



(21) 申請案號：100136386

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 07 日

(51) Int. Cl. : C07D413/14 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2010/10/13 南韓

10-2010-0099910

(71) 申請人：大熊製藥股份有限公司 (南韓) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
南韓

(72) 發明人：金知德 KIM, JI DUCK (KR)；尹洪哲 YOON, HONG CHUL (KR)；金仁宇 KIM, IN WOO (KR)；趙玟在 CHO, MIN JAE (KR)；李仁瑛 LEE, IN YOUNG (KR)；李相昊 LEE, SANG HO (KR)；朴銀敬 PARK, EUN KYUNG (KR)；林權助 LIM, KWON JO (KR)；南祥鉉 NAM, SANG HYUN (KR)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

(56) 參考文獻：

TW 200948807A

審查人員：蔡雨靜

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 36 頁

(54) 名稱

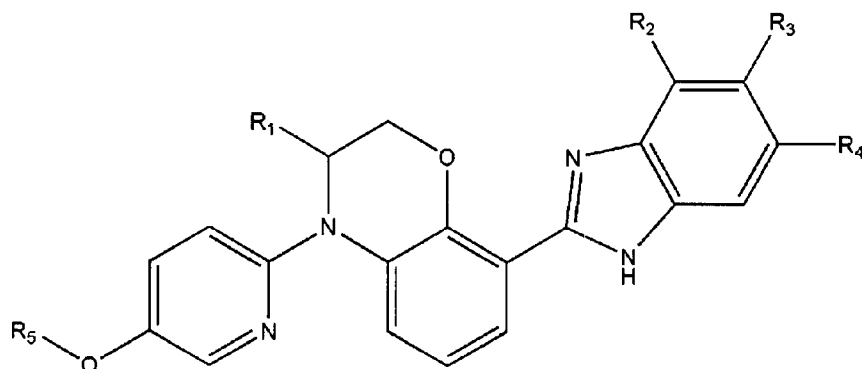
新穎的吡啶苯并噁嗪衍生物，含其之醫藥組成物及其用途

NOVEL PYRIDYL BENZOXAZINE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING THE SAME, AND USE THEREOF

(57) 摘要

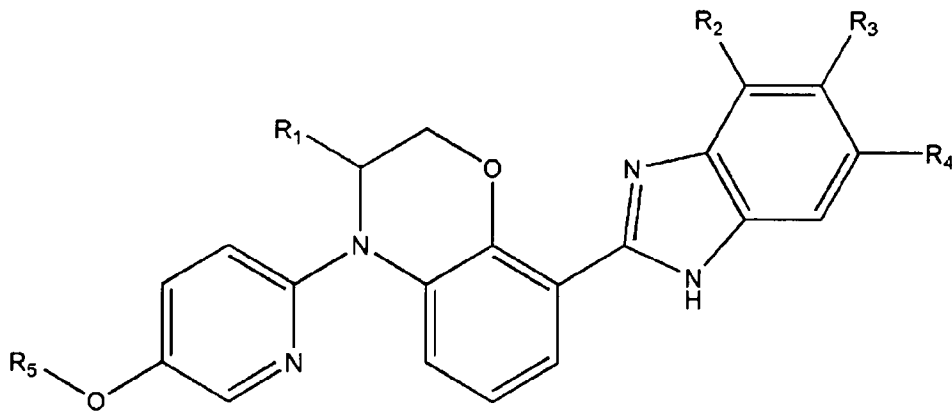
本發明揭示苯并噁嗪吡啶衍生物，其以化學式 1 表示，且作為類香草素受體 1 (vanilloid receptor-1) 的拮抗劑，含其之醫藥組成物及其用途。該苯并噁嗪吡啶衍生物可用於預防或治療與類香草素受體 1 的拮抗活性有關的疾病而不會升高體溫：

[化學式 1]

其中，R₁、R₂、R₃、R₄ 及 R₅ 係如說明書所定義。

Discloses is a benzoxazine benzimidazole derivative, represented by Chemical Formula 1, functioning as an antagonist to the vanilloid receptor-1, a pharmaceutical composition comprising the same, and the use thereof. The benzoxazine benzimidazole derivative can be useful for preventing or treating a disease associated with antagonistic activity of vanilloid receptor-1, without hyperthermia:

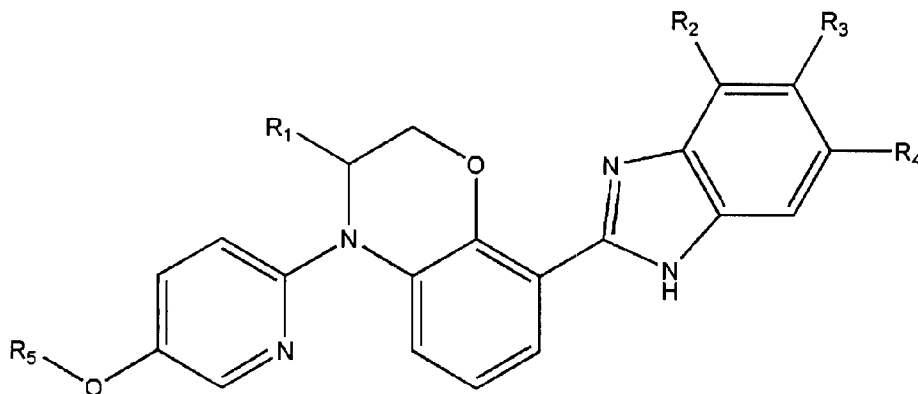
[Chemical Formula 1]



wherein, R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are as defined in the specification.

特徵化學式：

[化學式 1]



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：| 00136386

※申請日：100.10.7

※IPC 分類：

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

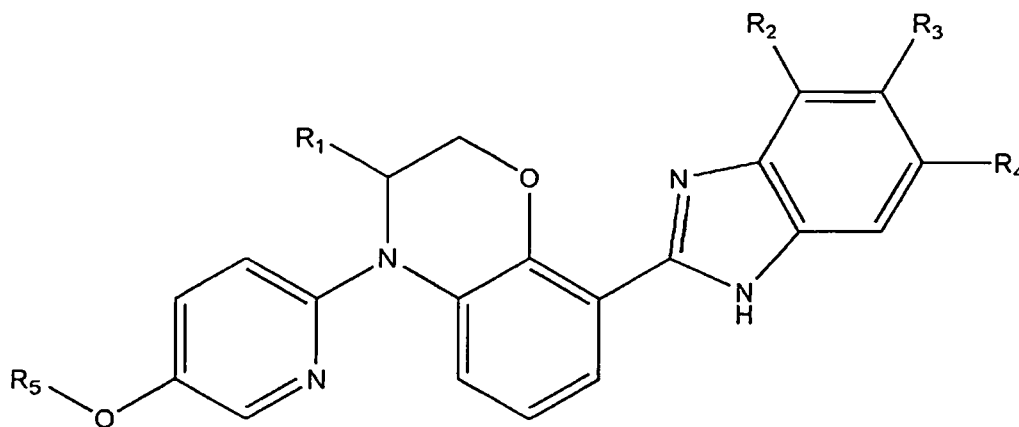
一、發明名稱：(中文/英文)

新穎的吡啶苯并噁嗪衍生物，含其之醫藥組成物及其用途
NOVEL PYRIDYL BENZOXAZINE DERIVATIVES,
PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING
THE SAME, AND USE THEREOF

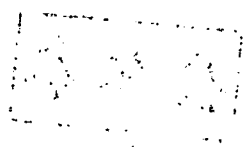
二、中文發明摘要：

本發明揭示苯并噁嗪苯并咪唑衍生物，其以化學式 1 表示，且作為類香草素受體 1(vanilloid receptor-1)的拮抗劑，含其之醫藥組成物及其用途。該苯并噁嗪苯并咪唑衍生物可用於預防或治療與類香草素受體 1 的拮抗活性有關的疾病而不會升高體溫：

[化學式 1]



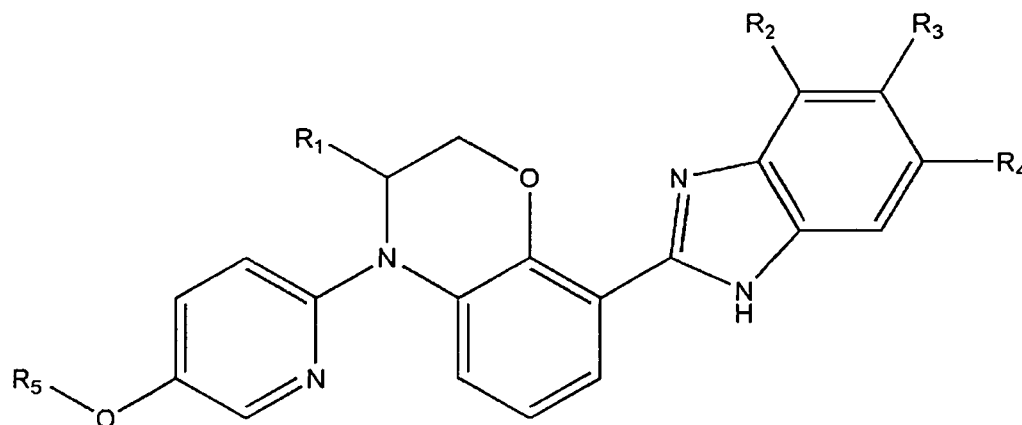
其中，R₁、R₂、R₃、R₄及 R₅ 係如說明書所定義。



三、英文發明摘要：

Discloses is a benzoxazine benzimidazole derivative, represented by Chemical Formula 1, functioning as an antagonist to the vanilloid receptor-1, a pharmaceutical composition comprising the same, and the use thereof. The benzoxazine benzimidazole derivative can be useful for preventing or treating a disease associated with antagonistic activity of vanilloid receptor-1, without hyperthermia:

[Chemical Formula 1]



wherein, R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are as defined in the specification.

四、指定代表圖：

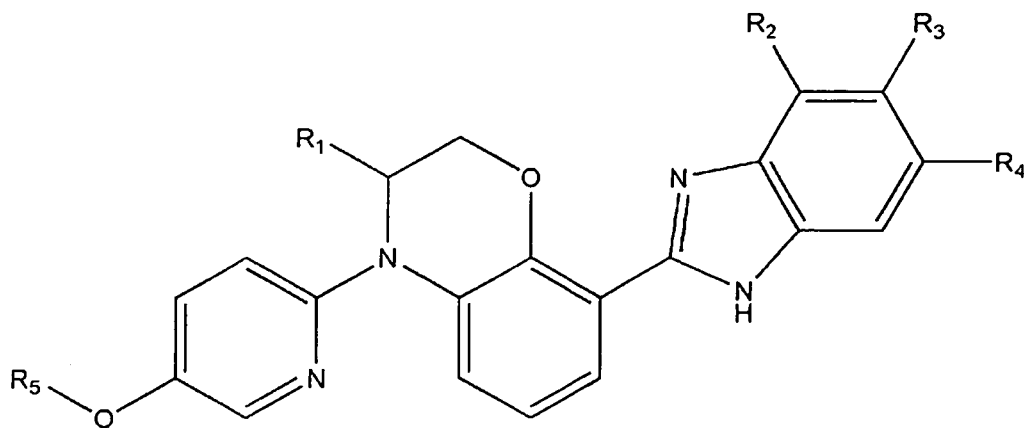
(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

[化學式 1]



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎的吡啶苯并噁吡啉衍生物，其作為類香草素受體 1(vanilloid receptor-1)的拮抗劑而不會升高體溫(without hyperthermia)，一種含其作為活性成分的醫藥組成物及其用途。

【先前技術】

Caterina 等人(Caterina et al., Nature, 389, 816(1997))已在 1997 年選殖出一種類香草素受體，其為辣椒素(capsaicin，反-8-甲基-N-香草基-6-壬烯基醯胺)的受體，並且將其稱做類香草素受體亞型 1(以下稱做「TRPV1」)。TRPV1，位於小無髓鞘神經纖維(C-纖維)且亦在大髓鞘神經纖維(A-纖維)上，係為在感應疼痛刺激中扮演重要角色的離子通道，其藉由在對外部或內部刺激反應而活化時將如鈣離子和鈉離子之強陽離子流引入神經末梢。已報導可活化 TRPV1 的外部刺激包括熱、酸以及類香草素化合物(Tominaga 等人, Neuron, 21, 531(1998))。另一方面，TRPV1 的內部刺激為例如 12-氫過氧二十碳四烯酸(12-HPETE)的白三烯(leukotriene)代謝物(Hwang 等人, PNAS, 97, 3655(2000))，以及例如大麻素的花生油酸衍生物(Premkumar 等人, Nature, 408, 985(2000))。

在該等生理活性基礎上，TRPV1 因作為在傳遞各種外部刺激至神經細胞中扮演重要角色的整體控制器(integral controller)而獲得高度的注意。根據一項報告，剔除 TRPV1

的老鼠對一般刺激的反應如同正常的老鼠，但其對於熱或溫度痛覺過敏 (hyperalgesia) 的疼痛反應則顯著降低 (Caterina 等人, Science, 288, 306(2000))。

TRPV1 主要是在初級感覺神經元中所表現 (Caterina 等人, Nature, 389, 816(1997))，其負責控制皮膚、骨頭、以及如膀胱、腸胃道和肺等等內部器官之功能。此外，TRPV1 亦分佈在中樞神經系統之其它神經元、腎、胃及 T-細胞中 (Nozawa 等人, Neuroscience Letter, 2001, 309, 33; Yiangou 等人, Lancet (North America Edition), 357, 1338(2001); Birder 等人, PNAS, 98, 13396(2001)) 以及遍佈全身，並且在細胞分裂以及細胞信號控制中扮演重要角色。

與 TRPV1 活性的控制機制有關的還有急性疼痛、慢性疼痛、神經病性疼痛 (neuropathic pain)、手術後疼痛、偏頭痛、關節痛、神經病變 (neuropathy)、神經元損害 (neuronal damages)、糖尿病神經病變 (diabetic neuropathy)、神經性疾病 (neurological disorders)、神經性皮炎 (neurodermatitis)、中風、膀胱過敏 (bladder hypersensitivity)、刺激性腸症候群 (irritable bowel syndrome)、呼吸系統問題 (諸如氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病等)、對於皮膚、眼睛以及黏膜的刺激、癢、發熱 (fever)、回流性食道炎 (reflux esophagitis)、胃十二指腸潰瘍 (gastric duodenal ulcer)、發炎性腸病 (inflammatory intestinal diseases)、以及急迫性失禁 (urge incontinence) (Korean Laid-Open Publication No. 2004-0034804)、肥胖 (Pharmacol. Rev., 38, 179(1986))，以及青光眼 (gluacoma)

(WO07/090134)。

作為可調節 TRPV1 活性之化合物，如辣椒素衍生物 (DA-5018) 及仙人掌毒素 (resiniferatoxin) 的促效劑，被用來作為緩和疼痛藥物或在臨床研究階段 (Szallasi, J. Med chem., 47, 2717(2004))，而包含抗辣椒鹼 (capsazepine) 及碘基仙人掌毒素 (iodo resiniferatoxin) 的各種 TRPV1 拮抗劑則在臨床前試驗階段 (WO02/008221, WO03/062209, WO04/055003, WO04/055004, WO04/002983, WO02/016317, WO04/035549, WO04/014871, WO03/099284, WO03/022809, WO02/090326, WO02/072536, WO03/068749, WO04/033435, WO02/076946, WO03/055484, WO03/014064, WO03/080578, WO03/097586, WO03/070247, WO03/029199, WO05/002551, WO05/007648, WO05/016890, WO05/047279, WO06/006740, WO06/006741, WO06/063178, WO06/124753, WO06/063178, WO07/067619, WO07/067757, WO07/073303, WO08/006481, WO08/007211, 以及 WO08/018827)。

【發明內容】

【技術問題】

因此本發明之一目標為提供對類香草素受體 1 (TRPV1) 展現抑制活性之新穎的吡啶苯并噁吡啶衍生物，其對體溫調節不具副作用。

本發明之另一目標為提供包含吡啶苯并噁吡啶衍生物作為活性成分的醫藥組成物。

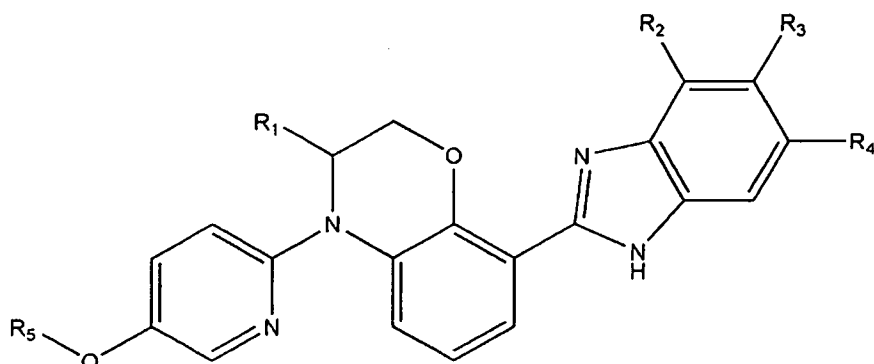
本發明之進一步目標為提供利用吡啶苯并噁吡啶衍生物

來治療與 TRPV1 活性的控制機制有關的病狀 (disorder) 的方法。

【技術解決辦法】

根據其一態樣，本發明係關於下列化學式 1 所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽

[化學式 1]



其中，

R₁ 為氫或 C₁₋₃ 羥基烷基；

R₂ 為氫或鹵素；

R₃ 為氫或鹵素；且

R₄ 為氫、鹵素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基或 C₁₋₃ 鹵烷氧基；

且

R₅ 為 C₁₋₄ 烷基。

較佳地，R₁ 為氫或羥基甲基。

在一較佳具體實例中，R₂ 及 R₃ 各自為氫；R₄ 為 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₃ 鹵烷氧基。

在另一較佳具體實例中，R₂ 為氫；R₃ 及 R₄ 各自為鹵素。

在另一較佳具體實例中，R₂ 為鹵素，R₃ 為氫，且 R₄ 為鹵素、C₁₋₃ 鹵烷基或 C₁₋₃ 鹵烷氧基。

同樣較佳地， R_2 為 氫、Br 或 Cl。

同樣在另一較佳具體實例中， R_3 為 氫、F 或 Cl。

同樣在另一較佳具體實例中， R_4 為 Br、Cl、 $C(CH_3)_3$ 、 CF_3 或 OCF_3 。

仍然在另一較佳具體實例中， R_5 為 甲基。

化學式 1 化合物展現的具體的實例包括：

1) 8-(6-三級丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡，

2) (S)-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-8-(6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基) 甲醇，

3) (S)-(8-(5,6-二氫-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基) 甲醇，

4) (S)-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-8-(6-三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基) 甲醇，

5) (S)-(8-(4-溴-6-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基) 甲醇，

6) (S)-(8-(6-氯-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基) 甲醇，

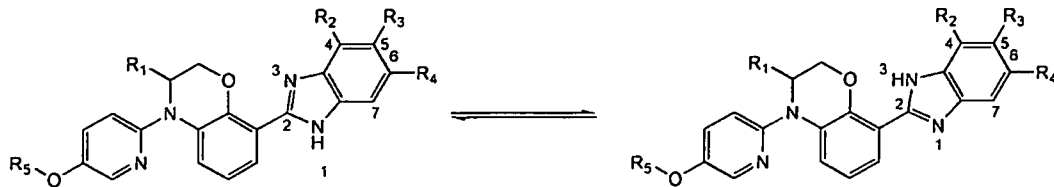
7) (S)-(8-(4-溴-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基) 甲醇，

8) (S)-(8-(4-氯-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡

-3-基)甲醇，

9)(S)-(8-(4,6-二溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇。

再者，式 1 化合物之互變異構化藉由如下式 1 所示 1 號與 3 號位置的氫位移係為可能的。



如上所示，該等式 1 化合物可呈鹽的形式，特別是醫藥上可接受的鹽。適合本發明所用醫藥上可接受的鹽係典型地使用於該發明技術領域中者，例如酸加成鹽，及包含於文獻 J. Pharm. Sci., 66, 1(1977)中所揭露者。適合本發明所用醫藥上可接受的酸加成鹽的實例包含無機酸的鹽類，例如鹽酸，氫溴酸、磷酸、正磷酸、硫酸等等；以及有機酸的鹽類，例如甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、醋酸、丙酸、乳酸、檸檬酸、反丁烯二酸、蘋果酸、琥珀酸、柳酸、順丁烯二酸、甘油磷酸、乙醯柳酸等等。此外，根據習知方法可使用鹼製備醫藥上可接受金屬鹽類。例如，可藉由在過量的鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物溶液中溶解式 1 化合物，過濾不溶的化合物鹽，且將該濾液蒸發及乾燥而得到鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。就這一點來說，鈉、鉀或鈣鹽皆為醫藥上適合之金屬鹽。此外，可藉由使鹼金屬或鹼土金屬與適合的銀鹽(例如硝酸鹽)反應而得到相應金屬鹽

的銀鹽。

本發明之式 1 化合物包含醫藥上可接受之鹽及可由其製得的溶劑合物和水合物，以及立體異構物。根據習知方法可由式 1 化合物製得該溶劑合物、水合物及立體異構物。

該等式 1 化合物可以結晶形式或非結晶形式製得。若為結晶形式，該等化合物可視情況經水化(hydrated)或溶劑化(solvated)。含有各種量的水之化合物以及化學計算量的式 1 水合物皆在本發明範圍內。根據本發明的式 1 溶劑合物包含化學計算量及非化學計算量的溶劑合物。

本發明提供一種用來預防或治療在哺乳動物的治療中類香草素受體 1 的拮抗作用有所助益的適應症的方法，該方法包含投予式 1 化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或異構物至哺乳動物中。

另外，本發明提供一種用來預防或治療類香草素受體 1 的拮抗作用的適應症的方法，該方法包含投予包含式 1 化合物、或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或異構物之醫藥組成物至有需要的個體中。

另外，本發明提供一種用來預防或治療類香草素受體 1 的拮抗作用的適應症的醫藥組成物，該醫藥組成物包含式 1 化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或異構物。

另外，本發明提供一種醫藥組成物用於製造用來預防或治療類香草素受體 1 的拮抗作用的適應症的醫藥品的用途，該醫藥組成物包含式 1 化合物，或其醫藥上可接受的

鹽、水合物、溶劑合物或異構物。

如本文所使用，“與類香草素受體 1 拮抗活性有關的疾病”一詞意指需要治療以抑制類香草素受體 1 的活性的急性或慢性疾病，且例示性的疾病包含下列：疼痛(諸如急性疼痛、慢性疼痛、神經病性疼痛、手術後疼痛)、偏頭痛、關節痛、神經病變、神經元損害、糖尿病神經病變、神經性疾病、神經性皮炎、中風、膀胱過敏、肥胖、刺激性腸症候群、如咳嗽、氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病之呼吸疾病、青光眼、燒傷、牛皮癬、癢、嘔吐、對於皮膚、眼睛以及黏膜的刺激、以及炎症性疾病(例如回流性食道炎、胃十二指腸潰瘍、及發炎性腸病)。

本發明的醫藥組成物通常根據標準醫藥操作被調配用於口服或非口服(parenteral)的投予。而且該等調配物可包含上述活性成分與例如醫藥上可接受的載體、佐劑或稀釋劑的添加物的組合。例示但非限制的載體的實例包含生理食鹽水、聚乙二醇、乙醇、蔬菜油以及肉蔻豆酸異丙基酯(isopropylmyristate)。例示但非限制的稀釋劑的實例包含乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素及/或甘胺酸。例如，式 1 化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或異構物可溶於油、丙二醇或其他溶劑中，其通常用於製備注射液。對於局部的用途，本發明的化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或異構物可被調配成軟膏劑(onintments)或油脂(creams)。

以下，將描述調配方法與賦形劑，但此描述並非意欲

限制本發明。

雖然本發明的式 1 化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或異構物自身為 TRPV1 拮抗劑，其在細胞內環境的修飾型態或其代謝物作為負責藥學活性之有效成分的可能性並未被排除。

本發明的式 1 化合物的醫藥劑型包含單獨的本發明化合物醫藥上可接受的鹽或溶劑合物或與其他適合與其黏結 (bound) 或聚集 (assembled) 的醫藥活性化合物組合。

對於注射液的製備，本發明的式 1 化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或異構物可溶於、懸浮於或乳化於水性溶劑或非水性溶劑中，該等水性溶劑例如生理食鹽水、5% 葡萄糖等等，該等非水性溶劑例如合成脂肪酸甘油酯、高脂肪酸酯 (higher fatty acid esters)、丙二醇等等。本發明之調配物可包含例如溶解劑、等張性試劑 (isotonic agents)、懸浮劑、乳化劑、安定劑及防腐劑等習知的添加物。

依據病人的狀態及重量、疾病的嚴重程度、劑型、以及投予途徑和時段，本發明式 1 化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或異構物的投予劑量可由此項技術領域中熟習技藝者適當地選擇。對於有效治療，本發明式 1 化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或異構物係以每天從 0.0001 到 100 毫克/每公斤重，且較佳從 0.001 到 100 毫克/每公斤重的劑量投予。可在一天內以口服或非口服的方式投予一次或間隔的方式投予很多次。

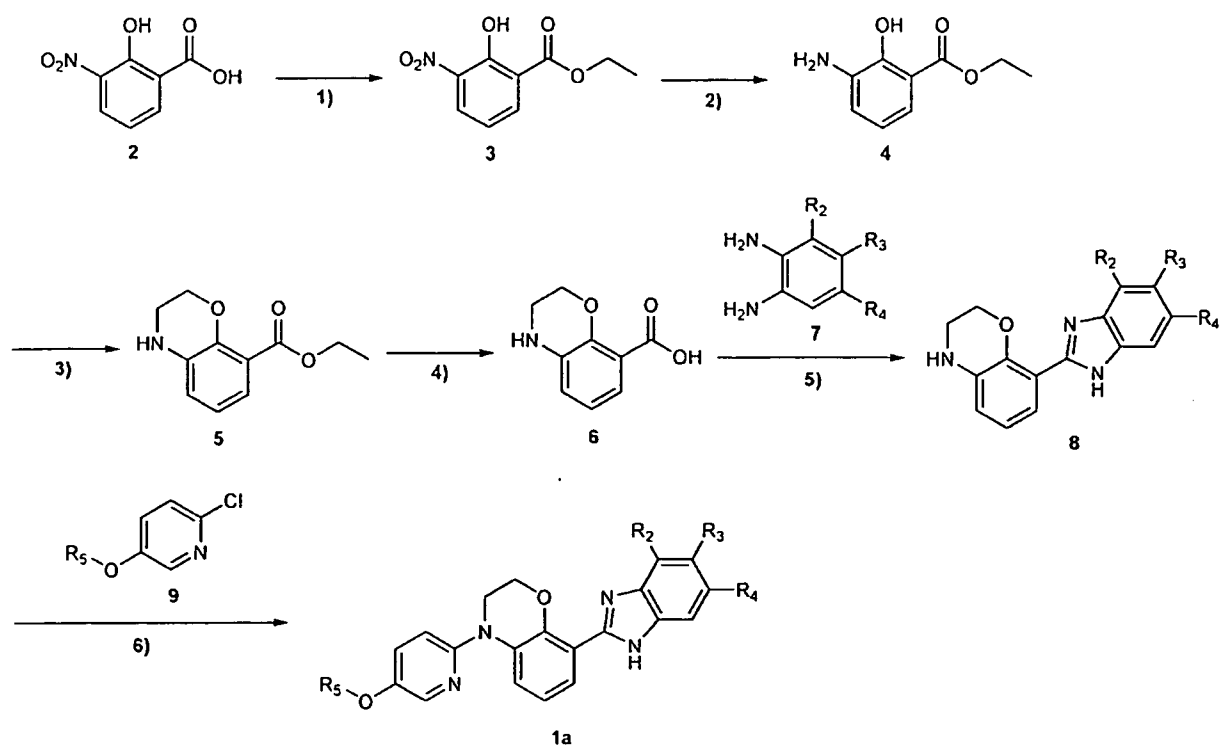
根據投予的方法，該醫藥組成物可包含以重量計從 0.001 到 99% 的量，且較佳以重量計從 0.01 到 60% 的量的本發明式 1 化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或異構物。

本發明醫藥組成物可經由各種途徑投予至例如小鼠 (mice)、鼠 (rats)、家畜、人類等等的哺乳動物。各種投予形式皆為可預期的，包含例如口服投予、直腸的投予，或靜脈內、肌肉內、皮下、子宮內膜內或腦室 (intracerebroventricular) 注射。

根據其另一態樣，本發明提供一種用於製備化學式 1 化合物的方法，如下反應流程 1 或 2 所示。

下列反應流程 1 係用來合成其中 R_1 為氫的如化學式 1 所展示的化合物 (化合物 1a)。

[反應流程 1]



其中 R_2 , R_3 , R_4 及 R_5 各自如上所定義。

在步驟 1) 中，如在反應流程 1 所見，化合物 2 可在 HCl 存在下，在有機溶劑中反應以產生化合物 3。在此步驟中，該有機溶劑可為甲醇或乙醇，且該反應可在回流下加熱進行 16 到 24 小時。

在步驟 2) 中，化合物 3 在 Pd/C 催化劑的存在下，在氫反應器的有機溶劑中被還原成化合物 4。此還原反應可在室溫下，溶劑為甲醇或乙醇，而催化劑以化合物 3 總重量計為 5 到 10wt% 的條件中進行 2 到 5 個小時。

在步驟 3) 中，化合物 4 在鹼性條件下與二溴乙烷反應產生化合物 5。對此反應，二溴乙烷可在 K_2CO_3 作為鹼存在下以每莫耳化合物 4 為 1.1 到 1.2 莫耳的量使用。此反應可在回流下加熱反應 2 到 3 小時。

在步驟 4) 中，化合物 5 在氫氧化鋰單水合物存在下被水解為化合物 6。於此方面，此水解可在室溫下，在使用每莫耳化合物 5 為 2 到 3 莫耳的氫氧化鋰單水合物條件下進行 6 到 8 個小時。

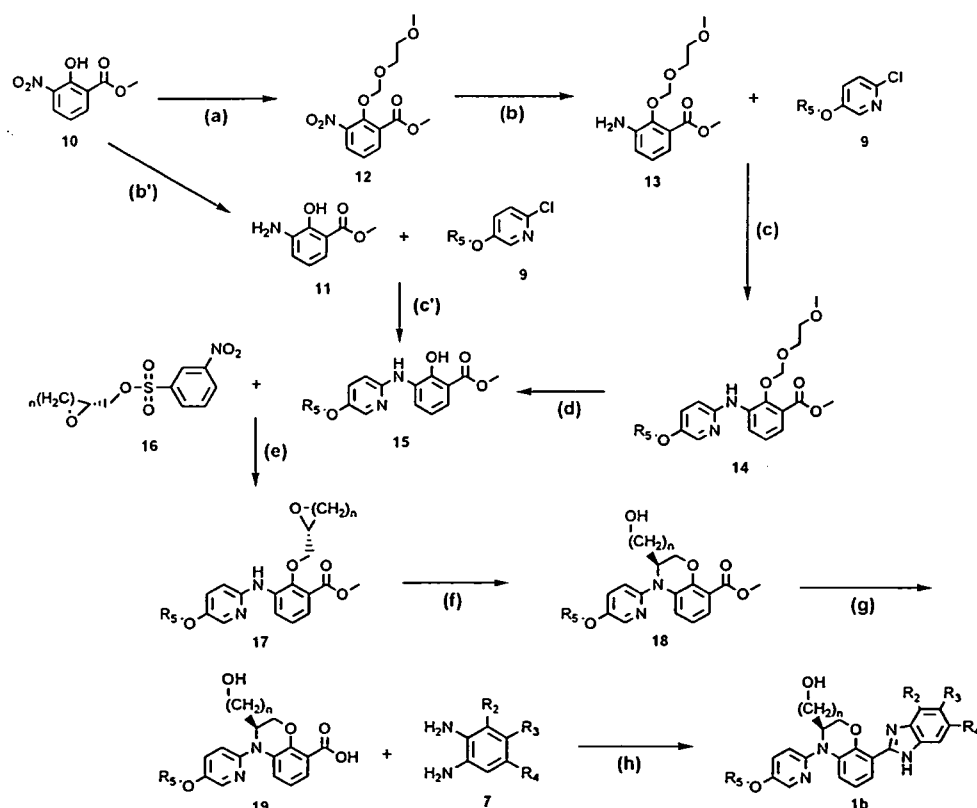
在步驟 5) 中，化合物 6 在鹼性條件下，在溶劑中與化合物 7 及 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯縮合產生醯胺化合物，接著在醋酸存在下，未經純化藉由環化形成化合物 8。可以典型的方法或不同的商業方法合成化合物 7。其以每莫耳化合物 6 為 1 莫耳的量使用。二異丙胺可作為鹼，而二甲基甲醯胺可作為溶劑。該縮合可在室溫下反應 16 到 24 小時且該環化在 70~75°C 下反

應 2 到 4 小時。

轉到步驟 6) 中，化合物 8 在催化劑及配位基存在下，在鹼性條件下在有機溶劑中與化合物 9 反應合成化合物 1a。化合物 9 可以化學合成製得或購得。其以每莫耳化合物 8 為 1 莫耳的量使用。於此反應的使用，Pd(OAc)₂ 可適當地作為催化劑、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘作為配位基、Cs₂CO₃ 作為鹼且甲苯或 1,4-二噁烷作為有機溶劑。此反應可在 90 到 110°C 下進行 12 到 18 個小時 (Mark M. Hooper et. al., Journal of Organic Chemistry, 68, 2861(2003))。

下列反應流程 2 係解釋合成其中 R₁ 為 C₁₋₃ 羥烷基的如化學式 1 所展示的化合物 (化合物 1b)。

[反應流程 2]



其中， R_2 , R_3 , R_4 及 R_5 係各自如上所述， n 為 1 到 3 之間的整數。

在步驟(a)中，如反應流程 2 所見，化合物 10 可在氯甲氧基乙氧基甲烷存在下，在鹼性條件下在有機溶劑中反應得到化合物 12。詳細來說，此步驟可在室溫下，以二甲基甲醯胺作為溶劑及 K_2CO_3 作為鹼的條件下進行 2 小時。

在步驟(b)及(b')中，化合物 10 及 12 各自以近似於反應流程 1 步驟 2) 中的方法被還原成化合物 11 及 13。

在步驟(c)及(c')中，化合物 11 及 13 各自在催化劑及配位基存在下，在鹼性條件下在有機溶劑中與化合物 9 反應合成化合物 14 及 15。於此反應的使用， $Pd(OAc)_2$ 可適當地作為催化劑、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘作為配位基、 Cs_2CO_3 作為鹼且甲苯或 1,4-二噁烷作為有機溶劑。個別的化合物 11 及 13 可以每莫耳化合物 9 為從 1 到 1.2 莫耳的量使用。此反應可在 90 到 110°C 下進行 12 到 18 個小時。

在步驟(d)中，化合物 14 在 HCl 存在下在有機溶劑中被水解為化合物 15。此水解可在室溫下進行 24 小時，且可以甲醇作為溶劑。

轉到步驟(e)中，化合物 15 在鹼性條件下在有機溶劑中與化合物 16 反應產生化合物 17。化合物 16 可以化學合成或使用不同的商業方法獲得。其可以每莫耳化合物 15 為從 1 到 1.2 莫耳的量使用。此反應可在室溫下，以二甲基甲醯胺作為溶劑及 K_2CO_3 作為鹼的條件下進行 12 到 16 小時。

在步驟(f)中，化合物 17 可在鹼性條件下在有機溶劑

中，在 100°C 下進行分子內反應 2 到 5 小時產生化合物 18。於此反應的使用，可以 K_2CO_3 作為鹼且以二甲基甲醯胺作為有機溶劑。

在步驟(g)中，化合物 18 在氫氧化鈉存在下在有機溶劑中，在 60°C 下被水解 3 小時得到化合物 19。甲醇可為適當的溶劑。

最後在步驟(h)中，化合物 19 可以反應流程 1 步驟 5) 中相同方式與化合物 7 縮合得到醯胺化合物，然後環化成為化合物 1b。

【有益效果】

在不誘使體溫改變的情況下展現對類香草素受體 1 出色的抑制效果，關於本發明的化學式 1 化合物可用於預防或治療與類香草素受體 1 的拮抗活性有關的疾病。

【實施方式】

下列實施例係用於闡述及提供本發明更好的理解但不是用來限制本發明。

實施例 1：製備 8-(6-三級丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔吩

(步驟 1)製備 2-羥基-3-硝基苯甲酸乙基酯

在 2-羥基-3-硝基苯甲酸(10.0 克，55 毫莫耳)的乙醇(100 毫升)溶液中逐滴添加 2 毫升的濃鹽酸，接著在回流下攪拌 24 小時。將混合物冷卻至室溫，在真空下濃縮，並以乙酸乙酯稀釋。該稀釋液經飽和碳酸氫鈉水溶液以及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。以管柱層

析純化濃縮物(展開溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/4)以得到 10.0 克的標題化合物(產率 86%)。

(步驟 2)製備 3-氨基-2-羥基苯甲酸乙基酯

在步驟 1 的 2-羥基-3-硝基苯甲酸乙基酯(8.4 克, 40 毫莫耳)的甲醇(100 毫升)溶液中添加 5% Pd/C(0.84 克), 當反應器填充滿氫氣之後, 接著在室溫下攪拌 5 小時。在反應混合物中添加 0.5 克甲酸銨, 然後重新添加氫氣與重新在室溫下攪拌 24 小時。用矽藻土過濾移除催化劑, 接著在真空下濃縮產生 7.2 克的標題化合物(產率 99%)。

(步驟 3)製備 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-8-羧酸乙基酯

在步驟 2 的乙基酯(3.6 克, 20 毫莫耳)的二甲基甲醯胺(30 毫升)溶液中添加 5.5 克的 K_2CO_3 (40 毫莫耳), 接著在室溫下攪拌 10 分鐘。在反應混合物中逐滴添加 1.9 毫升的二溴乙烷(22 毫莫耳), 接著在回流下攪拌 3 小時。將該反應混合物冷卻至室溫, 在真空下濃縮, 以乙酸乙酯稀釋, 且以飽和碳酸氫鈉溶液和飽和氯化鈉溶液洗滌。將得到的殘餘物以硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮得到 3.7 克的標題化合物(產率 89%)。

(步驟 4)製備 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-8-羧酸

在步驟 3 的 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-8-羧酸乙基酯(2.1 克, 10 毫莫耳)在 10 毫升四氫呋喃和 10 毫升蒸餾水的混合物溶液中添加 0.85 克的氫氧化鋰單水合物(20 毫莫耳), 接著在室溫下攪拌 8 小時。將反應混合物在真空下濃

縮後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌，且用硫酸鎂乾燥。該殘餘物在真空下濃縮且在乙酸乙酯/己烷中再結晶得到 1.6 克的標題化合物(產率 89%)。

(步驟 5)製備 4-(5-三級丁基--1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯胺

在步驟 4 的 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-8-羧酸(3.6 克，20 毫莫耳)的二甲基甲醯胺(50 毫升)溶液中添加 3.3 克的 4-三級丁基苯-1,2-二胺(20 毫莫耳)、7 毫升的二異丙基乙基胺(40 毫莫耳)及 11 克的 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(30 毫莫耳)，接著在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥後在真空下濃縮。將所得到的殘餘物溶解於醋酸/甲苯(45 毫升/15 毫升)中，在 70°C 下攪拌 4 小時，冷卻至室溫，且在真空下濃縮。該濃縮物溶解於乙酸乙酯中，以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥後在真空下濃縮。以管柱層析純化(展開溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/1)以得到 5.2 克的標題化合物(產率 85%)。

(步驟 6)製備 8-(6-三級丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡

在 4-(5-三級丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯胺(3.1 克，10 毫莫耳)的甲苯(10 毫升)溶液中添加 1.5 克 2-氯-5 甲氧基吡啶(10 毫莫耳)、0.1 克 Pd(OAc)₂(0.5 毫莫耳)及 0.5 克 2,2'

-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.8毫莫耳)和 4.6 克 Cs_2CO_3 (14 毫莫耳)，接著在 90°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，且以乙酸乙酯稀釋。將由此形成的產物以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。以管柱層析純化該殘餘物(展開溶劑：乙酸乙酯/己烷=2/3)以得到 3.5 克的標題化合物(產率 85%)。

^1H NMR(MeOD- d_4) δ : 8.04(d, 1 H, $J = 3.0$ Hz), 7.79(dd, 2 H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.67(d, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 7.56(d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.38(m, 2 H), 7.25(d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 7.17(dd, 1 H, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 6.95(t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.52(t, 2 H, $J = 4.4$ Hz), 3.99(t, 2 H, $J = 4.4$ Hz), 3.86(s, 3 H), 1.41 (s, 9 H)

實施例 2：製備(S)-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-8-(6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇

(步驟 1) 製備 2-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)-3-硝苯甲酸甲基酯

在 2-羥基-3-硝苯甲酸甲基酯(9.9 克, 50 毫莫耳)的二甲基甲醯胺(100 毫升)溶液中添加 7.6 克的 K_2CO_3 (55 毫莫耳)及 6.3 毫升的氯甲氧基乙氧基甲烷(55 毫莫耳)，接著在室溫下攪拌 2 小時。將得到的反應混合物在真空下濃縮，以乙酸乙酯稀釋且以蒸餾水和飽和氯化鈉溶液洗滌。將該殘餘物用硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮以得到 14.0 克的標題化合

物(產率 98%)。

(步驟 2) 製備 3-胺基-2-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)苯甲酸甲基酯

在步驟 1 的 2-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲基酯(5.0 克, 17.5 毫莫耳)的甲醇(50 毫升)溶液中添加 0.5 克的 5% Pd/C, 且該反應器填滿氫氣, 然後反應混合物在室溫下攪拌 24 小時。用矽藻土過濾移除催化劑, 然後將該反應混合物在真空下濃縮。以管柱層析純化(展開溶劑: 乙酸乙酯/己烷=1/1)以得到 4.2 克的標題化合物(產率 95%)。

(步驟 3) 製備 2-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基胺基)苯甲酸甲酯

在步驟 2 的 3-胺基-2-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)苯甲酸甲基酯(1.25 克, 4.9 毫莫耳)的 1,4-二噁烷(10 毫升)溶液中添加 0.70 克的 2-氯-5 甲氧基吡啶(4.9 毫莫耳)、0.11 克的 Pd(OAc)₂(0.49 毫莫耳)、0.31 克的 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.49 毫莫耳)及 3.85 克的 Cs₂CO₃(9.8 毫莫耳), 接著在 90°C 攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 在減壓下濃縮、以乙酸乙酯稀釋, 且以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌。用硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮, 然後以管柱層析純化(展開溶劑: 乙酸乙酯/己烷=1/2)以得到 1.2 克的標題化合物(產率 68%)。

(步驟 4) 製備 2-羥基-3-(5 甲氧基吡啶-2-基胺基)苯甲酸甲酯

在步驟 3 的 2-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)-3-(5-甲氧基

吡啶-2-基胺基)苯甲酸甲酯(1.0 克, 2.8 毫莫耳)的甲醇(20 毫升)溶液中添加 2 毫升的 6N 鹽酸, 接著在 40°C 攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫, 在真空下濃縮、以乙酸乙酯稀釋, 且以蒸餾水及飽和氯化鈉溶液洗滌。用硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮, 然後以管柱層析純化(展開溶劑: 乙酸乙酯/己烷=1/2)以得到 0.70 克的標題化合物(產率 90%)。

(步驟 5) 製備(R)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基胺基)-2-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯甲酸甲酯

在步驟 4 的 2-羥基-3-(5 甲氧基吡啶-2-基胺基)苯甲酸甲酯(0.91 克, 3.3 毫莫耳)的二甲基甲醯胺(10 毫升)溶液中, 1.0 克的(R)-間硝基苯磺酸縮水甘油酯(glycidyl nosylate)(4 毫莫耳)及 0.5 克的 K_2CO_3 (3.6 毫莫耳)被, 接著在室溫下攪拌 12 小時。將反應混合物在真空下濃縮、以乙酸乙酯稀釋, 且以蒸餾水及飽和氯化鈉溶液洗滌。用硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮, 然後以管柱層析純化(展開溶劑: 乙酸乙酯/己烷=1/2)以得到 0.95 克的標題化合物(產率 87%)。

(步驟 6) 製備(S)-3-(羥基甲基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡啶-8-羧酸甲酯

在步驟 5 的(R)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基胺基)-2-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯甲酸甲酯(0.53 克, 1.6 毫莫耳)的二甲基甲醯胺(5 毫升)溶液中添加 0.28 克的 K_2CO_3 (2.0 毫莫耳), 接著在 100°C 攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 在真空下濃縮、以乙酸乙酯稀釋, 且以蒸餾水及飽和氯化鈉溶液洗滌。用硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮, 然後以管柱層析純

化(展開溶劑：乙酸乙酯/己烷=1/1)以得到 0.50 克的標題化合物(產率 94%)。

(步驟 7) 製備(S)-3-(羥基甲基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-8-羧酸

在步驟 6 的(S)-3-(羥基甲基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-8-羧酸甲酯(3.6 克, 11 毫莫耳)的甲醇(40 毫升)溶液中逐滴添加 10 毫升的 4N 氯化鈉。該反應混合物在 60°C 下回流攪拌 3 小時, 然後冷卻至室溫。以 40 毫升的 1N 鹽酸中和產生沉澱的標題化合物。將其過濾、以蒸餾水洗滌以及在真空下濃縮得到 2.6 克產物(產率 75%)。

(步驟 8) 製備(S)-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-8-(6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-3-基)甲醇

在步驟 7 的(S)-3-(羥基甲基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-8-羧酸(3.2 克, 10 毫莫耳)的二甲基甲醯胺(50 毫升)溶液中, 1.9 克的 4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(11 毫莫耳)、3.5 毫升的二異丙基乙基胺(20 毫莫耳)及 5.7 克的 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(15 毫莫耳)被, 接著在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌, 用硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。將該濃縮物溶於乙酸/甲苯(90 毫升/10 毫升)中, 在 75°C 加熱攪拌 4 小時, 冷卻至室溫且在真空下濃縮。將該濃縮物溶解

於乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。以管柱層析純化(展開溶劑：乙酸乙酯/己烷=2/3)以得到 4.1 克的標題化合物(產率 82%)。

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD-d}_4) \delta$: 8.05(d, 1 H, $J = 2.8$ Hz), 7.95(s, 1 H), 7.79(dd, 2 H, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.54(d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.40(dd, 1 H, $J = 8.9, 3.0$ Hz), 7.34(d, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 7.17(dd, 1 H, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 6.97(t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.85(d, 1 H, $J = 10.9$ Hz), 4.31(m, 1 H), 4.26(dd, 1 H, $J = 10.9, 2.6$ Hz), 3.89-3.84(m, 4 H), 3.68(dd, 1 H, $J = 10.9, 8.0$ Hz)

實施例 3：製備(S)-(8-(5,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇

除了把 4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺替換成 4,5-二氯苯-1,2-二胺外，重複如同實施例 2 中的步驟 8 以製備 4.0 克的標題化合物(產率 87%)。

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD-d}_4) \delta$: 8.05(d, 1 H, $J = 2.8$ Hz), 7.77(m, 3 H), 7.41(dd, 1 H, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.34(d, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 7.16(dd, 1 H, $J = 8.1, 1.3$ Hz), 6.96(t, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 4.84(d, 1 H, $J = 10.9$ Hz), 4.31(m, 1 H), 4.26(dd, 1 H, $J = 10.8, 2.5$ Hz), 3.88-3.80(m, 4 H), 3.67(dd, 1 H, $J = 10.9, 8.0$ Hz)

實施例 4：製備(S)-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-8-(6-三氟甲

氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡
-3-基)甲醇

除了把 4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺替換成 4-(三氟甲氧基)苯-1,2-二胺外，重複如同實施例 2 中的步驟 8 以製備 4.3 克的標題化合物(產率 91%)。

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD}-d_4) \delta$: 8.06(d, 1 H, $J = 2.9$ Hz), 7.77(dd, 1 H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.69(d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.55(s, 1 H), 7.42(dd, 1 H, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 7.17(m, 2 H), 6.97(t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.84(dd, 1 H, $J = 10.9, 1.4$ Hz), 4.31(m, 1 H), 4.26(dd, 1 H, $J = 10.9, 2.6$ Hz), 3.90-3.84(m, 4 H), 3.68(dd, 1 H, $J = 10.9, 8.1$ Hz)

實施例 5: 製備(S)-(8-(4-溴-6-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇

除了把 4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺替換成 3-溴-5-(三氟甲氧基)苯-1,2-二胺外，重複如同實施例 2 中的步驟 8 以製備 5.2 克的標題化合物(產率 94%)。

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD}-d_4) \delta$: 8.05(d, 1 H, $J = 2.8$ Hz), 7.86(brs, 1 H), 7.55(s, 1 H), 7.42(dd, 2 H, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.34(d, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 7.18(dd, 1 H, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 6.97(t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.82(d, 1 H, $J = 10.7$ Hz), 4.34(m, 1 H), 4.26(dd, 1 H, $J = 10.9, 2.6$ Hz), 3.93-3.84(m, 4 H), 3.68(dd, 1 H, $J = 10.9, 8.0$ Hz)

實施例 6: 製備(S)-(8-(6-氯-5-氯-1H-苯并[d]咪唑-2-

基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡
-3-基)甲醇

除了把 4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺替換成 4-氯-5-氟苯-1,2-二胺外，重複如同實施例 2 中的步驟 8 以製備 3.9 克的標題化合物(產率 88%)。

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD-d}_4) \delta$: 8.06(d, 1 H, $J = 2.9$ Hz), 7.75(dd, 1 H, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.70(d, 1 H, $J = 6.7$ Hz), 7.47(d, 1 H, $J = 9.4$ Hz), 7.42(dd, 1 H, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 7.35(d, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 7.16(dd, 1 H, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 6.96(t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.84(dd, 1 H, $J = 10.9, 1.4$ Hz), 4.31(m, 1 H), 4.26(dd, 1 H, $J = 10.9, 2.6$ Hz), 3.90-3.84(m, 4 H), 3.68(dd, 1 H, $J = 10.9, 8.1$ Hz)

實施例 7：製備(S)-(8-(4-溴-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇

除了把 4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺替換成 3-溴-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺，重複如同實施例 2 中的步驟 8 以製備 4.0 克的標題化合物(產率 75%)。

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD-d}_4) \delta$: 8.05(d, 1 H, $J = 2.8$ Hz), 7.93(s, 1 H), 7.71(s, 1 H), 7.42(dd, 2 H, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.34(d, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 7.18(dd, 1 H, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 6.97(t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.82(d, 1 H, $J = 10.7$ Hz), 4.34(m, 1 H), 4.26(dd, 1 H, $J = 10.9, 2.6$ Hz), 3.93-3.84(m, 4 H), 3.68(dd, 1 H, $J = 10.9, 8.0$ Hz)

實施例 8：製備 (S)-(8-(4-氯-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基) 甲醇

除了把 4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺替換成 3-氯-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺，重複如同實施例 2 中的步驟 8 以製備 4.3 克的標題化合物(產率 88%)。

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD-d}_4) \delta$: 8.05(d, 1 H, $J = 2.8$ Hz), 7.90(s, 2 H), 7.67(m, 1 H), 7.42(dd, 1 H, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.34(d, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 7.18(dd, 1 H, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 6.97(t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.82(d, 1 H, $J = 10.7$ Hz), 4.34(m, 1 H), 4.26(dd, 1 H, $J = 10.9, 2.6$ Hz), 3.93-3.84(m, 4 H), 3.68(dd, 1 H, $J = 10.9, 8.0$ Hz)

實施例 9：製備 (S)-(8-(4,6-二溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基) 甲醇

除了把 4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺替換成 3,5-二溴苯-1,2-二胺，重複如同實施例 2 中的步驟 8 以製備 4.6 克的標題化合物(產率 84%)。

$^1\text{H NMR}(\text{MeOD-d}_4) \delta$: 8.05(d, 1 H, $J = 2.8$ Hz), 7.80(m, 2 H), 7.58(m, 1 H), 7.42(dd, 1 H, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.34(d, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 7.18(dd, 1 H, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 6.97(t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.82(d, 1 H, $J = 10.7$ Hz), 4.34(m, 1 H), 4.26(dd, 1 H, $J = 10.9, 2.6$ Hz), 3.93-3.84(m, 4 H), 3.68(dd, 1 H, $J = 10.9, 8.0$ Hz)

實驗實施例 1：鈣經由類香草素受體流入的抑制效果為確認本發明化合物的拮抗活性，該等化合物對鈣離子流入的抑制效果如下檢驗。

1) 細胞培養

hVR-1-HEK293 細胞株為以人類類香草素-1 基因 (pTRE2hyg-hVR-1, 7.8kb) 轉形的人類胚胎腎 (HEK) 細胞 293 Tet-on 品系。該細胞株可視多西環素 (doxycycline, 為四環素的衍生物) 的存在與否調控 TRPV1 的表現。

為闡明鈣離子流入的抑制效果，TRPV1 的表現係由在含有多西環素的培養基中培養 hVR-1-HEK293 細胞株 2 天來誘導。

特別地，hVR-1-HEK293 細胞係在 T75 盤培養至約 80% 滿盤，用胰蛋白酶溶液處理以從盤中分離，然後以離心法收集。該細胞懸浮於含有 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 多西環素的培養基中，且將所得到的懸浮液稀釋至濃度為 $2\sim 4 \times 10^5$ 細胞/ mL 。將 $100 \mu\text{L}$ 的該細胞懸浮液放在具有 96 孔黑盤的各孔中。該等細胞在 5% CO_2 的培養器中，於 37°C 下培養 2 天，然後用於下述步驟。

2) 製備化合物樣品

將本發明實施例 1 至 9 中所製備的化合物溶解於二甲基亞砜 (DMSO) 以得到化合物樣品。

3) 測量鈣離子流入

上述 1) 所製備的細胞在含有作為鈣指示劑的 Fluo-3/AM (一種螢光染料) 的溶液中於 37°C 下被培養 90 分

鐘以使螢光染料進入細胞中。該等細胞隨後以含有 10 mM HEPES(4-(2-羥乙基)-1-哌啶乙磺酸)的 D-PBS(Dulbecco's phosphate buffered saline, 無菌磷酸生理緩衝液)洗滌三次以移除殘餘螢光染料。將 193 μ L 的 D-PBS 添加至各孔, 隨後添加各種濃度(0.015 ~ 2000nM)的該等化合物。為刺激透過類香草素受體的鈣離子流入, 該等細胞係以 1 μ M 的辣椒素處理。各種濃度(0.015 ~ 2000nM)的該等化合物在細胞內鈣離子流入上的抑制效果係以螢光計測量。使用等當量的(R)-1-(2-苯溴基)-3-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)尿素(亦指為 SB-705498)作為控制組。將所得的數據匯入下列式 I 表示之希爾方程式(Hill equation)且分析該數值:

【式 1】

細胞內鈣離子流入 = (實驗組螢光強度 - 背景螢光強度) / (正控制組螢光強度 - 背景螢光強度) \times 100

根據下列準則, 對所得到的細胞內鈣離子流入做抑制活性的評估。所得結果顯示於下表 1。

- : $IC_{50} > 1000nM$; + : $IC_{50} = 501 \sim 1000nM$; ++ : $IC_{50} = 101 \sim 500nM$; +++ : $IC_{50} = 20 \sim 100nM$; ++++ : $IC_{50} < 20nM$

表 1

實施例	I. A.*	實施例	I. A.
1	++	2	+++
3	+++	4	+++
5	++++	6	+++
7	++	8	+++
9	++		
* I. A.: 抑制活性			

如表 1 所見，本發明化合物展現的 IC_{50} 從 10nM 到 100nM。相反地，投予 SB-705498 的控制組展現的 IC_{50} 從 100nM 到 150nM。此等結果展示了本發明化合物在鈣離子流入具有出色的抑制效果。

實驗實施例 2：痛感效果

為評估實施例 1 至 9 中所製得的化合物對痛的效果，身體由於痛所產生的扭轉(twisting)、扭曲(writhing)等行為係以利用小鼠進行苯基-p-醌(PBQ)-誘導的扭曲實驗來證實。

使用 5 週大的 ICR 雄性小鼠作為實驗的動物及使用 PBQ (0.02%) 做為化學刺激物(chemical stimulator)。使用 20mg 本發明化合物的懸浮液及賦形劑(例如在 10mL 生理食鹽水的 Na-CMC(sodium carboxymethyl cellulose, 羧甲基纖維素鈉))做為測試化合物。將測試化合物口服地投予小鼠，且在 1 小時後將 PBQ 以每公斤體重 10 mL 的量腹膜內投予小鼠。在投予後 5 分鐘，測量各老鼠的纏繞數(writhing number)達 10 分鐘，且止痛效果係由計算對比於僅投予賦形劑的控制組的降低數(reduced number)以及根據下式 2 計算抑制率%來證實。同樣地，投予等量的 SB-705498，作為 SB-705498 與本案化合物在痛感效果上的比較的參考化合物。

【式 2】

$\% \text{抑制率} = (\text{控制組的纏繞數} - \text{試驗組的纏繞數}) / \text{控制組的纏繞數} \times 100$

根據下列參數，由得到的%抑制率評估抑制活性。

+ : <20%; ++ : 20~50%; +++ : 51-80%; ++++ : >80%

表 2

實施例	I.A.*	實施例	I.A.
1	++	2	++
3	++	4	++
5	+++	6	+++
7	++	8	+++
9	++		
* I. A.: 抑制活性			

如表 2 所見，本發明大部分化合物展現的抑制率從 30% 到 80%。相反地，參考化合物組展現 <20%(+)。此等結果展示了本發明化合物具有出色的止痛效果。

實驗實施例 3：體溫改變測定

有了某些 TRPV1 拮抗劑會表現體溫升高的副作用的知識 (Gavva et al., 2008, Pain, 136, 202-210)，可評估與本發明實施例中所製備的化合物相關的體溫改變。

於此評估中引入 7 週大的 SD 大鼠 (Sprague-Dawley rats)。實施例中各個化合物皆強迫以 10 ml/kg 的劑量口服投予一次。在投予前，該等化合物及賦形劑 Na-CMC(羧甲基纖維素鈉)係懸浮在 10mL 生理食鹽水中。大鼠的直腸溫度係用溫度計 (Shibaura Electronic Corporation, TD-300) 在投予前 1 小時，投予前當下 (0 小時)，及投予後 30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時及 8 小時測量。所得數據以平均值 ± S.E.M. 表示。統計數據以單因子變異數分析 (one

way ANOVA)來分析，且統計的顯著性係利用 Dunnett' s t-test 與用賦形劑處理的控制組比較來分析。所得結果總結於如下表 3。同時，使用 3 mg/kg 劑量的 N-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)乙醯胺(本文中亦指為「AMG-517」)作為正控制組。

表 3

實施例	體溫的改變	實施例	體溫的改變
1	+/-	2	+
3	+/-	4	+/-
5	+	6	+/-
7	+	8	+/-
9	+		

根據下列參數進行評估：

+/- : $\pm < 0.5^{\circ}\text{C}$

+ : $0.5 \sim 1.0^{\circ}\text{C}$

++ : $1.1 \sim 1.5^{\circ}\text{C}$

+++ : $> 1.5^{\circ}\text{C}$

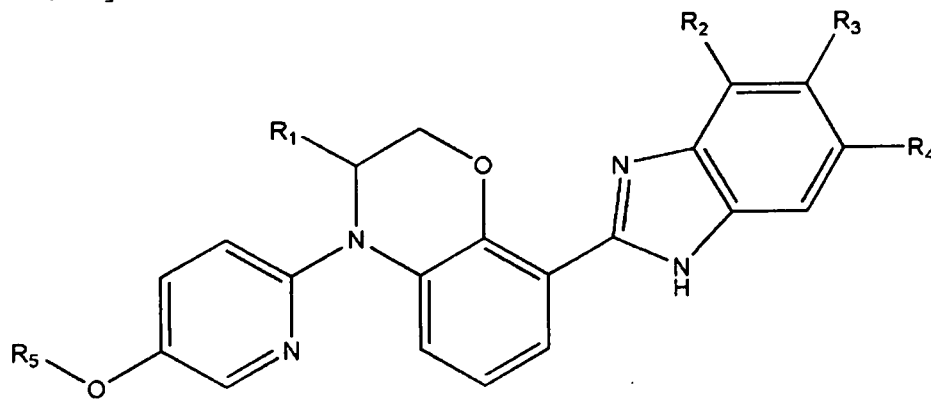
當以醫藥有效量投予時(如表 3 數據明顯可見)，本發明該等化合物不改變體溫。相反地，發現正控制組以 3 毫克/公斤的劑量投予 AMG-517 (甚至比本發明化合物更低)提升了體溫達 1.06°C 。此等數據展示本發明化合物對身體是安全的。

雖然本發明較佳具體實例已經為闡述性的目的而揭露，該技術領域中具有通常知識者仍會相信在不偏離所附申請專利範圍中所揭露的本發明範圍及精神下，各種修正、添加及取代係為可能的。

七、申請專利範圍：

1. 一種如下列化學式 1 所示的化合物 或其醫藥上可接受的鹽：

[化學式 1]



其中，

R_1 為氫或 C_{1-3} 羥基烷基；

R_2 為氫或鹵素；

R_3 為氫或鹵素；

R_4 為氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-3} 鹵烷氧基；且

R_5 為 C_{1-4} 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥上可接受的鹽，其中 R_1 為氫或羥基甲基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥上可接受的鹽，其中： R_2 及 R_3 各自為氫；且 R_4 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷氧基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥上可接受的鹽，其中 R_2 為氫；且 R_3 及 R_4 各自為鹵素。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥上可接受的鹽，其中 R_2 為鹵素， R_3 為氫，且 R_4 為鹵素、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-3} 鹵烷氧基。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥上可接受的鹽，其中 R_2 為氫、Br 或 Cl。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥上可接受的鹽，其中 R_3 為氫、F 或 Cl。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥上可接受的鹽，其中 R_4 為 Br、Cl、 $C(CH_3)_3$ 、 CF_3 或 OCF_3 。
9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥上可接受的鹽，其中 R_5 為甲基。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥上可接受的鹽，其為選自由下列所組成之群組：
 - 1) 8-(6-三級丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吩，
 - 2) (S)-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-8-(6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吩-3-基)甲醇，
 - 3) (S)-(8-(5,6-二氫-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吩-3-基)甲醇，
 - 4) (S)-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-8-(6-三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吩-3-基)甲醇，

- 5) (S)-(8-(4-溴-6-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇，
 - 6) (S)-(8-(6-氯-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇，
 - 7) (S)-(8-(4-溴-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇，
 - 8) (S)-(8-(4-氯-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇，及
 - 9) (S)-(8-(4,6-二溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3-基)甲醇。
11. 一種用於預防或治療與類香草素受體 1 的拮抗活性有關的疾病的醫藥組成物，其包含做為活性成分的如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項的化合物或醫藥上可接受的鹽。
12. 如申請專利範圍第 11 項的醫藥組成物，其中與類香草素受體 1 的拮抗活性有關的疾病係選自由下列所組成之群組：急性疼痛、慢性疼痛、神經病性疼痛 (neuropathic pain)、手術後疼痛、偏頭痛、關節痛、神經損害 (nerve injury)、糖尿病神經病變 (diabetic

neuropathy)、神經性皮炎(neurodermatitis)、中風、膀胱過敏(bladder hypersensitivity)、肥胖、刺激性腸症候群(irritable bowel syndrome)、咳嗽、氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病(chronic obstructive pulmonary disease)、青光眼(glaucoma)、燒傷、牛皮癬(psoriasis)、癢、嘔吐、對於皮膚、眼睛或黏膜的刺激、回流性食道炎(reflux esophagitis)、胃十二指腸潰瘍(gastric-duodenal ulcer)及其組合。

13. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受之載體。

八、圖式：

無