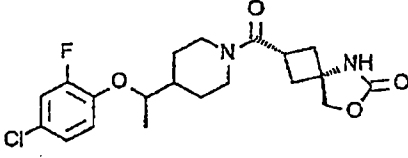
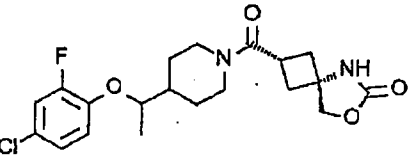
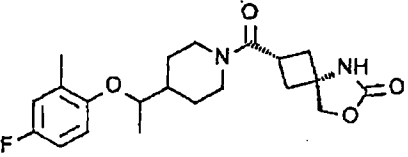
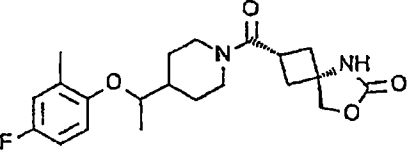
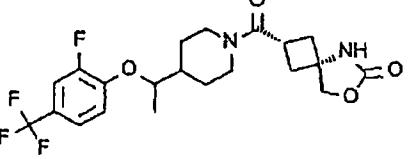
	-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		
17	(2r,4s)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		409.2
18	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		411.1
19	(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		447.1
20	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-氟-2-(甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		391.2

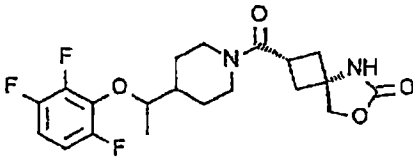
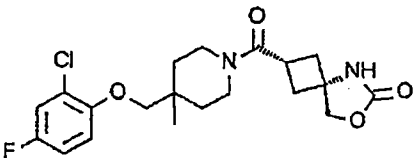
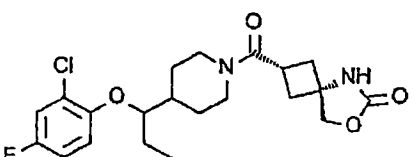
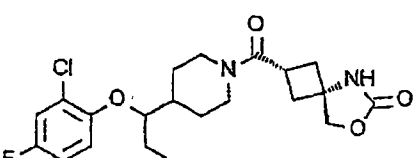
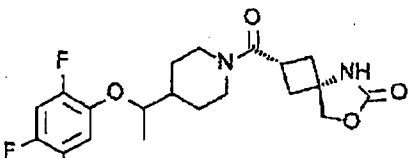
【0281】 表 1-3

21	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4-二氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮 (光學異構物)		395.2
22	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4-二氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮 (光學異構物)		395.2
23	(2s,4s)-2-((4-((2-氟-4-甲基苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		377.2
24	(2s,4s)-2-((4-((2,4-二氯苯基)氧基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮 (光學異構物)		413.0
25	(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-8-氧雜-5-氮雜螺[3,5]壬-6-酮		411.2
26	(2s,4s)-2-((4-((2-氟-4-三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		431.1

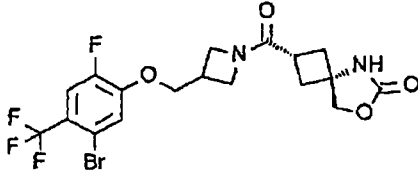
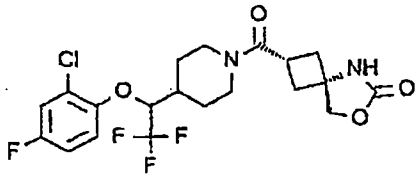
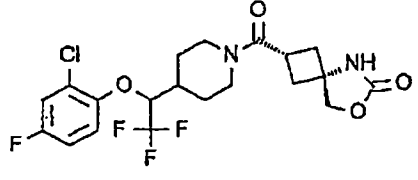
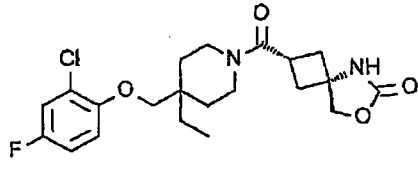
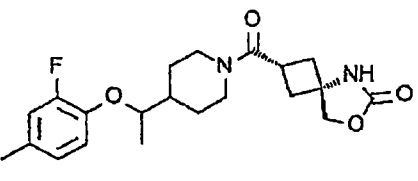
27	(2s,4s)-2-((4-(7-氯-5-氟-2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		423.1
28	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氟-4-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		391.2
29	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氯-4-氟苯氧基)丙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		425.2
30	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氯-4-氟苯氧基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		465.1

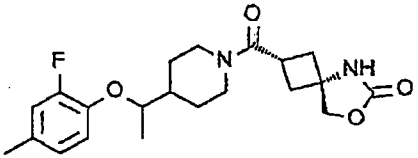
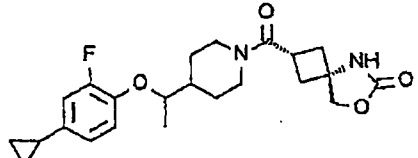
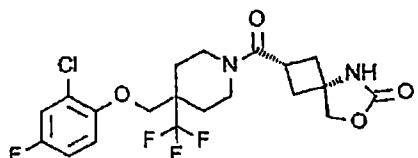
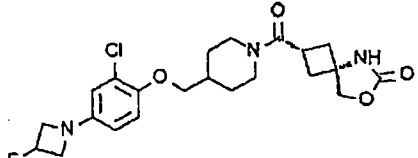
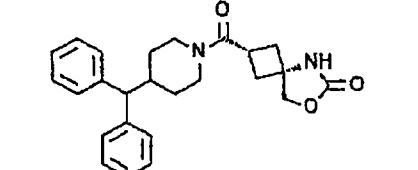
【0282】 表 1-4

31	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮 (光學異構物)		411.2
32	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮 (光學異構物)		411.2
33	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		391.2
34	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		391.2
35	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氟-4-三氟甲基)苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		445.3

36	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		413.2
37	(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		411.1
38	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氯-4-氟苯氧基)丙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮 (光學異構物)		425.2
39	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氯-4-氟苯氧基)丙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮 (光學異構物)		425.2
40	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		413.2

【0283】 表 1-5

41	(2s,4s)-2-((3-((5-溴-2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		481.0
42	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氯-4-氟苯氧基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		465.1
43	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氯-4-氟苯氧基)-2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		465.1
44	(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)-4-乙基哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		425.1
45	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氟-4-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		391.2

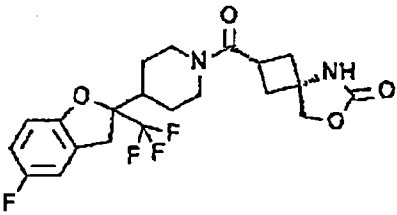
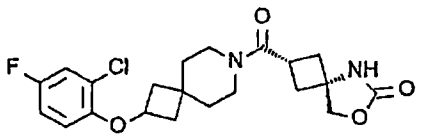
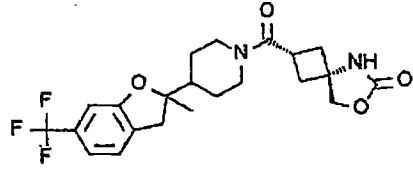
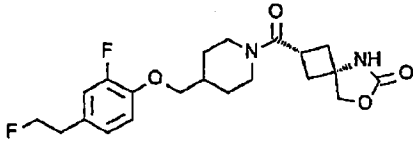
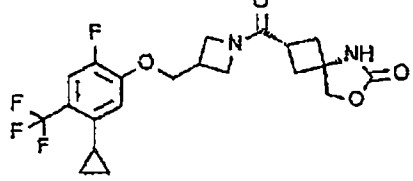
46	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氟-4-甲基 苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰 基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛 -6-酮(光學異構物)		391.2
47	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-環丙基-2- 氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基) 羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4] 辛-6-酮		417.2
48	(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯氧 基)甲基)-4-(三氟甲基)哌啶 -1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜 螺[3,4]辛-6-酮		465.1
49	(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-(3-氟 氮雜環丁-1-基)苯氧基)甲 基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜 -5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		452.1
50	(2s,4s)-2-((4-(二苯基甲基)哌 啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮 雜螺[3,4]辛-6-酮		405.2

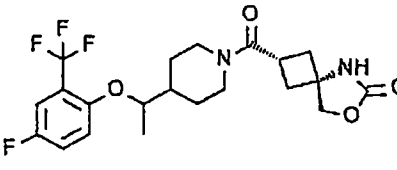
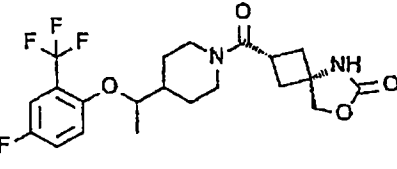
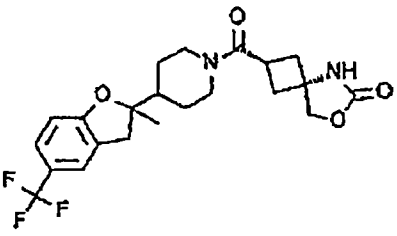
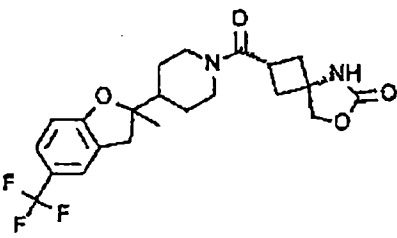
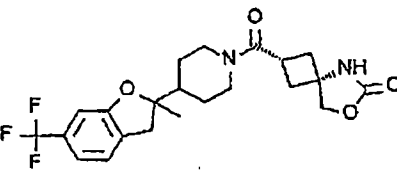
【0284】 表 1-6

51	(2s,4s)-2-((4-(1,1-二苯基乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		419.2
52	(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯基)(二氟)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		431.1
53	(2s,4s)-2-((4-(2-甲基-5-三氟甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		439.2
54	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		413.2
55	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		413.2
56	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		413.2

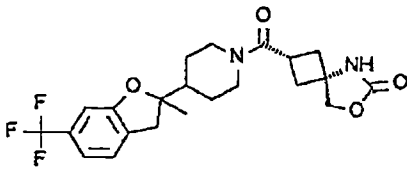
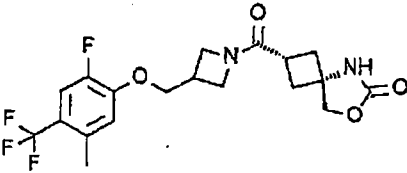
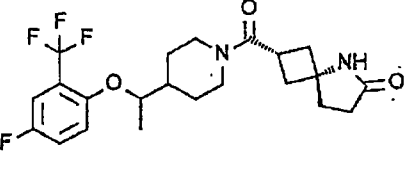
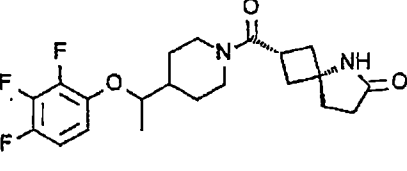
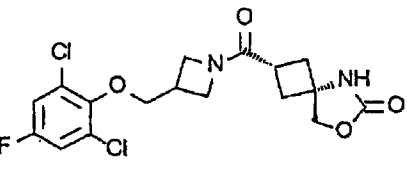
	-6-酮(光學異構物)		
57	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-三氟 苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰 基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛 -6-酮(光學異構物)		413.2
58	(2s,4s)-2-((4-(5-氟-2-(三氟甲 基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2- 基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜 -5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		443.2
59	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-氟-2-(三 氟甲基)苯氧基)乙基)哌啶 -1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜 螺[3,4]辛-6-酮		445.2
60	(2s,4s)-2-((4-(5-氟-2-(三氟甲 基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2- 基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜 -5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學 異構物)		443.2

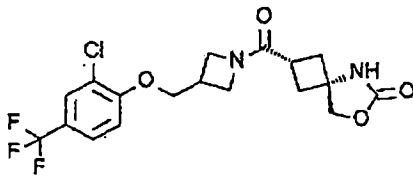
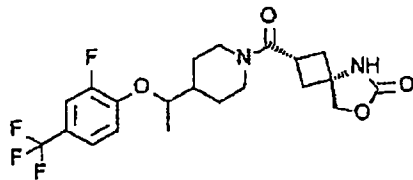
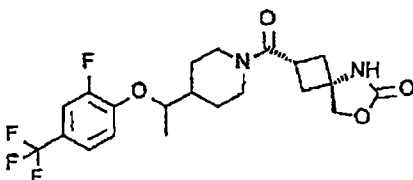
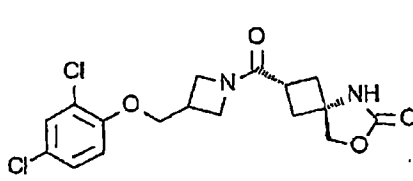
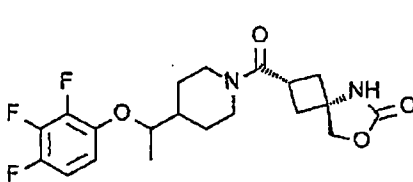
【0285】 表 1-7

61	(2s,4s)-2-((4-(5-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		443.2
62	(2s,4s)-2-((2-(2-氯-4-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3,5]壬-7-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		423.1
63	(2s,4s)-2-((4-(2-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		439.2
64	(2s,4s)-2-((4-((2-氟-4-(2-氟乙基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		409.1
65	(2s,4s)-2-((3-((5-環丙基-2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		443.2

66	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		445.2
67	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		445.2
68	(2s,4s)-2-((4-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		439.2
69	(2s,4s)-2-((4-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		439.2
70	(2s,4s)-2-((4-(2-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		439.2

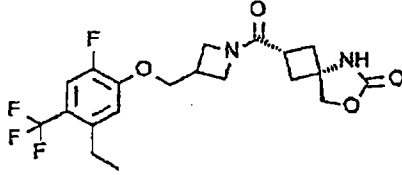
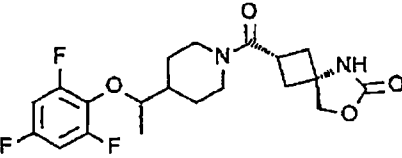
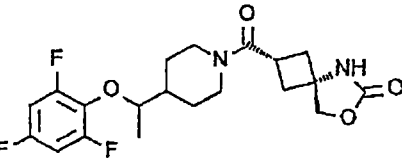
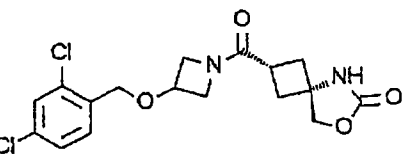
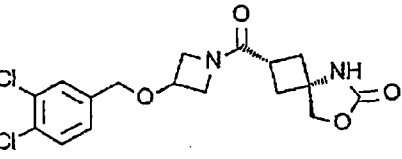
【0286】 表 1-8

71	(2s,4s)-2-((4-(2-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		439.2
72	(2s,4s)-2-((3-((2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		417.1
73	(2r,4s)-2-((4-(1-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		443.2
74	(2r,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		411.2
75	(2s,4s)-2-((3-((2,6-二氯-4-氟苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		403.0

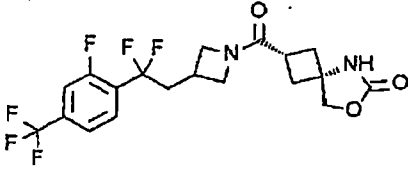
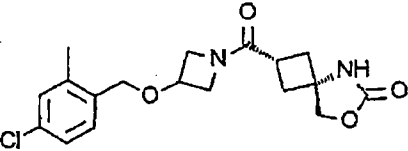
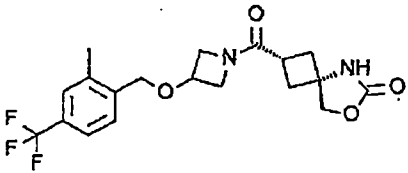
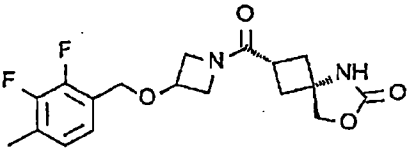
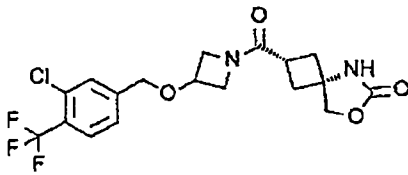
76	(2s,4s)-2-((3-((2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		419.1
77	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		445.2
78	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		445.2
79	(2s,4s)-2-((3-((2,4-二氯苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		385.0
80	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		413.2

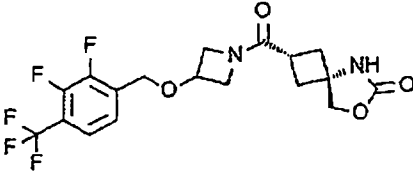
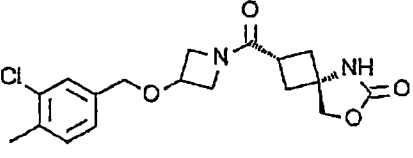
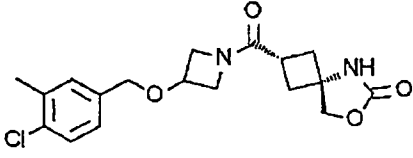
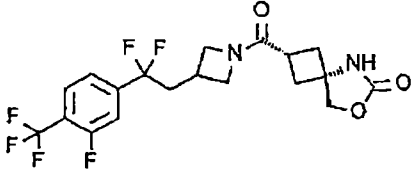
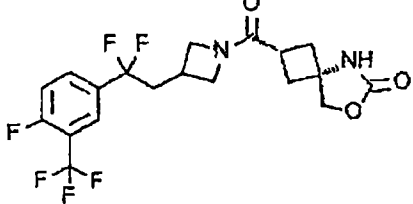
【0287】 表 1-9

81	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-三氟 苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰 基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛 -6-酮(光學異構物)		413.2
82	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-三氟 苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰 基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛 -6-酮(光學異構物)		413.2
83	(2s,4s)-2-((3-((3,5-雙(三氟甲 基)苯氧基)甲基)氮雜環丁 -1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜 螺[3,4]辛-6-酮		453.2
84	(2s,4s)-2-((3-((2-氯-4-(三氟 甲基)苯基)氧基)氮雜環丁 -1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜 螺[3,4]辛-6-酮		419.1
85	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,6-三氟 苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰 基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛 -6-酮		413.2

86	(2s,4s)-2-((3-((5-乙基-2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		431.1
87	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		413.2
88	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮(光學異構物)		413.2
89	(2s,4s)-2-((3-((2,4-二氯苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		382.9
90	(2s,4s)-2-((3-((3,4-二氯苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		385.1

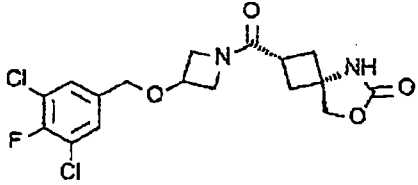
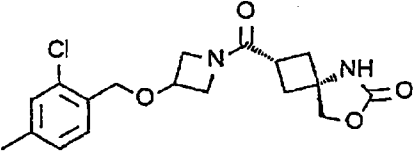
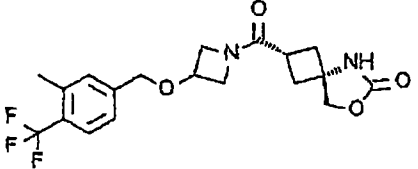
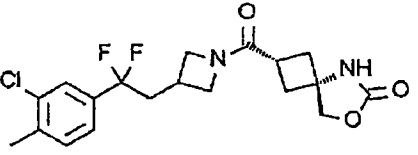
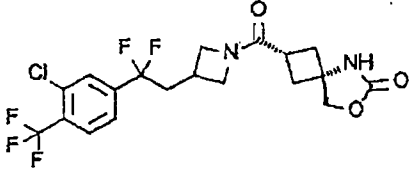
【0288】 表 1-10

91	(2s,4s)-2-((3-(2,2-二氟-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		437.1
92	(2s,4s)-2-((3-((4-氯-2-甲基苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		365.1
93	(2s,4s)-2-((3-((2-甲基-4-三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		399.2
94	(2s,4s)-2-((3-((2,3-二氟-4-甲基苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		367.1
95	(2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		419.1

96	(2s,4s)-2-((3-((2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		421.1
97	(2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-甲基苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		365.1
98	(2s,4s)-2-((3-((4-氯-3-甲基苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		365.1
99	(2s,4s)-2-((3-((2,2-二氟-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		437.2
100	(2s,4s)-2-((3-((2,2-二氟-2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		434.9

【0289】 表 1-11

101	(2s,4s)-2-((3-((2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		421.1
102	(2s,4s)-2-((3-((3-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		437.1
103	(2s,4s)-2-((3-(2-(2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-2,2-二氟乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		453.0
104	(2s,4s)-2-((3-((Z)-2-(2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-氟乙炔基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		435.1
105	(2s,4s)-2-((3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		399.2

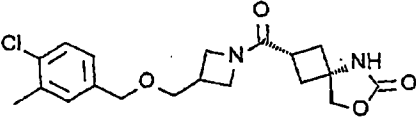
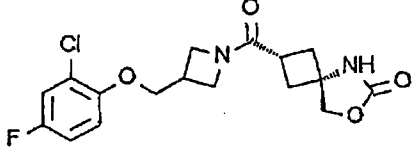
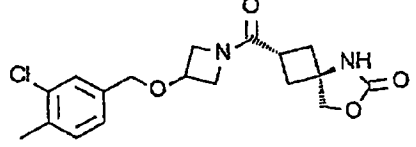
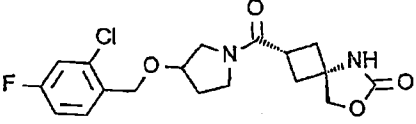
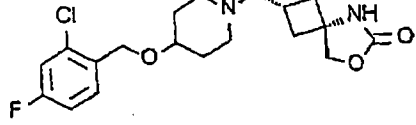
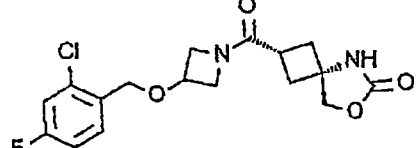
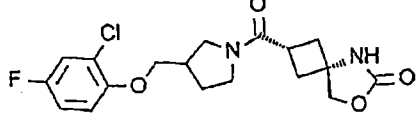
106	(2s,4s)-2-((3-((3,5-二氯-4-(氟苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		403.1
107	(2s,4s)-2-((3-((2-氯-4-甲基苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		365.1
108	(2s,4s)-2-((3-((3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		399.2
109	(2s,4s)-2-((3-(2-(3-氯-4-甲基苯基)-2,2-二氟乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		399.1
110	(2s,4s)-2-((3-(2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2,2-二氟乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		453.1

【0290】 表 1-12

111	(2s,4s)-2-((3-((Z)-2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-氟乙烯基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		433.0
112	(2s,4s)-2-((4-((2-氯-4-氟苯基)(二氟)甲基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		417.1
113	(2s,4s)-2-((3-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		453.2
114	(2s,4s)-2-((3-((3,4-雙(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		453.2
115	(2s,4s)-2-((3-((2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		417.1
116	(2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮		435.1

	雜螺[3,4]辛-6-酮		
117	(2s,4s)-2-((3-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2,2-二氟乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		453.1
118	(2s,4s)-2-((3-(2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2,2-二氟乙基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		453.1
119	(2s,4s)-2-((3-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		419.1
120	(2s,4s)-2-((3-(((3-氯-4-甲基)苯基)氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		379.2

【0291】 表 1-13

121	(2s,4s)-2-((3-(((4-氯-3-(甲基苯甲基)氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		379.2
122	(2s,4s)-2-((3-(((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		369.1
123	(2r,4r)-2-((3-(((3-氯-4-甲基苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		365.1
124	(2s,4s)-2-((3-(((2-氯-4-氟苯甲基)氧基)吡咯啉-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		383.1
125	(2s,4s)-2-((4-(((2-氯-4-氟苯甲基)氧基)哌啶-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		397.2
126	(2s,4s)-2-((3-(((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		369.1
127	(2s,4s)-2-((3-(((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)吡咯啉-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		383.1

	7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-6-酮		
128	2-(((1-(((2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-2-基)羰基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)苯甲腈		438.2
129	5-氯-2-(((1-(((2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-2-基)羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲腈		404.1
130	3-氯-4-(((1-(((2s,4s)-6-側氧基-7-氧雜-5-氮雜螺[3,4]辛-2-基)羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲腈		404.1

【0292】

實驗例 1: 選殖編碼 MAGL 蛋白質的人類 MGLL 及建構表達質體

使用人類 ORF Clone(DNAForm ; Clone ID: 100004585) 作為模板，經由 PCR 而得到 Human MGLL cDNA。於 PCR，使用兩種引子：

5' -CCACCATCATCACGGATCCATGCCAGAGGAAAGTTCC
CCCA-3'

[SEQ ID NO: 1]

及

5' -TGGTGCTCGAGTGCGGCCGCTCAGGGTGGGGACGCAG
TTC-3'

[SEQ ID NO: 2]

及 PrimeSTAR MAX DNA 聚合酶(Takara Bio Inc.)，並進行 (1) 98°C，1min 反應，(2) 25 循環的 98°C，10 sec 反應及 1 循環的 68°C，10 sec 反應，及(3) 72°C，1min 反應。用 Bam HI 及 Not I(Takara Bio Inc.)酶切所得 PCR 產物，使用 Ligation High(Toyobo Co., Ltd.)插入 pET21HH(V)(插入 His x6 及 TEV 蛋白酶識別序列的 pET21a(Novagen))的 Bam HI/Not I 位點，並導入 ECOS™ JM109(Nippon Gene Co., Ltd.) 中，由此建構 Escherichia coli 表達質體 pET21HH(V)/His-hMGLLv2。

【0293】

實驗例 2: 製備重組聚組胺酸標誌人類 MAGL 蛋白質

用上述製備的 pET21HH(V)/His-hMGLLv2 質體進行 ECOS™ Competent E. coli BL21(DE3)(Nippon Gene Co., Ltd.) 轉形而製備重組 His-hMAGL 蛋白質。將經轉形而得到的 Escherichia coli 培養於 10mL 的 LB 培養基(1%蛋白胨、0.5%酵母抽出物、0.5%氯化鈉、0.01%安比西林)，並在 30°C 培養 16 hr。將所得培養基(5mL)移植入含有 1L 主要醱酵培養基(1.05% M9 MEDIUM BROTH(AMRESCO LLC)、0.5%酵母抽出物、1.5%山梨糖醇、1.5%酪蛋白胺基酸、0.024%硫酸鎂、0.01%消泡劑 PE-L(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)、0.01%安比西林)的 2L Sakaguchi 燒瓶中，

並開始 37°C，150rpm 的振盪培養。當培養基的混濁度達約 500 Klett 單位時，將培養溫度降至 16°C，添加異丙基 β -D-硫代半乳糖苷(IPTG)至最終濃度為 1mM，再將混合物培養 19hr。培養完成後，將培養基離心(4°C，6,000rpm，10min)而得到 His-hMAGL-表達 *Escherichia coli*。然後，將 His-hMAGL-表達 *Escherichia coli* 懸浮於含有 1% Triton X-100、20mM 咪唑、3mM DTT、5U/mL Benzonase(Merck)及 150mM NaCl 的 50mM Tris-HCl(pH 8.0, 100 ml)中，使懸浮液充分冷卻，並使用 BRANSON Digital Sonifier 450 (Central Scientific Commerce, Inc.)之 3/4"固體型破碎角進行振幅=60%、15 sec/ON、30 sec/OFF 之 3 min 音波處理。再者，將均質物離心(4°C，6,000rpm，20min)而得到上清液。於 4°C 使用 AKTA explorer 10s(GE Healthcare Japan Corporation)作為純化裝置。於所得上清液中添加 5M NaCl 至最終鹽濃度為 0.3M，將混合物流過並吸附到 5mL 預先用緩衝液 A(含有 0.05% TritonX-100、1mM DTT、300mM NaCl 的 50 mM Tris-HCl(pH 8.0))平衡過的 Ni-NTA Superflow Cartridges(QIAGEN)。用含有 20mM 咪唑的緩衝液 A 充分洗滌管柱並用含有最終濃度為 250mM 之咪唑的緩衝液 A 沖提 His-hMAGL。使用含有 10%甘油、0.05% TritonX-100、1 mM DTT 及 150mM NaCl 之 50mM Tris-HCl pH 8.0 平衡過的 HiLoad 16/600 Superdex 200pg(GE Healthcare Japan Corporation)使沖提液進一步進行凝膠過濾。經 Amicon Ultra-15 10K(Merck Millipore)濃縮沖提之分液而得到純化

的 His-hMAGL 蛋白質。用 BCA Protein Assay Kit(Thermo Fisher Scientific)使用 BSA 作為標準品而測量蛋白質濃度。

【0294】

實驗例 3: 測量 MAGL 抑制活性

用酶反應緩衝液(10mM Tris-HCl、pH 7.5、1 mM EDTA、0.025(w/v)% Triton X-100、0.01%牛血清白蛋白)稀釋以上所得之 His-hMAGL 至濃度為 7.5ng/mL。於 384 孔檢測盤(Greiner 781280)的各孔中添加溶於二甲基亞砷(DMSO)的測試化合物溶液(5 μ L)，其係用上述酶反應緩衝液稀釋，然後添加稀釋至濃度為 7.5ng/mL 的 His-hMAGL 溶液(5 μ L)並將混合物於室溫培養 60 min。之後，於各孔中添加 5 μ L 的 150 μ M 2-花生四烯醯甘油(Tocris Bioscience)，並將混合物於室溫培養 10 min。然後，添加 10 μ L 的 2%甲酸(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)而中止反應。再者，添加含有 3 μ M 花生四烯酸-d8(Cayman Chemical Company)的乙腈(50 μ L)並攪拌混合物。

經由 RapidFire-質譜儀測量而計算所得酶反應混合物中的花生四烯酸量並用花生四烯酸-d8 量校正。使用 RapidFire 300TM 系統(Agilent Technologies, Inc.)進行高通量線上固相萃取。將樣本裝載在 SPE C4 盒(Agilent Technologies, Inc.)並以流速 1.5 mL/min 在超純水/乙腈中用 0.2(v/v)%乙酸(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)脫鹽，以流速 0.5 mL/min 用溶於乙腈/超純水(90/10, v/v)的 0.2(v/v)%乙酸沖提，並注入質譜儀部分。用超純水(500 毫秒)及乙腈(500

毫秒)洗滌注射針而將遺留減至最低。將抽吸時間(注射環管 5 μ L)、裝載/淨化時間、沖提時間及再平衡時間分別調整至 300、3000、4250 及 1000 毫秒，並將總循環時間調整至約 10.0 秒。RapidFire300 系統由 RapidFire UI 軟體版本 3.6(Agilent Technologies, Inc.)控制。

使用配有電灑離子源(TurboIon Spray™)之 API4000™ 三段四極質譜儀(AB SCIEX)以負選擇反應監測(SRM)模式來進行結果產物的質譜分析。以下顯示 SRM 的條件。將儀器參數優化如下：毛細管溫度 600℃，離子噴灑電壓 -4.5kV，碰撞氣體 8，氣簾 15psi，離子源氣體 1 60 psi，離子源氣體 2 60psi。質譜分析由 Analyst™ 軟體版本 1.5.1(AB SCIEX)控制。使用 RapidFire 積分軟體版本 3.6(Agilent Technologies, Inc.)分析封面積積分。

根據下列計算公式計算 MAGL 抑制率(%)。

$$(1 - (\text{測試化合物添加組的花生四烯酸產量} - \text{不含酶組的花生四烯酸產量}) \div (\text{測試化合物添加組的花生四烯酸產量} - \text{不含酶組的花生四烯酸產量})) \times 100$$

下列表 2-1 及 2-2 顯示其結果。

【0295】 表 2-1

實施例	% 抑制 (10 μ M)	實施例	% 抑制 (10 μ M)	實施例	% 抑制 (10 μ M)
1	90	41	101	81	100
2	100	42	101	82	100
3	101	43	100	83	100
4	100	44	101	84	100
5	100	45	100	85	100
6	100	46	100	86	100
7	100	47	100	87	100
8	100	48	100	88	100
9	100	49	101	89	100
10	100	50	101	90	100
11	100	51	101	91	100
12	100	52	100	92	100
13	100	53	101	93	100
14	100	54	101	94	100
15	100	55	100	95	100
16	100	56	100	96	100
17	100	57	100	97	100
18	101	58	100	98	100
19	101	59	100	99	100
20	100	60	100	100	100
21	100	61	100	101	100
22	101	62	100	102	100
23	100	63	100	103	100
24	100	64	101	104	100
25	100	65	101	105	100
26	101	66	100	106	100
27	101	67	100	107	100
28	100	68	100	108	100
29	101	69	101	109	99
30	101	70	101	110	100
31	101	71	101	111	100
32	100	72	101	112	100
33	101	73	100	113	100
34	101	74	101	114	100
35	101	75	100	115	100
36	101	76	100	116	100
37	100	77	101	117	100
38	100	78	101	118	100
39	100	79	100	119	100
40	101	80	101		

【0296】 表 2-2

實施例	% 抑制 (10 μ M)	實施例	% 抑制 (10 μ M)	實施例	% 抑制 (10 μ M)
120	100	124	99	128	100
121	101	125	100	129	100
122	99	126	100	130	100
123	99	127	99		

【0297】 從表 2-1 及表 2-2 清楚可見，本發明化合物具有 MAGL 抑制活性。

【0298】

實驗例 4: 測量腦內 2-AG 及花生四烯酸濃度

使用 8 週齡雄性 C57BL/6J 小鼠 (CLEA Japan, Inc.) (6 隻/組)。將測試化合物 (化合物 1 (實施例 6 的化合物)、化合物 2 (實施例 93 的化合物) 及化合物 3 (實施例 97 的化合物)) 懸浮於 0.5% 甲基纖維素溶液 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 而製備給藥溶液。將測試化合物的劑量製備成 3 mg/kg 體重/10 mL。經由胃管給予測試化合物 3 mg/kg 體重。給藥測試化合物後分離大腦 (表 3 顯示給藥測試化合物後的分離時間)，並萃取大腦半球。將所得大腦半球在乾冰上冷凍，並測量冷凍組織重量。

【0299】 測量大腦組織重量，用 4 倍 (v/w) 異丙醇 (IPA) 均質化大腦組織，並用 IPA 倍比稀釋。於稀釋之樣本 (200 μ L) 中添加內標準溶液 (5 μ L) ([5,6,8,9,11,12,14,15-D8]-(5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-二十碳四烯酸 (AA-d₈, 0.5 nmol/mL IPA) 及 [5,6,8,9,11,12,14,15-D8]-(5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-二十碳四烯醯基 (eicosatetraenoyl)-2-甘油酯 (2-AG-d₈, 0.5 nmol/mL IPA))，並將混合物於 15000 rpm 離心 5 min。將上

清液注入液相層析質譜儀而進行定量分析。

於液相層析，使用 Shimadzu LC20A 系統 (Shimadzu Corporation)。用移動相 A(10mmol/L HCOONH₄/HCOOH (100:0.2, v/v))及移動相 B(乙醇/IPA(3:2, v/v))的梯度沖提法，使用 Shim-pack XR-ODS(2.2 μm, 2.0×30mm, Shimadzu Corporation)，於管柱溫度 50°C，流速 0.5mL/min 而進行分離。梯度的條件如下：0-1min，1% B；1-1.2min，1-55% B；1.2-2.7min，55-75% B；2.7-3.5min，75-99% B；3.5-6min，99% B；6-8min，1% B。

於質譜分析，使用 API5000(AB SCIEX)。經由渦輪噴射電離方法而直接電離來自液相層析的沖提液，其中經由負離子電離方式測量(5Z,8Z,11Z,14Z)5,8,11,14-二十碳四烯酸(AA)及 AA-d₈，及經由正離子電離方式測量(5Z,8Z,11Z,14Z)5,8,11,14-二十碳四烯醯基-2-甘油酯(2-AG)及 2-AG-d₈。表 4 顯示質譜儀的檢測條件。

製備濃度為 2、5、10、20、50、100、200、500、1000 nmol/mL 之乙腈作為校準曲線用的溶液。將這些溶液(10 μL)與 200 μL 的 IPA 及 5 μL 的內標準溶液混合，並將混合物於 15000 rpm 離心 5 min，將上清液注入液相層析質譜儀而進行分析。由權重 $1/x^2$ 的回歸線繪製校準曲線，由精確度 $100\pm 20\%$ 及 $R^2 > 0.99$ 確認定量。

表 5 顯示其結果。

【0300】 從表 5 清楚可見，經由口服給藥 C57BL/6J 小鼠，化合物 1、2 及 3 移至大腦，相較於對照組，這些化

合物明顯增加腦內 2-AG 濃度，及同時明顯降低腦內花生四烯酸濃度。

【0301】 表 3

測試化合物	給藥測試化合物後的分離時間(小時)
化合物 1	1
化合物 2	1
化合物 3	1

【0302】 表 4

質譜分析參數

目標分子	極性	Q1	Q3	滯留時間 (msec)	DP(V)	EP(V)	CE(V)	CXP(V)
花生四烯酸	-	303.2	205.2	25	-90	-11	-17	-15
花生四烯酸-d8	-	311.4	267.4	25	-175	-10	-22	-17
2-花生四烯醯 甘油	+	379.3	95	25	181	10	91	14
2-花生四烯醯 甘油-d8	+	387.4	294.2	25	161	10	23	18

DP：集簇電壓

EP：入口電壓

CE：裂解能量

CXP：碰撞池出口電壓

【0303】 表 5

	2-AG 濃度 (nmol/g)	花生四烯酸濃度 (nmol/g)
對照組	9.9	163.5
化合物 1	124.5	31.7
化合物 2	125.2	42.6
化合物 3	131.9	60.9

【0304】

調配例

可製造含有本發明化合物作為活性成分的藥物，例如，經由下列配方。

1. 膠囊

(1) 實施例 1 得到的化合物	10 mg
(2) 乳糖	90 mg
(3) 微晶纖維素	70 mg
(4) 硬脂酸鎂	10 mg
1 膠囊	180 mg

將上述(1)、(2)及(3)的總量及 5 mg 的(4)摻合並製粒，並添加 5 mg 剩餘的(4)。將所有混合物密封於明膠膠囊中。

【0305】

2. 錠劑

(1) 實施例 1 得到的化合物	10 mg
(2) 乳糖	35 mg

(3) 玉米澱粉	150 mg
(3) 微晶纖維素	30 mg
(4) 硬脂酸鎂	5 mg
1 錠	230 mg

將上述(1)、(2)及(3)的總量，20 mg 的(4)及 2.5mg 的(5)摻合並製粒，並添加 10 mg 剩餘的(4)及 2.5mg 剩餘的(5)。將混合物壓縮成型而得到錠劑。

(產業利用性)

【0306】 根據本發明，可提供具有 MAGL 抑制作用的化合物，該化合物預期適用作為神經退行性疾病(如，阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、青光眼、多發性硬化症等)、焦慮症、疼痛(如，炎症性疼痛、癌性疼痛、神經源性疼痛等)、癲癇症、憂鬱症等的預防或治療藥劑。

【0307】 本申請案係以 2016 年 3 月 31 日在日本提交之專利申請案 No. 2016-071181 為基礎，將其全部內容包含於本文中。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 武田藥品工業股份有限公司

5 <120> 雜環化合物

<130> 092570

<150> JP 2016-071181

10 <151> 2016-3-31

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

15

<210> 1

<211> 41

<212> DNA

<213> 人工序列

20

<220>

<223> 引子

<400> 1

25 ccaccatcat cacggatcca tgccagagga aagttcccc a 41

<210> 2

<211> 40

30 <212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

35

328340

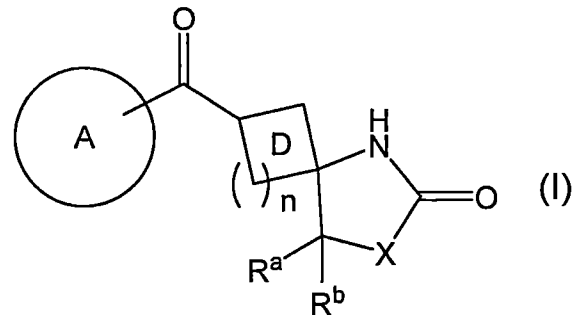
<400> 2

tggtgctcga gtgcggccgc tcaggtggg gacgcagttc

40

申請專利範圍

1. 一種式(I)表示之化合物或其鹽，



其中

環 A 為視需要進一步經取代的環，

環 D 為視需要進一步經取代的環，

n 為 1 或 2，

X 為 $-O-$ 、 $-CR^1R^2-$ 、 $-CR^1R^2-O-$ 、 $-O-CR^1R^2-$ 或 $-NR^3-$ ，

R^1 、 R^2 及 R^3 各獨立為氫原子或取代基，及

R^a 及 R^b 各獨立為氫原子或視需要經鹵素原子取代的 C_{1-6} 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 $-O-$ ；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中環 A

為視需要進一步經取代的 3-至 14-員非芳族雜環。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中

環 A 為視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳族雜環：

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基：

(I) 鹵素原子，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，

(III) C₃₋₁₀ 環烷基，

(IV) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 3-至 14-員非芳族雜環基，及

(V) 氰基，

(ii) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基：

(I) 鹵素原子，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，

(iii) 鹵素原子，及

(iv) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基：

(I) 鹵素原子，及

(II) C₁₋₆ 烷基，

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基：

(i) 鹵素原子，

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，及

(iii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基，

(c) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₂₋₆ 烯基：

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₆₋₁₄ 芳基：

(I) 鹵素原子，及

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，及

(ii) 鹵素原子，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基，及

(e) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 3-至 14-員非芳族雜環基：

(i) 鹵素原子，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基；

環 D 為 C₄₋₅ 環烷；

n 為 1 或 2；

X 為 -O-、-CH₂-或 -O-CH₂-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中環 A 為

(1) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜環丁烷環：

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯甲氧基：

(i) 鹵素原子，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，

(2) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的哌啶環：

(a) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：

(i) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯氧基：

(I) 鹵素原子，

(II) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，及

(III) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的氮雜環丁基，

(ii) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的苯基，及

(iii) 鹵素原子，及

(b) 視需要經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的二氫苯并呋喃基：

(i) 鹵素原子，及

(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，或

(3) 視需要進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的 7-氮雜螺[3.5]壬烷環：

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代的苯氧基；

環 D 為環丁烷環；

n 為 1；

X 為 -O-；及

R^a 及 R^b 均為氫原子。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中
環 A 為
(1) 進一步經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的氮雜
環丁烷環：
(a) 經選自下列者之 1 至 3 個取代基取代的苯甲氧
基：
(i) 鹵素原子，及
(ii) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基；
環 D 為環丁烷環；
n 為 1；
X 為 -O-；及
R^a 及 R^b 均為氫原子。
7. 一種化合物或其鹽，該化合物為 (2s,4s)-2-((3-((2-氟
-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧
雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮。
8. 一種化合物或其鹽，該化合物為 (2s,4s)-2-((3-((2-甲基
-4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧
雜-5-氮雜螺[3.4]辛-6-酮。
9. 一種化合物或其鹽，該化合物為 (2s,4s)-2-((3-((3-氯-4-
甲基苯甲基)氧基)氮雜環丁-1-基)羰基)-7-氧雜-5-氮雜
螺[3.4]辛-6-酮。
10. 一種藥物，其包括申請專利範圍第 1 項所述之化合物或
鹽。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述之藥物，該藥物為單醯基

甘油脂肪酶抑制劑。

12. 如申請專利範圍第 10 項所述之藥物，該藥物為阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、焦慮症、疼痛、癲癇症或憂鬱症的預防或治療藥劑。
13. 一種申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽的用途，其係用於製造阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、焦慮症、疼痛、癲癇症或憂鬱症的預防或治療藥劑。
14. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其係用於預防或治療阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、焦慮症、疼痛、癲癇症或憂鬱症。
15. 一種抑制哺乳動物之單醯基甘油脂肪酶的方法，其包括給予哺乳動物有效量之申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽。
16. 一種於哺乳動物預防或治療阿滋海默症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、焦慮症、疼痛、癲癇症或憂鬱症的方法，其包括給予該哺乳動物有效量之申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽。