

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96119997

※ 申請日期：96.6.4

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~

C07D ⁴⁰³/₀₄ (2006.01)

C07D ²³⁵/₀₈ (2006.01)

A61K ³¹/₄₁₈₄ (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

治療性化合物

THERAPEUTIC COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 威廉 L 布朗
BROWN, WILLIAM L.
2. 丹尼爾 佩吉
PAGE, DANIEL
3. 珊潔 司瑞瓦斯塔娃
SRIVASTAVA, SANJAY
4. 魏中永
WEI, ZHONG-YONG
5. 楊華
YANG, HUA
6. 克里司多福 沃普爾
WALPOLE, CHRISTOPHER

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 加拿大 CANADA
3. 加拿大 CANADA
4. 加拿大 CANADA
5. 加拿大 CANADA
6. 英國 U.K.

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年06月13日；60/804,599

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療性化合物、含有該等化合物之醫藥組合物、其製造方法及其用途。特定言之，本發明係關於可有效治療疼痛、癌症、多發性硬化症、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、亨爾頓氏舞蹈病 (Huntington's chorea)、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、焦慮症、腸胃功能障礙及/或心血管病症之化合物。

【先前技術】

疼痛管理已為多年研究之重要領域。已熟知包括促效劑、拮抗劑及反向促效劑之大麻鹼受體(例如CB₁受體、CB₂受體)配位體在多種動物模型中藉由與CB₁及/或CB₂受體相互作用而產生對疼痛之緩解。一般而言，CB₁受體主要位於中樞神經系統中，而CB₂受體主要位於周邊且主要限於源自免疫系統之細胞及組織。

儘管諸如 Δ^9 -四氫大麻酚(Δ^9 -THC)及極樂醯胺(anadamide)之CB₁受體促效劑適用於動物中之抗傷痛刺激模型，但其仍傾向於發揮不當之CNS副作用，例如精神活性副作用、濫用可能性、藥物依賴性及耐受性等。已知該等不當副作用由位於CNS中之CB₁受體介導。然而，一系列跡象表明在周邊位點或以有限CNS暴露作用之CB₁促效劑可由大幅改良之活體內總概況來管理人類或動物體內之疼痛。

因此，需要新的CB₁受體配位體，諸如可適用於在不當

CNS副作用減少或降至最低之情況下管理疼痛或治療其他相關症狀或疾病的促效劑。

【發明內容】

本發明提供可適用於治療疼痛及/或其他相關症狀或疾病之CB₁受體配位體。

除非在本說明書中另有規定，否則本說明書中所用之命名法一般遵循 *Nomenclature of Organic Chemistry*，部分A, B, C, D, E, F及H, Pergamon Press, Oxford, 1979所陳述之實例及規則，該文獻對於其例示性化學結構名稱及命名化學結構之規則而言以引用的方式併入本文中。

單獨或作為字首使用之術語" C_{m-n} "或" C_{m-n} 基團"係指具有m至n個碳原子之任何基團。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"烴"係指僅包含碳及氫原子、至多14個碳原子之任何結構。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"烴基"係指自烴移除一或多個氫所產生之任何結構。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"烷基"係指包含1至約12個碳原子之飽和單價直鏈或支鏈烴基。烷基之說明性實例包括(但不限於): C_{1-6} 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁

基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基及己基；及更長烷基，諸如庚基及辛基。烷基可未經取代或經一或兩個合適取代基取代。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"伸烷基"係指包含1至約12個碳原子的二價直鏈或支鏈烴基，其用以將兩個結構連接在一起。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"烯基"係指具有至少一個碳碳雙鍵且包含至少2個、至多約12個碳原子之單價直鏈或支鏈烴基。烯基之雙鍵可為非共軛或與另一不飽和基團共軛。合適之烯基包括(但不限於)： C_{2-6} 烯基，諸如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可未經取代或經一或兩個合適取代基取代。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"炔基"係指具有至少一個碳碳參鍵且包含至少2個、至多約12個碳原子之單價直鏈或支鏈烴基。炔基之參鍵可為非共軛或與另一不飽和基團共軛。合適之炔基包括(但不限於)： C_{2-6} 炔基，諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基及4-丁基-2-己炔基。炔基可未經取代或經一或兩個合適取代基取代。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"環烷基"係指包含至少3個、至多約12個碳原子之飽和單價含環烴基。環烷基之實例包括(但不限於)： C_{3-7} 環烷基，諸如環丙基、環丁

基、環戊基、環己基及環庚基，及飽和環狀萜烯或雙環萜烯。環烷基可未經取代或經一或兩個合適取代基取代。較佳地，環烷基為單環或雙環。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"環烯基"係指具有至少一個碳碳雙鍵且包含至少3個、至多約12個碳原子之單價含環烴基。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"環炔基"係指具有至少一個碳碳參鍵且包含約7個、至多約12個碳原子之單價含環烴基。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"芳基"係指具有一或多個具有芳族特徵(例如 $4n+2$ 個非定域電子)之多元不飽和碳環且包含5個、至多約14個碳原子之單價烴基。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"伸芳基"係指具有一或多個具有芳族特徵(例如 $4n+2$ 個非定域電子)之多元不飽和碳環且包含5個、至多約14個碳原子的二價烴基，其用以將兩個結構連接在一起。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"雜環"係指具有一或多個作為環結構之一部分的獨立地選自N、O、P及S之多價雜原子且在環中包括至少3個且至多約20個原子之含環結構或分子。雜環可為飽和或不飽和的，其含有一或多個雙鍵，且雜環可含有一個以上環。當雜環含有一個以上環時，該等環可為稠合或未稠合的。稠環一般係指至少兩個共用其間之兩個原子的環。雜環可具有芳族特徵或可不具有芳族特徵。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"雜芳族"係指具有一或多個作為環結構之一部分的獨立地選自N、O、P及S之多價雜原子且在環中包括至少3個且至多約20個原子之含環結構或分子，其中該含環結構或分子具有芳族特徵(例如 $4n+2$ 個非定域電子)。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"雜環基"、"雜環部分"或"雜環"係指藉由自雜環移除一或多個氫而自該雜環所衍生之基團。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"雜環基"係指藉由自雜環移除一個氫而自該雜環所衍生之單價基團。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"伸雜環基"係指藉由自雜環移除兩個氫而自該雜環所衍生之二價基團，其用以將兩個結構連接在一起。

用作字首之術語"六員"係指具有含有六個環原子之環的基團。

用作字首之術語"五員"係指具有含有五個環原子之環的基團。

五員環雜芳基為含有具有五個環原子之環的雜芳基，其中1個、2個或3個環原子係獨立地選自N、O及S。

例示性五員環雜芳基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

六員環雜芳基為含有具有六個環原子之環的雜芳基，其中1個、2個或3個環原子係獨立地選自N、O及S。

例示性六員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及噻嗪基。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"雜芳基"係指具有芳族特徵之雜環基。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"雜環烷基"係指包含碳及氫原子及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子、較佳1至3個雜原子且不具有不飽和性的單環或多環。雜環烷基之實例包括吡咯啉基 (pyrrolidinyl)、N-吡咯啉基 (pyrrolidino)、哌啶基 (piperidinyl)、N-哌啶基 (piperidino)、哌嗪基 (piperazinyl)、N-哌嗪基 (piperazino)、嗎啉基 (morpholinyl)、N-嗎啉基 (morpholino)、硫代嗎啉基 (thiomorpholinyl)、N-硫代嗎啉基 (thiomorpholino) 及哌喃基。雜環烷基可未經取代或經一或兩個合適取代基取代。較佳地，雜環烷基為單環或雙環，更佳為單環，其中該環包含3至6個碳原子及1至3個雜原子，其在本文中稱為C₃₋₆雜環烷基。

雜環包括(例如)單環雜環，諸如：氮丙啶、氧呋、硫雜環丙烷、吡丁啶、氧雜環丁烷、環硫烷、吡咯啉、吡咯啉、咪唑啉、吡唑啉、吡唑啉、二氧戊環、環丁砜、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩烷、哌啶、1,2,3,6-四氫-吡啶、哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉、哌喃、硫代哌喃、2,3-二氫哌喃、四氫哌喃、1,4-二氫吡啶、1,4-二噁

基、呋唑基、呋啉基、吡啶基、吡咯嗪基及喹嗪基。

除上述多環雜環基以外，雜環基包括其中兩個或兩個以上環之間的環稠合包括一個以上為兩個環共用之鍵及兩個以上為兩個環共用之原子的多環雜環基。該等橋式雜環之實例包括吡啶基、二氮雜雙環[2.2.1]庚基及7-氧雜雙環[2.2.1]庚基。

單獨或作為字尾或字首使用之術語"烷氧基"係指通式-O-R之基團，其中R係選自烴基。例示性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、異丁氧基、環丙基甲氧基、烯丙氧基及炔丙氧基。

術語"胺"或"胺基"係指-NH₂。

鹵素包括氟、氯、溴及碘。

用作基團字首之"鹵化"意謂該基團上之一或多個氫經一或多個鹵素置換。

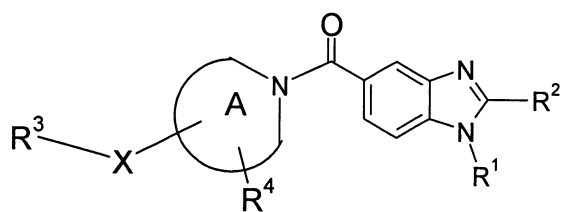
"RT"、"r.t."或"rt"意謂室溫。

"DMF"係指二甲基甲醯胺。

"DIPEA"係指N,N-二異丙基乙基胺。

"HATU"係指2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄六氟磷酸鹽。

本發明之一態樣為式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



I

其中：

R^1 係選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)$ - C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環基- $C(=O)$ - C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)$ -、 C_{3-10} 環烷基、 C_{4-8} 環烯基、 C_{3-6} 雜環基及 C_{3-6} 雜環基- $C(=O)$ -；其中該 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)$ - C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環基- $C(=O)$ - C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)$ -、 C_{3-10} 環烷基、 C_{4-8} 環烯基、 C_{3-6} 雜環基或 C_{3-6} 雜環基- $C(=O)$ -視情況經一或多個選自羧基、 $-(C=O)-NH_2$ 、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基、 $-N(R^6)-C(=O)R^5$ 、 $-S(=O)_2-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-NH-C(=O)-NR^5R^6$ 及 $-NR^5R^6$ 之基團取代；

R^2 係選自由以下各基組成之群： C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基及 C_{3-6} 雜環烷基，其中在定義 R^2 中所用之該 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基-

C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基或 C_{3-6} 雜環烷基視情況經一或多個選自羧基、 $-(C=O)-NH_2$ 、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基及 $-NR^5R^6$ 之基團取代；

R^3 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 雜芳基、 C_{2-5} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基及苄基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 雜芳基、 C_{2-5} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基或苄基視情況經一或多個選自 C_{1-6} 烷基、羧基、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、羥基及 $-NR^5R^6$ 之基團取代；且

R^4 係選自 C_{1-6} 烷基、羧基、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、羥基及 $-NR^5R^6$ ；



為除所示氮以外在其環上視情況含有一或兩個選自O、S及N之其他雜原子的4、5或6員雜環；

X係選自 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-NHR^7-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NHCH_2-$ 、 $-NH-C(=O)CH_2-$ 、 $-NH-C(=O)-NH-$ 、 $-O-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_m-$ 、 $-O-(CH_2)_m-$ 、 $-C(=O)-O-$ 及 $-NH-C(=O)-O-$ ；

其中 R^5 及 R^6 係獨立地選自 $-H$ ，視情況經 $-OH$ 、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，視情況經 $-OH$ 、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之 C_{3-6} 環烷基- C_{0-m} 烷基，視情況經

-OH、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之 C_{2-6} 烯基及連同另一二價 R^5 或 R^6 一起形成環之一部分的視情況經-OH、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之二價 C_{1-6} 伸烷基；

R^7 為 C_{1-6} 烷基，且

m 為0、1、2或3。

在一特定實施例中， R^1 係選自 C_{3-7} 環烷基- C_{1-2} 烷基及 C_{2-6} 雜環烷基- C_{1-2} 烷基，其中該 C_{3-7} 環烷基或 C_{2-6} 雜環烷基視情況經一或多個選自羧基、 $-C(=O)-NH_2$ 、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基及胺基之基團取代。

在另一特定實施例中， R^1 係選自環己基甲基及四氫吡喃基甲基，其中該環己基甲基或四氫吡喃基甲基視情況經一或多個選自羧基、 $-C(=O)-NH_2$ 、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基及胺基之基團取代。

在又一實施例中， R^1 係選自環己基甲基及四氫吡喃基甲基，其中該環己基甲基或四氫吡喃基甲基視情況經一或多個選自甲基、羥基、氯、氟及溴之基團取代。

在又一實施例中， R^1 係選自環己基甲基及四氫吡喃-4-基甲基，其中該環己基甲基或四氫吡喃-4-基甲基視情況經一或多個選自氯及氟之基團取代。

在又一實施例中， R^1 係選自環己基甲基、(4,4-二氟環己基)甲基、(4-氟環己基)甲基及四氫-2H-吡喃-4-基甲基。

在另一特定實施例中， R^2 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6}

烯基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基視情況經一或多個選自鹵素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基及羥基之基團取代。


在又一實施例中， R^2 係選自丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、1,1-二甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基、1,1-二氟乙基及2,2-二甲基-1-丙基，其中該丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、1,1-二甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基或2,2-二甲基-1-丙基視情況經一或多個選自鹵素、甲氧基及乙氧基之基團取代。

在又一實施例中， R^2 係選自丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、1,1-二甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基、1,1-二氟乙基及2,2-二甲基-1-丙基。

在又一實施例中， R^2 係選自第三丁基、1,1-二氟乙基及1,1-二甲基-1-丙基。

在一特定實施例中， R^3 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵化 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基、甲氧基- C_{1-4} 烷基、乙氧基- C_{1-4} 烷基及 C_{2-4} 烯基。

特定言之， R^4 係選自氫、羥基、鹵素、異氰酸酯基、甲氧基、乙氧基、 C_{1-4} 烷基、鹵化 C_{1-4} 烷基、苯基、苄基、胺基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基甲基。

特定言之，係選自哌啶基、異噁唑啶基、吡丁啶

基、嗎啉基、吡唑基、吡咯基及吡咯啉基。

在一特定實施例中， R^4 為氫。

在一特定實施例中，X係選自 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NHCH_2-$ 、 $-NH-C(=O)CH_2-$ 、 $-NH-C(=O)-NH-$ 、 $-O-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-O-$ 及 $-NH-C(=O)-O-$ 。

在另一特定實施例中， $-X-R^3$ 係選自環丁烷基羰胺基、煙基、2-羥乙基胺基羰基、異丙胺基羰基、環丁烷基胺基羰基、乙胺基羰基、環丙胺基羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基、第三丁氧羰基胺基、烯丙基胺基羰基、甲胺基羰基、胺基羰基、2-氟乙胺基羰基、丙胺基羰基、環丙基甲胺基羰基、環丁基甲胺基羰基、第三丁氧羰基胺基、乙胺基羰胺基、異氰酸酯基、環丙胺基羰胺基、2-羥乙基胺基羰胺基、乙胺基羰基、乙醯胺基、丙醯胺基、乙胺基羰甲基、2-氟乙胺基羰甲基、2,2-二氟乙胺基羰基、2,2-二氟乙胺基羰甲基、乙醯胺基甲基、環丙基羰胺基甲基、丙醯胺基甲基及甲胺基羰甲基。

應瞭解，當本發明之化合物含有一或多個對掌性中心時，本發明之化合物可以鏡像異構物或非鏡像異構物形式或以外消旋混合物形式存在及分離。本發明包括式I化合物之任何可能之鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋體或其混合物。本發明化合物之光學活性形式可(例如)藉由對掌性層析分離或對掌性拆分外消旋體、藉由自光學活性起始物質合成或藉由基於下文所述程序之不對稱合成來製

備。

亦應瞭解，本發明之某些化合物可以幾何異構體(例如烯烴之E及Z異構體)形式存在。本發明包括式I化合物之任何幾何異構體。進一步應瞭解，本發明涵蓋式I化合物之互變異構體。

亦應瞭解，本發明之某些化合物可以溶劑化(例如水合)以及非溶劑化形式存在。進一步應瞭解，本發明涵蓋式I化合物之所有該等溶劑化形式。

式I化合物之鹽亦在本發明之範疇內。一般而言，本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽可使用此項技術中熟知之標準程序來獲得，例如藉由使充分鹼性化合物(例如烷基胺)與合適酸(例如HCl或乙酸)反應以得到生理學上可接受之陰離子。亦可能藉由用水性介質中之1當量鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或醇鹽(諸如乙醇鹽或甲醇鹽)或合適之鹼性有機胺(諸如膽鹼或葡甲胺)處理具有合適酸性質子(諸如羧酸或酚)之本發明化合物，接著經習知純化技術來製成相應鹼金屬(諸如鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(諸如鈣)鹽。

在一實施例中，上述式I化合物可轉化成醫藥學上可接受之鹽或其溶劑合物，尤其為酸加成鹽，諸如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

目前已發現本發明之化合物具有作為醫藥品、尤其作為諸如CB₁受體之促效劑、部分促效劑、反向促效劑或拮抗劑之調節劑或配位體的活性。更特定言之，本發明之化

物展示作為CB₁受體促效劑之活性且適用於治療、尤其用於緩解以下各種疼痛病狀：諸如慢性疼痛、神經痛、急性疼痛、癌症疼痛、由類風濕性關節炎引起之疼痛、偏頭痛、內臟疼痛等。然而，此清單不應視為詳盡的。另外，本發明之化合物適用於存在或涉及CB₁受體功能不良之其他疾病病況。此外，本發明之化合物可用於治療癌症、多發性硬化症、帕金森氏病、亨爾頓氏舞蹈病、阿茲海默氏病、焦慮症、腸胃功能障礙及心血管病症。

本發明之化合物適用作免疫調節劑，尤其用於自體免疫疾病(諸如關節炎)，用於皮膚移植、器官移植及類似手術需要，用於膠原病、各種過敏症，用作抗腫瘤劑及抗病毒劑。

本發明之化合物適用於在彼範例中存在或涉及大麻鹼受體退化或功能不良之疾病病況。此可涉及在診斷技術中使用本發明化合物之同位素標記型式及諸如正電子發射斷層攝影法(PET)之成像應用。

本發明之化合物適用於治療腹瀉；抑鬱症；焦慮症及壓力相關病症，諸如創傷後壓力症、恐慌症、廣泛性焦慮症、社交恐懼症及強迫症；尿失禁；早洩；各種精神病；咳嗽；肺水腫；各種腸胃病，例如便秘、功能性腸胃障礙(諸如大腸急躁症及功能性消化不良)；帕金森氏病及其他運動障礙；創傷性腦損傷；中風；心肌梗塞後心臟保護；脊髓損傷；及藥物成癮，包括治療酒精、菸鹼、類鴉片及其他藥物濫用及用於交感神經系統之病症(例如高血

壓)。

本發明之化合物適用作在全身麻醉及監控麻醉護理期間使用之鎮痛劑。具有不同特性之藥劑組合常用於達成維持麻醉狀態(例如記憶缺失、痛覺缺失、肌肉鬆弛及鎮靜)所需之效應平衡。此組合中包括有吸入型麻醉藥、催眠藥、抗焦慮劑、神經肌肉阻斷劑及類鴉片。

本發明之另一態樣為式I化合物之用途，其係用於抑制暫時性食管下括約肌鬆弛(TLESR)，且因此用於治療或預防胃食道逆流症(GERD)。逆流潛在之主要機制已被視為視低滲壓性食管下括約肌而定。然而，例如 *Holloway* 及 *Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19*，第517-535頁已顯示大多數逆流事件在暫時性食管下括約肌鬆弛(TLESR)(亦即並非由吞咽觸發之鬆弛)期間發生。在本發明之其他實施例中，式I化合物適用於預防逆流、治療或預防反胃、治療或預防哮喘、治療或預防喉炎、治療或預防肺病及用於管理發育停滯。

本發明之又一態樣為式I化合物之用途，其係用於製造用以抑制暫時性食管下括約肌鬆弛、用於治療或預防GERD、用於預防逆流、用於治療或預防反胃、治療或預防哮喘、治療或預防喉炎、治療或預防肺病及用於管理發育停滯之藥劑。

本發明之另一態樣為式I化合物之用途，其係用於製造用以治療或預防諸如功能性消化不良(FD)之功能性腸胃障礙的藥劑。本發明之又一態樣為式I化合物之用途，其係

用於製造用以治療或預防諸如便秘型IBS、腹瀉型IBS或交替腸運動型IBS之大腸急躁症(IBS)。例示性大腸急躁症(IBS)及諸如功能性消化不良(FD)之功能性腸胃障礙(FGD)說明於 *Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain* 中。於：
Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E，編 *Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment*. 第2版 *McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432* 及 *Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG* 及 *Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut 45(增刊2), III-II81.9-1-1999* 中。

上述式I化合物中任一者之用途亦在本發明之範疇內，其係用於製造用以治療上述病狀中任一者之藥劑。

本發明之又一態樣為用於治療罹患上述病狀中任一者之受檢者的方法，藉以將有效量之上述式I化合物投與需要此治療之患者。

因此，本發明提供如上文所定義用於治療之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在又一態樣中，本發明提供如上文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在製造用於治療之藥劑中的用途。

在本說明書之情形中，除非相反地特定指出，否則術語"治療"亦包括"預防"。術語"治療性"及"治療學上"應相應地加以解釋。在本發明之情形中，術語"治療"進一步涵蓋投與有效量之本發明化合物以減輕預先存在之疾病病況(急性或慢性)或復發病狀。此定義亦涵蓋用於預防復發病狀之預防性治療及用於慢性病症之持續性治療。

本發明之化合物適用於治療，尤其用於治療各種疼痛病狀，該等疼痛病狀包括(但不限於)：急性疼痛、慢性疼痛、神經痛、背部疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛。

在治療溫血動物(諸如人類)之用途中，本發明之化合物可以習知醫藥組合物之形式由包括經口、肌肉內、皮下、局部、鼻內、腹膜內、胸內、靜脈內、硬膜外、鞘內、腦室內之任何途徑及藉由注射至關節中來投與。

在本發明之一實施例中，投藥途徑可為經口、靜脈內或肌肉內。

當確定最適於特定患者之個別療法及劑量水平時，劑量將視投藥途徑、疾病嚴重性、患者年齡及體重及主治醫師通常所考慮之其他因素而定。

對於自本發明之化合物製備醫藥組合物而言，惰性之醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固態製劑包括散劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、藥包及栓劑。

固體載劑可為一或多種物質，其亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑或錠劑崩解劑；其亦可為囊封物質。

在散劑中，載劑為與細粉狀之本發明化合物或活性組份混合之細粉狀固體。在錠劑中，活性組份以合適比例與具有必要黏合特性之載劑混合且壓製成所要形狀及尺寸。

對於製備栓劑組合物而言，首先熔融諸如脂肪酸甘油酯及可可脂之混合物的低熔點蠟且藉由(例如)攪拌將活性成份分散於其中。接著將熔融均質混合物傾入適宜尺寸之模具中且使其冷卻及固化。

合適之載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、糖、果膠、糊精、澱粉、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及類似物。

術語組合物亦意欲包括活性組份與作為載劑之囊封物質的調配物，該載劑提供活性組份(有或無其他載劑)由載劑所包圍之膠囊，由此該載劑與該活性組份結合。類似地，包括藥包。

錠劑、散劑、藥包及膠囊可以適合於經口投藥之固體劑型使用。

液態組合物包括溶液、懸浮液及乳液。例如，活性化合物之無菌水或水-丙二醇溶液可為適合於非經腸投藥之液體製劑。液體組合物亦可調配成於聚乙二醇水溶液中之溶液。

用於經口投藥之水溶液可藉由將活性組份溶解於水中且必要時添加合適之著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑來製備。用於經口使用之水性懸浮液可藉由將細粉狀活性組份連同醫藥調配技術中已知之諸如天然合成膠、樹脂、甲基

纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他懸浮劑之黏性物質一起分散於水中而製得。

視投藥模式而定，醫藥組合物較佳將包括0.05重量%至99重量%(重量百分比)、更佳0.10重量%至50重量%之本發明化合物，所有重量百分比均以總組合物計。

用於實施本發明之治療有效量可藉由使用包括個別患者之年齡、體重及反應之已知標準來確定，且被視為處於由一般熟習此項技術者正治療或正預防之疾病的情形中。

如上文所定義之任何式I化合物用於製造藥劑之用途在本發明之範疇內。

任何式I化合物用於製造用以治療疼痛之藥劑的用途亦在本發明之範疇內。

另外提供任何式I化合物之用途，其係用於製造用以治療各種疼痛病狀之藥劑，該等疼痛病狀包括(但不限於)：急性疼痛、慢性疼痛、神經痛、背部疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛。

本發明之又一態樣為用於治療罹患上述病狀中任一者之受檢者的方法，藉以將有效量之上述式I化合物投與需要此治療之患者。

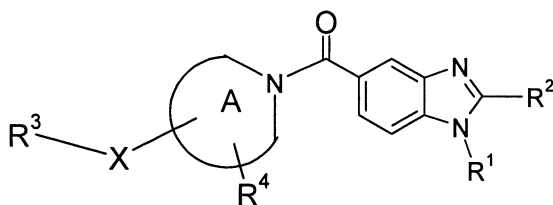
另外，提供包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

特定言之，提供用於治療、更特定言之用於治療疼痛之包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

此外，提供用於上述病狀中任一者之包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

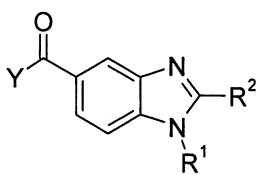
本發明之另一態樣為製備本發明化合物之方法。

在一實施例中，本發明之方法為用於製備式I化合物之方法，

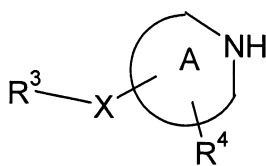


I

該方法包含以下步驟：



II

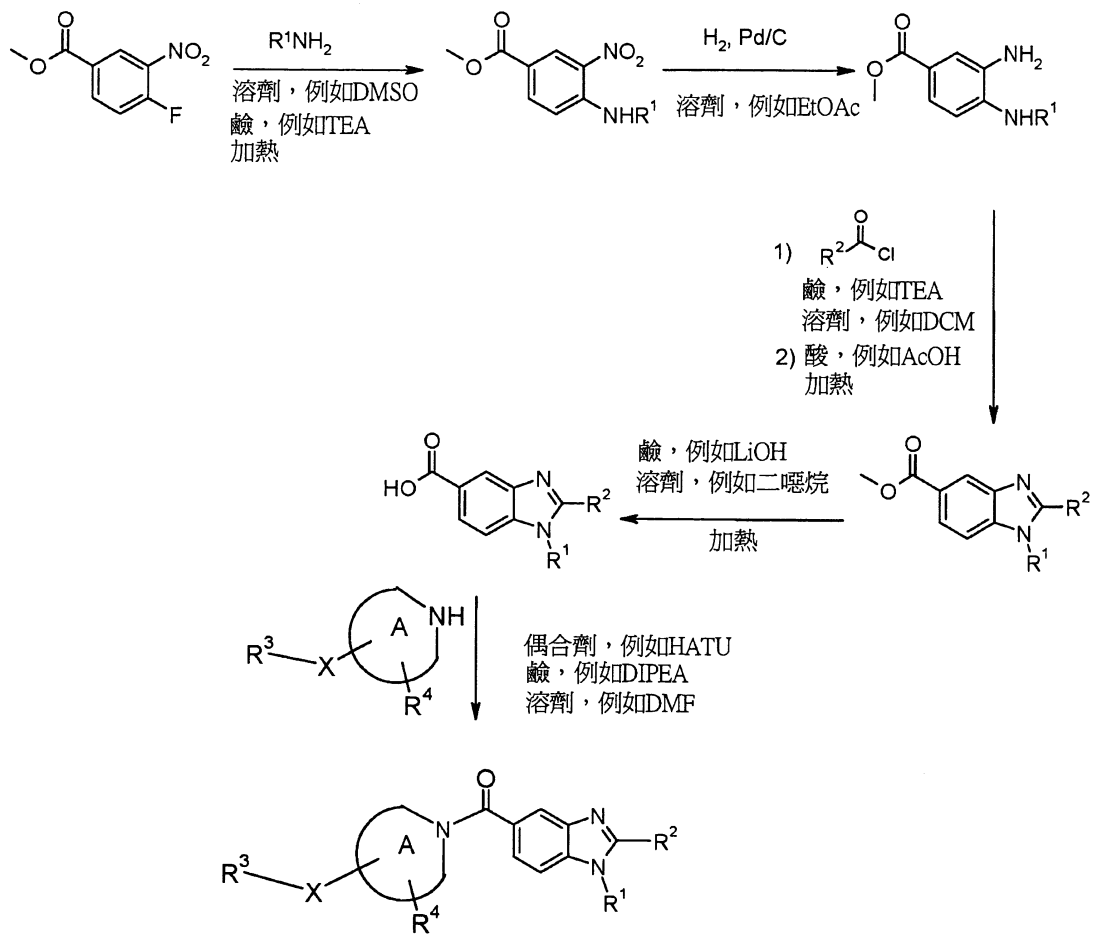


III

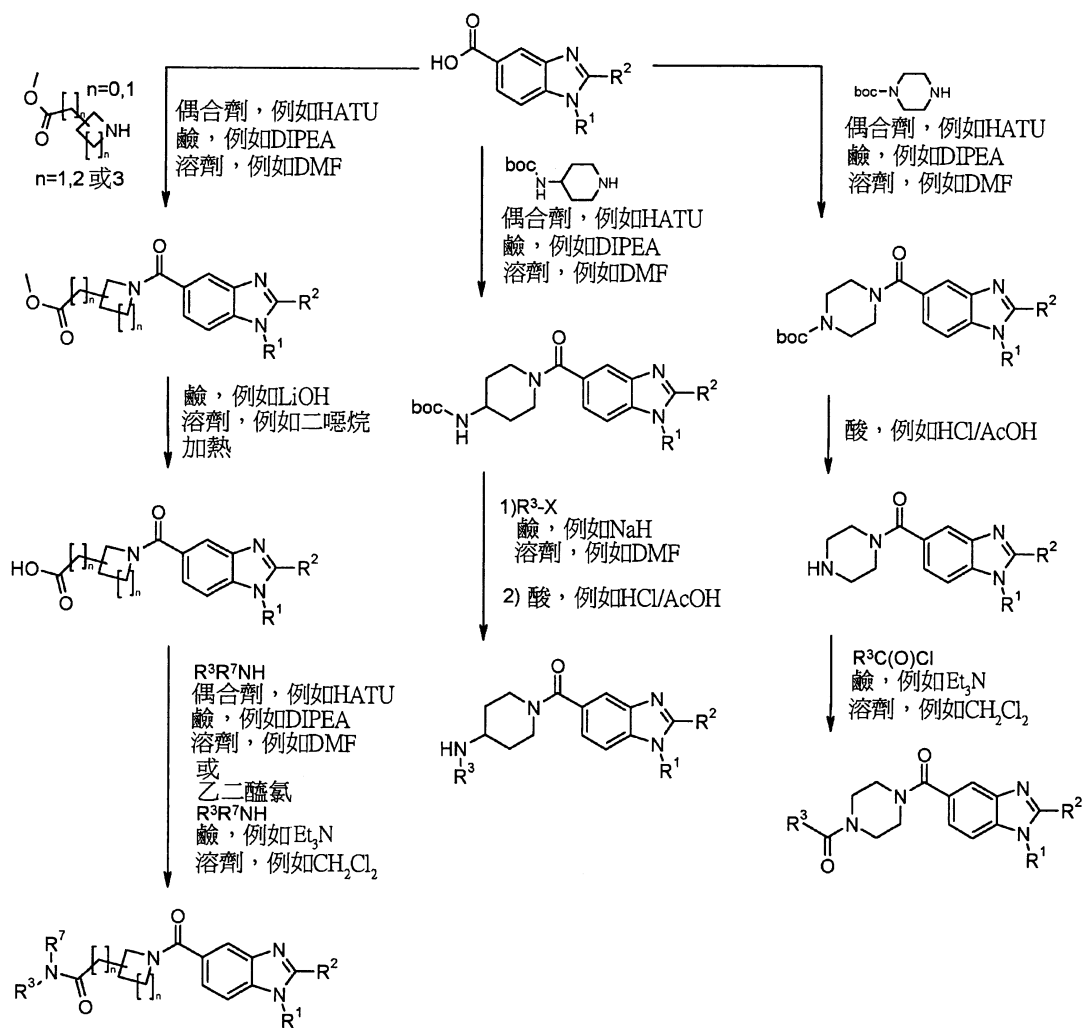
視情況在諸如 DIPEA 或三乙胺之鹼、諸如 HATU 之偶合劑、諸如 DMF 之溶劑存在下使式 II 化合物與式 III 化合物反應，其中 Y 係選自 Cl、Br、F 及 OH；且 X、A、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 係如上文所定義。

本發明之化合物可根據如流程 1-3 所述之合成途徑來製備。

流程 1

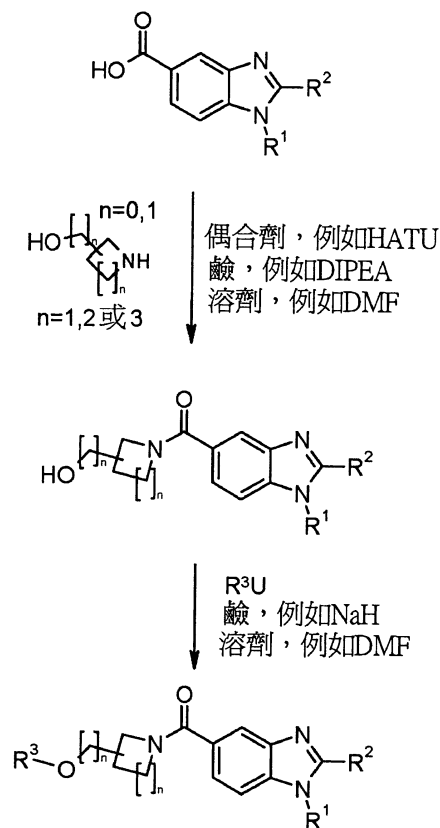


流程 2



R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^7 係如上文所定義

流程 3



R¹及R²係如上文所定義；

U係選自溴及碘，及MsO或TsO；

R³係選自C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、芳基、C₃₋₆雜芳基。

生物評估

hCB₁及hCB₂受體結合

將來自受體生物學之人類CB₁受體(hCB₁)或來自BioSignal之人類CB₂受體(hCB₂)膜在37°C下解凍，3次穿過25規格鈍端針，在大麻鹼結合緩衝液(50 mM Tris，2.5 mM EDTA，5 mM MgCl₂及0.5 mg/mL BSA游離脂肪酸，pH 7.4)中稀釋，且將含有適當量之蛋白質的等分試樣分配於96孔盤中。自用每孔20000至25000 dpm(0.17-0.21 nM)之³H-CP55,940以300 μl之最終體積所完成之10點劑量反應曲線來評估本發明化合物對hCB₁及hCB₂之IC₅₀。分別在無

及有 0.2 μM HU210 存在下測定總結合及非特異性結合。使盤成渦旋運動且在室溫下培育 60 分鐘，經具有 Tomtec 或 Packard 收集器之 Unifilters GF/B(預浸於 0.1% 聚乙炔亞胺中)使用 3 mL 洗滌緩衝液(50 mM Tris, 5 mM MgCl_2 , 0.5 mg BSA pH 7.0)過濾。將過濾器於 55°C 下乾燥 1 小時。在每孔添加 65 微升 MS-20 閃爍液後在 TopCount(Packard)中對放射能(cpm)進行計數。

hCB₁及 hCB₂ GTP γ S 結合

將來自受體生物學之人類 CB₁受體(hCB₁)或人類 CB₂受體膜(BioSignal)在 37°C 下解凍，3 次穿過 25 規格鈍端針，且在 GTP γ S 結合緩衝液(50 mM HEPES, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl_2 , pH 7.4, 0.1% BSA)中稀釋。自用適當量之膜蛋白及每孔 100000-130000 dpm 之 GTP γ ³⁵S(0.11-0.14 nM)以 300 μl 所完成之 10 點劑量反應曲線來評估本發明化合物之 EC₅₀ 及 E_{max}。分別在無及有 1 μM (hCB₂)或 10 μM (hCB₁)Win 55,212-2 存在下測定基本受激結合及最大受激結合。將膜與 56.25 μM (hCB₂)或 112.5 μM (hCB₁)GDP 一起預培育 5 分鐘，隨後分配於盤中(最終 15 μM (hCB₂)或 30 μM (hCB₁)GDP)。使盤成渦旋運動且在室溫下培育 60 分鐘，在具有 Tomtec 或 Packard 收集器之 Unifilters GF/B(預浸於水中)上使用 3 mL 洗滌緩衝液(50 mM Tris, 5 mM MgCl_2 , 50 mM NaCl, pH 7.0)過濾。將過濾器於 55°C 下乾燥 1 小時。在每孔添加 65 微升 MS-20 閃爍液後在 TopCount(Packard)中對放射能(cpm)進行計數。除(a)促效

劑劑量反應曲線在恆定濃度之拮抗劑存在下完成或(b)拮抗劑劑量反應曲線在恆定濃度之促效劑存在下完成以外，以相同方式完成拮抗劑反向研究。

基於上述檢定，本發明之特定化合物對特定受體之解離常數(Ki)係使用以下方程式來確定：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d)$$

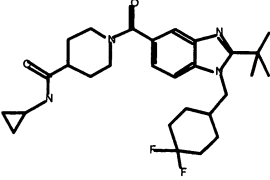
其中 IC_{50} 為在已觀測到 50% 位移時本發明化合物之濃度；

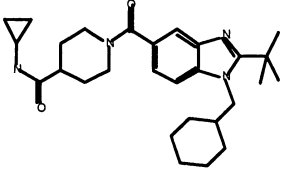
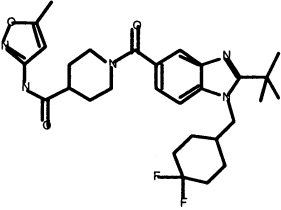
[rad] 為彼時刻之標準或參考放射性配位體濃度；且

K_d 為放射性配位體對特定受體之解離常數。

使用上述檢定，人類 CB_1 受體對本發明某些例示性化合物之 K_i 經量測在 16-3570 nM 之範圍內。人類 CB_1 受體對本發明某些例示性化合物之 EC_{50} 經量測在約 16-1768 nM 之範圍內。人類 CB_1 受體對本發明某些例示性化合物之 E_{max} 經量測在約 112-139% 之範圍內。

下表展示對於一些例示性化合物之某些生物活性。

化合物	hCB ₁ K _i (nM)	hCB ₁ EC ₅₀	hCB ₁ E _{max} (%)
	19.1720	16.7450	114.8700

	23.7980	37.7080	134.2800
	N/A	1768.1210	132.3200

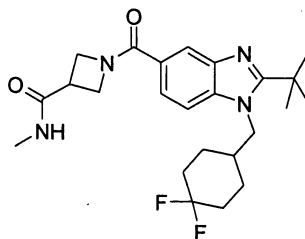
【實施方式】

實例

本發明將進一步由以下實例更詳細地加以描述，該等實例描述可藉以製備、純化、分析及生物測試本發明化合物之方法且不應解釋為限制本發明。

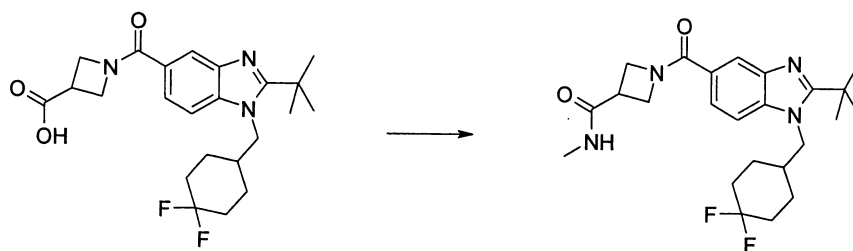
實例 1

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-甲基吡丁啉-3-甲醯胺



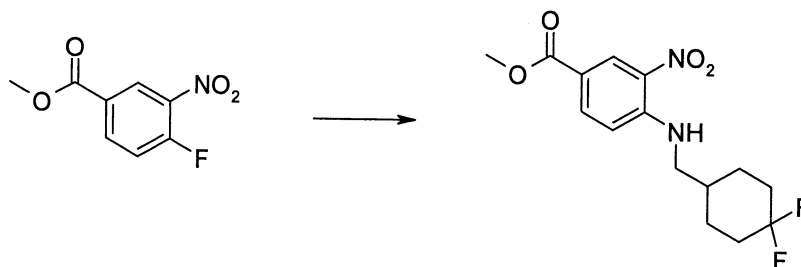
步驟 A：1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯

并咪唑-5-基}羰基)-N-甲基吡丁啉-3-甲醯胺



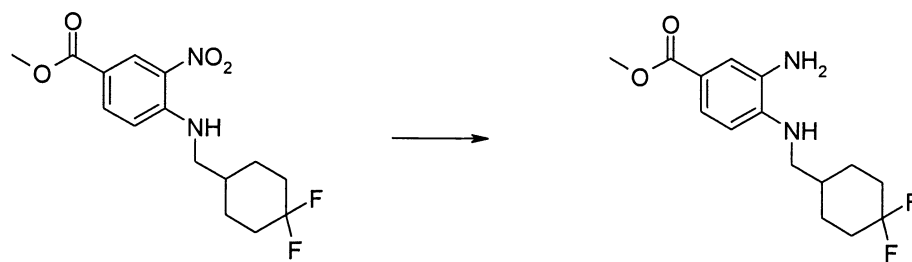
將 HATU (0.032 g, 0.084 mmol) 及 甲胺 於 THF 中之 2 M 溶液 (0.042 mL, 0.084 mmol) 添加至 1-((2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)吡丁啉-3-甲酸 (製備參見以下步驟 B 至 G) (0.030 g, 0.069 mmol) 及 DIPEA (18 μ L, 0.10 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 0.5 h。在減壓下移除溶劑。將 DCM 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 10-70% 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：15 mg (39%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 1.48-1.84 (m, 6 H), 1.67 (s, 9 H), 1.99-2.11 (m, 2 H), 2.20-2.33 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 4.35 (t, $J=9.57$ Hz, 1 H), 4.43-4.52 (m, 2 H), 4.55 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.82 (dd, $J=8.79, 1.56$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.00-8.02 (m, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 447.3; $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2+1.8$ TFA+1.5 H_2O 之分析計算值：C, 48.84; H, 5.46; N, 8.25。實驗值：C, 48.83; H, 5.38; N, 8.51。

步驟 B：4-[[(4,4-二氟環己基) 甲基] 胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯



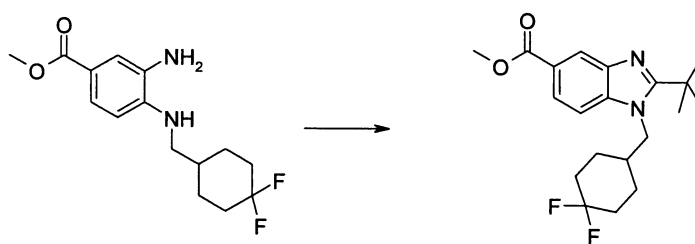
將 DIPEA (5.2 mL, 30 mmol) 及 [(4,4-二氟環己基) 甲基] 胺氫酸鹽 (2.2 g, 12 mmol) 添加至 4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (2.0 g, 10 mmol) 及 DMSO (40 mL) 之混合物中。將混合物在 75°C 下攪拌隔夜。將 DCM 添加至反應混合物中且將有機層用 5% 之 KHSO_4 水溶液洗滌一次。將水層用 CH_2Cl_2 萃取兩次。將經合併之有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。由管柱層析法在矽膠 (20:80 至 30:70 EtOAc/己烷) 上純化所得殘餘物以得到黃色固體。產量：3.0 g (92%)。
 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ 1.37-1.50 (m, 2 H), 1.68-1.87 (m, 3 H), 1.90-1.99 (m, 2 H), 2.11-2.23 (m, 2 H), 3.29 (dd, $J=6.84, 5.66$ Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 6.86 (d, $J=9.18$ Hz, 1 H), 8.07 (ddd, $J=9.03, 2.10, 0.59$ Hz, 1 H), 8.43-8.49 (m, 1 H), 8.90 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H)。

步驟 C：3-胺基-4-[[(4,4-二氟環己基) 甲基] 胺基] 苯甲酸甲酯



在室溫下將4-[[(4,4-二氟環己基) 甲基] 胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯 (3.0 g, 9.2 mmol) 於乙酸乙酯 (約 50 mL) 中之溶液添加至 10% 之 Pd/C (催化量) 及乙酸乙酯 (約 10 mL) 之混合物中。在室溫下在氫氣氣氛 (50 psi) 下將混合物攪拌 2 天。經矽藻土襯墊過濾混合物。在減壓下移除乙酸乙酯。產量：2.2 g (88%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ 1.31-1.46 (m, 2 H), 1.60-1.83 (m, 6 H), 1.88-1.97 (m, 2 H), 2.07-2.20 (m, 2 H), 3.11 (d, *J*=6.84 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.57 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H,) 7.42 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J*=8.40, 1.95 Hz, 1 H)。

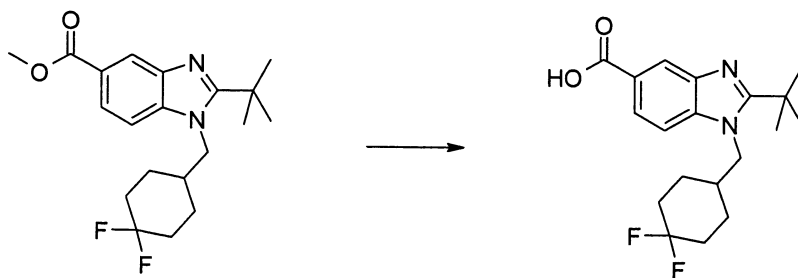
步驟 D：2-第三丁基-1-[[(4,4-二氟環己基) 甲基] 胺基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯



將 DMAP (1.5 g, 12 mmol) 及三甲基乙醯氯 (1.1 mL, 8.9 mmol) 添加至 3-胺基-4-[[(4,4-二氟環己基) 甲基] 胺基] 苯甲酸甲酯 (2.4 g, 8.1 mmol) 及二氯甲烷 (50 mL) 之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 4 h。將 DCM 添加至反應混合物中且將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌

一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物溶解於 60 mL 乙酸中。將混合物在 150°C 下於 Personal Chemistry 微波儀中加熱 3 小時。在減壓下移除乙酸。將 DCM 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物溶解於 10 mL 乙酸乙酯中。過濾不可溶部分且其呈現為未環化化合物。由急驟層析法在矽膠 (5:95 至 10:90 $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 上純化可溶部分。將自過濾及管柱回收之經合併未環化部分再次溶解於乙酸中且在 150°C 下於微波中置放 3 h。如上所述進行處理且以相同方式純化產物。按照此程序完成反應直至不能再觀測到未環化物質為止。產量：1.15 g (34%)。
 ^1H NMR (400 MHz, 氣仿-D) δ 1.40-1.75 (m, 6 H), 1.57 (s, 9 H), 2.07-2.20 (m, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.24 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 7.32 (dd, $J=8.50, 0.49$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 8.48 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H)。

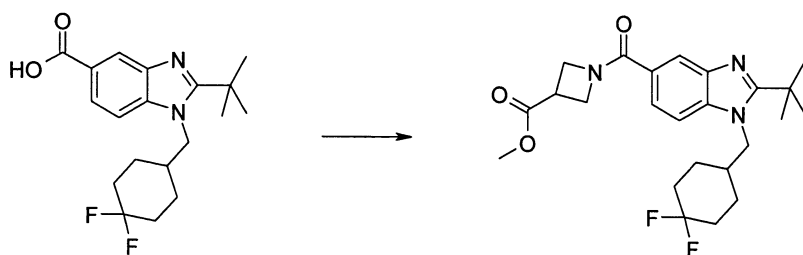
步驟 E：2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸



將 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯 (1.15 g, 3.16 mmol) 溶解於 80 mL 之 1 M LiOH 水

溶液與二噁烷(1:1)之1:1混合物中。將混合物在75°C下攪拌3 h。用5%之KHSO₄水溶液將混合物酸化至pH 5-6。將混合物用Et₂O萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除Et₂O。產物直接用於下一步驟。產量：1.0 g(95%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ 1.44-1.77 (m, 6 H), 1.59 (s, 9 H), 2.08-2.21 (m, 3 H), 4.26 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J*=8.50, 1.66 Hz, 1 H), 8.58-8.59 (m, 1 H)。

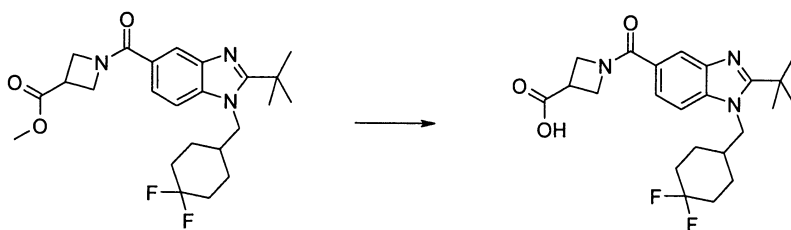
步驟F：1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)吡啶-3-甲酸甲酯



將HATU(0.155 g, 0.408 mmol)及吡啶-3-甲酸甲酯氫氣酸鹽(0.062 g, 0.41 mmol)添加至2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸(0.130 g, 0.371 mmol)、DIPEA(162 μL, 0.927 mmol)及DMF(5 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。由LC-MS觀測到起始物質部分消耗。額外添加吡啶-3-甲酸甲酯氫氣酸鹽(0.030 g, 0.20 mmol)、DIPEA(180 μL, 1.03 mmol)及HATU(0.150 g, 0.395 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移

除 CH_2Cl_2 。由管柱層析法在矽膠上使用 100% 乙酸乙酯純化所得殘餘物。產量：166 mg(99%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ 1.34-1.76 (m, 6 H), 1.57 (s, 9 H), 2.07-2.21 (m, 3 H), 3.44-3.54 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.24 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 4.31-4.65 (m, 4 H), 7.35 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J=8.40, 1.56$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=1.37$ Hz, 1 H)。

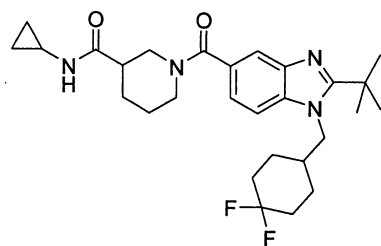
步驟 G：1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)吡啶-3-甲酸



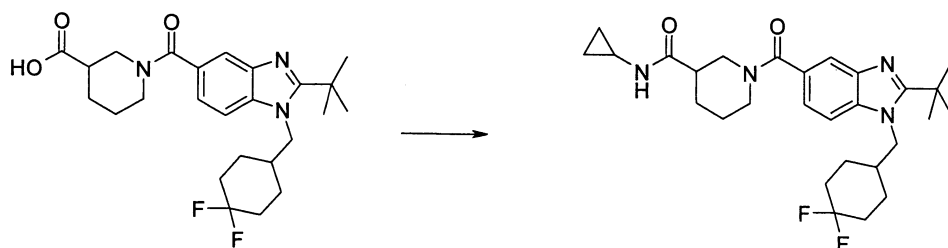
將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)吡啶-3-甲酸甲酯(0.166 g, 0.371 mmol)溶解於 10 mL 之 1 M LiOH 水溶液與二噁烷之 1:1 混合物中。將混合物於 75°C 下攪拌 2 h。用 5% 之 KHSO_4 水溶液將混合物酸化至 pH 5-6。將混合物用 Et_2O 萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌一次且經無水 MgSO_4 乾燥。在減壓下移除 Et_2O 。產物直接用於下一步驟。產量：122 mg(76%)。MS (ESI) m/z 434.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 2

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-環丙基吡啶-3-甲醯胺



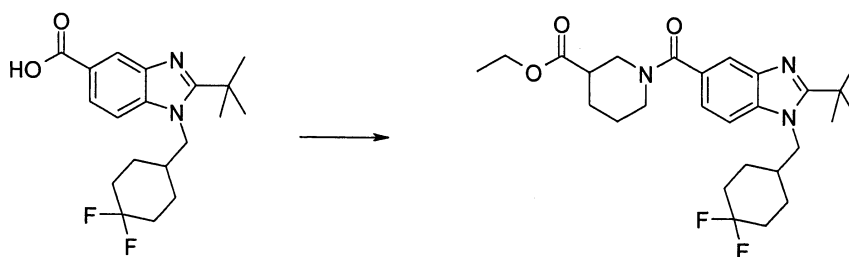
步驟 A：1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-環丙基哌啶-3-甲醯胺



將 HATU(0.043 g, 0.11 mmol)及環丙基胺(8 μ L, 0.11 mmol)添加至 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-3-甲酸(製備參見以下步驟 B 至 C)(0.047 g, 0.10 mmol)、DIPEA(35 μ L, 0.20 mmol)及 DMF(5 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH_2Cl_2 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 15-60% 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：15 mg(24%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 0.27-0.40 (m, 1 H), 0.43-0.53 (m, 1 H), 0.58-0.77 (m, 2 H), 1.49-1.84 (m, 8 H), 1.67 (s, 9 H), 1.89-2.00 (m, 1 H), 2.00-2.12 (m, 2 H), 2.19-2.34 (m, 2 H), 2.38-2.55 (m, 1 H), 2.62-2.71 (m, 1 H), 3.08-3.40 (m, 3 H), 3.53-3.68 (m, 1 H), 4.30-4.47 (m, 1 H), 4.55 (d, $J=7.42$ Hz,

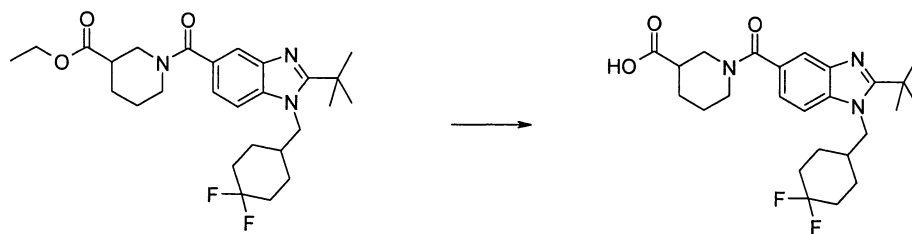
2 H), 7.59 (dd, $J=8.69$, 1.46 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺501.3; C₂₈H₃₈N₄O₂F₂+1.8 TFA+0.8 H₂O之分析計算值: C, 52.69; H, 5.79; N, 7.78。實驗值: C, 52.77; H, 5.93; N, 7.41。

步驟B: 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-3-甲酸乙酯



在0°C下將HATU(0.123 g, 0.323 mmol)及六氫煙酸乙酯(50 μL, 0.32 mmol)添加至2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸(製備參見實例1)(0.103 g, 0.294 mmol)、DIPEA(102 μL, 0.588 mmol)及DMF(5 mL)之混合物中。使混合物緩慢溫至室溫且攪拌3 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。由管柱層析法在矽膠上使用100%乙酸乙酯作為移動相純化所得殘餘物。產量: 101 mg(70%)。MS (ESI) (M+H)⁺490.3。

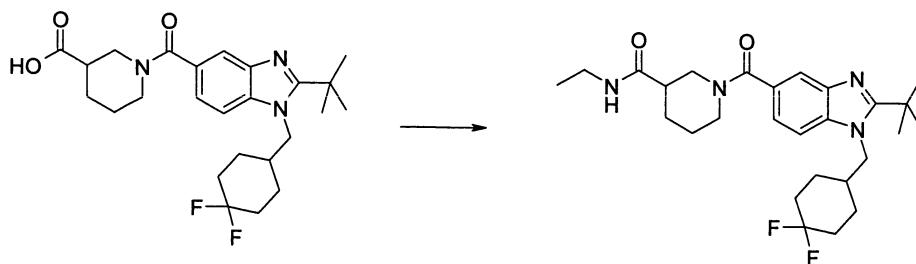
步驟C: 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-3-甲酸



將1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-3-甲酸乙酯(0.101 g, 0.206 mmol)溶解於10 mL之1 M LiOH水溶液與二噁烷之1:1混合物中。將混合物於75°C下攪拌2 h。用5%之KHSO₄水溶液將混合物酸化至pH 5-6。將混合物用Et₂O萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除Et₂O。產物直接用於下一步驟。產量：95 mg(99%)。MS (ESI) *m/z* 462.3 (M+H)⁺。

實例 3

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-乙基哌啶-3-甲醯胺

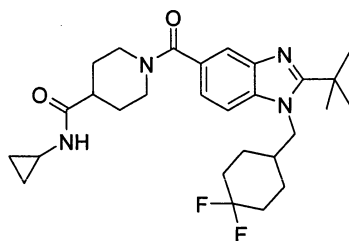


將HATU(0.043 g, 0.11 mmol)及乙胺於THF中之2 M溶液(56 μL, 0.11 mmol)添加至1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-3-甲酸(製備參見實例2)(0.047 g, 0.10 mmol)、DIPEA(35 μL, 0.20 mmol)及DMF(5 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌3 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機

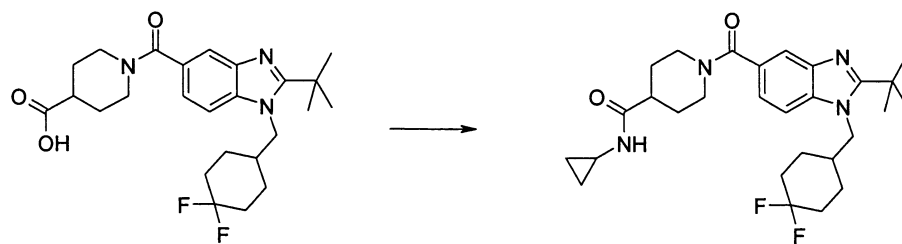
層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：10 mg (16%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 0.94-1.17 (m, 2 H), 1.45-1.83 (m, 8H), 1.65 (s, 9 H), 1.91-2.21 (m, 3 H), 2.17-2.52 (m, 2 H), 2.91-3.38 (m, 6H), 3.56-3.73 (m, 1H), 4.36-4.59 (m, 1 H), 4.51 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=9.18$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.90 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 489.3。

實例 4

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-環丙基哌啶-4-甲醯胺



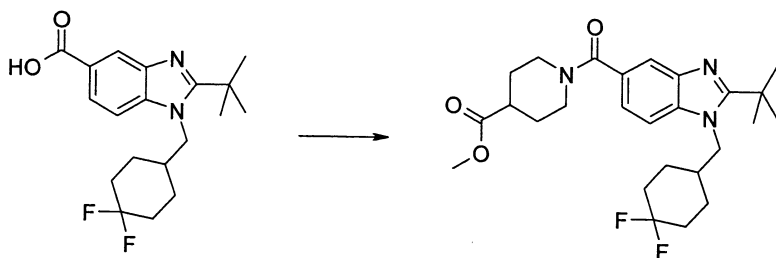
步驟 A：1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-環丙基哌啶-4-甲醯胺



在 0°C 下將 HATU (0.039 g, 0.10 mmol) 及環丙胺 (7 μL ,

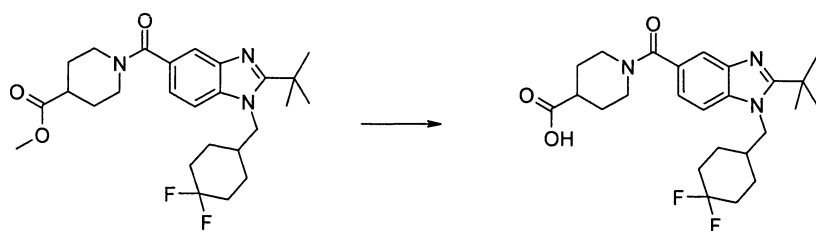
0.10 mmol)添加至1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-甲酸(製備參見以下步驟B至C)(0.043 g, 0.093 mmol)、DIPEA(32 μ L, 0.186 mmol)及DMF(5 mL)之混合物中。將混合物在0°C下攪拌1 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次,用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。將所得殘餘物由逆相HPLC使用20-50%之CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量: 23 mg (40%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.42-0.47 (m, 2 H), 0.67-0.74 (m, 2 H), 1.49-1.93 (m, 11 H), 1.68 (s, 9 H), 2.00-2.12 (m, 2 H), 2.20-2.33 (m, 1 H), 2.38-2.49 (m, 1 H), 2.59-2.67 (m, 1 H), 2.87-3.01 (m, 1 H), 3.07-3.22 (m, 1 H), 3.65-3.79 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 4.60-4.71 (m, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.77-7.80 (m, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺501.3; C₂₈H₃₈N₄O₂F₂+1.5 TFA+0.3 H₂O之分析計算值: C, 54.99; H, 5.97; N, 8.27。實驗值: C, 55.04; H, 5.94; N, 8.08。

步驟B: 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-甲酸甲酯



將 HATU (0.060 g, 0.16 mmol) 及 異六氫煙酸甲酯 (21 μ L, 0.16 mmol) 添加至 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸 (製備參見實例 1) (0.050 g, 0.14 mmol)、DIPEA (50 μ L, 0.29 mmol) 及 DMF (3 mL) 之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 4 h。在減壓下移除溶劑。將 CH_2Cl_2 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液、鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。由管柱層析法在矽膠上使用 100% 乙酸乙酯純化所得殘餘物。產量：52 mg (80%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ 1.35-1.83 (m, 10 H), 1.57 (s, 9 H), 1.86-2.03 (m, 2 H), 2.08-2.19 (m, 3 H), 2.55-2.64 (m, 1 H), 3.02-3.14 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.23 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 7.31-7.38 (m, 2 H), 7.74-7.76 (m, 1 H)。

步驟 C：1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-甲酸

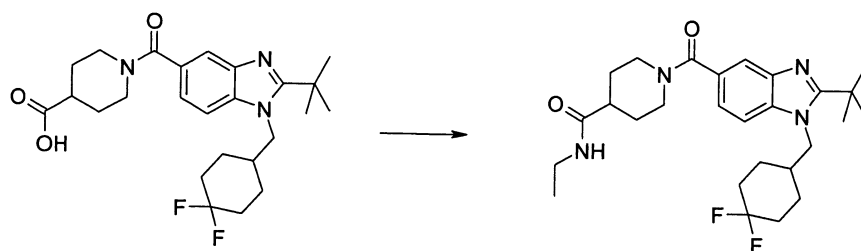


將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-甲酸甲酯 (0.052 g, 0.11 mmol) 溶解於 5 mL 之 1 M LiOH 水溶液與二噁烷之 1:1 混合物中。將混合物在 75 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 2 h。用 5% 之 KHSO_4 水溶液將混合物酸化至 pH 5-6。將混合物用 Et_2O 萃取兩次。將有機層用鹽水洗

滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除Et₂O。產物直接用於下一步驟。產量：43 mg(85%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ 1.40-1.76 (m, 9 H), 1.58 (s, 9 H), 1.83-1.98 (m, 2 H), 2.02-2.20 (m, 4 H), 2.59-2.70 (m, 1 H), 2.94-3.08 (m, 2 H), 4.25 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.34-7.39 (m, 1 H), 7.44-7.49 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H)。

實例5

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-乙基哌啶-4-甲醯胺

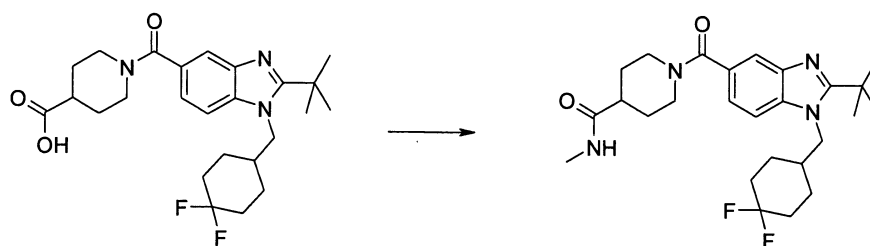


將HATU(0.039 g, 0.10 mmol)、接著將乙胺於THF中之2 M溶液(51 μL, 0.10 mmol)添加至1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-甲酸(製備參見實例4)(0.043 g, 0.093 mmol)、DIPEA(32 μL, 0.186 mmol)及DMF(5 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌2 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。將所得殘餘物由逆相HPLC使用20-50%之CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量：30 mg (53%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.09 (t, *J*=7.32 Hz,

3 H), 1.48-1.83 (m, 10 H), 1.66 (s, 9 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 1.99-2.11 (m, 2 H), 2.19-2.33 (m, 1 H), 2.43-2.55 (m, 1 H), 2.82-3.01 (m, 1 H), 3.18 (q, $J=7.29$ Hz, 2 H), 3.67-3.81 (m, 1 H), 4.54 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.59-4.73 (m, 1 H), 7.57 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 7.76-7.78 (m, 1 H), 7.94 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($M+H$)⁺489.3。

實例 6

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

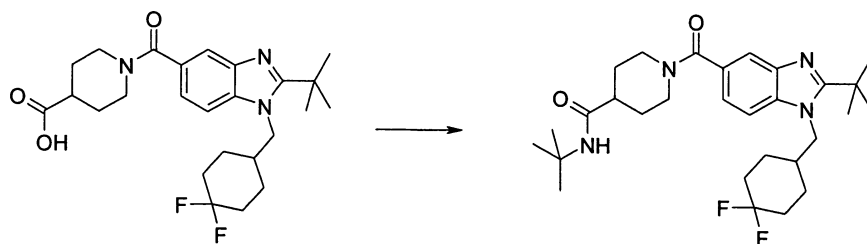


將 HATU (0.039 g, 0.10 mmol)、接著將甲胺於 THF 中之 2 M 溶液 (51 μ L, 0.10 mmol) 添加至 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-甲酸 (製備參見實例 4) (0.043 g, 0.093 mmol)、DIPEA (32 μ L, 0.186 mmol) 及 DMF (5 mL) 之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 2 h。在減壓下移除溶劑。將 CH_2Cl_2 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：23 mg (42%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 1.45-1.83 (m, 9

H), 1.65 (s, 9 H), 1.82-1.96 (m, 1 H), 1.97-2.12 (m, 2 H), 2.16-2.34 (m, 1 H), 2.42-2.54 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.87-3.02 (m, 1 H), 3.08-3.22 (m, 1 H), 3.68-3.85 (m, 1 H), 4.51 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.58-4.73 (m, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.40$, 1.37 Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺475.3。

實例 7

N-(第三丁基)-1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-甲醯胺

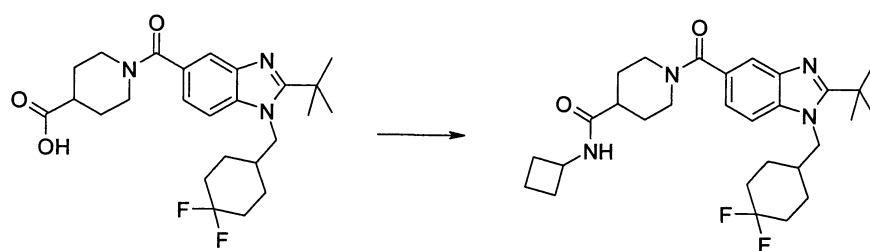


在 0°C 下將 HATU (0.046 g, 0.12 mmol) 及第三丁胺 (13 μ L, 0.12 mmol) 添加至 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-甲酸 (製備參見實例 4) (0.047 g, 0.10 mmol)、DIPEA (35 μ L, 0.20 mmol) 及 DMF (4 mL) 之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 1.5 h。在減壓下移除溶劑。將 CH_2Cl_2 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：28 mg (44%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 1.30 (s, 9 H), 1.49-1.92 (m, 8

H), 1.67 (s, 9 H), 1.99-2.12 (m, 2 H), 2.18-2.33 (m, 1 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.82-2.99 (m, 1 H), 2.83-2.99 (m, 1 H), 3.06-3.23 (m, 2 H), 3.65-3.78 (m, 1 H), 4.56 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.60-4.72 (m, 1 H), 7.60 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H), 7.92-8.01 (m, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 517.1。

實例 8

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)-N-環丁基哌啶-4-甲醯胺

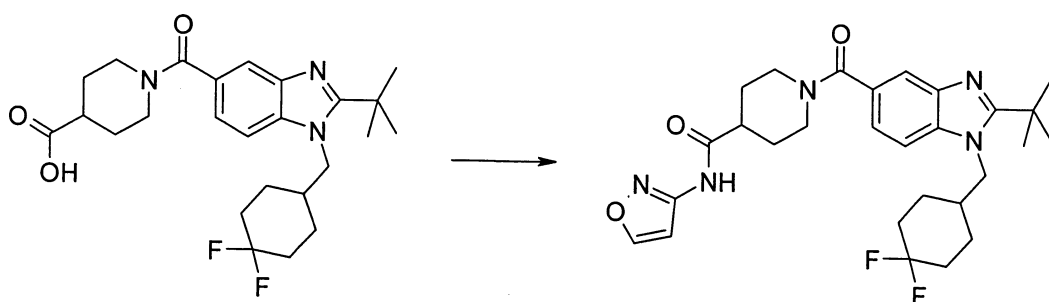


將 HATU(0.049 g, 0.130 mmol)及環丁胺(11 μ L, 0.130 mmol)添加至 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-甲酸(製備參見實例 4)(0.050 g, 0.108 mmol)、DIPEA(28 μ L, 0.162 mmol)及 DMF(3 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 1.5 h。在減壓下移除溶劑。將 CH_2Cl_2 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：70 mg(99%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 1.51-1.66 (m, 4 H), 1.68 (s, 9

H), 1.69-1.80 (m, 7 H), 1.82-1.98 (m, 3 H), 2.00-2.12 (m, 3 H), 2.19-2.32 (m, 3 H), 2.41-2.51 (m, 1 H), 2.94 (s, 1 H), 3.16 (s, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 4.20-4.32 (m, 1 H), 4.57 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.62 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+515.3$ 。

實例 9

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)-N-異噁唑-3-基哌啶-4-甲醯胺

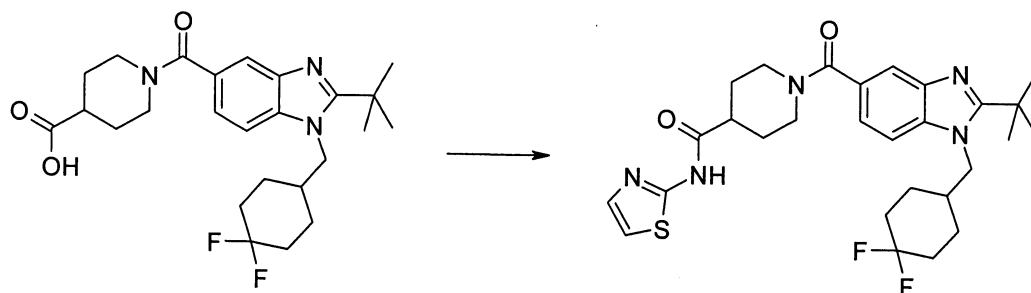


在 0°C 下，於氮氣下將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-甲酸(製備參見實例 4)(0.034 g, 0.0737 mmol) 溶解於 5 mL 之含有 1 滴 DMF 之 DCM 中。添加 乙二醯氯(0.008 mL, 0.0884 mmol) 且將溶液在室溫下攪拌 1 h。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 3 mL DCM 中且添加 3-氨基異噁唑(0.011 mL, 0.147 mmol)，接著添加 三乙胺(26 μL , 0.184 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 2 h。將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾

以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：10 mg(21%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.51-1.63 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 1.69-1.85 (m, 7 H), 2.00-2.13 (m, 3 H), 2.27 (s, 1 H), 2.75 (s, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 3.22 (s, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 4.56 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 6.90 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 8.50 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺528.3。

實例 10

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)-N-1,3-噻唑-2-基哌啶-4-甲醯胺

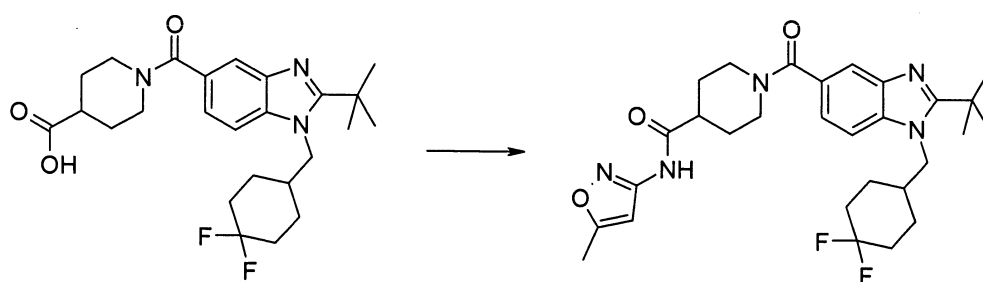


在 0°C 下，於氮氣下將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-甲酸(製備參見實例 4)(0.050 g, 0.108 mmol)溶解於 5 mL 之含有 1 滴 DMF 之 DCM 中。添加乙二醯氯(0.011 mL, 0.130 mmol)且將溶液在室溫下攪拌 1 h。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 3 mL CH₂Cl₂ 中且添加 2-氨基噻唑(0.032 g, 0.324 mmol)，接著添加三乙胺(0.045 mL, 0.324 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 2 h。將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次

且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：26 mg (37%)。
 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 1.51-1.64 (m, 2 H), 1.66-1.70 (m, 9 H), 1.70-1.87 (m, 6 H), 2.00-2.12 (m, 3 H), 2.27 (s, 1 H), 2.84 (s, 1 H), 3.07 (s, 1 H), 3.23 (s, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 4.58 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 7.11 (d, $J=3.32$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.65 (dd, $J=8.69, 1.46$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ 544.3$; $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{SF}_2+2.2$ TFA+0.1 H_2O 之分析計算值：C, 48.87; H, 4.73; N, 8.73。實驗值：C, 48.91; H, 4.67; N, 8.33。

實例 11

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)-N-(5-甲基異噁唑-3-基)哌啶-4-甲醯胺

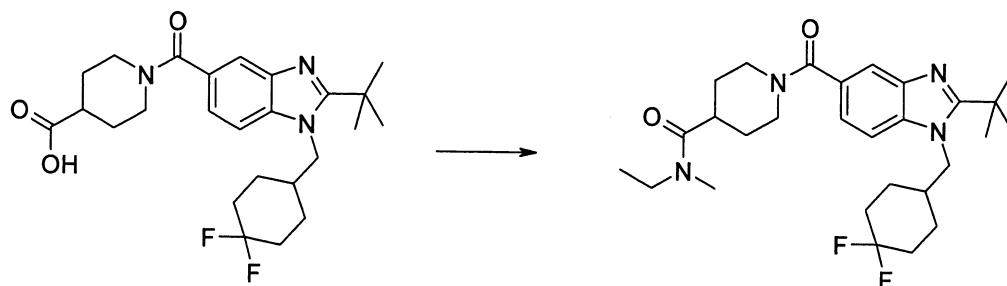


在 0°C 下，於氮氣下將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-甲酸(製備參見實例 4)(0.050 g, 0.108 mmol) 溶解於 5 mL 之含有 1 滴 DMF 之 DCM 中。添加乙二醯氯(0.012 mL, 0.130 mmol) 且將溶液在室溫下攪拌 1 h。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 3 mL DCM 中

且添加3-氨基-5-甲基異噁唑(0.032 g, 0.324 mmol)，接著添加三乙胺(0.045 mL, 0.324 mmol)及催化量之DMAP。將溶液在50°C下攪拌3 h。將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。將所得殘餘物由逆相HPLC使用20-50%之CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量：31 mg(44%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.51-1.63 (m, 2 H), 1.68 (m, 10 H), 1.69-1.84 (m, 6 H), 1.97-2.11 (m, 3 H), 2.22-2.32 (m, 1 H), 2.37 (d, *J*=0.98 Hz, 3 H), 2.68-2.78 (m, 1 H), 3.03 (s, 1 H), 3.21 (s, 1 H), 3.75 (s, 1 H), 4.56 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)；MS (ESI) (M+H)⁺542.3；C₂₉H₃₇N₅O₃F₂+1.9 TFA+0.1 H₂O之分析計算值：C, 51.83；H, 5.19；N, 9.21。實驗值：C, 51.91；H, 5.26；N, 9.03。

實例 12

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)-N-乙基-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

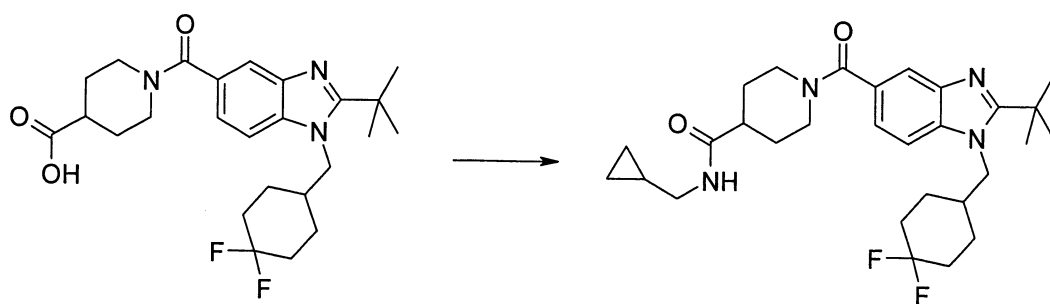


在室溫下將HATU(0.049 g, 0.130 mmol)及N-乙基甲胺(0.011 mL, 0.130 mmol)添加至1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二

氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-甲酸(製備參見以下實例4)(0.050 g, 0.108 mmol)、DIPEA(0.028 mL, 0.162 mmol)及DMF(5 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌1 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次, 用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。將所得殘餘物由逆相HPLC使用20-50%之CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量: 51 mg(77%); ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.08 (t, *J*=7.13 Hz, 1.5 H), 1.21 (t, *J*=7.13 Hz, 1.5 H), 1.51-1.66 (m, 4 H), 1.69 (s, 9 H), 1.71-1.81 (m, 5 H), 1.80-1.93 (m, 1 H), 2.01-2.12 (m, 2 H), 2.22-2.33 (m, 1 H), 2.90 (s, 1.5 H), 2.96-3.06 (m, 2 H), 3.10 (s, 1.5 H), 3.23 (s, 1 H), 3.34-3.43 (m, 1 H), 3.44-3.52 (m, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 4.58 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.02 (d, *J*=9.18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺503.3; C₂₈H₄₀N₄O₂F₂+2.2 TFA+1.4 H₂O之分析計算值: C, 49.97; H, 5.82; N, 7.19。實驗值: C, 49.90; H, 5.74; N, 7.57。

實例13

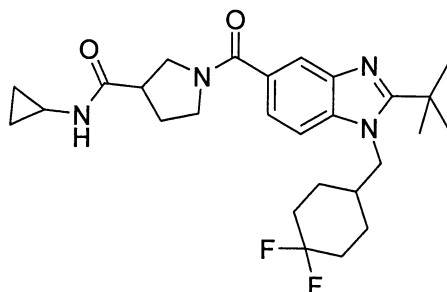
1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-(環丙基甲基)哌啶-4-甲醯胺



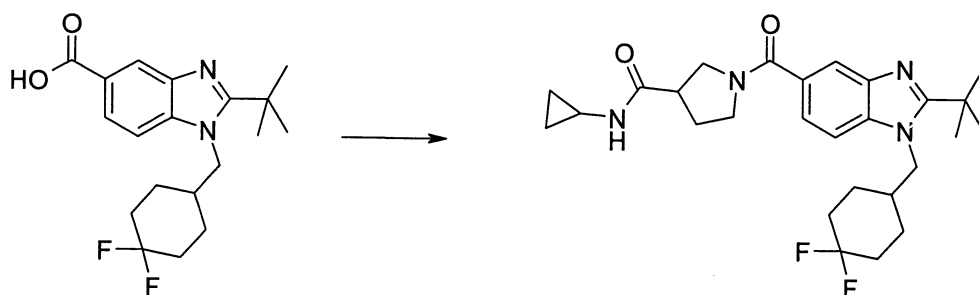
在室溫下將 HATU (0.049 g, 0.130 mmol) 及環丙烷甲胺 (0.011 mL, 0.130 mmol) 添加至 1-((2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基)羰基)哌啶-4-甲酸 (製備參見以下實例 4) (0.050 g, 0.108 mmol)、DIPEA (0.028 mL, 0.162 mmol) 及 DMF (5 mL) 之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH₂Cl₂ 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：41 mg (60%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.14-0.21 (m, 2 H), 0.43-0.51 (m, 2 H), 0.89-0.99 (m, 1 H), 1.51-1.64 (m, 2 H), 1.69 (s, 12 H), 1.71-1.81 (m, 4 H), 1.90 (s, 1 H), 2.01-2.12 (m, 2 H), 2.22-2.32 (m, 1 H), 2.48-2.58 (m, 1 H), 2.95 (s, 1 H), 3.02 (d, *J*=6.84 Hz, 2 H), 3.17 (s, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 4.58 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H)；MS (ESI) (M+H)⁺ 515.3；C₂₉H₄₀N₄O₂F₂+1.9 TFA+2.0 H₂O 之分析計算值：C, 51.10；H, 6.05；N, 7.31。實驗值：C, 51.05；H, 5.95；N, 7.71。

實例 14

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)-N-環丙基吡咯啉-3-甲醯胺



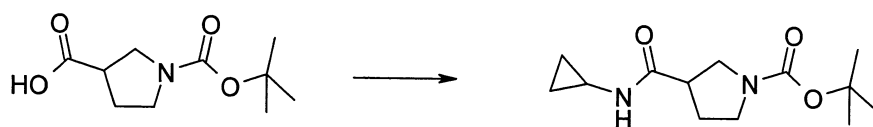
步驟 A：1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)-N-環丙基吡咯啉-3-甲醯胺



在 0°C 下將 HATU (0.065 g, 0.17 mmol) 及 N-環丙基吡咯啉-3-甲醯胺氫酸鹽 (製備參見以下步驟 B 及 C) (0.037 g, 0.17 mmol) 添加至 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸 (製備參見實例 1) (0.050 g, 0.14 mmol)、DIPEA (62 μL, 0.36 mmol) 及 DMF (4 mL) 之混合物中。將混合物在 0°C 下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH₂Cl₂ 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。

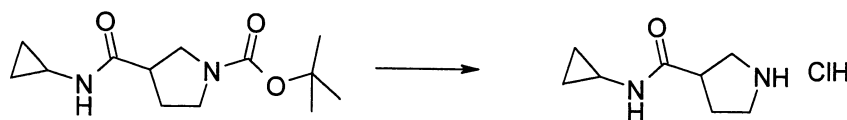
產量：12 mg(14%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.35-0.53 (m, 2 H), 0.62-0.76 (m, 2 H), 1.47-1.82 (m, 6 H), 1.64 (s, 9 H), 1.98-2.32 (m, 5 H), 2.56-2.71 (m, 1 H), 2.86-3.09 (m, 1 H), 3.49-3.84 (m, 4 H), 4.50 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.62-7.68 (m, 1 H), 7.83-7.91 (m, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺487.0。

步驟B：3-[(環丙胺基)羰基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



將 HATU(0.212 g, 0.557 mmol)及環丙胺(39 μL, 0.557 mmol)添加至 1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-甲酸(0.100 g, 0.465 mmol)、DIPEA(121 μL, 0.697 mmol)及 DMF(5 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH₂Cl₂ 添加至所得殘餘物中且將有機層用 5%之 KHSO₄ 水溶液洗滌一次，用飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。所得產物直接用於下一步驟。產量：115 mg(97%)。MS (ESI) (M-C₄H₉)⁺198, (M-C₄H₉O)⁺181, (M-C₅H₉O₂)⁺153。

步驟C：N-環丙基吡咯啉-3-甲醯胺

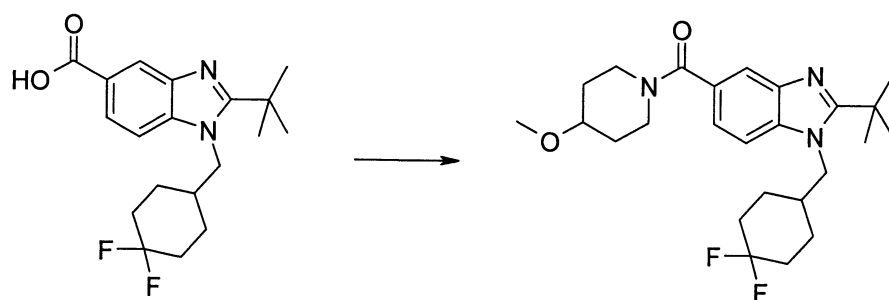


將 3-[(環丙胺基)羰基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.115 g, 0.452 mmol)溶解於 5 mL 之 HCl 於乙酸中之 1 M 溶液中。將混合物在室溫下攪拌 2 h。在壓力下移除溶劑。將 Et₂O 添加

至所得殘餘物中。將產物過濾且置放於泵下。產物直接用於下一步驟。產量：43 mg(85%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.45-0.50 (m, 2 H), 0.68-0.75 (m, 2 H), 2.03-2.13 (m, 1 H), 2.20-2.31 (m, 1 H), 2.61-2.69 (m, 1 H), 3.04-3.13 (m, 1 H), 3.31-3.42 (m, 3 H), 3.43-3.49 (m, 1 H)。

實例 15

2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑

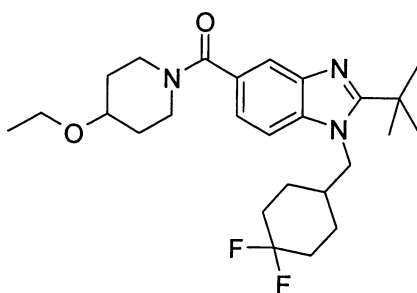


將 HATU(0.065 g, 0.172 mmol)及 4-甲氧基哌啶氫氯化物(0.026 g, 0.172 mmol)添加至 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸(製備參見實例 1)(0.050 g, 0.143 mmol)、DIPEA(0.063 mL, 0.358 mmol)及 DMF(5 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH₂Cl₂ 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：80 mg(99%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.49-1.63 (m, 4 H), 1.66-1.69 (m,

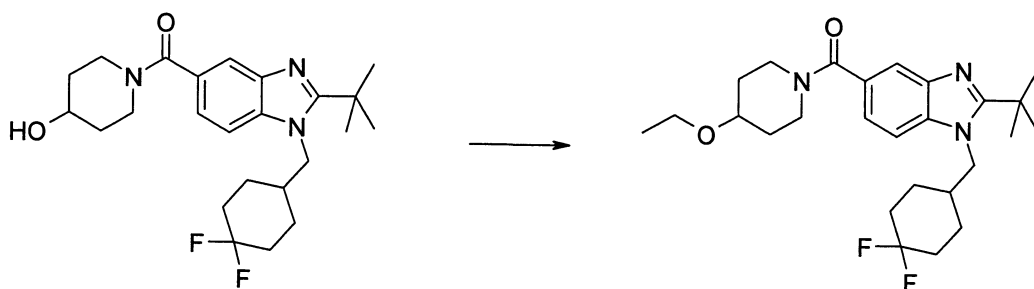
10 H), 1.71-1.86 (m, 5 H), 1.97-2.11 (m, 3 H), 2.21-2.32 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.49-3.60 (m, 3 H), 4.02 (s, 1 H), 4.57 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.61 (dd, $J=8.69, 1.46$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 448.3; $C_{25}H_{35}N_3O_2F_2+1.7$ TFA+0.5 H_2O 之分析計算值: C, 52.45; H, 5.84; N, 6.46。實驗值: C, 52.37; H, 5.80; N, 6.60。

實例 16

2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑



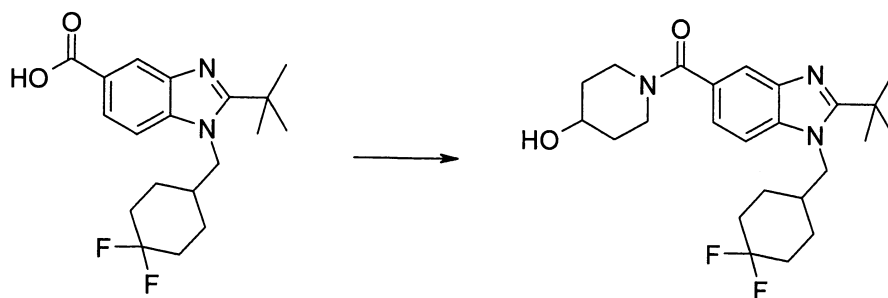
步驟 A: 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑



在 $0^{\circ}C$ 下，於氮氣下將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-醇(製備參見步驟 B)(0.050 g, 0.115 mmol)之 DMF 溶液 (5 mL) 逐滴添加至

NaH(0.012 g, 0.288 mmol)於2 mL DMF中之溶液中。在0°C下，於氮氣下將溶液攪拌30 min。逐滴添加碘乙烷(0.023 mL, 0.288 mmol)且將溶液在室溫下攪拌3 h。在0°C下藉由添加飽和NaHCO₃水溶液使反應中止且將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。將產物由逆相HPLC使用20-50%之CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量：55 mg(83%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.18 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H), 1.49-1.63 (m, 2 H), 1.68 (s, 10 H), 1.70-1.85 (m, 5 H), 1.98 (s, 1 H), 2.01-2.12 (m, 3 H), 2.27 (m, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 3.47-3.60 (m, 3 H), 3.60-3.68 (m, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.61 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)；MS (ESI) (M+H)⁺462.3；C₂₆H₃₇N₃O₂F₂+1.7 TFA+0.3 H₂O之分析計算值：C, 53.44；H, 5.99；N, 6.36。實驗值：C, 53.41；H, 5.87；N, 6.43。

步驟B：1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-醇

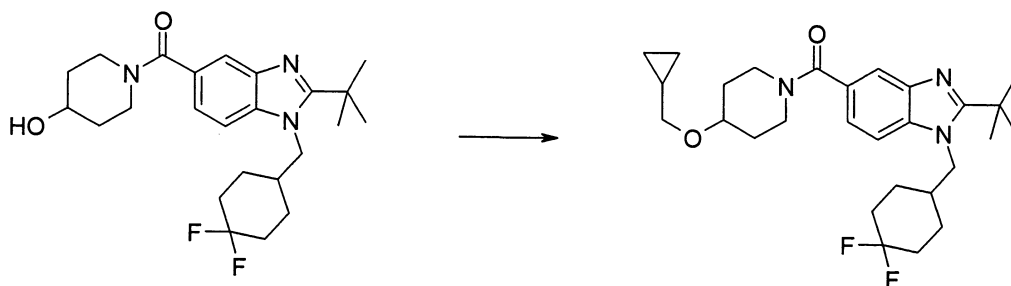


將HATU(0.325 g, 0.856 mmol)及4-羥基哌啶(0.086 g,

0.856 mmol)添加至2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-甲酸(製備參見實例1)(0.250 g, 0.713 mmol)、DIPEA(0.185 mL, 1.07 mmol)及DMF(8 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌1 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次,用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。由矽膠急驟層析法使用5%之MeOH/DCM純化所得殘餘物。產量: 310 mg(99%); ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.45 (s, 1 H), 1.50-1.64 (m, 4 H), 1.68 (s, 9 H), 1.70-1.85 (m, 4 H), 1.96 (s, 1 H), 2.01-2.12 (m, 2 H), 2.27 (s, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 3.40 (s, 1 H), 3.62 (s, 1 H), 3.87-3.95 (m, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.61 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺434.2; C₂₄H₃₃N₃O₂F₂+1.8 TFA+0.3 H₂O之分析計算值: C, 51.46; H, 5.54; N, 6.52。實驗值: C, 51.44; H, 5.37; N, 6.71。

實例 17

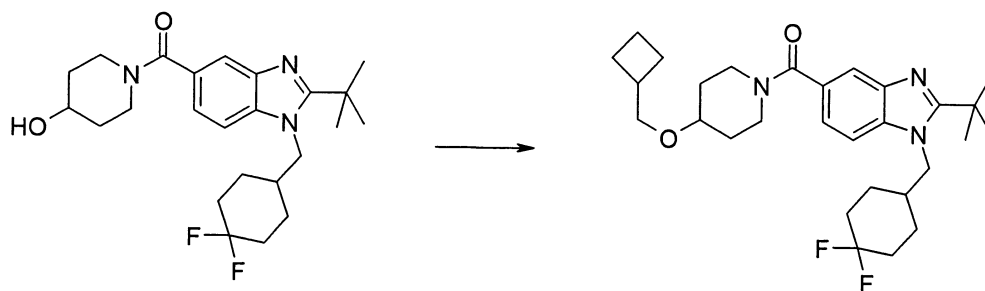
2-第三丁基-5-{[4-(環丙基甲氧基)哌啶-1-基]羰基}-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑



在0°C下，於氮氣下將1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-醇(製備參見實例16，步驟B)(0.079 g, 0.182 mmol)之DMF溶液(5 mL)逐滴添加至NaH(0.011 g, 0.218 mmol)於2 mL DMF中之溶液中。在0°C下，於氮氣下將溶液攪拌30 min。逐滴添加(環丙基甲基)溴(0.027 mL, 0.218 mmol)且將溶液在室溫下攪拌3 h。在0°C下藉由添加飽和NaHCO₃水溶液使反應中止且將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。將產物由逆相HPLC使用20-50%之CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量：95 mg(87%)；¹H NMR(400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.16-0.22 (m, 2 H), 0.47-0.54 (m, 2 H), 0.98-1.07 (m, 1 H), 1.50-1.63 (m, 4 H), 1.68 (s, 11 H), 1.71-1.85 (m, 4 H), 1.95-2.11 (m, 3 H), 2.27 (s, 1 H), 3.31-3.37 (m, 2 H), 3.51 (s, 1 H), 3.59 (s, 1 H), 3.63-3.70 (m, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)；MS (ESI) (M+H)⁺488.3；C₂₈H₃₉N₃O₂F₂+1.6 TFA+0.1 H₂O之分析計算值：C, 55.78；H, 6.12；N, 6.25。實驗值：C, 55.71；H, 6.07；N, 6.32。

實例18

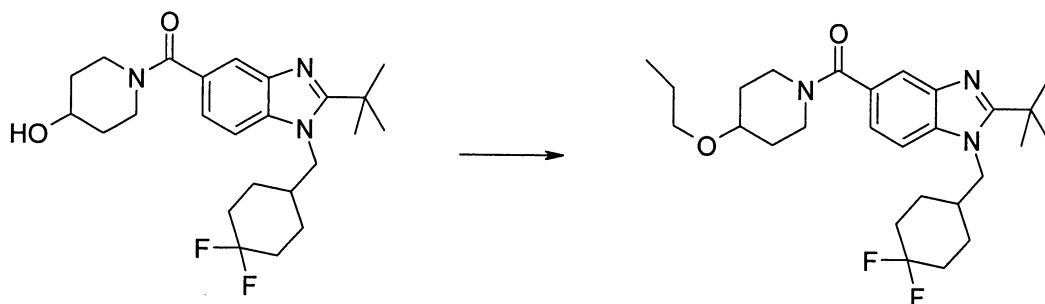
2-第三丁基-5-{{[4-(環丁基甲氧基)哌啶-1-基]羰基}-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑



在 0°C 下，於氮氣下將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-醇(製備參見實例 16，步驟 B)(0.050 g, 0.115 mmol)之 DMF 溶液 (5 mL) 逐滴添加至 NaH(0.012 g, 0.288 mmol) 於 2 mL DMF 中之溶液中。在 0°C 下，於氮氣下將溶液攪拌 30 min。逐滴添加(溴甲基)環丁烷(0.032 mL, 0.288 mmol)且將溶液在室溫下攪拌 3 h。在 0°C 下藉由添加飽和 NaHCO₃ 水溶液使反應中止且將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。將產物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：20 mg(29%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.50-1.64 (m, 4 H), 1.67 (s, 9 H), 1.69-1.80 (m, 7 H), 1.84-1.98 (m, 3 H), 2.00-2.09 (m, 5 H), 2.26 (s, 1 H), 2.49-2.58 (m, 1 H), 3.46 (s, 2 H), 3.56 (s, 1 H), 3.58-3.65 (m, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 4.56 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.60 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)；MS (ESI) (M+H)⁺502.3；C₂₉H₄₁N₃O₂F₂+1.7 TFA+0.4 H₂O 之分析計算值：C, 55.38；H, 6.24；N, 5.98。實驗值：C, 55.36；H, 6.21；N, 5.90。

實例 19

2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-丙氧基哌啶-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑

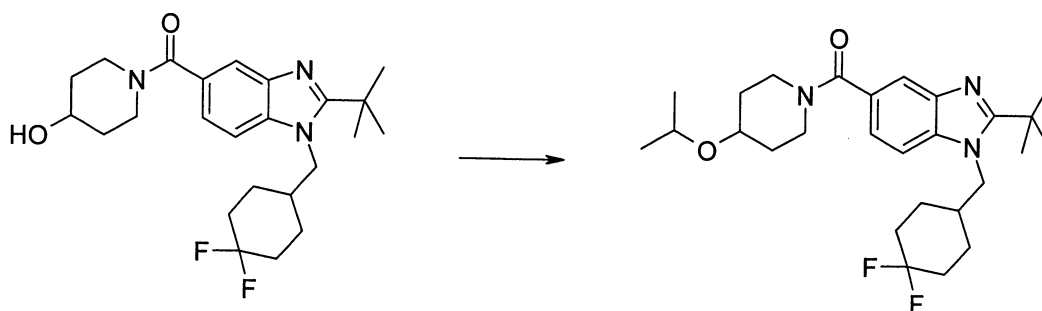


在 0°C 下，於氮氣下將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-醇(製備參見實例 16，步驟 B)(0.050 g, 0.115 mmol)之 DMF 溶液(5 mL)逐滴添加至 NaH(0.012 g, 0.288 mmol)於 2 mL DMF 中之溶液中。在 0°C 下，於氮氣下將溶液攪拌 30 min。逐滴添加碘丙烷(0.028 mL, 0.288 mmol)且將溶液在室溫下攪拌 3 h。在 0°C 下藉由添加飽和 NaHCO₃ 水溶液使反應中止且將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。將產物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：40 mg(59%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.93 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 1.50-1.63 (m, 6 H), 1.67 (s, 10 H), 1.69-1.77 (m, 3 H), 1.76-1.86 (m, 2 H), 1.97 (s, 1 H), 2.01-2.11 (m, 2 H), 2.20-2.32 (m, 1 H), 3.42-3.48 (m, 2 H), 3.50-3.58 (m, 1 H), 3.59-3.66 (m, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 4.55 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.59 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)；MS

(ESI) (M+H)⁺476.3。

實例 20

2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-異丙氧基哌啶-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑

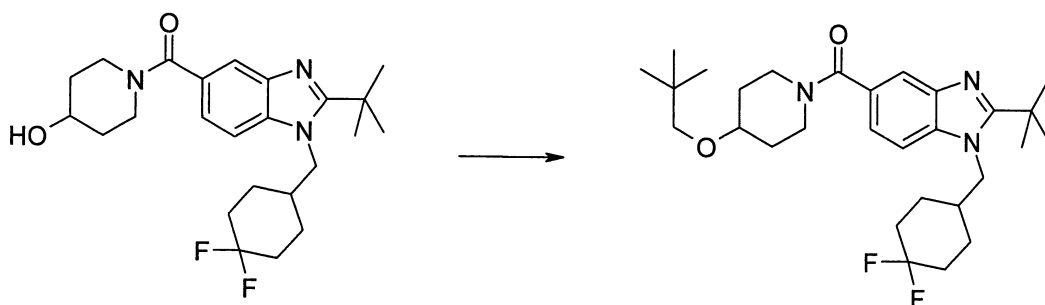


在 0°C 下，於氮氣下將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-醇 (製備參見實例 16，步驟 B) (0.044 g, 0.101 mmol) 之 DMF 溶液 (3 mL) 逐滴添加至 NaH (0.010 g, 0.252 mmol) 於 2 mL DMF 中之溶液中。在 0°C 下，於氮氣下將溶液攪拌 30 min。逐滴添加 2-碘丙烷 (0.026 mL, 0.252 mmol) 且將溶液在 75°C 下攪拌 24 h。在 0°C 下藉由添加飽和 NaHCO₃ 水溶液使反應中止且將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。將產物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：15 mg (25%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.14 (d, J=5.66 Hz, 6 H), 1.48 (s, 1 H), 1.50-1.64 (m, 4 H), 1.65-1.71 (m, 10 H), 1.71-1.83 (m, 4 H), 1.96 (s, 1 H), 2.01-2.12 (m, 2 H), 2.21-2.33 (m, 1 H), 3.49 (s, 1 H), 3.60 (s, 1 H), 3.70-3.75 (m, 1 H), 3.74-3.82 (m, 1

H), 4.09 (s, 1 H), 4.57 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.62 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 476.3。

實例 21

2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-{{[4-(2,2-二甲基丙氧基)哌啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑

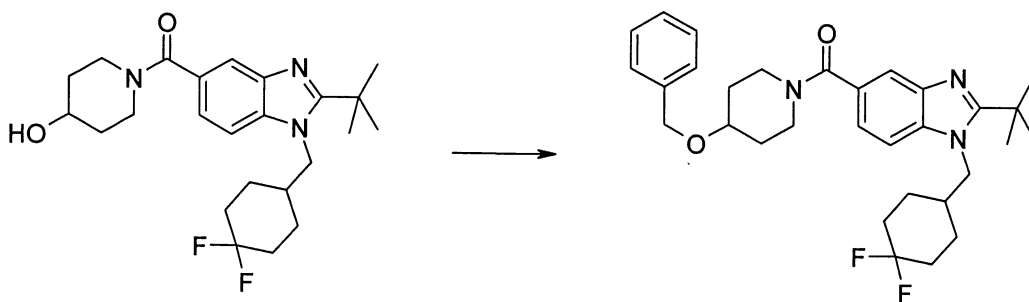


在 0°C 下，於氮氣下將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-醇(製備參見實例 16，步驟 B)(0.060 g, 0.138 mmol)之 DMF 溶液 (2 mL) 逐滴添加至 NaH(0.017 g, 0.414 mmol) 於 2 mL DMF 中之溶液中。在 0°C 下，於氮氣下將溶液攪拌 30 min。逐滴添加 1-溴-2,2-二甲基丙烷(0.035 mL, 0.276 mmol) 且將溶液在 100°C 下攪拌隔夜。在 0°C 下藉由添加飽和 NaHCO₃ 水溶液使反應中止且將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。將產物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：45 mg(53%); ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.89-0.93 (m, 9 H), 1.51-1.64 (m, 2 H), 1.65-1.70 (m, 10 H), 1.70-1.85 (m,

6 H), 1.94 (s, 1 H), 2.01-2.12 (m, 2 H), 2.20-2.32 (m, 1 H), 3.14 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H), 3.32 (s, 1 H), 3.54-3.62 (m, 2 H), 3.67 (s, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 4.57 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.62 (dd, $J=8.69, 1.46$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺504.3。

實例 22

5-{{4-(苄氧基)哌啶-1-基}羰基}-2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑

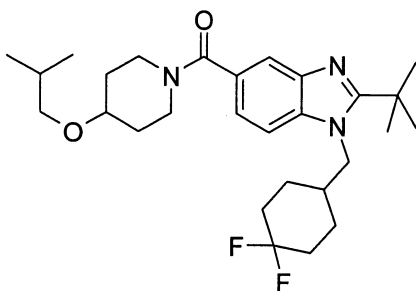


在 0°C 下，於氮氣下將 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-醇(製備參見實例 16，步驟 B)(0.050 g, 0.115 mmol)之 DMF 溶液 (2 mL) 逐滴添加至 NaH(0.014 g, 0.345 mmol) 於 2 mL DMF 中之溶液中。在 0°C 下，於氮氣下將溶液攪拌 30 min。逐滴添加苄基溴(0.027 mL, 0.230 mmol)且將溶液在室溫下攪拌 2 h。在 0°C 下藉由添加飽和 NaHCO₃ 水溶液使反應中止且將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。將產物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：50 mg(68%)；¹H NMR (400 MHz, 甲

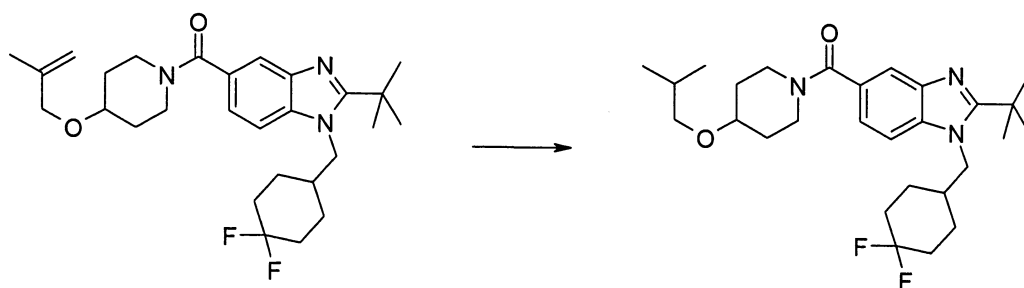
醇-D₄) δ 1.51-1.64 (m, 3 H), 1.68 (s, 10 H), 1.70-1.80 (m, 4 H), 1.84 (s, 1 H), 1.99-2.11 (m, 3 H), 2.27 (s, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 4.55-4.59 (m, 4 H), 7.22-7.29 (m, 1 H), 7.29-7.36 (m, 4 H), 7.62 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺524.3。

實例 23

2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-異丁氧基哌啶-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑



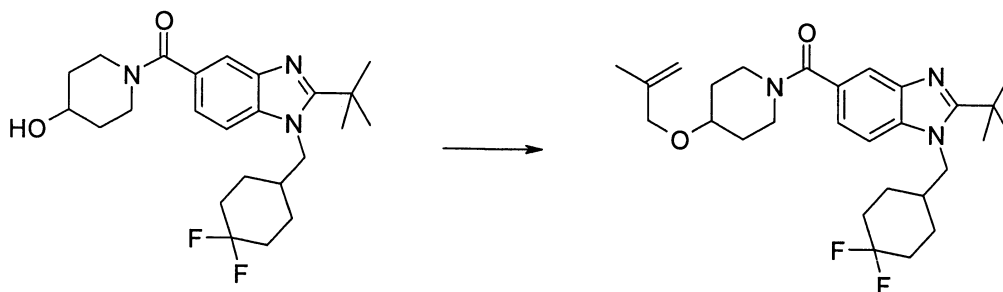
步驟 A：2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-異丁氧基哌啶-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑



在 H₂ 氣氛 (45 psi) 下，在室溫下於 Parr 氫化裝置中將 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]哌啶-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑 (製備參見以下步驟 B) (0.048 g, 0.0984 mmol) 於含有催化量之 10% Pd/C 之 15

ml EtOAc中震盪12 h。將溶液經矽藻土襯墊過濾且蒸發溶劑。將產物由逆相HPLC使用20-50%之CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量：49 mg(83%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.91 (d, *J*=6.64 Hz, 6 H), 1.51-1.63 (m, 3 H), 1.65-1.71 (m, 11 H), 1.71-1.77 (m, 3 H), 1.77-1.86 (m, 3 H), 1.96 (s, 1 H), 2.01-2.13 (m, 2 H), 2.22-2.32 (m, 1 H), 3.25 (t, *J*=5.66 Hz, 2 H), 3.55-3.65 (m, 3 H), 4.00 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J*=1.56, 0.59 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)；MS (ESI) (M+H)⁺490.3。

步驟B：2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-({4-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]哌啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑

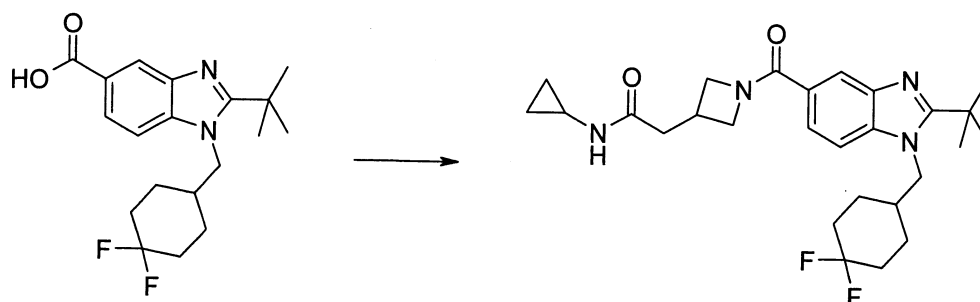


在0°C下，於氮氣下將1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-醇(製備參見實例16，步驟B)(0.060 g, 0.138 mmol)之DMF溶液(2 mL)逐滴添加至NaH(0.017 g, 0.414 mmol)於2 mL DMF中之溶液中。在0°C下，於氮氣下將溶液攪拌30 min。逐滴添加3-溴-2-甲基丙烯(0.028 mL, 0.276 mmol)且將溶液在室溫下攪拌2 h。在0°C下藉由添加飽和NaHCO₃水溶液使反應中止

且將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。將產物由矽膠急驟層析法使用50%至100%之EtOAc/己烷純化。產量：51 mg(76%)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ 1.43-1.53 (m, 2 H), 1.57 (s, 13 H), 1.60-1.73 (m, 5 H), 1.75 (s, 3 H), 1.88 (s, 1 H), 2.07-2.20 (m, 3 H), 3.42 (s, 2 H), 3.57-3.66 (m, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 4.23 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 4.89 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 7.30-7.39 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H)。

實例 24

2-[1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)吡啶-3-基]-N-環丙基乙醯胺

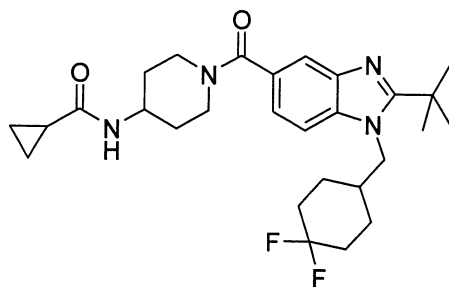


在室溫下將N-Boc-3-吡啶乙酸(0.050 g, 0.232 mmol)、HATU(0.105 g, 0.278 mmol)及環丙胺(0.020 mL, 0.278 mmol)在含有DIPEA(0.061 mL, 0.348 mmol)之3 mL DMF中攪拌1 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。將產物溶解於5 mL之1 M HCl/AcOH中且在室溫下攪拌2 h。蒸發溶劑且將產物用乙醚沖洗且在真空下乾燥。將產物溶

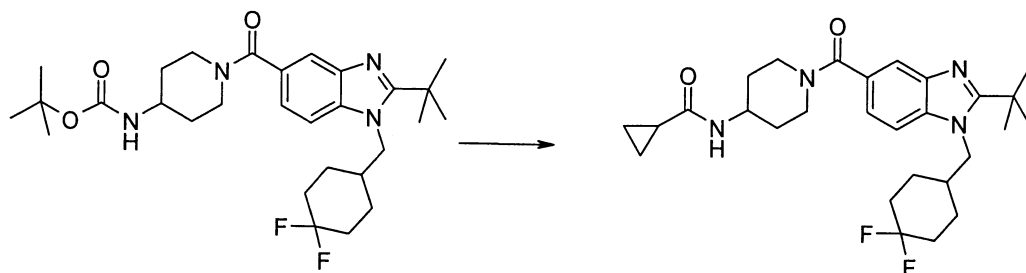
解於 3 mL DMF 中且添加至 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸(製備參見實例 1)(0.030 g, 0.0856 mmol)、DIPEA(22 μ L, 0.128 mmol)及 HATU(0.039 g, 0.102 mmol)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH_2Cl_2 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：17 mg(33%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 0.40-0.47 (m, 2 H), 0.65-0.72 (m, 2 H), 1.50-1.62 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 1.69-1.82 (m, 4 H), 2.00-2.10 (m, 3 H), 2.26 (s, 1 H), 2.51 (dd, $J=7.71, 3.03$ Hz, 2 H), 2.57-2.64 (m, 1 H), 2.99-3.08 (m, 1 H), 3.90 (dd, $J=10.35, 6.05$ Hz, 0.5 H), 4.14 (dd, $J=8.69, 5.96$ Hz, 0.5 H), 4.33 (t, $J=9.67$ Hz, 0.5 H), 4.51 (t, $J=8.79$ Hz, 0.5 H), 4.56 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 7.83 (dd, $J=8.69, 1.46$ Hz, 1 H), 7.96-8.01 (m, 2 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+487.0$ 。

實例 25

N-[1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-基]環丙烷甲醯胺



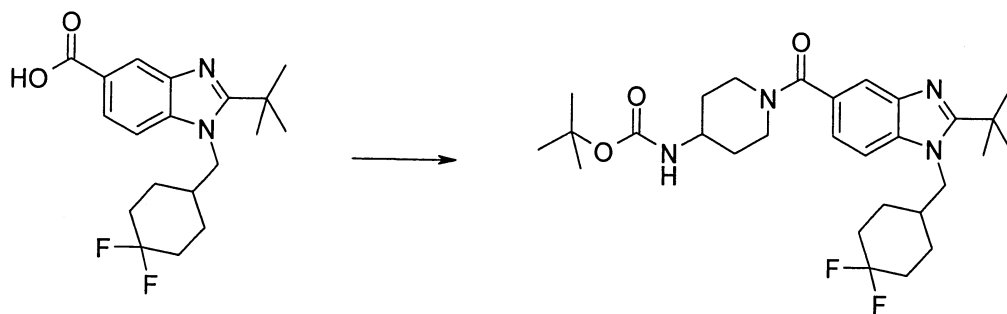
步驟 A：N-[1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-基]環丙烷甲醯胺



在室溫下將[1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯(製備參見以下步驟B)(0.065 g, 0.122 mmol)於5 mL之1 M HCl/AcOH中攪拌1 h。蒸發溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。將產物溶解於含有三乙胺(0.025 mL, 0.183 mmol)之3 mL CH₂Cl₂中且添加環丙烷羧基氯(0.015 mL, 0.159 mmol)。將溶液在室溫下攪拌1 h。將溶液用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。將所得殘餘物由逆相HPLC使用20-50% CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量：50 mg(67%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.73 (m, 2 H), 0.81 (m, 2 H), 1.40 (s, 1 H), 1.49-1.64 (m, 3 H), 1.68 (s, 9 H), 1.70-1.80 (m, 4 H), 1.79-1.92 (m, 1 H), 2.00-2.13 (m, 3 H), 2.21-2.32 (m, 1 H), 3.11 (s, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 3.67 (s, 1 H), 3.89-3.98 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.17

Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺501.3。

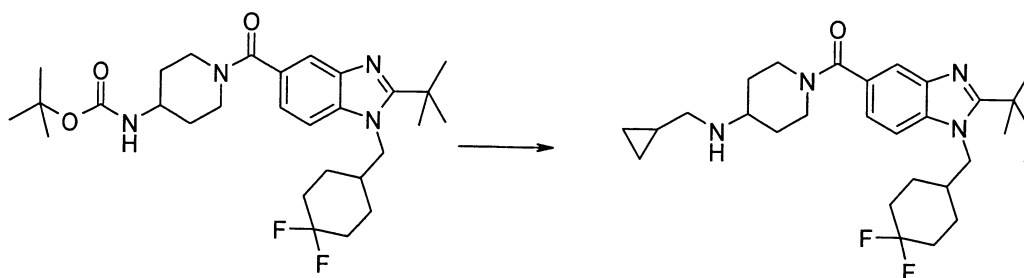
步驟 B: [1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯



將 HATU (0.065 g, 0.172 mmol) 及 4-(N-Boc-胺基)-哌啶 (0.035 g, 0.172 mmol) 添加至 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸 (製備參見實例 1) (0.050 g, 0.143 mmol)、DIPEA (37 μ L, 0.215 mmol) 及 DMF (2 mL) 之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH_2Cl_2 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得殘餘物由管柱層析法在矽膠上使用 100% 乙酸乙酯純化。產量：68 mg (89%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ 1.34-1.42 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.46-1.54 (m, 3 H), 1.57 (s, 9 H), 1.60-1.66 (m, 2 H), 1.66-1.74 (m, 4 H), 1.98 (s, 2 H), 2.08-2.19 (m, 3 H), 3.06 (s, 2 H), 4.23 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 4.44-4.51 (m, 1 H), 7.33-7.35 (m, 2 H), 7.73-7.75 (m, 1 H)。

實例 26

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-(環丙基甲基)哌啶-4-胺

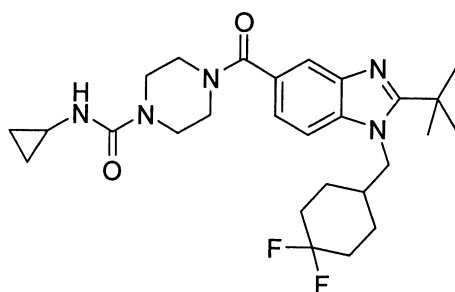


在 0°C 下，於氮氣下將 [1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯 (製備參見實例 25，步驟 B) (0.076 g, 0.143 mmol) 溶解於 5 mL DMF 中。添加 NaH (0.022 g, 0.572 mmol) 且將溶液在 0°C 下攪拌 10 min。添加 (環丙基甲基) 溴 (0.021 mL, 0.215 mmol) 且將溶液在室溫下攪拌 2 h。以數滴飽和 NaHCO₃ 水溶液使反應中止且蒸發溶劑。將 CH₂Cl₂ 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。在室溫下將產物於 3 mL 之 1 M HCl/AcOH 中攪拌 1 h。蒸發溶劑。將 CH₂Cl₂ 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。將所得產物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：58 mg (68%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.36-0.43 (m, 2 H), 0.66-0.75 (m, 2 H), 1.02-1.12 (m, 1 H), 1.50-1.64 (m, 4 H), 1.68 (s, 9 H), 1.70-1.85 (m, 4 H), 2.01-2.13 (m, 3 H), 2.26 (s, 2 H), 2.95

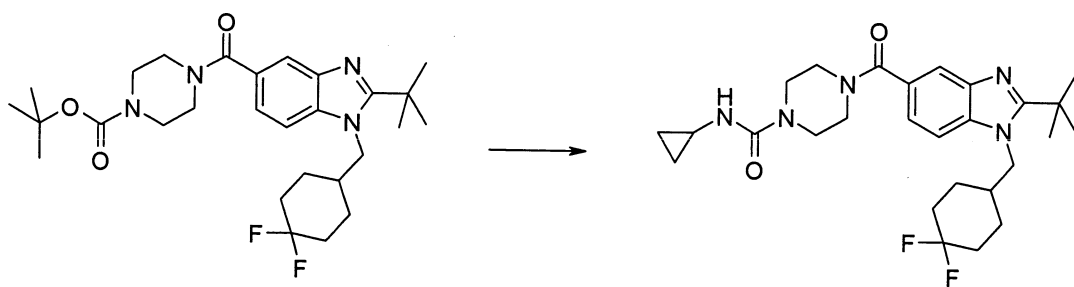
(d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 3.23 (s, 1 H), 3.37-3.50 (m, 1 H), 3.82 (s, 1 H), 4.57 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.77 (s, 1 H), 7.61 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H,) 8.00 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 487.3。

實例 27

4-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-環丙基哌嗪-1-甲醯胺



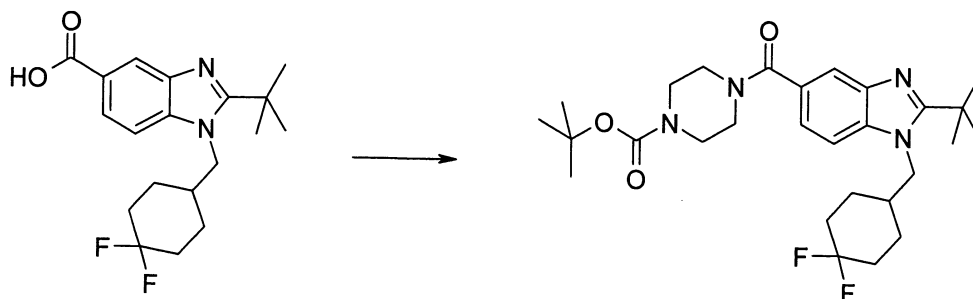
步驟 A：4-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-N-環丙基哌嗪-1-甲醯胺



在室溫下將 4-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(製備參見以下步驟 B)(105 mg, 0.202 mmol)於 2 mL 之 1 M HCl/AcOH 中攪拌 1 h。蒸發溶劑。將 CH_2Cl_2 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。在 0°C 下將

環丙胺 (0.042 mL, 0.606 mmol) 及 DIPEA (0.175 mL, 1.01 mmol) 於 2 mL DCM 中之溶液添加至三碳醯氯 (0.060 g, 0.202 mmol) 於 3 mL DCM 中之溶液中。接著添加於 2 mL DCM 中之胺且將溶液在室溫下攪拌 20 min。將溶液混合物用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。將所得產物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：100 mg (80%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.41-0.46 (m, 2 H), 0.62-0.68 (m, 2 H), 0.70-0.75 (m, 1 H), 0.81-0.87 (m, 1 H), 1.51-1.62 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H), 1.70-1.82 (m, 4 H), 2.01-2.11 (m, 2 H), 2.21-2.30 (m, 1 H), 2.49-2.56 (m, 1 H), 2.57-2.63 (m, 1 H), 3.36-3.51 (m, 4 H), 3.71-3.80 (m, 1 H), 4.56 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺502.0。

步驟 B：4-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

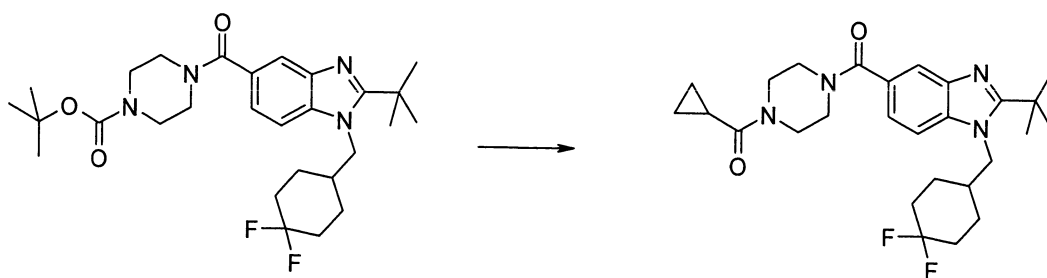


將 HATU (0.098 g, 0.257 mmol) 及 1-Boc-哌嗪 (0.049 g, 0.257 mmol) 添加至 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-

1*H*-苯并咪唑-5-甲酸(製備參見實例1)(0.075 g, 0.214 mmol)、DIPEA(56 μ L, 0.321 mmol)及DMF(3 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌1 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次, 用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。將所得殘餘物由管柱層析法在矽膠上使用100%乙酸乙酯純化。產量: 100 mg(99%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*D*) δ 1.41-1.48 (m, 11 H), 1.56 (s, 9 H), 1.59-1.65 (m, 2 H), 1.65-1.73 (m, 4 H), 2.08-2.18 (m, 3 H), 3.45 (s, 4 H), 3.62 (s, 2 H), 4.23 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.34-7.36 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H)。

實例 28

2-第三丁基-5-{{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]羰基}-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑

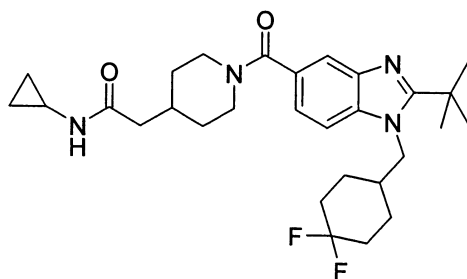


在室溫下將4-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(製備參見步驟B, 實例27)(0.074 g, 0.143 mmol)於3 mL之1 M HCl/AcOH中攪拌1 h。蒸發溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次, 用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。

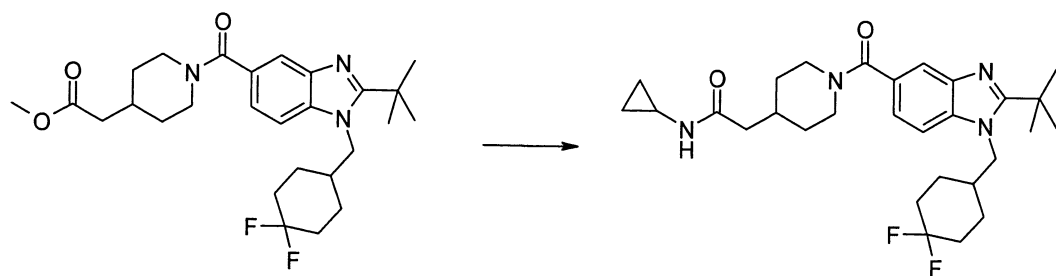
將產物溶解於含有三乙胺(0.030 mL, 0.215 mmol)之5 mL CH_2Cl_2 中且添加環丙烷羰基氯(0.017 mL, 0.186 mmol)。將溶液在室溫下攪拌1 h。將溶液混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得產物由逆相HPLC使用20-50%之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量：58 mg(68%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 0.80-0.85 (m, 2 H), 0.85-0.91 (m, 2 H), 1.50-1.63 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.70-1.84 (m, 4 H), 1.99-2.12 (m, 3 H), 2.20-2.34 (m, 1 H), 3.38-3.65 (m, 4 H), 3.68-3.98 (m, 4 H), 4.58 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.68 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.03 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ 487.3$ 。

實例 29

2-[1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-基]-N-環丙基乙醯胺



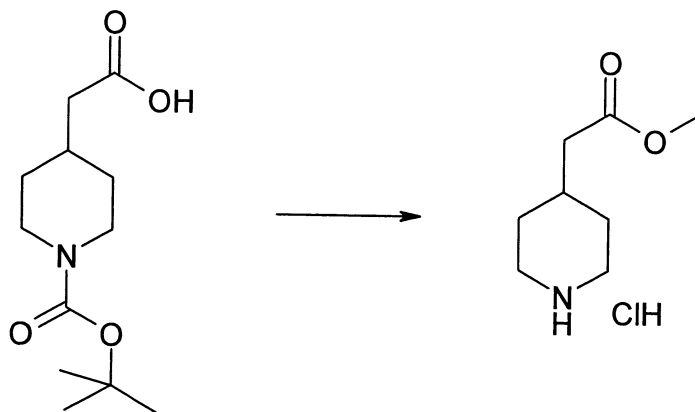
步驟 A：2-[1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-基]-N-環丙基乙醯胺



在 75°C 下將 [1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-基]乙酸甲酯(製備參見以下步驟 B 及 C)(0.049 g, 0.100 mmol)於含有 1 mL 之 1 M LiOH 之 5 mL 二噁烷中攪拌 2 h。蒸發溶劑。將殘餘物用 5% 之 KHSO₄ 水溶液酸化至 pH=5-6 且用乙醚(2 次)及 CH₂Cl₂(2 次)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。將產物溶解於含有 DIPEA(0.026 mL, 0.150 mmol)及環丙胺(0.008 mL, 0.120 mmol)之 3 mL DMF 中，且添加 HATU(0.046 g, 0.120 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH₂Cl₂ 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。將所得產物由逆相 HPLC 使用 20-50% 之 CH₃CN/H₂O 純化且凍乾以得到呈相應 TFA 鹽形式之標題化合物。產量：46 mg(74%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.41-0.47 (m, 2 H), 0.66-0.73 (m, 2 H), 1.14-1.32 (m, 1 H), 1.51-1.64 (m, 2 H), 1.67-1.70 (m, 11 H), 1.72-1.87 (m, 5 H), 2.00-2.13 (m, 5 H), 2.21-2.31 (m, 1 H,) 2.58-2.67 (m, 1 H), 2.91 (t, *J*=13.77 Hz, 1 H), 3.14 (t, *J*=13.57 Hz, 1 H), 3.62-3.72 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.61 (dd, 1 H,) 7.61 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz,

1 H), 7.76 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 515.3; $C_{29}H_{40}N_4O_2F_2+2.1$ TFA+2.4 H_2O 之分析計算值: C, 50.01; H, 5.93; N, 7.03。實驗值: C, 49.97; H, 5.83; N, 7.39。

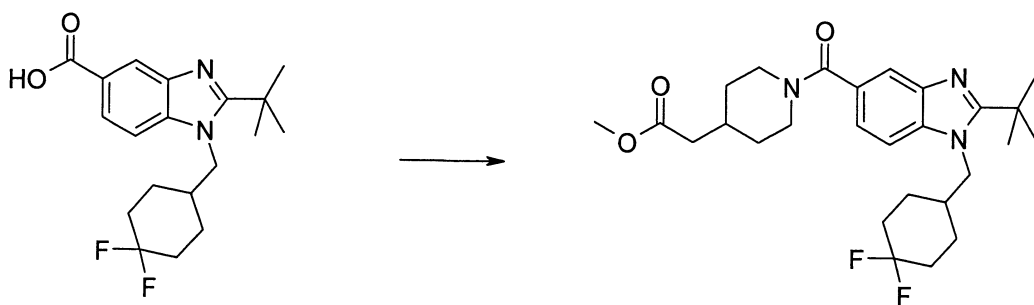
步驟B: 哌啶-4-基乙酸甲酯氫化物



在 $0^{\circ}C$ 下將 Boc-(4-羧甲基)-哌啶 (0.100 g, 0.411 mmol) 溶解於 3 mL MeOH 中。在 $0^{\circ}C$ 下逐滴添加 2 M TMSCHN₂/己烷直至持續出現淡黃色。使溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用 5% 之 KHSO₄ 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 5 mL 之 1 M HCl/AcOH 中且將溶液在室溫下攪拌 1 h。蒸發溶劑。將殘餘物於乙醚中粉碎，過濾且在真空下乾燥。產量: 70 mg (89%); ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.37-1.52 (m, 2 H), 1.95 (d, $J=13.87$ Hz, 2 H), 2.00-2.14 (m, 1 H), 2.34 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 2.98 (t, $J=12.89$ Hz, 2 H), 3.35 (d, $J=12.69$ Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H)。

步驟C: [1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯

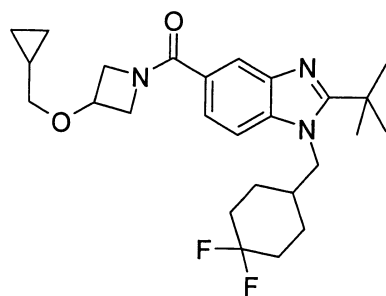
并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-基]乙酸甲酯



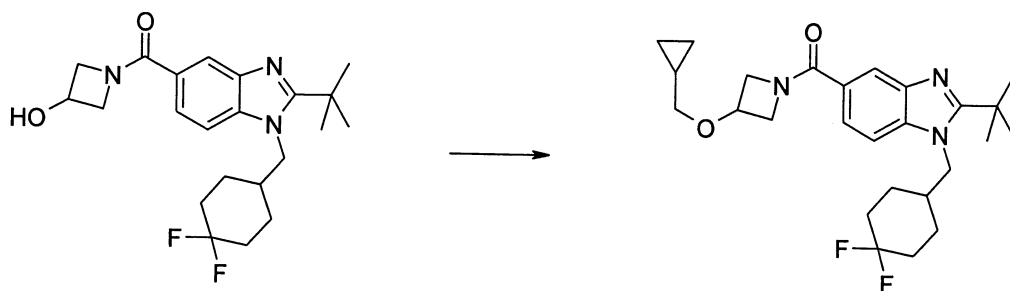
將 HATU (0.059 g, 0.154 mmol) 及 哌啶-4-基乙酸甲酯氫氯化物 (0.030 g, 0.154 mmol) 添加至 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-甲酸 (製備參見實例 1) (0.045 g, 0.128 mmol)、DIPEA (0.056 mL, 0.320 mmol) 及 DMF (3 mL) 之混合物中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH₂Cl₂ 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。將所得殘餘物由管柱層析法在矽膠上使用 100% 之 EtOAc 純化。產量：52 mg (84%)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*D*) δ 1.21-1.36 (m, 2 H), 1.42-1.55 (m, 2 H), 1.57 (s, 9 H), 1.63-1.84 (m, 7 H), 2.06-2.19 (m, 4 H), 2.29 (d, *J*=6.84 Hz, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.23 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.32-7.36 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H)。

實例 30

2-第三丁基-5-[[3-(環丙基甲氧基)吡啶-1-基]羰基]-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑



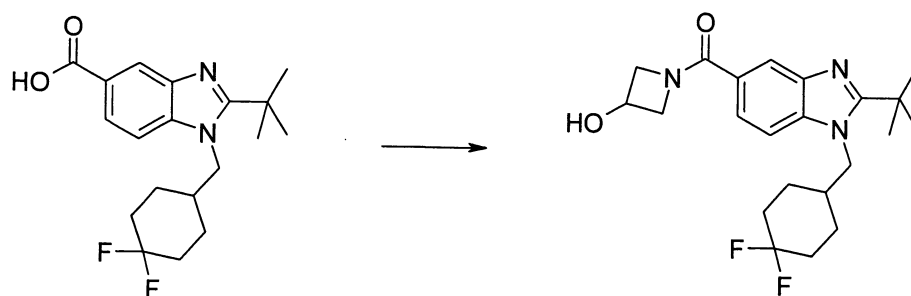
步驟A：2-第三丁基-5-{{3-(環丙基甲氧基)吡啶啉-1-基}羰基}-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑



在0°C下，於氮氣下將1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)吡啶啉-3-醇(製備參見以下步驟B)(0.054 g, 0.133 mmol)之DMF溶液(2 mL)逐滴添加至NaH(0.010 g, 0.266 mmol)於2 mL DMF中之溶液中。在0°C下，於氮氣下將溶液攪拌30 min。逐滴添加(環丙基甲基)溴(0.026 mL, 0.266 mmol)且將溶液在室溫下攪拌3 h。在0°C下藉由添加飽和NaHCO₃水溶液使反應中止且將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。將產物由逆相HPLC使用20-50%之CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量：60 mg(79%)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.18-0.23 (m, 2 H), 0.49-0.55 (m, 2 H), 0.98-1.06 (m, 1 H), 1.51-1.63 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 1.69-1.76 (m, 4 H), 1.76-1.84 (m, 1 H), 2.01-2.11 (m, 2 H), 2.20-

2.30 (m, 1 H), 3.31 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 4.02-4.08 (m, 1 H), 4.22-4.27 (m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 2 H), 4.51-4.54 (m, 1 H), 4.56 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.84 (dd, $J=8.69, 1.46$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 460.3; $C_{26}H_{35}N_3O_2F_2+1.7$ TFA+0.3 H_2O 之分析計算值: C, 53.60; H, 5.71; N, 6.38。實驗值: C, 53.60; H, 5.69; N, 6.16。

步驟B: 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}羧基)吡啶-3-醇

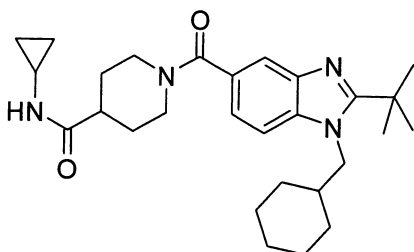


將HATU(0.130 g, 0.342 mmol)及3-羥基吡啶氫氯化物(0.037 g, 0.342 mmol)添加至2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸(製備參見實例1)(0.100 g, 0.285 mmol)、DIPEA(0.125 mL, 0.712 mmol)及DMF(5 mL)之混合物中。將混合物在室溫下攪拌2 h。在減壓下移除溶劑。將 CH_2Cl_2 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌一次,用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除 CH_2Cl_2 。將所得產物由矽膠急驟層析法使用EtOAc作為溶離劑純化。產量: 110 mg (96%); 1H NMR (400 MHz, 氣仿-D) δ 1.43-1.55 (m, 2 H),

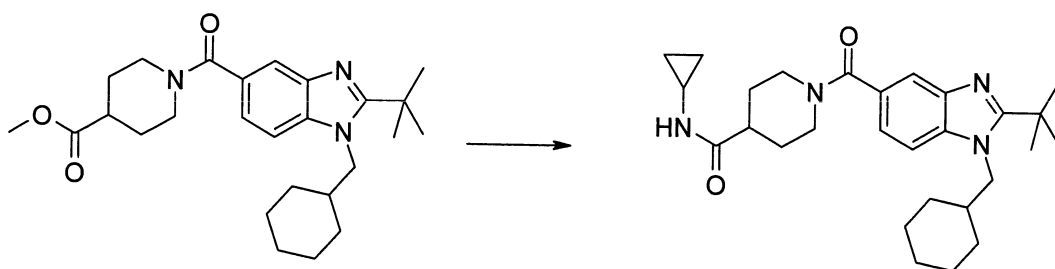
1.57 (s, 9 H), 1.60-1.64 (m, 1 H), 1.64-1.75 (m, 3 H), 2.08-2.19 (m, 3 H), 4.07-4.17 (m, 1 H), 4.24 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.29 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 7.36 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J=8.50, 1.66$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H)。

實例 31

1-{[2-第三丁基-1-(環己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-N-環丙基哌啶-4-甲醯胺



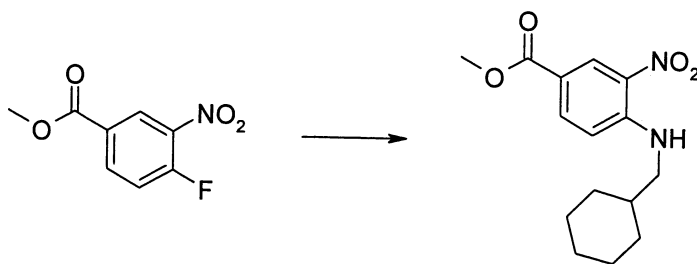
步驟 A：1-{[2-第三丁基-1-(環己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}-N-環丙基哌啶-4-甲醯胺



在 75°C 下，將 1-{[2-第三丁基-1-(環己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌啶-4-甲酸甲酯(製備參見以下步驟 B 至 F)(0.068 g, 0.155 mmol)於 6 mL 之二噁烷:1 M LiOH 之 5:1 混合物中加熱 3 h。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於水中且用 5% 之 KHSO_4 水溶液酸化至 pH 5-6。將混合物用 Et_2O 萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌一次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減

壓下移除Et₂O。將產物溶解於含有DIPEA(0.040 mL, 0.233 mmol)、環丙胺(0.013 mL, 0.186 mmol)及HATU(0.070 g, 0.186 mmol)之5 mL DMF中且將溶液在室溫下攪拌1 h。在減壓下移除溶劑。將CH₂Cl₂添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌一次，用鹽水洗滌一次且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除CH₂Cl₂。將所得殘餘物由逆相HPLC使用20-50%之CH₃CN/H₂O純化且凍乾以得到呈相應TFA鹽形式之標題化合物。產量：70 mg(78%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.42-0.48 (m, 2 H), 0.66-0.74 (m, 2 H), 1.19-1.29 (m, 5 H), 1.61-1.66 (m, 3 H), 1.66-1.71 (m, 11 H), 1.77 (s, 3 H), 1.86 (s, 1 H), 2.13 (s, 1 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 2.59-2.67 (m, 1 H), 2.94 (s, 1 H), 3.15 (s, 1 H), 3.70 (s, 1 H), 4.49 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 7.62 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.17 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺465.3。

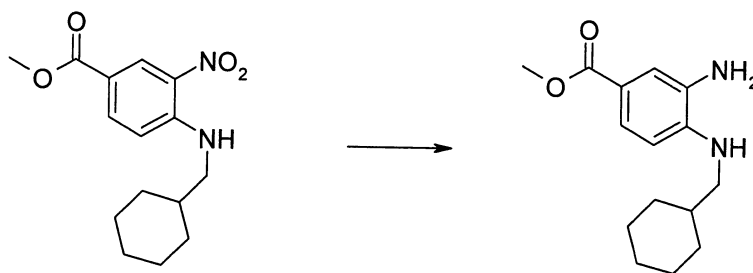
步驟B：4-[(環己基甲基)胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯



按照如實例1、步驟B之相同程序，使用4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(225 mg, 1.13 mmol)及環己基甲胺(0.175 mL, 1.36 mmol)。產物在常規洗滌後直接用於下一步驟。產量：329 mg(99%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ 1.06

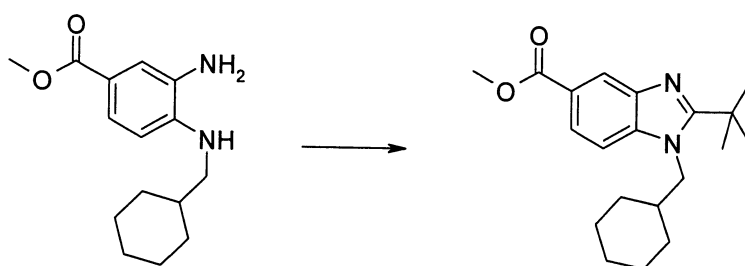
(m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 3.20 (dd, J=6.64, 5.47Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.86 (d, J=8.98Hz, 1H), 8.04 (ddd, J=9.03, 2.10, 0.78Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.89 (d, J=1.95Hz, 1H)。

步驟 C：3-胺基-4-[(環己基甲基)胺基]苯甲酸甲酯



如對於實例 1、步驟 C 所用之相同程序，使用 4-[(環己基甲基)胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯 (325 mg, 1.11 mmol)。將溶液經矽藻土過濾且直接用於下一步驟。產量：285 mg (98%)。MS (ESI) (M+H)⁺263.0。

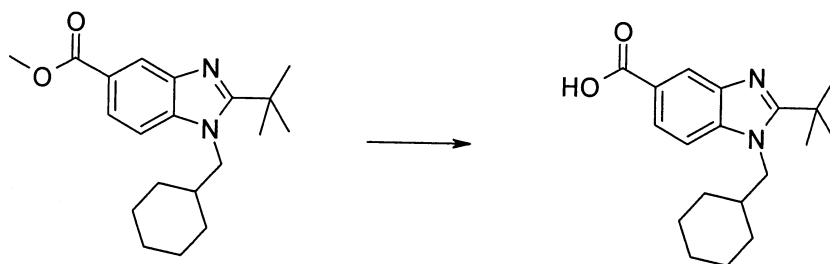
步驟 D：2-第三丁基-1-(環己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯



將 3-胺基-4-[(環己基甲基)胺基]苯甲酸甲酯 (285 mg, 1.09 mmol) 溶解於含有 DMAP (33 mg, 0.272 mmol) 之 10 mL DCM 中。逐滴添加三甲基乙醯氯 (0.145 mL, 1.20 mmol) 且將溶液在室溫下攪拌 2 h。將溶劑濃縮。將殘餘物溶解於 15 mL 冰醋酸中且在 100°C 下攪拌 24 h。將溶劑濃縮。將殘

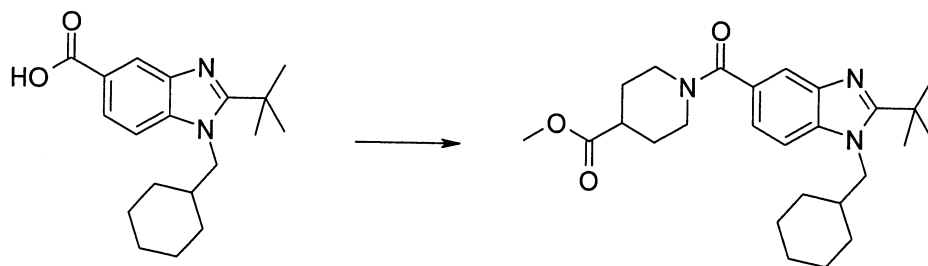
餘物溶解於EtOAc中且將溶液用飽和NaHCO₃溶液、鹽水洗滌且經無水MgSO₄乾燥。將產物由急驟層析法使用7:3之己烷：EtOAc純化。產量：170 mg(47%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ 1.10 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.62 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.15 (d, J=7.62Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.59Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.59, 1.56Hz, 1H), 8.47 (d, J=0.98Hz, 1H)。

步驟E：2-第三丁基-1-(環己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸



將2-第三丁基-1-(環己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯(165 mg, 0.502 mmol)溶解於含有2 mL之1 M LiOH的10 mL EtOH中。使溶液回流3 h。將溶液冷卻至室溫且濃縮。將溶液用1 M HCl中和且用CH₂Cl₂及EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌且經無水MgSO₄乾燥。將有機相合併且濃縮。產量：140 mg(87%)。MS (ESI) (M+H)⁺315.0。

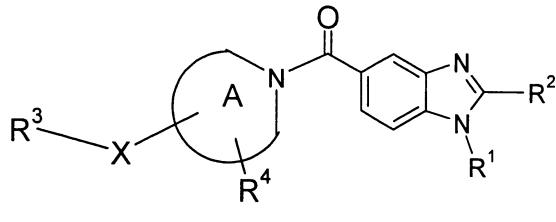
步驟F：1-{[2-第三丁基-1-(環己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]羧基}哌啶-4-甲酸甲酯



將 HATU (0.110 g, 0.286 mmol) 及 異六氫煙酸甲酯 (0.039 mL, 0.286 mmol) 添加至 2-第三丁基-1-(環己基甲基)-1*H*-苯并咪唑-5-甲酸 (0.075 g, 0.238 mmol)、DIPEA (0.080 mL, 0.476 mmol) 及 DMF (5 mL) 中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑。將 CH₂Cl₂ 添加至所得殘餘物中且將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌一次且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除 CH₂Cl₂。將所得殘餘物由管柱層析法在矽膠上使用 100% 乙酸乙酯純化。產量：71 mg (68%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*D*) δ 1.05-1.22 (m, 5 H), 1.56 (s, 9 H), 1.59-1.67 (m, 4 H), 1.67-1.81 (m, 5 H), 1.93 (s, 2 H), 2.00-2.08 (m, 1 H), 2.54-2.63 (m, 1 H), 3.01-3.12 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.14 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H)。

五、中文發明摘要：

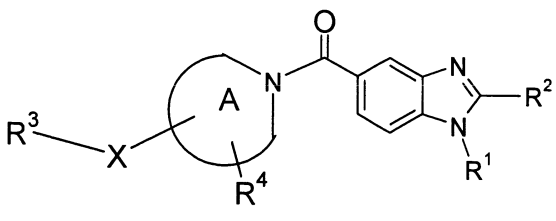
本發明製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



其中X、A、R¹、R²、R³及R⁴係如本說明書所定義；以及包括該等化合物之鹽及醫藥組合物。其適用於治療，尤其適用於管理疼痛。

六、英文發明摘要：

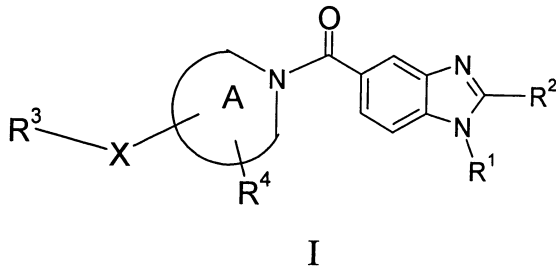
Compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein X, A, R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其非鏡像異構物、鏡像異構物或混合物：



其中：

R^1 係選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)$ - C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環基- $C(=O)$ - C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)$ -、 C_{3-10} 環烷基、 C_{4-8} 環烯基、 C_{3-6} 雜環基及 C_{3-6} 雜環基- $C(=O)$ -；其中該 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)$ - C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環基- $C(=O)$ - C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)$ -、 C_{3-10} 環烷基、 C_{4-8} 環烯基、 C_{3-6} 雜環基或 C_{3-6} 雜環基- $C(=O)$ -係視情況經一或多個選自羧基、 $-(C=O)-NH_2$ 、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基、 $-N(R^6)-C(=O)R^5$ 、 $-S(=O)_2-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-NH-C(=O)-NR^5R^6$ 及 $-NR^5R^6$ 之基團取代；

R^2 係選自由以下各基組成之群： C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯

基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基及 C_{3-6} 雜環烷基，其中在定義 R_2 中所用之該 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 環烯基或 C_{3-6} 雜環烷基係視情況經一或多個選自羧基、 $-(C=O)-NH_2$ 、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基及 $-NR^5R^6$ 之基團取代；

R^3 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 雜芳基、 C_{2-5} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基及苄基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 雜芳基、 C_{2-5} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-4} 烷基、苯基或苄基係視情況經一或多個選自 C_{1-6} 烷基、羧基、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、羥基及 $-NR^5R^6$ 之基團取代；且

R^4 係選自 C_{1-6} 烷基、羧基、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、羥基及 $-NR^5R^6$ ；



為除所示之氮以外在其環上視情況含有一或兩個選自O、S及N之其他雜原子的4、5或6員雜環；

X係選自 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-NHR^7-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NHCH_2-$ 、 $-NH-C(=O)CH_2-$ 、 $-NH-C(=O)-NH-$ 、 $-O-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_m-$ 、 $-O-$

$(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 及 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ ；

其中 R^5 及 R^6 係獨立地選自 $-\text{H}$ ，視情況經 $-\text{OH}$ 、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，視情況經 $-\text{OH}$ 、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之 C_{3-6} 環烷基- C_{0-m} 烷基，視情況經 $-\text{OH}$ 、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之 C_{2-6} 烯基及連同另一二價 R^5 或 R^6 一起形成環之一部分的視情況經 $-\text{OH}$ 、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之二價 C_{1-6} 伸烷基；

R^7 為 C_{1-6} 烷基，且

m 為0、1、2或3。

2. 如請求項1之化合物，其中：

R^1 係選自 C_{3-7} 環烷基- C_{1-2} 烷基及 C_{2-6} 雜環烷基- C_{1-2} 烷基，其中該 C_{3-7} 環烷基或 C_{2-6} 雜環烷基係視情況經一或多個選自羧基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基及胺基之基團取代。

3. 如請求項1之化合物，其中：

R^1 係選自環己基甲基及四氫吡喃基甲基，其中該環己基甲基或四氫吡喃基甲基係視情況經一或多個選自羧基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基及胺基之基團取代。

4. 如請求項3之化合物，其中：

R^1 係選自環己基甲基及四氫吡喃基甲基，其中該環己基甲基或四氫吡喃基甲基係視情況經一或多個選自甲基、羥基、氯、氟及溴之基團取代。

5. 如請求項4之化合物， R^1 係選自環己基甲基及四氫吡喃-

- 4-基甲基，其中該環己基甲基或四氫吡喃-4-基甲基係視情況經一或多個選自氯及氟之基團取代。
6. 如請求項1之化合物， R^1 係選自環己基甲基、(4,4-二氟環己基)甲基、(4-氟環己基)甲基及四氫-2H-吡喃-4-基甲基。
7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中：
 R^2 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基係視情況經一或多個選自鹵素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基及羥基之基團取代。
8. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中：
 R^2 係選自乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、1,1-二甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基及2,2-二甲基-1-丙基，其中該丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、1,1-二甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基或2,2-二甲基-1-丙基係視情況經一或多個選自鹵素、甲氧基及乙氧基之基團取代。
9. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中：
 R^2 係選自丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、1,1-二甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基、1,1-二氟乙基及2,2-二甲基-1-丙基。
10. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中：
 R^2 係選自第三丁基、1,1-二氟乙基及1,1-二甲基-1-丙


基。

11. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中：

R^3 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵化 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基、甲氧基- C_{1-4} 烷基、乙氧基- C_{1-4} 烷基及 C_{2-4} 烯基。

12. 如請求項1至11中任一項之化合物，其中：

R^4 係選自氫、羥基、鹵素、異氰酸酯基、甲氧基、乙氧基、 C_{1-4} 烷基、鹵化 C_{1-4} 烷基、苯基、苄基、胺基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-2} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基甲基。

13. 如請求項1至12之化合物，其中  係選自哌啶基、異噁唑啶基、吡丁啶基、嗎啉基、吡啶基、吡咯基及吡咯啶基。

14. 如請求項1至13中任一項之化合物，其中：

R^4 為氫。

15. 如請求項1至14中任一項之化合物，其中：

X係選自 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NHCH_2-$ 、 $-NH-C(=O)CH_2-$ 、 $-NH-C(=O)-NH-$ 、 $-O-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-O-$ 及 $-NH-C(=O)-O-$ 。

16. 如請求項1至11中任一項之化合物，其中 $-X-R^3$ 係選自環丁烷基羰胺基、煙基、2-羥乙基胺基羰基、異丙胺基羰基、環丁烷基胺基羰基、乙胺基羰基、環丙胺基羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基、第三丁氧羰基胺基、烯丙基胺基羰基、甲胺基羰基、胺基羰基、2-氟乙

胺基羰基、丙胺基羰基、環丙基甲胺基羰基、環丁基甲胺基羰基、第三丁氧羰基胺基、乙胺基羰胺基、異氰酸酯基、環丙胺基羰胺基、2-羥乙基胺基羰胺基、乙胺基羰基、乙醯胺基、丙醯胺基、乙胺基羰甲基、2-氟乙胺基羰甲基、2,2-二氟乙胺基羰基、2,2-二氟乙胺基羰甲基、乙醯胺基甲基、環丙基羰胺基甲基、丙醯胺基甲基及甲胺基羰甲基。

17. 一種化合物，其係選自：

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-甲基吡啶-3-甲醯胺；

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-環丙基哌啶-3-甲醯胺；

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-乙基哌啶-3-甲醯胺；

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-環丙基哌啶-4-甲醯胺；

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-乙基哌啶-4-甲醯胺；

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺；

N-(第三丁基)-1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-甲醯胺；

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-環丁基哌啶-4-甲醯胺；

- s1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-異噁唑-3-基哌啶-4-甲醯胺；
- 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-1,3-噻唑-2-基哌啶-4-甲醯胺；
- 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-(5-甲基異噁唑-3-基)哌啶-4-甲醯胺；
- 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-乙基-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺；
- 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-(環丙基甲基)哌啶-4-甲醯胺；
- 1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-環丙基吡咯啶-3-甲醯胺；
- 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-1*H*-苯并咪唑；
- 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-1*H*-苯并咪唑；
- 2-第三丁基-5-{[4-(環丙基甲氧基)哌啶-1-基]羰基}-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑；
- 2-第三丁基-5-{[4-(環丁基甲氧基)哌啶-1-基]羰基}-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑；
- 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-丙氧基哌啶-1-基)羰基]-1*H*-苯并咪唑；
- 2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-異丙氧基哌啶-1-基)羰基]-1*H*-苯并咪唑；

2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-{[4-(2,2-二甲基丙氧基)哌啶-1-基]羰基}-1*H*-苯并咪唑；

5-{[4-(苄氧基)哌啶-1-基]羰基}-2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑；

2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-[(4-異丁氧基哌啶-1-基)羰基]-1*H*-苯并咪唑；

2-[1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)吡啶-3-基]-*N*-環丙基乙醯胺；

N-[1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-基]環丙烷甲醯胺；

1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-(環丙基甲基)哌啶-4-胺；

4-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)-*N*-環丙基哌嗪-1-甲醯胺；

2-第三丁基-5-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]羰基}-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑；

2-[1-({2-第三丁基-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}羰基)哌啶-4-基]-*N*-環丙基乙醯胺；

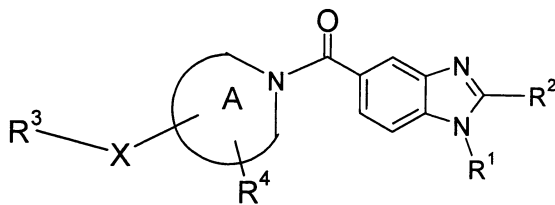
2-第三丁基-5-{[3-(環丙基甲氧基)吡啶-1-基]羰基}-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-1*H*-苯并咪唑；

1-{[2-第三丁基-1-(環己基甲基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]羰基}-*N*-環丙基哌啶-4-甲醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽。

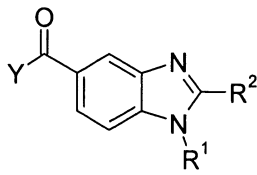
18. 如請求項1至17中任一項之化合物，其係用作藥劑。

19. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療疼痛之藥劑。
20. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療功能性腸胃障礙之藥劑。
21. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療大腸急躁症之藥劑。
22. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療焦慮症、癌症、多發性硬化症、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、亨爾頓氏舞蹈病 (Huntington's chorea)、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)及心血管病症之藥劑。
23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
24. 一種用於治療溫血動物之功能性腸胃障礙之方法，其包含對需要該治療之該動物投與治療有效量之如請求項1至17中任一項之化合物的步驟。
25. 一種用於治療溫血動物之大腸急躁症之方法，其包含對需要該治療之該動物投與治療有效量之如請求項1至17中任一項之化合物的步驟。
26. 一種用於製備式I化合物之方法，

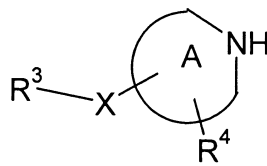


I

該方法包含以下步驟：



II



III

使式II化合物與式III化合物反應，

其中：

Y係選自Cl、Br、F及OH；

R¹係選自C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₁₋₁₀烷氧基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-C(=O)-C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈環烯基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆雜環基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆雜環基-C(=O)-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基-C(=O)-、C₃₋₁₀環烷基、C₄₋₈環烯基、C₃₋₆雜環基及C₃₋₆雜環基-C(=O)-；其中該C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₁₋₁₀烷氧基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-C(=O)-C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈環烯基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆雜環基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆雜環基-C(=O)-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基-C(=O)-、C₃₋₁₀環烷基、C₄₋₈環烯基、C₃₋₆雜環基或C₃₋₆雜環基-C(=O)-係視情況經一或多個選自羧基、-(C=O)-NH₂、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基、-N(R⁶)-C(=O)R⁵、-S(=O)₂-NR⁵R⁶、-C(=O)-NR⁵R⁶、-NH-C(=O)-NR⁵R⁶及-NR⁵R⁶之基團取代；

R²係選自由以下各基組成之群：C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈

環烯基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈環烯基及C₃₋₆雜環烷基，其中在定義R₂中所用之該C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈環烯基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆雜環烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈環烯基或C₃₋₆雜環烷基係視情況經一或多個選自羧基、-(C=O)-NH₂、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羥基及-NR⁵R⁶之基團取代；

R³係選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基、C₂₋₅雜芳基、C₂₋₅雜芳基-C₁₋₄烷基、C₂₋₅雜環烷基、C₂₋₅雜環烷基-C₁₋₄烷基、苯基及苄基，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基、C₂₋₅雜芳基、C₂₋₅雜芳基-C₁₋₄烷基、C₂₋₅雜環烷基、C₂₋₅雜環烷基-C₁₋₄烷基、苯基或苄基係視情況經一或多個選自C₁₋₆烷基、羧基、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、羥基及-NR⁵R⁶之基團取代；且

R⁴係選自C₁₋₆烷基、羧基、鹵素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、羥基及-NR⁵R⁶；



為除所示氮以外在其環上視情況含有一或兩個選自O、S及N之其他雜原子的4、5或6員雜環；

X係選自-O-C(=O)-、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-NHR⁷-C(=O)-、-C(=O)-NHCH₂-、-NH-C(=O)CH₂-、-NH-C(=O)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-O-(CH₂)_m-、-C(=O)-O-及-NH-C(=O)-O-；

其中 R^5 及 R^6 係獨立地選自 -H，視情況經 -OH、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，視情況經 -OH、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之 C_{3-6} 環烷基 - C_{0-m} 烷基，視情況經 -OH、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之 C_{2-6} 烯基，及連同另一二價 R^5 或 R^6 一起形成環之一部分的視情況經 -OH、甲氧基、乙氧基或鹵素取代之二價 C_{1-6} 伸烷基；

R^7 為 C_{1-6} 烷基，且

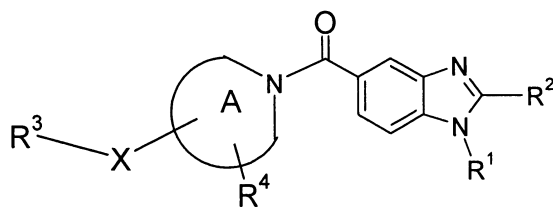
m 為 0、1、2 或 3。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I