

公告本**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：94121070

※申請日期：94.6.24

※IPC 分類：A61K 31/4375
C07D 401/04, 369/08.

一、發明名稱：(中文/英文)

CCR2 拮抗劑之四級鹽

QUATERNARY SALT CCR2 ANTAGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/Belgium

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 巴瑞特/LAGU, BHARAT

2. 萬麥克/WACHTER, MICHAEL

國 籍：(中文/英文)

1.~2. 為美國/U.S.A.

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：

美國；西元 2004 年 06 月 25 日；60/582,929

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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】

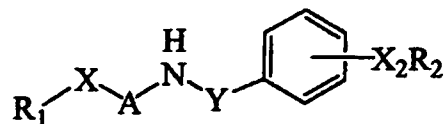
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 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。

五、中文發明摘要：

具下式(I)之四級鹽化合物

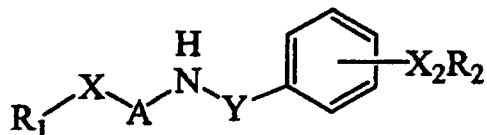


式(I)

或其醫藥上可接受之形式為 CCR2 拮抗劑，可用於預防、治療或改善有其需要的對象之由 CCR2 傳介之炎性症候群、失調症或疾病。

六、英文發明摘要：

Quaternary salt compounds of Formula (I)



Formula (I)

or pharmaceutically acceptable forms thereof, which are CCR2 antagonists and are useful in preventing, treating or ameliorating CCR2 mediated inflammatory syndromes, disorders or diseases in a subject in need thereof.

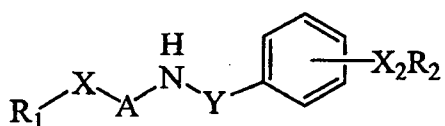
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明乃有關一種為化學吸引劑細胞激素受體 2 (CCR2)之拮抗劑之四級鹽化合物、醫藥組成物、及其使用
5 方法。詳言之，該 CCR2 拮抗劑為苯胺基經取代之四級鹽化合物，係用於改善或治療由 CCR2 傳介之炎性病征。

【先前技術】

CCR2 為 GPCR 族受體之成員，如同所有已知化學激
● 素受體，係由單核細胞及記憶 T-淋巴細胞表現。CCR2 傳
10 訊級聯涉及磷脂酶(PLC β_2)、蛋白質激酶(PKC)、與脂質激酶(PI-3 激酶)之活化。

化學吸引劑細胞激素(亦即，化學激素)為相當小的蛋
白質(8-10 kD)，其激發細胞之遷移。化學激素族根據第一
與第二個高度保守半胱胺酸間胺基酸殘基的個數，分成四
15 個亞族。

單核細胞趨化蛋白-1 (MCP-1)為 CC 化學激素亞族(其
● 中 CC 代表具有鄰接的第一與第二個半胱胺酸之亞族)之成
員，其與細胞表面化學激素受體 2 (CCR2)結合。MCP-1 為
有影響力之趨化因子，其與 CCR2 結合後，居間促成單核
20 細胞與淋巴細胞朝發炎部位遷移(亦即，趨化性)。MCP-1
亦由心肌細胞、血管內皮細胞、纖維母細胞、軟骨細胞、
平滑肌細胞、間質細胞、牙槽細胞、T-淋巴細胞、巨噬細
胞等表現。

單核細胞進入發炎組織並分化為巨噬細胞後，單核細

胞分化提供數個促發炎調節子 (proinflammatory modulators) 包括腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、介白素-1 (IL-1)、IL-8 (CXC 化學激素亞族之成員，其中 CXC 代表第一與第二個半胱胺酸間之一胺基酸殘基)、IL-12、花生四烯酸代謝物(例如，PGE₂ 與 LTB₄)、由氧衍生之自由基、間質金屬結合蛋白酶與互補成分之繼發來源。

慢性炎性疾病之動物模式研究已證明藉由拮抗劑抑制 MCP-1 與 CCR2 間之結合可壓制炎性反應。MCP-1 與 CCR2 間之互相作用與炎性疾病病理方面例如葡萄膜炎、動脈硬化、風濕性關節炎、多發性硬化症、克隆氏症 (Crohn's disease)、腎炎、器官同種異體移植排斥作用、纖維性肺、腎功能不全、糖尿病與糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病腎炎、糖尿病微血管病變、肺結核、類肉瘤病、侵入性葡萄球菌症、白內障手術後發炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性蕁麻疹、過敏性氣喘、牙周疾病、齒槽膿溢、牙齦炎、牙周病、擴張型心肌症、心肌梗塞、心肌炎、慢性心臟衰竭、血管狹窄、再阻塞、再灌流失調症、腎絲球腎炎、實體腫瘤與癌症、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓瘤、何杰金氏症 (Hodgkin's Disease)、及膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、攝護腺癌、或胃癌有所牽連(參見 Rollins BJ, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, *Mol. Med. Today*, 1996, 2:198 ; 與 Dawson J, *et al.*,

Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in diseases, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2003 Feb, 7(1):35-48)。

單核細胞遷移受到 MCP-1 拮抗劑(MCP-1 之抗體或者可溶性失活片段)之抑制，該等拮抗劑已被證實抑制關節炎、氣喘與葡萄膜炎之進展。MCP-1 與 CCR2 剔除(KO)小鼠模式二者均已證明單核細胞滲入炎性傷害明顯地減少。此外，該等 KO 小鼠對實驗性過敏性腦脊髓炎(EAE，一種人類 MS 模式)、蟑螂過敏原引發之氣喘、動脈硬化與葡萄膜炎之進展具有抗性。風濕性關節炎與克隆氏症病患於以降低 MCP-1 表現及滲入的巨噬細胞數相關的劑量之 TNF- α 拮抗劑(例如，單株抗體與可溶性受體)治療時獲得改善。

於罹患塵蟎過敏的多數病患鼻黏膜中發現的 MCP-1 與季節性及慢性過敏性鼻炎之發病有牽連。亦發現 MCP-1 於試管內誘發組織胺自嗜鹼細胞釋放。於過敏狀態期間，過敏原與組織胺均被證實觸發(亦即，向上調控)罹患過敏性鼻炎者鼻黏膜中 MCP-1 與其他化學激素之表現，暗示該等病患中存在正反饋環路。

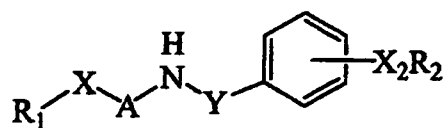
業界對於用以預防、治療或改善由 MCP-1 誘發之單核細胞與淋巴細胞遷移至發炎部位之由 CCR2 傳介的炎性症候群、失調症或疾病之小分子 CCR2 拮抗劑仍有需求。

本文引用的所有文獻均併入本文以資參考。

【發明內容】

發明概述

本發明提供具下式(I)之四級鹽化合物

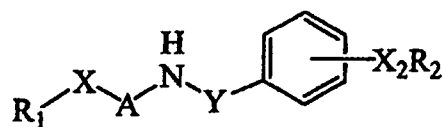


或其醫藥上可接受之形式，彼等為 CCR2 拮抗劑，可用於預防、治療或改善有其需要的對象之由 CCR2 傳介之炎症症候群、失調症或疾病。

- 5 本發明亦提供用於預防、治療或改善有其需要的對象之由 CCR2 傳介之炎症症候群、失調症或疾病之方法，該方法包括投與該對象有效量之式 (I) 化合物或其組成物或醫藥劑。

發明之詳細說明

- 10 本發明係有關式 (I) 之四級鹽化合物



及其醫藥上可接受之形式，式中

A 為羰基、硫代羰基或磺醯基；

X 為(化學)鍵或 -CH=CH-；

- 15 R₁ 係選自

(1) 芳基，其視需要被一或多個低級烷基、-(CH₂)_n-CF₃、低級烷氧基、烷氧羰基、氰基、鹵基或視需要被低級烷基、-(CH₂)_n-CF₃、低級烷氧基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代之苯基取代；

- 20 (2) C₅-C₁₅ 環烷基，其視需要被一或多個低級烷基、-(CH₂)_n-CF₃、低級烷氧基、芳基、經鹵基取代之芳基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代；或

(3) 雜環基，其視需要被一或多個低級烷基、
 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、低級烷氧基、芳基、芳基-低級烷基、經
 鹵基取代之芳基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代；

n 為 0、1、2、3 或 4；

5 Y 為鍵或 $-CH_2-$ ；

X_2 為 $-(CH_2)_m-$ ，其中 m 為 1 或 2；

R_2 為 $-N^+(R_4R_5)-ZR_3$ ；

Z 為 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 為 0、1 或 2；

● R_3 係選自

10 (1) 芳基，其視需要被一或多個低級烷基、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、
 低級烷氧基、芳基、經鹵基取代之芳基、烷氧羰基、
 氰基或鹵基取代；

(2) C_5-C_{15} 環烷基，其視需要被一或多個低級烷基、
 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、低級烷氧基、芳基、經鹵基取代之芳基、
 15 烷氧羰基、氰基或鹵基取代；或

● (3) 雜環基，其視需要被一或多個低級烷基、
 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、低級烷氧基、芳基、經鹵基取代之芳基、
 烷氧羰基、氰基或鹵基取代；其中，當該雜環基係經
 由碳原子環員連接及雜原子環員與該碳原子鄰接時，
 20 則 p 為 1 或 2；

R_4 與 R_5 各自為低級烷基或低級烯基；

或者， R_4 與 R_5 和式(I)之氮原子結合形成視需要含有氧或
 硫環原子之一者之總共 5 至 9 個環原子之雜環基環，
 其中該雜環基環氮原子被低級烷基或低級烯基之一者

取代形成四級鹽，及其中 $-ZR_3$ 不存在且該雜環基環視需要被視需要被一或多個低級烷基、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、低級烷氧基、芳基、經鹵基取代之芳基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代之芳基取代。

- 5 本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形式，其中 A 為羰基；X 為鍵； R_1 係選自被一或多個低級烷基或鹵基取代之芳基、視需要被一或多個鹵基取代之 C_5-C_{15} 環烷基、或視需要被一或多個低級烷基或鹵基取代之雜環基；Y 為鍵； X_2 為 $-CH_2-$ ； R_2 為 $-N^+(R_4R_5)-R_3$ ； R_3
- 10 係選自 C_5-C_{15} 環烷基或雜環基及 R_4 與 R_5 各自為低級烷基。

本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形式，其中 A 為羰基；X 為鍵； R_1 為視需要被一或多個鹵基取代之芳基；Y 為鍵； X_2 為 $-CH_2-$ ； R_2 為 $-N^+(R_4R_5)-R_3$ ； R_3 為雜環基及 R_4 與 R_5 各自為低級烷基。

- 15 本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形式，其中 A 為羰基。

● 本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形式，其中 R_1 係選自

- (1) 芳基，其視需要被一或多個低級烷基、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、
 20 低級烷氧基、氰基、鹵基或視需要被低級烷基、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、低級烷氧基、氰基或鹵基取代之苯基取代；
- (2) C_5-C_{15} 環烷基，其視需要被一或多個低級烷基、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、低級烷氧基、氰基或鹵基取代；或

(3) 雜環基，其視需要被一或多個低級烷基、
 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、低級烷氧基、芳基、芳基-低級烷基、經
 鹵基取代之芳基或鹵基取代。

本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形
 5 式，其中 n 為 0。

本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形
 式，其中 p 為 0 或 1。

本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形
 式，其中 R_3 為 C_5-C_{15} 環烷基或雜環基；其中，當雜環基
 10 係經由碳原子環員連接及雜原子環員與該碳原子鄰接時，
 則 p 為 1。

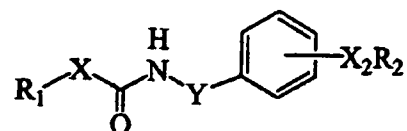
本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形
 式，其中 R_4 與 R_5 各自為低級烷基或低級烯丙基。

本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形
 15 式，其中 R_4 與 R_5 和式(I)之氮原子結合形成視需要含有氧
 或硫環原子之一者之總共 5 至 9 個環原子之雜環基環，其
 中該雜環基環氮原子被低級烷基取代形成四級鹽，及其中
 $-ZR_3$ 不存在且該雜環基環視需要被視需要被一或多個低
 級烷基、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、低級烷氧基、氰基或鹵基取代之芳
 20 基取代。

本發明之實例為式(I)化合物及其醫藥上可接受之形
 式，其中 R_4 與 R_5 和式(I)之氮原子結合形成視需要含有氧
 或硫環原子之一者之總共 5 至 9 個環原子之雜環基環，其
 中該雜環基環氮原子被低級烷基取代形成四級鹽，及其中

-ZR₃ 不存在且該雜環基環視需要被視需要被低級烷氧基
取代之芳基取代。

本發明之實例為具下式(Ia)之化合物



5 或其醫藥上可接受之形式，式中 R₁、X、Y 與 X₂R₂ 係獨立地選自

Cpd	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
1	3-Br-苯基	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
2	3-Br-苯基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
3	3-CF ₃ -苯基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
4	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
5	3-Br-苯基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
6	苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
7	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
8	3-Br-苯基	鏈	鏈	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
9	2,3-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
10	2,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
11	2,5-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
12	2,6-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
13	2-Cl-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
14	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -雙環[2.2.1]庚-2-基,
15	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2S)-CH ₂ -四氫-呋喃-2-基,
16	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2R)-CH ₂ -四氫-呋喃-2-基,
17	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
18	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -CH ₂ -四氫-吡喃-4-基,
19	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-噻吩-3-基,
20	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-噻喃-4-基,
21	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ [(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)]-四氫-吡喃-4-基,
22	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ {(CH ₃)[(CH ₂) ₂ CH ₃]}-四氫-吡喃-4-基,
23	3,5-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
24	3-Br-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,

Cpd	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
25	2-CH ₃ -3-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
26	3-Cl-4-F-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
27	3-Cl-4-OCH ₃ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
28	3-Cl-4-CH ₃ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
29	3-Cl-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
30	3-CN-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
31	3-OCH ₃ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
32	2-CH ₃ -4-Cl-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
33	3-CF ₃ -4-Cl-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
34	4-Cl-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
35	2-CH ₃ -5-Cl-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
36	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-(CH ₂) ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
37	3-Br-苯基	鏈	鏈	4-(CH ₂) ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
38	3-Br-苯基	-CH=CH-	鏈	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
39	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
40	3,4-Cl ₂ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
41	3,4-Cl ₂ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
42	3,5-F ₂ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
43	3-Br-苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
44	3-Br-苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
45	3-Cl-苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
46	3-F-苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
47	4-Br-苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
48	3,4-Cl ₂ -苯基	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -哌啶鎂),
49	3-Br-苯基	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -哌啶鎂),
50	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -哌啶鎂),
51	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -吡咯啶鎂),
52	3-Br-苯基	-CH=CH-	鏈	3-CH ₂ -(1-CH ₃ -哌啶鎂),
53	3,4-Cl ₂ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -哌啶鎂),
54	3,4-Cl ₂ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -[4-(2-OCH ₃ -苯基)-1-CH ₃ -哌啶鎂],
55	3-Br-苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -哌啶鎂),
56	3-CF ₃ -苯基	鏈	鏈	3-CH ₂ -(1-CH ₃ -哌啶鎂),
57	3-CF ₃ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -哌啶鎂),
58	3,4-Cl ₂ -苯基	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -嗎啉-4-鎂),
59	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -嗎啉-4-鎂),
60	3,4-Cl ₂ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -嗎啉-4-鎂),
61	3-Br-苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -嗎啉-4-鎂),
62	3-CF ₃ -苯基	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -嗎啉-4-鎂),

Cpd	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
63	3-Br-苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ [(CH ₃)(CH ₂ CH=CH ₂)]-四氫-吡喃-4-基,
64	3-CF ₃ -苯基	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
65	3-CF ₃ -苯基	鏈	鏈	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
66	3-CH ₃ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
67	3-CF ₃ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
68	3-CF ₃ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
69	3-CH ₃ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
70	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
71	3,4-Cl ₂ -苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
72	3-Br-苯基	-CH=CH-	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
73	3-Br-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
74	3-CF ₃ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
75	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
76	3-Cl-4-F-苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
77	2,3-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
78	2,6-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
79	3-Cl-4-OCH ₃ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
80	3-Cl-4-CH ₃ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
81	2,5-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
82	3,4-Cl ₂ -苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環戊基,
83	3,4-Cl ₂ -苯基	-CH=CH-	鏈	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
84	4-F-苯基	-CH=CH-	鏈	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
85	3-(4-CF ₃ -苯基)- 苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
86	3-(4-CH ₃ -苯基)- 苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
87	3-(4-CH ₃ -苯基)- 苯基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
88	4-聯苯	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
89	1-萘	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
90	2-萘	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
91	2-萘	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ [(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)]-四氫- 吡喃-4-基,
92	2-萘	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ {(CH ₃)[(CH ₂) ₂ CH ₃]}- 四氫-吡喃-4-基,
93	7-Br-萘-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
94	7-Br-萘-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
95	6-Br-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
96	6-Cl-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,

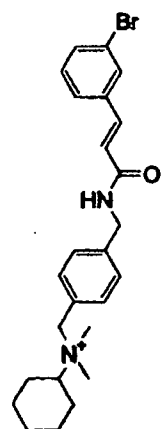
Cpd	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
97	6-Br-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
98	6-Cl-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
99	6-Br-2H-色烯-3-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
100	5,7-Cl ₂ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
101	5,7-Cl ₂ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
102	6,8-Cl ₂ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
103	6-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
104	6-OCH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
105	6-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
106	6-OCH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
107	6,8-Cl ₂ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
108	6-Cl-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2 <i>R</i>)-CH ₂ -四氫-呋喃-2-基,
109	6-Cl-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2 <i>S</i>)-CH ₂ -四氫-呋喃-2-基,
110	6-Cl-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2 <i>S</i>)-雙環[2.2.1]庚-2-基,
111	6,8-Cl ₂ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -雙環[2.2.1]庚-2-基,
112	8-CH ₃ -2H-3-yl	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
113	8-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
114	6-Cl-8-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
115	6-Cl-8-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
116	7,8-Cl ₂ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
117	6-Cl-8-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -雙環[2.2.1]庚-2-基,
118	6-Cl-8-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環庚基,
119	6-Cl-8-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環戊基,

Cpd	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
120	6-Cl-8-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -噻吩-3-基,
121	6-Cl-8-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
122	6,8-Cl ₂ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -噻吩-3-基,
123	6-F-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
124	5-F-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
125	6-CF ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
126	8-F-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
127	7-CH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
128	7-OCH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
129	6-OCH ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
130	6-CF ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -噻吩-3-基,
131	4-F-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -噻吩-3-基,
132	5-F-2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -噻吩-3-基,
133	4-CF ₃ -2H-色烯-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
134	8-CF ₃ -2H-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
135	3H-苯并[f]色烯-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
136	3H-苯并[f]色烯-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -吡啶鎂),
137	3H-苯并[f]色烯-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
138	3H-苯并[f]色烯-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-噻喃-4-基,
139	3H-苯并[f]色烯-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -嗎啉-4-鎂),
140	3H-苯并[f]色烯-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,

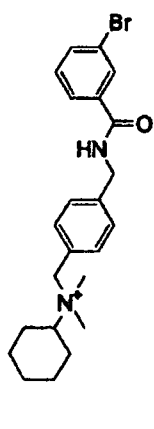
Cpd	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
141	3H- 苯并[f]色烯-2-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
142	3-Br-8,9-二氫- 7H- 苯并環庚烯-6-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
143	3-Br-8,9-二氫- 7H- 苯并環庚烯-6-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
144	3-Br-8,9-二氫- 7H- 苯并環庚烯-6-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
145	8,9-二氫-7H- 苯并環庚烯-6-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -吡咯啉鎂),
146	8,9-二氫-7H- 苯并環庚烯-6-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
147	8,9-二氫-7H- 苯并環庚烯-6-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
148	8,9-二氫-7H- 苯并環庚烯-6-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
149	(2-CH ₃ -5-苯基)- 呋喃-3-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
150	[5-(4-Cl-苯基)-2- CH ₃]-呋喃-3-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
151	(2-CH ₃ -5-苯基)- 呋喃-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
152	苯并呋喃-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
153	[5-(4-Cl-苯基)-2- CH ₃]-呋喃-3-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
154	[5-(4-Cl-苯基)-2- CH ₃]-呋喃-3-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
155	5-Cl-苯并呋喃-2- 基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
156	5-Cl-苯并呋喃-2- 基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
157	苯并呋喃-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
158	1-CH ₃ -1H-吡啶-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
159	5-Cl-1H-吡啶-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
160	5-Br-1H-吡啶-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
161	1-CH ₃ -1H-吡啶-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,

Cpd	R ₁	X	Y	X ₂ R ₂
162	(1-CH ₂ -苯基)-1 <i>H</i> - 吡啶-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
163	1-CH ₃ -1 <i>H</i> -吡啶-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
164	5-Cl-1 <i>H</i> -吡啶-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
165	5-Cl-1 <i>H</i> -吡啶-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -(2 <i>S</i>)-CH ₂ -四氫- 呋喃-2-基,
166	5-Cl-1 <i>H</i> -吡啶-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -CH ₂ - 雙環[2.2.1]庚-2-基,
167	7,8-Cl ₂ -2,3-二氫- 苯并[b]呋喃-4-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
168	7,8-Cl ₂ -2,3-二氫- 苯并[b]呋喃-4-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
169	7,8-Cl ₂ -2,3-二氫- 苯并[b]呋喃-4-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -雙環[2.2.1]庚-2- 基,
170	7,8-Cl ₂ -2,3-二氫- 苯并[b]呋喃-4-基	鏈	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
171	7,8-Cl ₂ -2,3-二氫- 苯并[b]呋喃-4-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -噻吩-3-基,
172	5-Br-吡啶-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
173	2-Cl-吡啶-4-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
174	3-Cl-苯并[b]噻吩- 2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
175	2,5-Cl ₂ -噻吩-3-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
176	苯并[b]噻吩-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -四氫-吡喃-4-基,
177	苯并[b]噻吩-2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,
178	3-Cl-苯并[b]噻吩- 2-基	鏈	鏈	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -環己基,

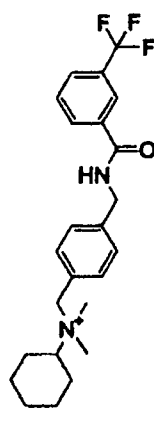
本發明之實例為如下文所示之式(I)化合物及其醫藥
上可接受之形式：



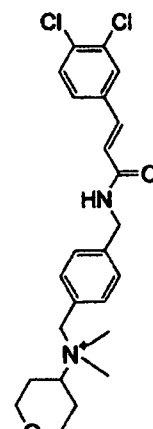
Cpd 1



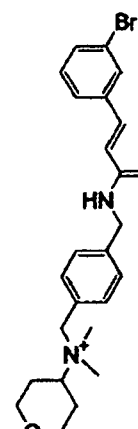
Cpd 2



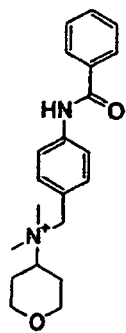
Cpd 3



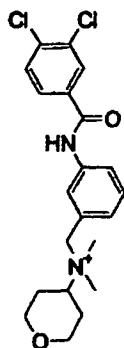
Cpd 4



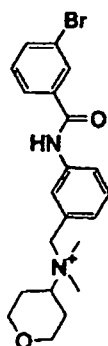
Cpd 5



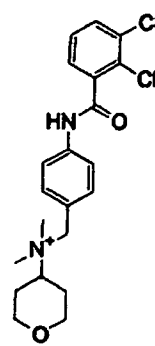
Cpd 6



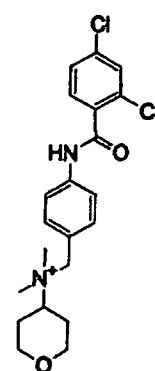
Cpd 7



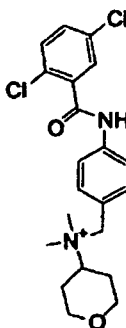
Cpd 8



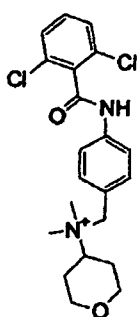
Cpd 9



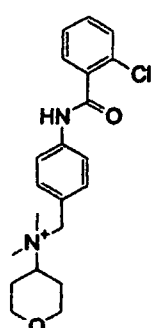
Cpd 10



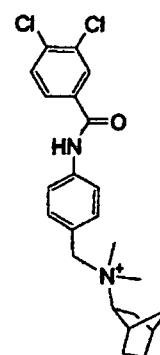
Cpd 11



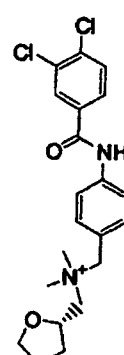
Cpd 12



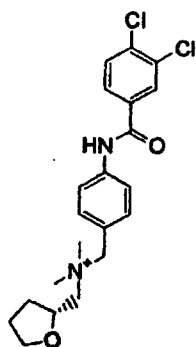
Cpd 13



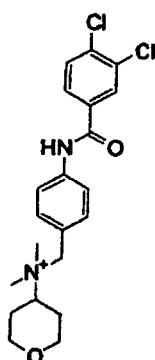
Cpd 14



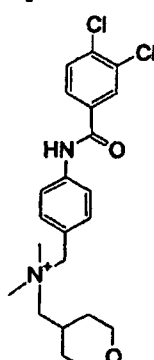
Cpd 15



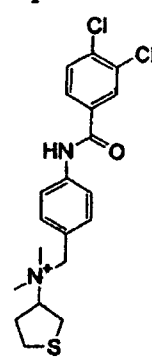
Cpd 16



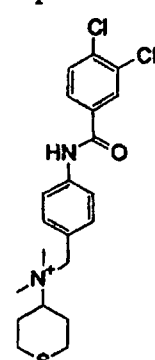
Cpd 17



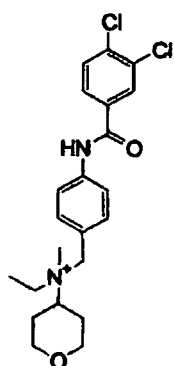
Cpd 18



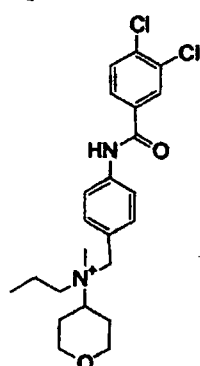
Cpd 19



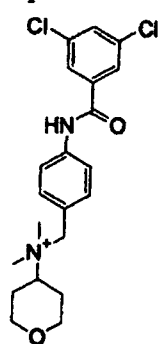
Cpd 20



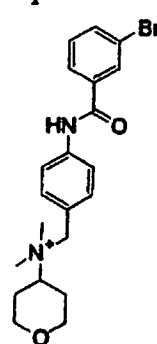
Cpd 21



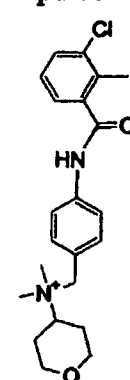
Cpd 22



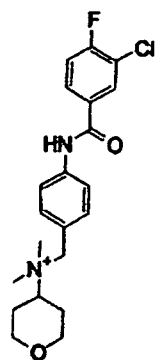
Cpd 23



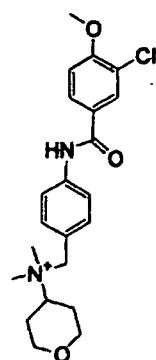
Cpd 24



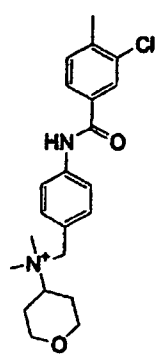
Cpd 25



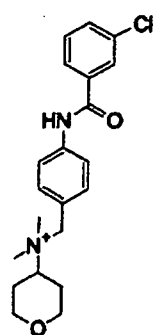
Cpd 26



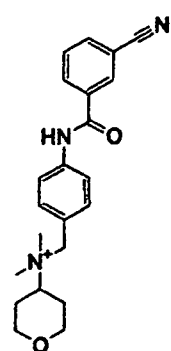
Cpd 27



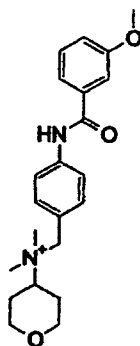
Cpd 28



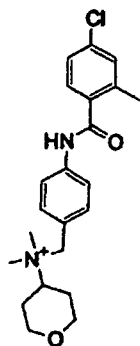
Cpd 29



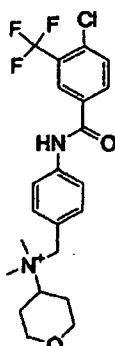
Cpd 30



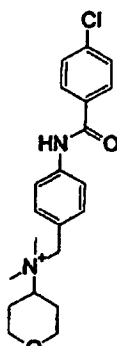
Cpd 31



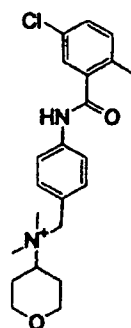
Cpd 32



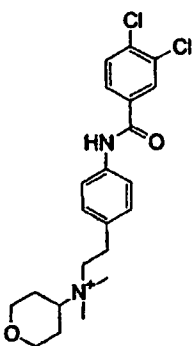
Cpd 33



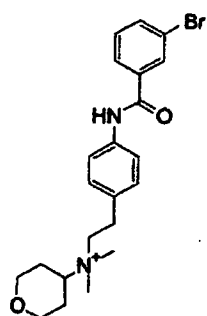
Cpd 34



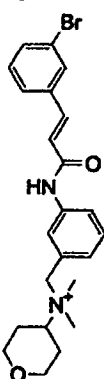
Cpd 35



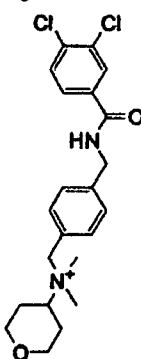
Cpd 36



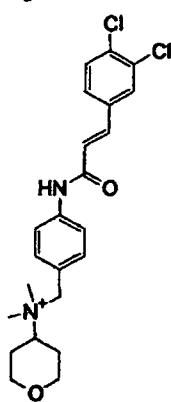
Cpd 37



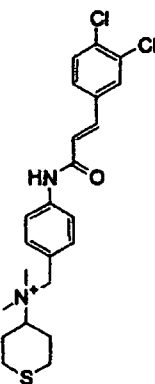
Cpd 38



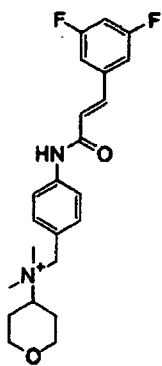
Cpd 39



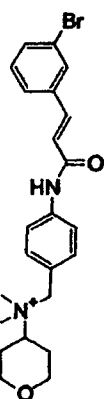
Cpd 40



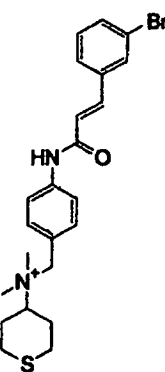
Cpd 41



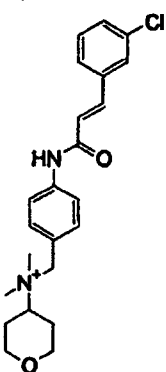
Cpd 42



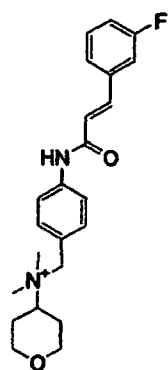
Cpd 43



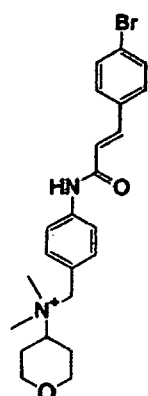
Cpd 44



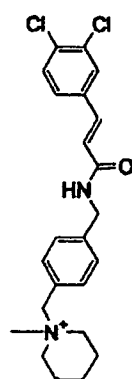
Cpd 45



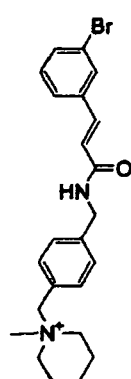
Cpd 46



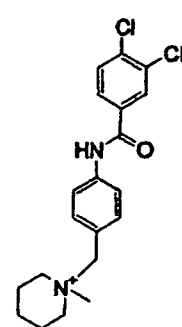
Cpd 47



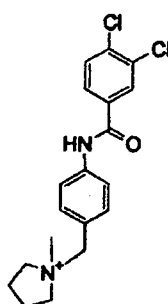
Cpd 48



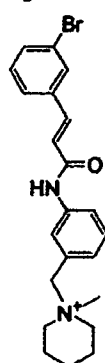
Cpd 49



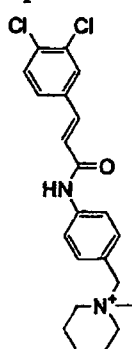
Cpd 50



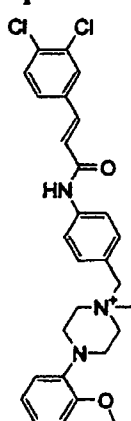
Cpd 51



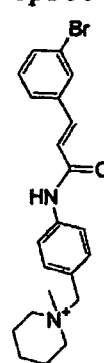
Cpd 52



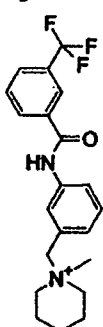
Cpd 53



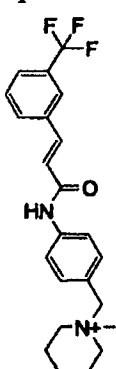
Cpd 54



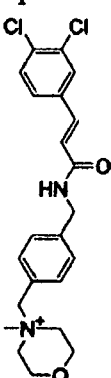
Cpd 55



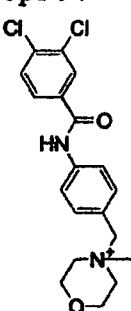
Cpd 56



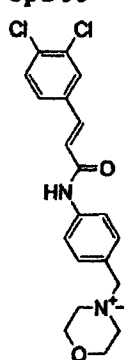
Cpd 57



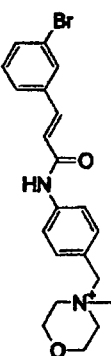
Cpd 58



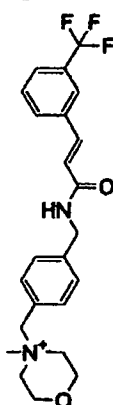
Cpd 59



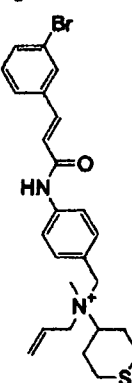
Cpd 60



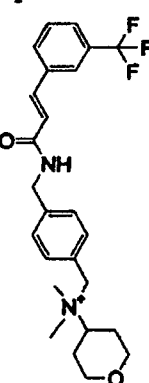
Cpd 61



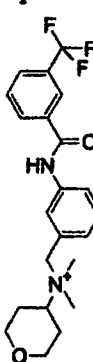
Cpd 62



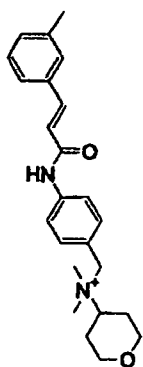
Cpd 63



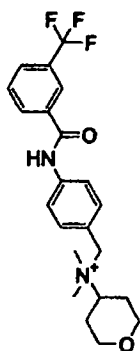
Cpd 64



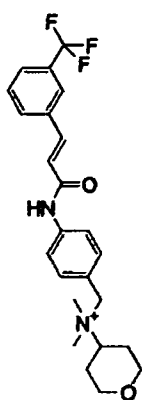
Cpd 65



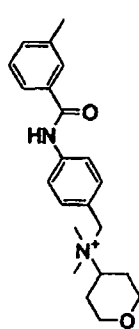
Cpd 66



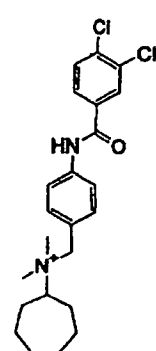
Cpd 67



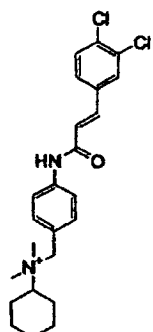
Cpd 68



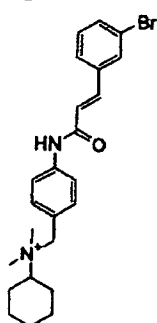
Cpd 69



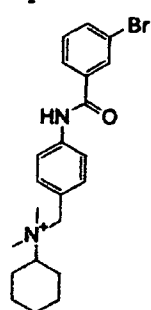
Cpd 70



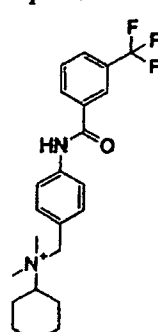
Cpd 71



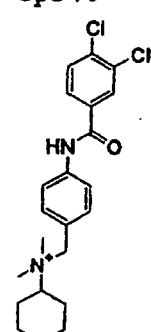
Cpd 72



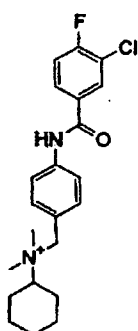
Cpd 73



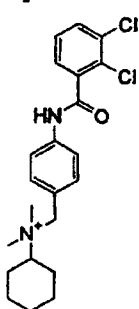
Cpd 74



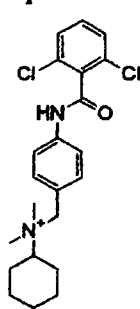
Cpd 75



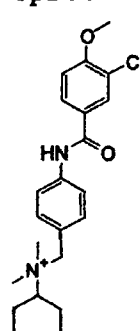
Cpd 76



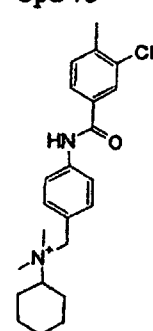
Cpd 77



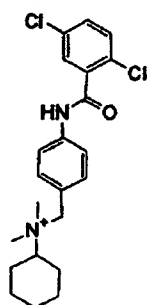
Cpd 78



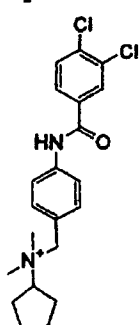
Cpd 79



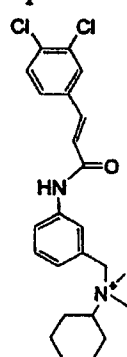
Cpd 80



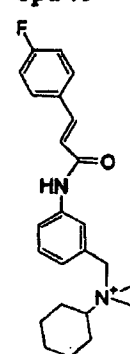
Cpd 81



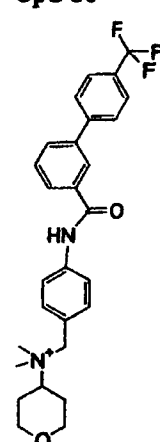
Cpd 82



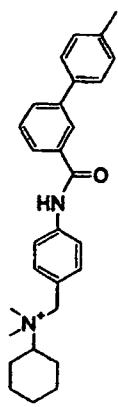
Cpd 83



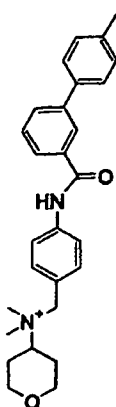
Cpd 84



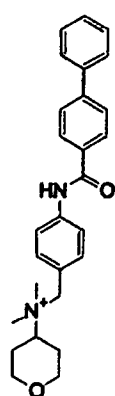
Cpd 85



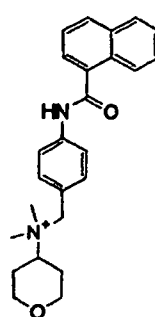
Cpd 86



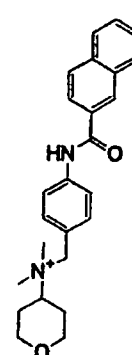
Cpd 87



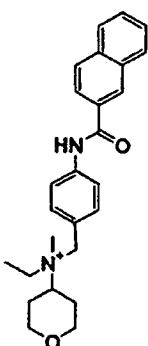
Cpd 88



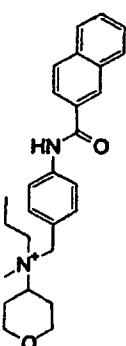
Cpd 89



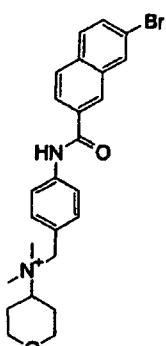
Cpd 90



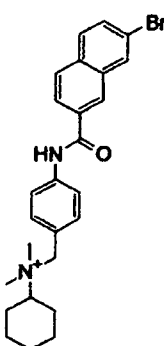
Cpd 91



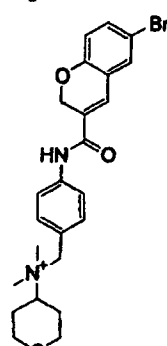
Cpd 92



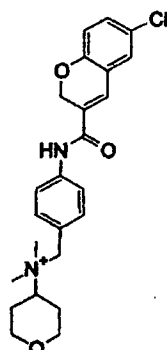
Cpd 93



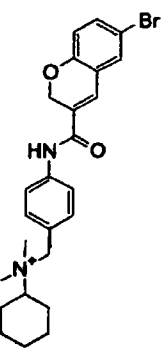
Cpd 94



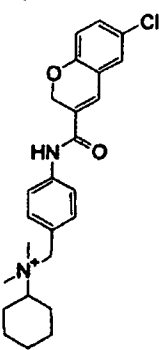
Cpd 95



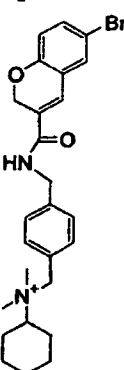
Cpd 96



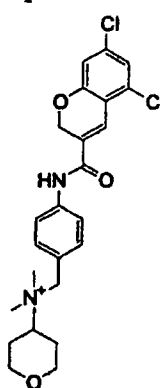
Cpd 97



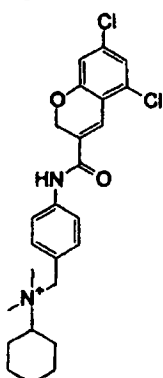
Cpd 98



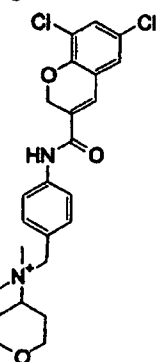
Cpd 99



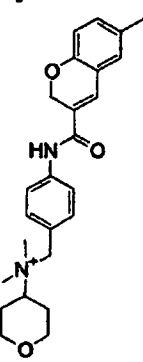
Cpd 100



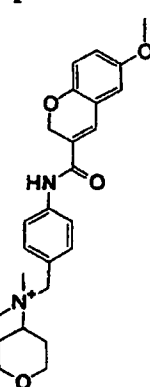
Cpd 101



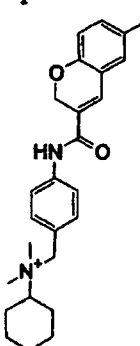
Cpd 102



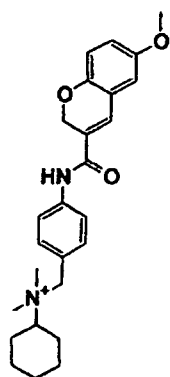
Cpd 103



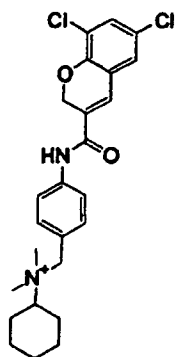
Cpd 104



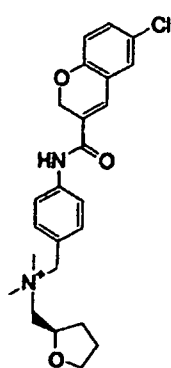
Cpd 105



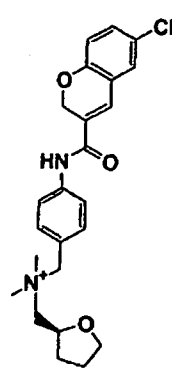
Cpd 106



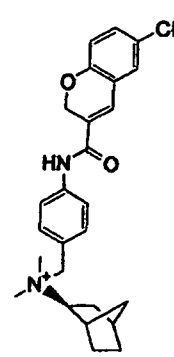
Cpd 107



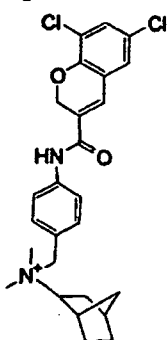
Cpd 108



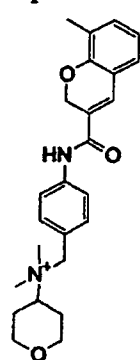
Cpd 109



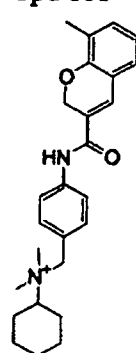
Cpd 110



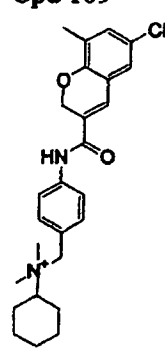
Cpd 111



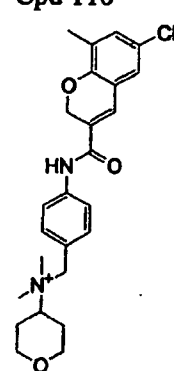
Cpd 112



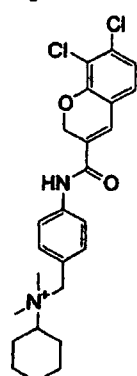
Cpd 113



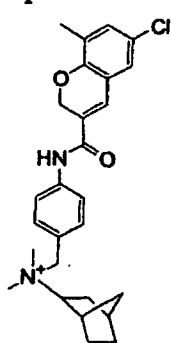
Cpd 114



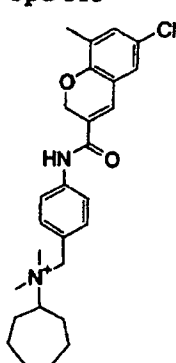
Cpd 115



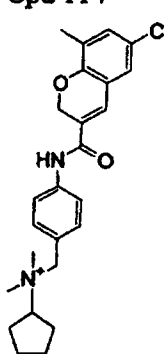
Cpd 116



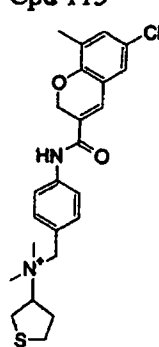
Cpd 117



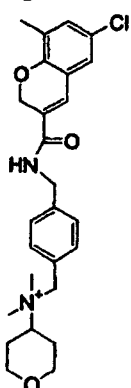
Cpd 118



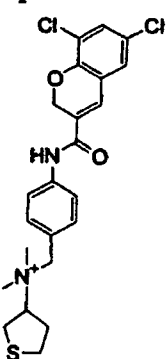
Cpd 119



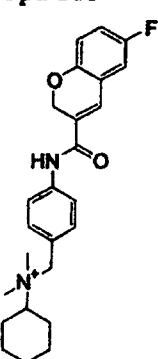
Cpd 120



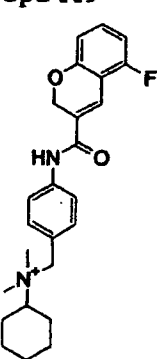
Cpd 121



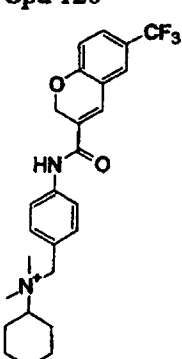
Cpd 122



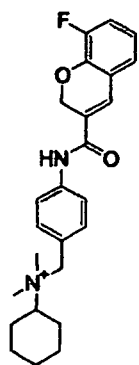
Cpd 123



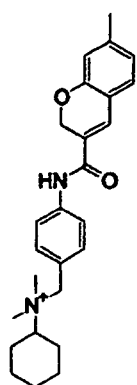
Cpd 124



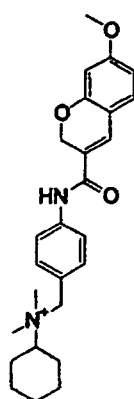
Cpd 125



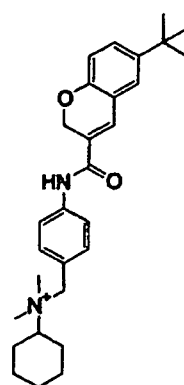
Cpd 126



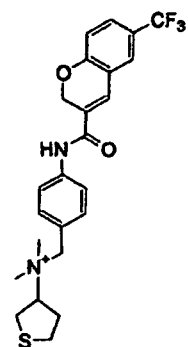
Cpd 127



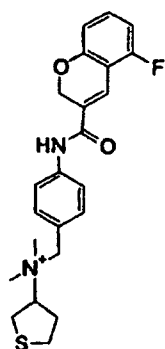
Cpd 128



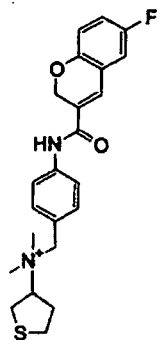
Cpd 129



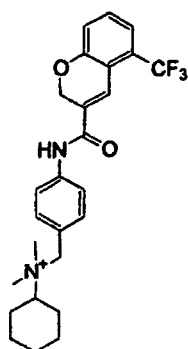
Cpd 130



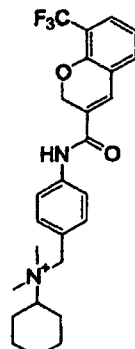
Cpd 131



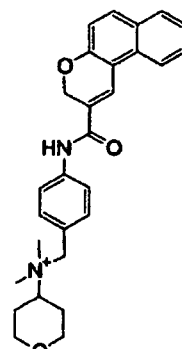
Cpd 132



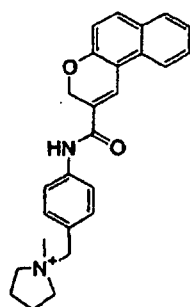
Cpd 133



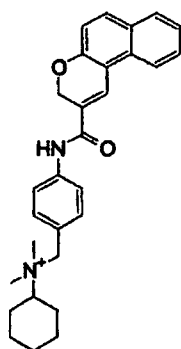
Cpd 134



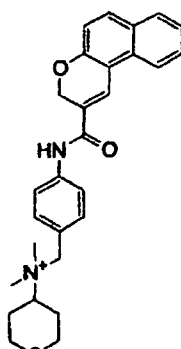
Cpd 135



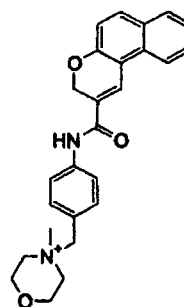
Cpd 136



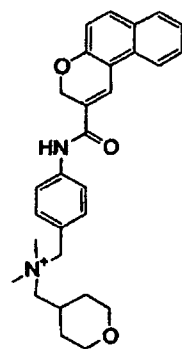
Cpd 137



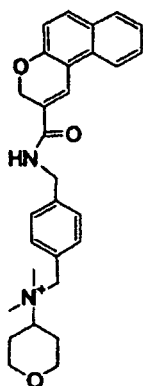
Cpd 138



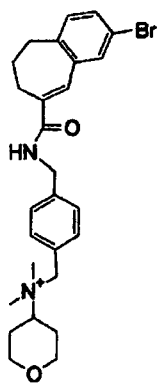
Cpd 139



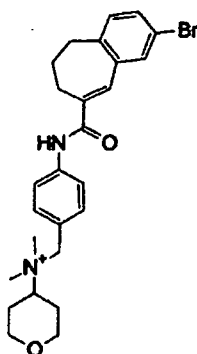
Cpd 140



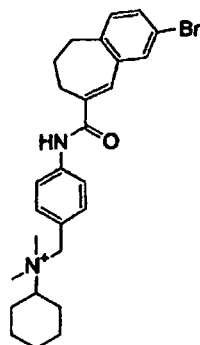
Cpd 141



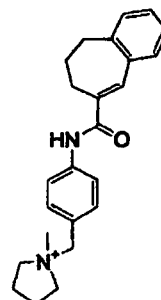
Cpd 142



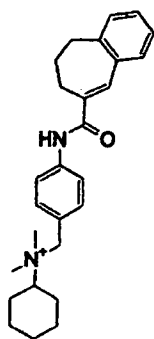
Cpd 143



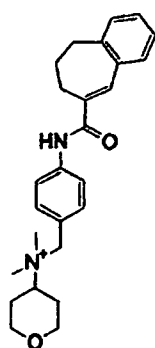
Cpd 144



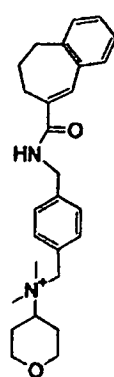
Cpd 145



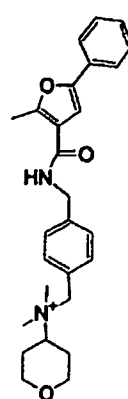
Cpd 146



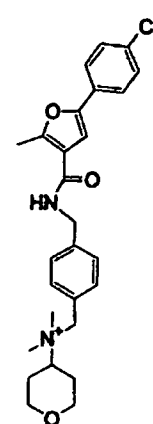
Cpd 147



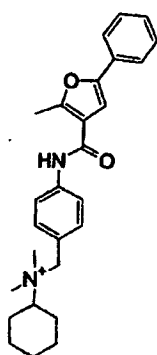
Cpd 148



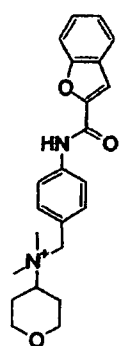
Cpd 149



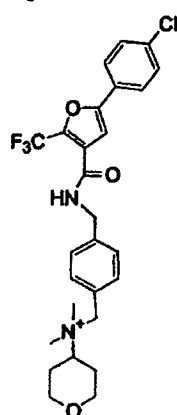
Cpd 150



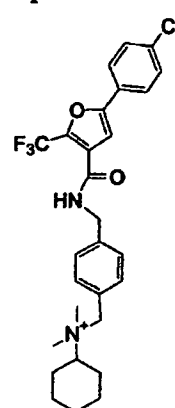
Cpd 151



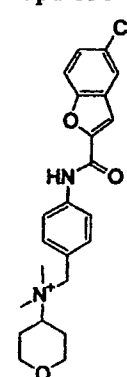
Cpd 152



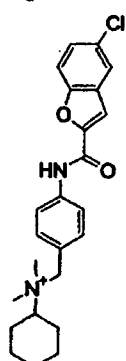
Cpd 153



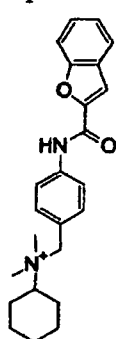
Cpd 154



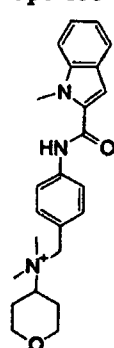
Cpd 155



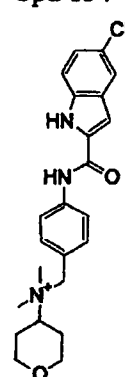
Cpd 156



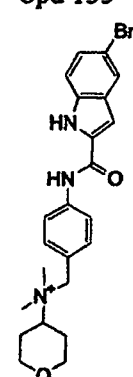
Cpd 157



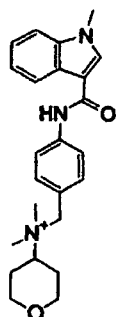
Cpd 158



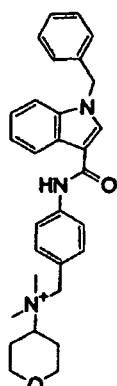
Cpd 159



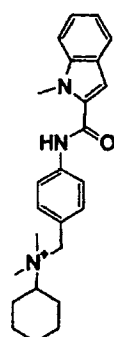
Cpd 160



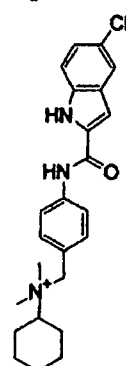
Cpd 161



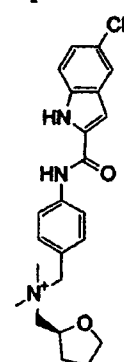
Cpd 162



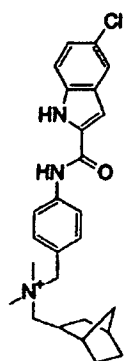
Cpd 163



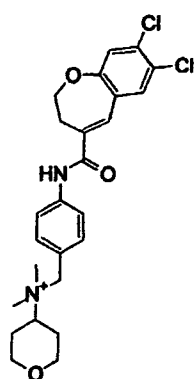
Cpd 164



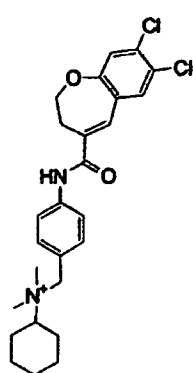
Cpd 165



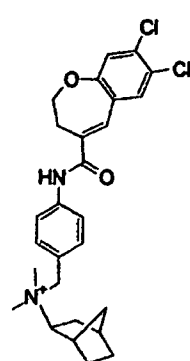
Cpd 166



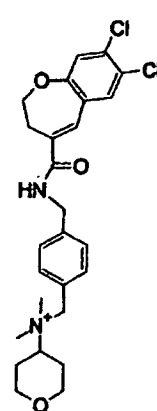
Cpd 167



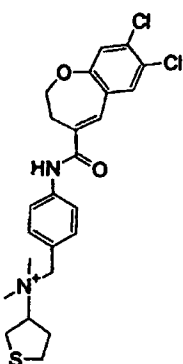
Cpd 168



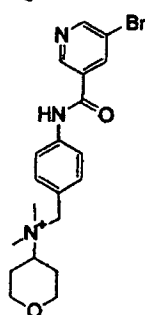
Cpd 169



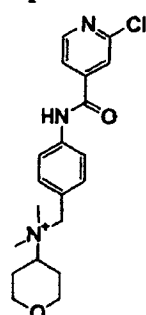
Cpd 170



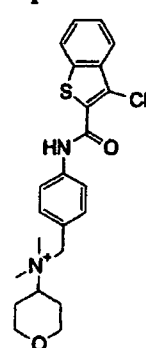
Cpd 171



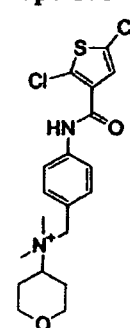
Cpd 172



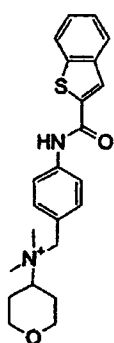
Cpd 173



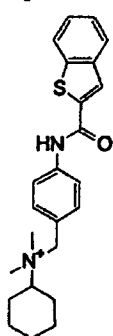
Cpd 174



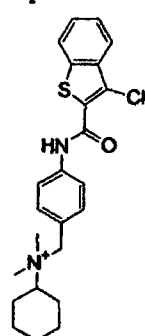
Cpd 175



Cpd 176

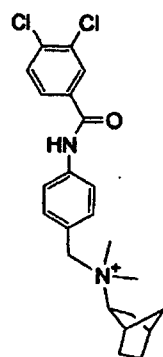


Cpd 177

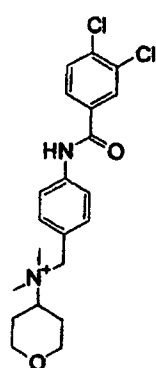


Cpd 178

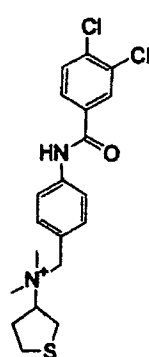
本發明之實例為選自下文之式(I)化合物及其醫藥上可接受之形式：



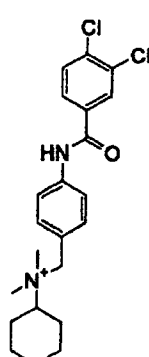
Cpd 14



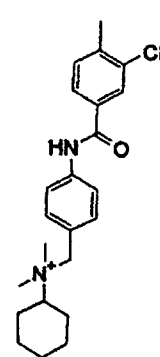
Cpd 17



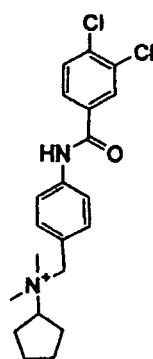
Cpd 19



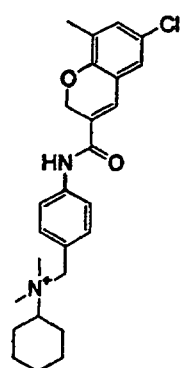
Cpd 75



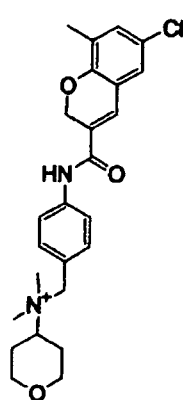
Cpd 80



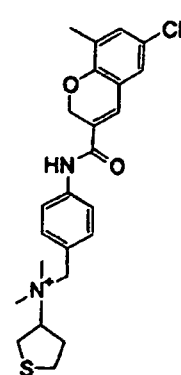
Cpd 82



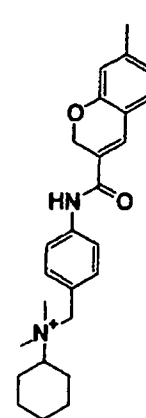
Cpd 114



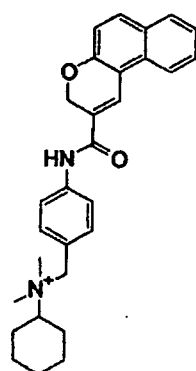
Cpd 115



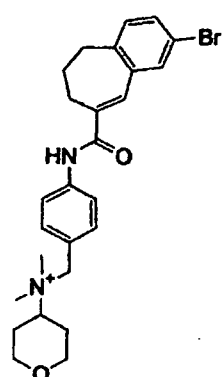
Cpd 120



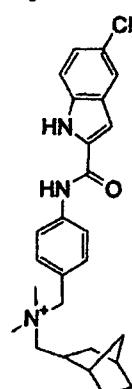
Cpd 127



Cpd 137



Cpd 143



Cpd 166

界定

從諸取代基變數拉入環系內之鍵線表示該取代基可連接於任何適當之環原子。

5 本文所用之下述名詞意欲具有下文之界定。

「烷基」一詞意指具有 1 至 8 個碳原子之飽和脂族分支鏈或直鏈單價烴基團或連接基團，其中該基團係自碳原子移除一個氫原子所衍生及該連接基團係自鏈中的兩個碳原子各移除一個氫原子所衍生，其包括，惟不限於，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等。烷基取代基可經由終端碳原子或經由鏈內之碳原子與核心分子連接。同樣地，在容許之有效價數下，任何個數之取代基變數可連接於烷基取代基。「低級烷基」一詞意指具有 1 至 4 個碳原子之烷

基取代基。

「烯基」一詞意指自鏈中相鄰的兩個碳原子各移除一個氫原子所衍生之具有至少一個雙鍵之部分不飽和烷基取代基，其包括，惟不限於，乙烯基、亞乙烯基、烯丙基、亞烯丙基、異丙烯基、異戊烯基、甲基烯丙基等。烯基取代基可經由終端碳原子或經由鏈內之碳原子與核心分子連接。同樣地，在容許之有效價數下，任何個數之取代基變數可連接於烯基取代基。「低級烯基」一詞意指具有 1 至 4 個碳原子之烯基取代基。

「烷氧基」一詞意指經由連接氧原子而連接之烷基基團或連接基團，其包括，惟不限於，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。烷氧基取代基可連接於核心分子及於容許處進一步被取代。

「環烷基」一詞意指單價飽和或部分不飽和之單環、多環或橋聯之烴環系基團或連接基取代基。具 3 至 20 個碳原子之環可命名為 C_{3-20} 環烷基；具 5 至 15 個碳原子之環可命名為 C_{5-15} 環烷基；具 3 至 8 個碳原子之環可命名為 C_{3-8} 環烷基等，其包括，惟不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1*H*-茛基、茛滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、5,6,7,8-四氫-萘基、8,9-二氫-7*H*-苯并環庚烯-6-基、6,7,8,9-四氫-5*H*-苯并環庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氫-苯并環辛烯基、芴基(fluorenyl)、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚烯基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.1.1]庚基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛烯基、雙環[3.2.1]辛烯基、金剛烷基、

八氫-4,7-甲橋-1*H*-茛基、八氫-2,5-甲橋-戊搭烯基等。環烷基取代基可連接於核心分子及於容許處進一步被取代。

「芳基」一詞意指具有 6、9、10 或 14 個碳原子之不飽和、共軛之 π 電子單環或多環烴環系基團或連接基團，其包括，惟不限於，苯基、萘基、芴基、茛基、萸基 (azulenyl)、蒽基等。芳基取代基可連接於核心分子及於容許處進一步被取代。

「雜環基」一詞意指飽和、部分飽和(例如以字首二氫、三氫、四氫、六氫等命名者)或不飽和之單環、多環或橋聯烴環系基團或連接基取代基，其中至少一個環碳原子被獨立地選自 N、O 或 S 之一或多個雜原子置換。雜環基取代基進一步包含具有多達 4 個氮原子環員之環系或具有 0 至 3 個氮原子環員與 1 個氧或硫原子環員之環系。或者，多達兩個相鄰環員可為雜原子，其中一雜原子為氮，另一者係選自 N、O 或 S。雜環基基團係自單一碳或氮環原子移除一個氫原子所衍生；雜環基連接基係自兩個碳或者氮環原子移除一個氫原子所衍生。雜環基取代基可經由碳原子環員或經由氮原子環員連接於核心分子及於容許處進一步被取代。

雜環基一詞包含，惟不限於，呋喃基、噻吩基、2*H*-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯啉基、吡咯基、1,3-二噁環戊烷基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2-咪唑啉基(亦稱為 4,5-二氫-1*H*-咪唑基)、咪唑啉基、2-吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三

唑基、噻二唑基、四唑基、四唑啉基、四唑啉基、2H-吡
 喃基、4H-吡喃基、噻喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二噁烷
 基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、硫代嗎啉基、嗒吡基、嘧啶
 基、吡吡基、哌吡基、吡丁啶基、全氫吡庚因基、吡啶吡
 5 基、吡啶基、異吡啶基、3H-吡啶基、吡啶啉基、苯并呋
 喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻
 唑基、噻吩基、4H-喹吡基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、
 酞吡基、喹啉基、喹啉基、1,8-萘啶基、喋啶基、吡
 啶基、2H-色烯基、3H-苯并[f]色烯基、四氫-呋喃基、四
 10 氫-噻吩基、四氫-吡喃基、四氫-噻喃基、四氫-嗒吡基、六
 氫-1,4-二吡庚因基、六氫-1,4-噁全氫吡庚因基、2,3-二氫-
 苯并[b]噁庚因基、1,3-苯并二噁環戊烯基(亦為所謂 1,3-伸
 甲二氧基苯基)、2,3-二氫-1,4-苯并二氧己環基(亦為所謂
 1,4-伸乙二氧基苯基)、苯并-二氫-呋喃基(亦為所謂 2,3-二
 15 氫-苯并呋喃基)、苯并-四氫-吡喃基、苯并-二氫-噻吩基、
 5,6,7,8-四氫-4H-環庚[b]噻吩基、5,6,7-三氫-4H-環己[b]噻
 吩基、5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩基、2-吡-雙環[2.2.1]庚基、
 1-吡-雙環[2.2.2]辛基、8-吡-雙環[3.2.1]辛基、7-噁-雙環
 [2.2.1]庚基、吡咯啉鎗、哌啶鎗、哌吡鎗、嗎啉鎗等。

20 「獨立地選自」一詞係指可選自取代基變數基團之二
 或多個取代基，其中經選定之取代基可相同或不同。

「依存性地選自」一詞係指詳述於核心分子之取代所
 示組合中之一或多個取代基變數(例如，出現於化合物列表
 中有關取代基基團之變數)。

「羰基」一詞意指具式 $-C(O)-$ 或 $-C(=O)-$ 之連接基。

「硫羰基」一詞意指具式 $-C(S)-$ 或 $-C(=S)-$ 之連接基。

「磺醯基」一詞意指具式 $-SO_2-$ 之連接基。

「烷氧羰基」一詞意指具式 $-C(O)O-$ 烷基之基團。

5 醫藥上可接受之形式

根據本發明醫藥上可接受之形式，除了式(I)化合物之外，尚包括式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽或該等化合物或鹽之前驅藥物或具醫藥活性之代謝物。

● 本發明化合物可呈醫藥上可接受之鹽型存在。供醫藥用途時，本發明化合物之鹽係指無毒之「醫藥上可接受之鹽」。FDA 認可之醫藥上可接受之鹽型包含醫藥上可接受之酸性/陰離子性或鹼性/陽離子性鹽。

醫藥上可接受之酸性/陰離子性鹽包含，惟不限於，乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依托酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、格列西酸鹽(glyceptate)、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯對胺苯肼酸鹽、己基收斂酸鹽(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、20 氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基苯甲酸鹽、碘鹽、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴鹽、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、半乳糖二酸鹽、苯磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥苯酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、次乙

酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclolate)、對甲苯磺酸鹽與三乙基過氯酸鹽。

有機或無機酸亦包含，惟不限於，氯碘酸、過氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羥乙磺酸、草酸、
5 2-萘磺酸、對甲苯磺酸、環己烷胺磺酸、糖精酸或三氟乙酸。

醫藥上可接受之鹼性/陽離子性鹽包含，惟不限於，鋁、2-胺基-2-羥甲基-丙-1,3-二醇[亦即所謂參(羥甲基)胺基甲烷、措甲烷(tromethane)或"TRIS"]、氮、苺星
10 (benzathine)、第三丁基胺、鈣、葡糖酸鈣、氫氧化鈣、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、碳酸氫膽鹼、膽鹼氯、環己胺、二乙醇胺、仲乙二胺、鋰、LiOMe、L-離胺酸、鎂、甲基葡胺、 NH_3 、 NH_4OH 、N-甲基-D-葡胺、哌啶、鉀、第三丁醇鉀、氫氧化鉀(水溶液)、普魯卡因、奎寧、鈉、
15 碳酸鈉、2-乙基己酸鈉(SHE)、氫氧化鈉、三乙醇胺(TEA)或鋅。

本發明化合物可呈醫藥上可接受之前驅藥物及其代謝物形式存在。一般而言，此等前驅藥物與代謝物為化合物之功能性衍生物，於活體內容易轉化成為活性化合物。

20 「前驅藥物」一詞意指本發明化合物(或其鹽)之功能性衍生物之醫藥上可接受之形式，其中該前驅藥物可為：
1)相當具活性之前驅體，於活體內轉化為活性前驅藥物成分；2)相當不具活性之前驅體，於活體內轉化為活性前驅藥物成分；或3)化合物之活性相當小之成分，於活體內成

為可利用(亦即，成為代謝物)後，促成治療性生物活性。
選擇及製備適當前驅藥物衍生物之習知程序見述於，例如，"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

「代謝物」一詞意指本發明化合物(或其鹽)之代謝性
5 衍生物之醫藥上可接受之形式，其中該衍生物為化合物之
活性相當小之成分，於活體內成為可利用後，促成治療性
生物活性。

本發明亦涵蓋各種立體異構物或互變異構物形式之式
(I)化合物。本發明涵蓋所有該等 CCR2 抑制化合物，包括
10 呈本質上純之鏡像異構物、消旋異構物及互變異構物等形
式之活性化合物或其醫藥上可接受之形式。

「異構物」一詞係指具有相同組成及分子量，惟物理
及/或化學性質不同之化合物。該等物質具有相同數量與種
類之原子，惟其結構不同。結構上的差異可為組成不同(幾
15 何異構物)或旋轉偏極化光平面之能力不同(立體異構物)。

「立體異構物」一詞係指具有相同組成，惟其原子於
空間之排列不同之異構物。鏡像異構物與非鏡像異構物為
其中具有不對稱取代之碳原子作為對掌中心之立體異構
物。「對掌」一詞係指不與其鏡像互相重疊之分子，表示不
20 存在對稱軸及對稱平面或中心。「鏡像異構物」一詞係指一
對分子之一者，彼等互為鏡像且不互相重疊。「非鏡像異構
物」一詞係指彼此不具鏡像關係之立體異構物。符號"*R*"
與"*S*"代表對掌碳原子周圍的取代基之組態。符號"*R**"
與"*S**"代表對掌碳原子周圍的取代基之相對組態。

「消旋體」或「消旋混合物」等名詞係指具有等莫耳數之二鏡像異構物之化合物，其中該化合物不具光學活性。「光學活性」一詞係指對掌性分子或對掌性分子之非消旋混合物旋轉偏極化光平面之程度。

5 「幾何異構物」一詞係指諸取代基原子(H 以外)相關於碳-碳雙鍵、環烷基環或橋聯雙環系之定位不同之異構物。於碳-碳雙鍵各側之諸取代基原子可呈 E 或 Z 組態。於"E"或「椅」組態中，取代基位於碳-碳雙鍵之對側；於"Z"或「舟」組態中，取代基位於碳-碳雙鍵之同側。

10 連接於烴環之諸取代基原子(H 以外)可呈順式或反式組態。於「順式」組態中，取代基位於該環平面之同側；於「反式」組態中，取代基位於該環平面之異側。具有「順式」與「反式」之化合物命名為「順式/反式」。連接於橋聯雙環系之諸取代基原子(H 以外)可呈「內向」或「外向」組態。於「內向」組態中，連接於橋聯(非橋頭)點之取代基朝向兩個殘留橋之較大者；於「外向」組態中，連接於橋聯點之取代基朝向兩個殘留橋之較小者。

需瞭解的是，用於製備本發明化合物之各個取代基立體異構物、幾何異構物及其混合物或為市售可得，或可以市售可得之起始物質予以合成製備，或者製成異構物混合物，然後使用熟習此項技藝人士悉知之技術，呈經析離之異構物製得。

本文所用之諸異構物描述符號"R"、"S"、"S*"、"R*"、"E"、"Z"、「順式」、「反式」、「外

向」、及「內向」，表示相對於核心分子之原子組態，及意欲如文獻中所界定予以使用。

5 本發明化合物可利用異構物專一合成法或自異構物混合物中析離而呈個別異構物製得。習知解析技術包括使用光學活性鹽形成異構物對各個異構物之游離鹼(隨後進行該游離鹼之分級結晶及再生)、形成異構物對各個異構物之酯或醃胺(隨後進行層析分離及去除對掌性佐劑)、或使用各種熟知層析方法將起始物質或者最終產物之異構物混合物析離。

10 再者，本發明化合物可具有多種多晶或非晶結晶型，彼等均擬包含於本發明範圍之內。此外，有些化合物可與水(亦即，水合物)或常見有機溶劑形成多種溶劑合物，彼等亦均擬包含於本發明範圍之內。

15 於本發明化合物之任何製備方法中，可能需要及/或希望保護相關分子上之敏感或反應基團，此可利用例如見述於 Protective Groups in Organic Chemsitry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 之習用保護基達成。該等保護基可於方便之接續階段，使用此項技藝中已知之方法去除。

20 治療用途

根據本發明之醫藥上可接受之式(I)化合物或其組成物或醫藥劑為 CCR2 拮抗劑。該組成物或醫藥劑可含有對抗 MCP-1 結合於 CCR2 之平均抑制常數介於約 $5 \mu M$ 至約

1 nM 間；介於約 $1\ \mu\text{M}$ 至約 1 nM 間；介於約 800 nM 至約 1 nM 間；介於約 200 nM 至約 1 nM 間；介於約 100 nM 至約 1 nM 間；介於約 80 nM 至約 1 nM 間；介於約 20 nM 至約 1 nM 間；介於約 10 nM 至約 1 nM 間；或為約 1 nM 之式(I)化合物。

式(I)化合物或其組成物或醫藥劑減少 MCP-1 誘發之單核細胞趨化性。該組成物或醫藥劑可含有減少 MCP-1 誘發之單核細胞趨化性之 IC_{50} 介於約 $5\ \mu\text{M}$ 至約 1 nM 間；介於約 $1\ \mu\text{M}$ 至約 1 nM 間；介於約 800 nM 至約 1 nM 間；介於約 200 nM 至約 1 nM 間；介於約 100 nM 至約 1 nM 間；介於約 80 nM 至約 1 nM 間；介於約 20 nM 至約 1 nM 間；介於約 10 nM 至約 1 nM 間；或為約 1 nM 之式(I)化合物。

式(I)化合物或其組成物或醫藥劑減少 MCP-1 細胞內鈣移動。該組成物或醫藥劑可含有減少 MCP-1 誘發之細胞內鈣移動之 IC_{50} 介於約 $5\ \mu\text{M}$ 至約 1 nM 間；介於約 $1\ \mu\text{M}$ 至約 1 nM 間；介於約 800 nM 至約 1 nM 間；介於約 200 nM 至約 1 nM 間；介於約 100 nM 至約 1 nM 間；介於約 80 nM 至約 1 nM 間；介於約 20 nM 至約 1 nM 間；介於約 10 nM 至約 1 nM 間；或為約 1 nM 之式(I)化合物。

因此，式(I)化合物或其組成物或醫藥劑係用於預防、治療或改善有其需要的對象之由 CCR2 傳介之炎性症候群、失調症或疾病之方法，該方法包括投與該對象有效量之式(I)化合物或其組成物或醫藥劑。

本發明乃有關預防、治療或改善有其需要的對象之由

CCR2 傳介之炎症症候群、失調症或疾病之方法，該方法包括投與該對象有效量之式(I)化合物或其組成物或醫藥劑。

關於本發明方法中之「投與」一詞意指使用式(I)化合物或其組成物或醫藥劑預防、治療或改善本文所述之症候群、失調症或疾病之方法。該方法包括於治療過程期間不同時間點或同時呈組合形式投與有效量之該化合物、組成物或醫藥劑。本發明方法欲被瞭解為涵蓋所有已知之治療性處理療法。

本文所用之「對象」一詞意指動物，典型地為哺乳動物，典型地為人類，典型地為罹患與提升之 MCP-1 表現或 MCP-1 大量表現相關的症候群、失調症或疾病之病患，或罹患伴隨與提升 MCP-1 表現或 MCP-1 大量表現相關的症候群、失調症或疾病之炎症症狀之病患。

「有效量」一詞意指於組織系統、動物或人類中引起為研究者、獸醫、醫生或其他臨床工作者追求的生物或醫藥反應(包括預防、治療或改善所治療的症候群、失調症或疾病的症狀)之活性化合物或醫藥劑之量。

於該等治療方法中本發明化合物之有效量為約 0.001 毫克/公斤/天至約 300 毫克/公斤/天。

本發明包含使用本發明化合物製備用於預防、治療或改善有其需要的對象之由 CCR2 傳介之炎症症候群、失調症或疾病之組成物或醫藥劑之用途，其中該組成物或醫藥劑包含一或多種本發明化合物與視需要之醫藥上可接受之

載劑之混合物。

「組成物」一詞意指包含本發明化合物之產品，例如包含特定量的特定成分之產品，以及由該特定量的特定成分與其一或多種醫藥上可接受之載劑之該等組合直接或間接產生之產品。

「醫藥劑」一詞意指用於預防、治療或改善由 CCR2 傳介之炎性症候群、失調症或疾病之產品。

「醫藥上可接受之載劑」一詞意指具有足夠的純度與品質、於用以調配本發明之組成物或醫藥劑，及於適當投與動物或人類時，不產生不利、過敏、或其他不當反應之分子實體或組成物。由於人類與獸醫用途二者均涵蓋於本發明範圍內，因此醫藥上可接受之調配物包括供人類或獸醫用途之組成物或醫藥劑。

「由 CCR2 傳介之炎性症候群、失調症或疾病」一詞意指，惟不限於，與提升之 MCP-1 表現或 MCP-1 大量表現相關的症候群、失調症或疾病，或伴隨與提升 MCP-1 表現或 MCP-1 大量表現相關的症候群、失調症或疾病之炎性症狀。

「提升之 MCP-1 表現」或「MCP-1 大量表現」等詞意指由於 MCP-1 結合結果產生之未經調控或向上調控之 CCR2 活化。

「未經調控」一詞意指於多細胞生物中不為所欲之 CCR2 活化造成對該多細胞生物之傷害(例如不適或平均壽命降低)。

「向上調控」意指：1) 增加或未經調控之 CCR2 活性或表現；或 2) 增加之 CCR2 表現，導致不為所欲之單核細胞與淋巴細胞遷移。不適當或異常之 MCP-1 含量或 CCR2 活性可利用此項技藝中悉知之方法予以測定。

5 由 CCR2 傳介之炎性症候群、失調症或疾病包含，惟不限於，眼睛疾病、葡萄膜炎、動脈硬化、風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、克隆氏症、結腸潰瘍、腎炎、器官同種異體移植排斥作用、纖維性肺、腎功能不全、糖尿病與糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病腎炎、糖尿病微血管病變、肺結核、慢性阻塞性肺疾、類肉瘤病、侵入性葡萄球菌症、白內障手術後發炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性蕁麻疹、氣喘、過敏性氣喘、牙周疾病、齒槽膿溢、牙齦炎、牙周病、擴張型心肌症、心肌梗塞、心肌炎、慢性心臟衰竭、血管狹窄、再阻塞、再灌流失調症、腎絲球腎炎、實體腫瘤與癌症、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓瘤、何杰金氏症、及膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、攝護腺癌、或胃癌。

20 「葡萄膜炎」一詞通常係指與眼睛有所牽連之任何炎性疾病。葡萄膜炎根據發炎出現的眼睛部位於臨床上可分成不同亞型(百分率為已知符合彼等類別之病患)：前段(51%)、中間(13%)、後段(20%)、或全葡萄膜炎(16%)；及根據疾病進程分為急性(16%)、再發性(26%)、或慢性

(58%)。罹患前段葡萄膜炎者(~19%)儘管積極治療最後將形成無法挽回之視力傷害，例如單側失明(9%)、雙側失明(2%)、或單側或雙側視力受損(8%)。多數葡萄膜炎病例為自發性，惟已知原因包括感染(例如，毒漿體原蟲病、巨細胞病毒等)或全身性炎性及/或自體免疫失調成分(例如，幼年型 RA、HLA-B27-相關之脊椎關節病變、類肉瘤病等)所形成。

罹患前段葡萄膜炎的病患於眼睛水樣液中存在大量 MCP-1。該 MCP-1 量與臨床症狀的嚴重性相關，且大量單核細胞存在細胞浸潤液中。葡萄膜炎亦為由於白內障手術產生的潛在併發症，對於該等病患預防性地使用抗生素與皮質類固醇極為常見。目前，罹患前段葡萄膜炎之多數病患均以局部皮質類固醇先行處理。嚴重的病例或一再發生或慢性之病症可使用注射或口服類固醇。若類固醇無效，特別是若視力瀕臨危險時，則使用免疫抑制劑(例如，環孢靈、胺甲喋呤、咪唑硫嘌呤、環磷醯胺等)。所有彼等藥物均具有潛在的嚴重副作用，特別是對兒童而言，因此一般認為，業界對於安全有效的類固醇代替品或含少量類固醇之製劑尚有未滿足之醫藥需求。

本發明之實例為用於預防、治療或改善有其需要的對象由 CCR2 傳介的眼睛疾病(例如葡萄膜炎、過敏性結膜炎等)、風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、慢性梗塞性肺疾、過敏性鼻炎、氣喘、過敏性氣喘、牙周疾病(例如齒槽膿溢、牙齦炎、牙周病等)之方法，該

方法包括投與該對象有效量之式(I)化合物或其組成物或醫藥劑。

本發明之另一實例為用於預防、治療或改善有其需要的對象由 CCR2 傳介的葡萄膜炎之方法，其中葡萄膜炎包含，惟不限於，急性、再發性或慢性葡萄膜炎(例如前段葡萄膜炎、中間葡萄膜炎、後段葡萄膜炎、全葡萄膜炎等)，該方法包括投與該對象有效量之式(I)化合物或其組成物或醫藥劑。

本發明之實例為用於預防、治療或改善有其需要的對象由 CCR2 傳介的急性葡萄膜炎、再發性葡萄膜炎、慢性葡萄膜炎、過敏性結膜炎、風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、慢性梗塞性肺疾、過敏性鼻炎、氣喘、過敏性氣喘、齒槽膿溢、牙齦炎或牙周病之方法，該方法包括投與該對象有效量之式(I)化合物或其組成物或醫藥劑。

本發明之實例為用於預防、治療或改善有其需要的對象由 CCR2 傳介之炎性症候群、失調症或疾病之方法，該方法包括投與該對象有效量之式(I)化合物或其組成物或醫藥劑並與一或多種抗炎劑(例如小分子、抗生素、皮質類固醇、類固醇等)、抗感染劑或免疫抑制劑組合治療。

「組合治療」一詞係指使用式(I)化合物或其組成物或醫藥劑組合抗炎劑、抗感染劑或免疫抑制劑以預防、治療或改善由 CCR2 傳介之炎性症候群、失調症或疾病。

使用式(I)化合物或其組成物或醫藥劑及抗炎劑、抗感

染劑或免疫抑制劑以預防、治療或改善由 CCR2 傳介之炎症症候群、失調症或疾病之組合治療包含，惟不限於，一起投與化合物與製劑、相繼投與化合物與製劑、投與含有化合物與製劑之組成物或同時投與含有化合物與製劑之個別組成物。

醫藥組成物

本發明包括含有一或多種本發明化合物及視需要之醫藥上可接受之載劑之醫藥組成物或醫藥劑。

● 本發明進一步包括含有一或多種本發明化合物及視需要之醫藥上可接受之載劑之醫藥組成物或醫藥劑之製造方法；及包括由該等製法所得之彼等組成物或醫藥劑。本發明所涵蓋之製法包含習知以及非習知之製藥技術。

組成物或醫藥劑可採取廣範圍之各種形式以進行經眼睛、鼻內(利用吸入或吹氣)、舌下、經口、非經腸或經直腸之投與模式包括，惟不限於，經眼睛(經由遞送裝置例如隱形眼鏡等)、鼻內(經由遞送裝置)、經皮膚、閉合或未閉合之局部投與、靜脈內(推注與輸注二者)、注射(腹膜內、皮下、肌內、腫瘤內、或非經腸)等。

● 組成物或醫藥劑可呈劑量單位例如錠劑、丸劑、膠囊、粉劑、粒劑、微脂體、可生物降解之載劑、離子交換樹脂、無菌溶液等(有助於立即釋放、定時釋放、或持續釋放)、非經腸溶液或懸浮液、計量氣溶膠或液體噴霧液、滴劑、安瓿、自動注射裝置或栓劑。

適用於經口投與之組成物或醫藥劑包括固體形式例如

丸劑、錠劑、橢圓形膜衣錠、膠囊(各包括立即釋放、定時釋放、及持續釋放調配劑)、粒劑與粉劑及液體形式例如溶液、糖漿、酏劑、乳液與懸浮液。用於經鼻投與之形式包括無菌溶液或經鼻遞送裝置。用於經眼睛投與之形式包括無菌溶液或眼用遞送裝置。用於非經腸投與之形式包括無菌溶液、乳液與懸浮液。

替代地，組成物或醫藥劑可呈適於每週一次或每月一次之投與形式。例如，可改造活性化合物之不溶性鹽以提供肌內注射用之積存製劑(例如，鹽型)，或提供經鼻或眼睛投與用之溶液(例如，四級銨鹽)。

含有組成物或其醫藥劑之劑量型(錠劑、膠囊、粉劑、溶液、隱形眼鏡、貼片、微脂體、離子交換樹脂、栓劑、茶匙量等)含有提供治療效果需要之有效量活性成分。

組成物或醫藥劑可含有效量之約 0.001 毫克至約 5000 毫克(較佳為，約 0.001 至約 500 毫克)之本發明化合物或其醫藥上可接受之形式，及可組成適用於有其需要的對象所選定的投與模式之任何形式。

有效量之仔細考量範圍包括每天每公斤體重約 0.001 毫克至約 300 毫克；亦包括每天每公斤體重約 0.003 毫克至約 100 毫克；另一仔細考量範圍包括每天每公斤體重約 0.005 毫克至約 15 毫克。組成物或醫藥劑可根據劑量療程每天投與約 1 至約 5 次。

供經口投與時，組成物或醫藥劑較佳為呈含有例如 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、

50.0、100、150、200、250、與 500 毫克活性成分之錠劑形式，以根據症狀調整所治療病患之劑量。最適劑量視與所治療特定病患相關之因素(例如，年齡、體重、飲食、及投與次數)、所治療狀況之嚴重性、所使用之化合物、投與方式、及製劑強度而不同。可採用每天投與或週期後給藥(post-periodic dosing)。

供眼睛投與時，組成物較佳為呈眼用組成物之形式。眼用組成物較佳調配為眼滴劑調配劑並裝填於適當容器(例如裝配適當移液管之點滴器)中，俾使易於投與至眼睛。該組成物較佳為無菌且為使用純水之水系。除了本發明化合物外，眼用組成物可含有一或多種：a)界面活性劑例如聚氧乙烯脂肪酸酯；b)增稠劑例如纖維素、纖維素衍生物、羧基乙烯基聚合物、聚乙烯聚合物、及聚乙烯吡咯啉酮，典型地在約 0.05 至約 5.0% (wt/vol)之濃度範圍內；c)(為替代品或除了於含氮及視需要包含游離氧吸收劑例如 Fe 之容器中貯存化合物外)，抗氧化劑例如丁基化之羥基甲苯醚、抗壞血酸、硫代硫酸鈉、或丁基化之羥基甲苯，濃度為約 0.00005 至約 0.1% (wt/vol)；d)乙醇，濃度為約 0.05 至約 0.5% (wt/vol)；及 e)其他賦形劑例如等張劑、緩衝劑、防腐劑、及/或 pH 調控劑。眼用組成物之 pH 最好在 4 至 8 之範圍內。

合成方法

本發明之代表性化合物可根據下文敘述之一般合成反應圖式合成，並於隨後之具體實例中作更詳細之說明。該

等一般反應圖式與具體實例僅供說明之用；本發明應不被所示化學反應及條件構成侷限。該等反應圖式與實例中所用的各種起始物質之製法為熟習此項技藝人士所悉知。所有市售可得化學藥品均得自商業供應商且未進一步純化即使用。實例中所用特定裝備組件例如反應容器等亦為市售可得。

下文之縮寫具有所示意義：

Cpd	化合物
Boc	第三丁氧羰基
Boc ₂ O	二碳酸二第三丁酯
DABCO	1,4-二吡雙環[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM 或 CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DMAP	(4,4-二甲胺基)-吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EDIC	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺
Et ₂ O	乙氧基-乙烷或乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HCOH	甲醛
HOBt	1-羥基苯并三唑水合物
MeI 或 CH ₃ I	甲基碘
MeOH	甲醇
Pd(dppf) ₂	{[1,1'-雙(二苯基膦醯基)雙(環戊二烯

基)鐵]二氯鈹(II)}

NaB(OAc)₃H

三乙鹽氧基硼氫化鈉

TEA 或 Et₃N

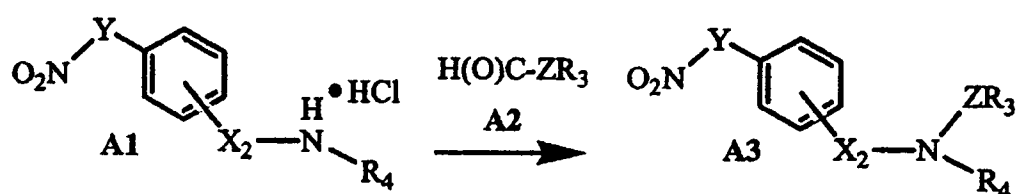
三乙胺

THF

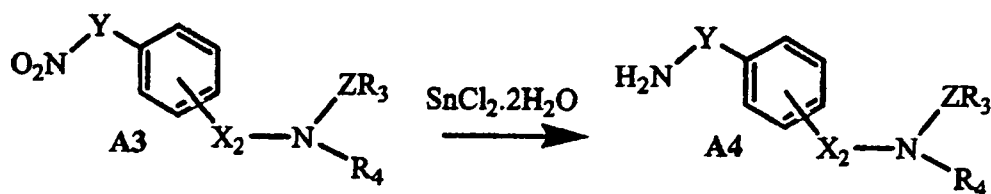
四氫呋喃

反應圖式 A

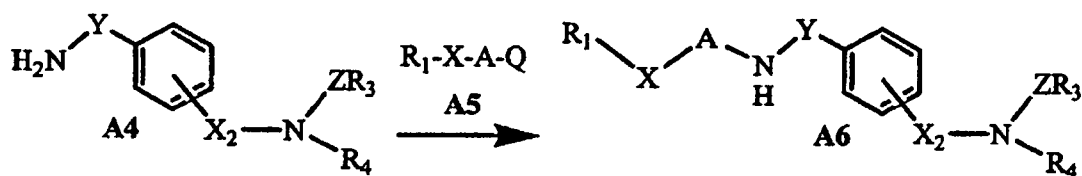
視所用起始物質或需要之特定反應條件而定，反應圖式 A 所提供之合成方法係用於製備式(I)化合物。



- 5 冷卻含硝苯基胺鹽酸鹽化合物 A1 及醛或酮化合物 A2 溶液(於溶劑例如 CH₂Cl₂ 等中)之混合物至 0°C，接著添加 Et₃N，隨後添加 NaB(OAc)₃H。攪拌所得懸浮液，以約 8-12 小時令其回升至室溫(自 Shiroshi, et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2049 改編)。
- 10 添加醛(例如甲醛等)之水溶液，隨後於以冰冷卻反應容器下，一次添加 NaB(OAc)₃H。於室溫攪拌反應混合物約 12 小時，然後調成鹼性(使用 2N NaOH 溶液等)，並予以萃取(使用溶劑例如 CH₂Cl₂ 等)。有機層以鹽液洗滌，然後分離，以 Na₂SO₄ 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，
- 15 得到二取代之硝苯基胺化合物 A3 (自 Hashimoto et al., *Org. Proc. R&D*, 2002, 6, 70 改編)。

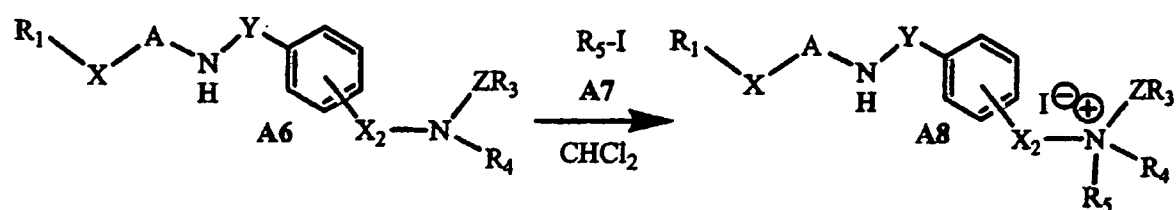


於室溫，分少量多次添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 之濃 HCl 溶液至化合物 A3 (於溶劑例如 THF 等中) 之溶液中。使用冰冷水浴維持該溫和放熱反應於室溫，攪拌約 1 小時。將含反應混合物之圓底燒瓶置於溫水浴中約 30 分鐘，令反應完全。相繼以溶劑(例如 THF 等)與水稀釋該混合物，然後調成鹼性(使用 2N NaOH 溶液等)。分離各層，萃取水層(使用溶劑例如 Et_2O 等)。合併之有機層以 MgSO_4 脫水，然後過濾，真空去除溶劑。進一步乾燥所得固體(將固體壓在吸收性表面例如濾紙上)，得到二取代之胺苯基胺化合物 A4。

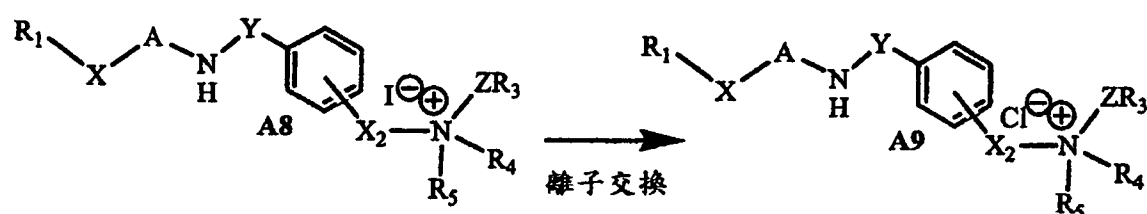


以約 20 分鐘，經由滴液漏斗逐滴添加經 R_1 取代之化合物 A5 (其中 Q 代表釋離基例如氯基或羥基) 之溶液至化合物 A4 (於溶劑混合物例如 Et_3N 之 THF 溶液中) 之溶液中。以約 8-12 小時，令所得懸浮液回升至室溫，然後調成鹼性(使用 2N NaOH 溶液等)。分別萃取有機層與水層(使用溶劑例如 EtOAc 等)。有機層以鹽液洗滌，然後脫水(使用 MgSO_4 、 Na_2SO_4 等)，過濾。真空去除溶劑，得到粗產物，可利用急驟層析法(於溶劑比 15:1 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 至 6:1 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 中)或製備性 TLC (使用 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 比之溶

劑混合物)予以純化，得到經取代之苯甲醯胺化合物 A6。



於室溫，添加經 R₅ 取代之碘化合物 A7 至化合物 A6 (於溶劑混合物例如丙酮與乙腈等中)之溶液中。攪拌所得
5 溶液 8-12 小時，形成沉澱。真空去除溶劑，相繼洗滌固體 (使用 EtOAc 與 Et₂O 等)，然後於真空烘箱中乾燥約 12 小時，得到四級鹽化合物 A8。

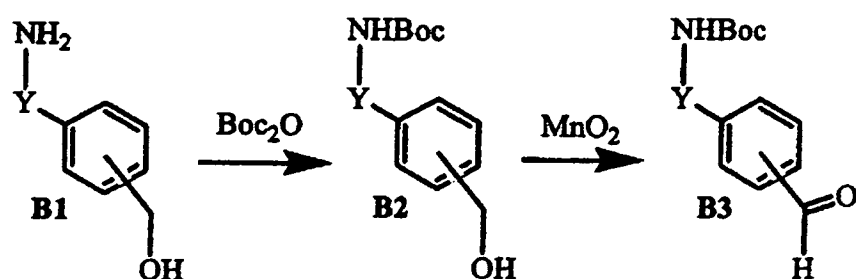


使化合物 A8 (於溶劑:水比混合物例如 1:1 MeOH:H₂O
10 中)之溶液通過裝填離子交換樹脂(例如~300 克 Bio-Rad 分析級陰離子交換樹脂，AG 1-X8，50-100 網目，氯離子型)之管柱流入燒瓶中。接著洗滌管柱(例如使用 MeOH 等)，添加溶劑(例如丙酮與 Et₂O 等)至燒瓶內之過濾產物中。真空去除溶劑，產物於真空烘箱中乾燥約 8-12 小時，得到式
15 (I)中 R₂ 為 N⁺(R₄R₅)-ZR₃ 之目標化合物 A9 及其醫藥上可接受之陰離子鹽型。

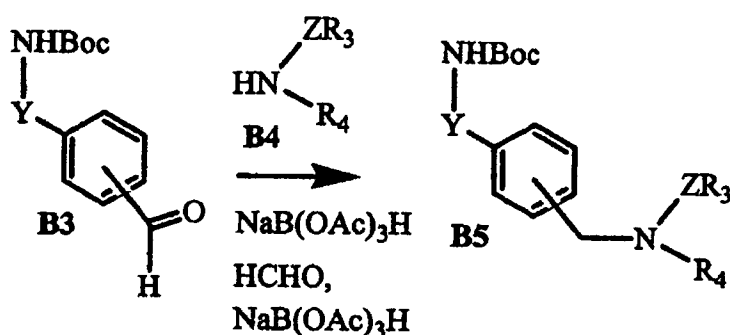
反應圖式 B

視所用起始物質或需要之特定反應條件而定，反應圖式 B 所提供之合成方法係作為反應圖式 A 之替代方法，以

製備式(I)化合物。

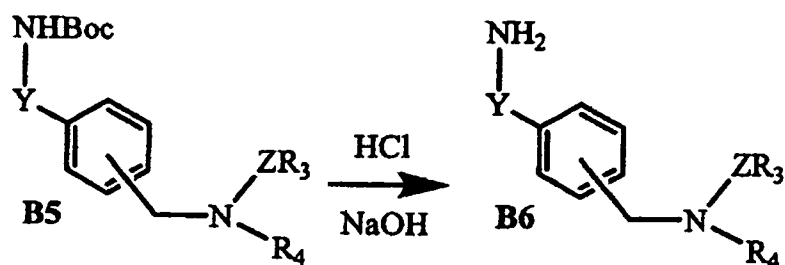


- 於室溫，一次添加二碳酸二第三丁酯至化合物 **B1** (於溶劑例如 CH_2Cl_2 等中)之溶液中，攪拌此溶液約 48 小時。
- 5 相繼以酸性溶液(使用 10%檸檬酸溶液等)及鹽液洗滌反應混合物。分離有機層，以 Na_2SO_4 脫水，過濾。真空去除溶劑，得到經保護之化合物 **B2**，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。添加試劑(例如 MnO_2 等)至化合物 **B2** (於溶劑例如氯仿等中)之溶液中，形成黑色懸浮液，於室溫攪拌約 8-12 小時，然後通過矽藻土墊過濾。真空去除溶劑，
- 10 得到化合物 **B3**，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。



- 添加 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 至化合物 **B3** 與化合物 **B4** (於溶劑例如 CH_2Cl_2 等中)之混合物中，於室溫攪拌此懸浮液一段
- 15 時間。待反應完全後，添加醛(例如甲醛等)之水溶液，隨後於以冰冷卻反應容器下，一次添加 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 。於室溫攪拌反應混合物約 12 小時，然後調成鹼性(使用 2N

NaOH 溶液等)，並予以萃取(使用溶劑例如 CH_2Cl_2 等)。有機層以鹽液洗滌，然後分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，得到粗產物，利用管柱層析法予以純化(使用約 4:1 之溶洗液比及溶劑混合物例如 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 等)，得到二取代之苯基胺化合物 **B5**。

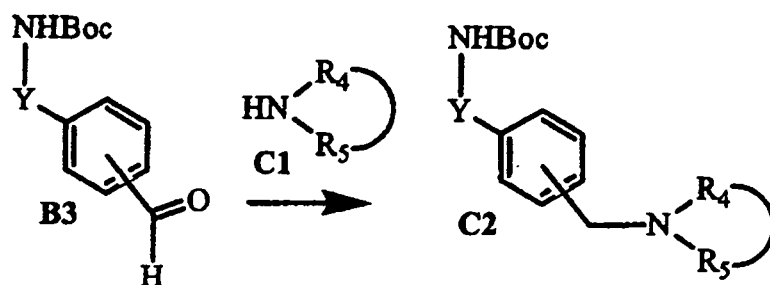


添加 HCl 溶液(於溶劑例如二噁烷等中)至化合物 **B5** (於溶劑例如 CH_2Cl_2 等中)之溶液中，於室溫攪拌此混合物約 12 小時。去除溶劑，將殘留物調成鹼性(使用鹼例如 2N NaOH 溶液)，然後萃取(使用溶劑例如 EtOAc)。其有機層以鹽液洗滌，然後分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，得到化合物 **B6**。

於是，使用反應圖式 A 之程序提供本發明其他化合物，以化合物 **B6** 取代化合物 **A4** 繼續進行反應，得到式(I)中 X_2 為 $-\text{CH}_2-$ 之標的化合物及其醫藥上可接受之陰離子鹽型。

反應圖式 C

視所用起始物質或需要之特定反應條件而定，反應圖式 C 所提供之合成方法係作為反應圖式 B 之替代方法，以製備式(I)化合物。

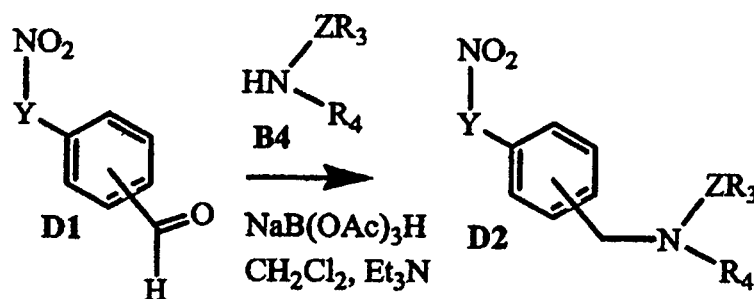


使用反應圖式 B 之程序，以化合物 C1 取代化合物 B4 與化合物 B3 偶聯，得到化合物 C2。

於是，使用反應圖式 B 之程序提供本發明其他化合物，以化合物 C2 取代化合物 B5 繼續進行反應，得到式(I)中 X_2 為 $-\text{CH}_2-$ ， R_4 與 R_5 和式(I)之氮原子一起形成雜環基環之標的化合物及其醫藥上可接受之陰離子鹽型。

反應圖式 D

視所用起始物質或需要之特定反應條件而定，反應圖式 D 所提供之合成方法係作為反應圖式 A 或 B 之替代方法，以製備式(I)化合物。

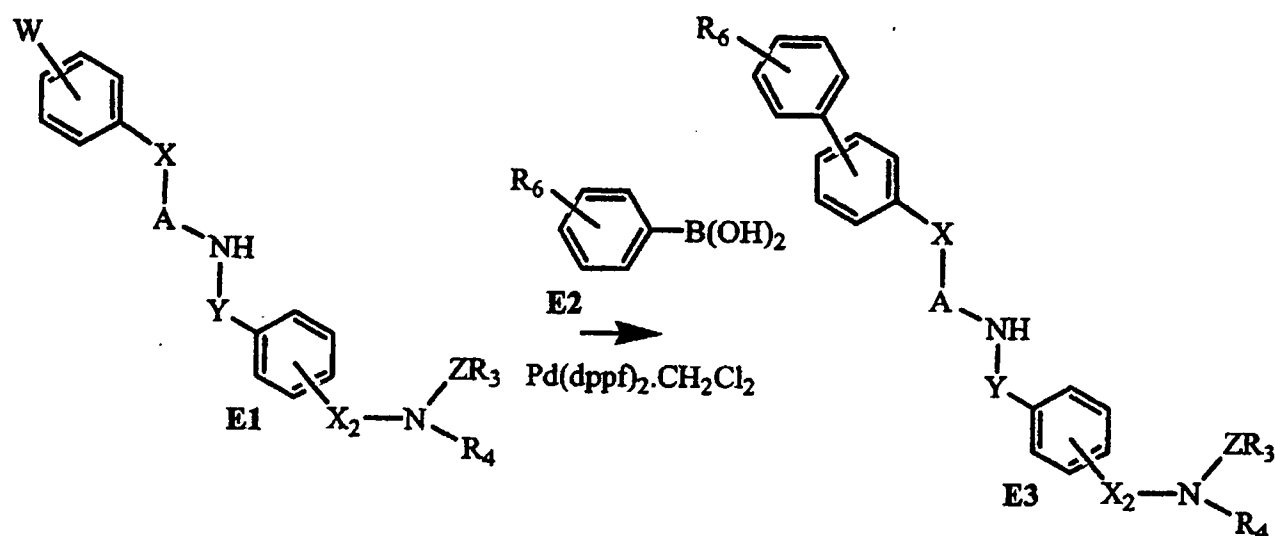


使用反應圖式 B 之程序，使化合物 D1 與化合物 B4 偶聯，得到化合物 D2。

於是，使用反應圖式 A 之程序提供本發明其他化合物，以化合物 D2 取代化合物 A3 繼續進行反應，得到式(I)中 X_2 為 $-\text{CH}_2-$ 之標的化合物及其醫藥上可接受之陰離子鹽型。

反應圖式 E

視所用起始物質或需要之特定反應條件而定，使用反應圖式 E 所提供之合成方法製備式(I)化合物。



5 使化合物 E1 (其中 W₁ 為適當之釋離基例如鹵原子)與化合物 E2 反應，得到進一步經取代之化合物 E3，其中 R₆ 為氫、低級烷基、-(CH₂)_n-CF₃、低級烷氧基、烷氧羰基、氰基或鹵基。

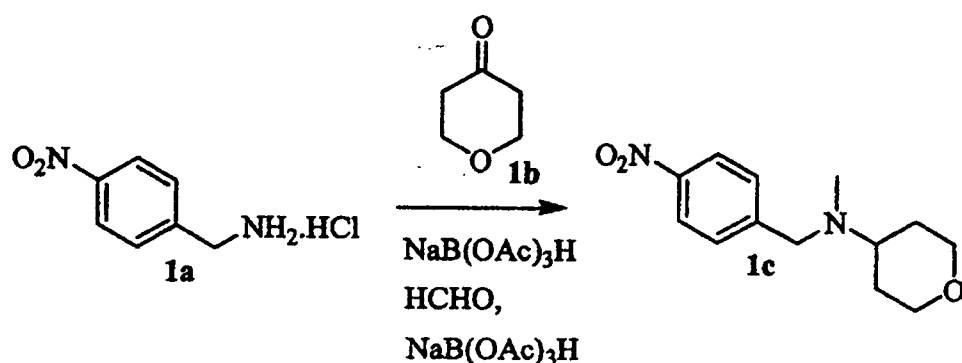
10 欲獲得本發明其他化合物，以化合物 J3 取代化合物 A6，使用反應圖式 A 之方法繼續進行反應，得到式(I)標的化合物及其醫藥上可接受之陰離子鹽型。

於是，使用反應圖式 A 之程序提供本發明之其他化合物，以化合物 E3 取代化合物 A6 繼續進行反應，得到式(I)標的化合物及其醫藥上可接受之陰離子鹽型。

【實施方式】

實例 1

氯化[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-
二甲基-(四氫吡喃-4-基)-銨(Cpd 17)



於冷卻含硝苄基胺鹽酸鹽化合物 1a (22.12 毫莫耳，
4.18 克)與四氫-4H-吡喃-4-酮化合物 1b (22.25 毫莫耳，2.48
克)於 CH₂Cl₂ (50 毫升)中之混合物至 0°C 後，添加 Et₃N
(22.43 毫莫耳，3.13 毫升)，隨後添加 NaB(OAc)₃H (31.0
毫莫耳，6.58 克)。攪拌隔夜，令所得懸浮液回升至室溫。
由部分此反應混合物證實形成產物(MS *m/e* 237，100%)。

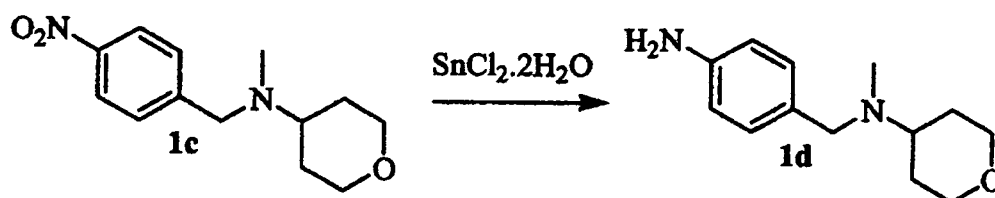
實例 1 此部分之程序係自 Shiroshi, et al., *J. Med. Chem.*,
2000, 43, 2049 改編。

使甲醛水溶液(37%溶液，24.32 毫莫耳，1.98 毫升)與
化合物 1c 結合，以冰冷卻下，一次添加 NaB(OAc)₃H (31.0
毫莫耳，6.58 克)。於室溫攪拌反應混合物 12 小時，然後
使用 2N NaOH 溶液調成鹼性，以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層以
鹽液洗滌，然後分離，以 Na₂SO₄ 脫水。過濾脫水劑，真
空去除溶劑，得到呈橘黃色黏稠油之甲基-(4-硝基-苄
基)-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 1c (5.58 克)，不需進一步

純化，直接於下一步驟使用。實例 1 此部分之程序係自 Hashimoto et al., *Org. Proc. R&D*, 2002, 6, 70 改編。

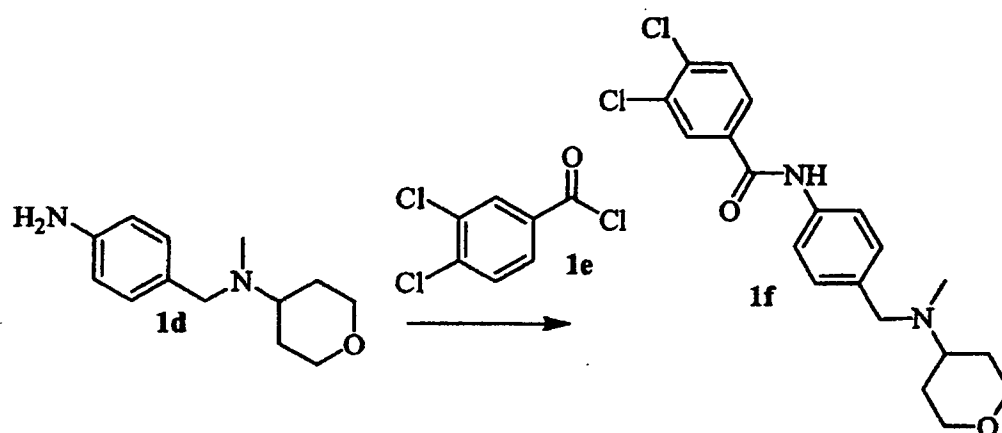
MS m/e 251 (M^+H , 100%); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-

1.82 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)。



於室溫，分少量多次添加 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (71.2 毫莫耳，16.07 克)之濃 HCl 溶液(14 毫升)至化合物 1c (22.12 毫莫耳，5.58 克)之 THF (10 毫升)溶液中。觀察到溫和放熱反應，將反應混合物置於以冰冷卻至正好維持於室溫之水浴中。攪拌所得黃色溶液 1 小時。TLC 分析 [9:1 CH_2Cl_2 :MeOH; R_f 0.6 (化合物 1c)與 R_f 0.2 (化合物 1d)]證實存在微量起始物質(化合物 1c)]。將含反應混合物之圓底燒瓶置於溫水浴中 30 分鐘，令反應完全。以 THF (50 毫升)與水(30 毫升)稀釋該混合物，然後使用 2N NaOH 溶液調成鹼性。分離各層，水層以 Et_2O (2 x 75 毫升)萃取。合併之有機層以 $MgSO_4$ 脫水，過濾，真空去除溶劑，獲得呈淡黃固體之(4-胺基-苄基)-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 1d。將固體壓在濾紙上進一步乾燥，得到呈米白色粉末之產物(4.22 克，3 個步驟產率 86%)。MS m/e 221 (M^+H , 100%)；

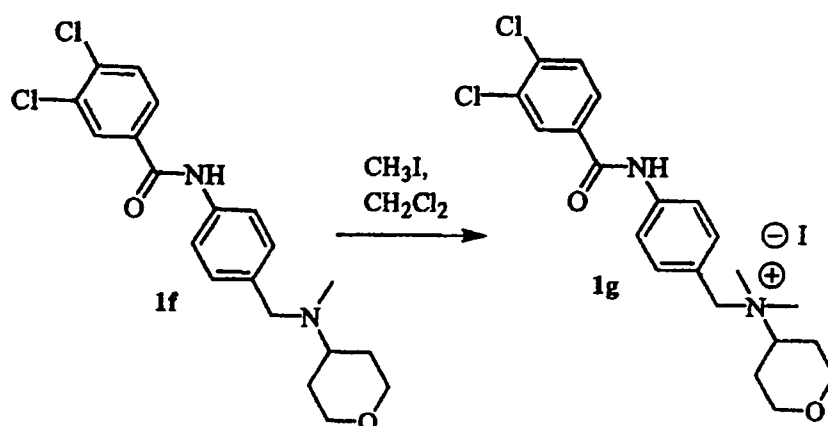
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.70 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.50-2.61 (m, 1H), 3.29 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.54 (br, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).



於 0°C ，以 20 分鐘，經由滴液漏斗逐滴添加 3,4-二氯
 苯甲醯氯化合物 1e (14.4 毫莫耳，3.01 克)至化合物 1d
 5 (13.64 毫莫耳，3.0 克)與 Et_3N (27.28 毫莫耳，3.8 毫升)之
 THF (100 毫升)溶液中。令所得懸浮液回升至室溫隔夜，
 然後使用 2N NaOH 溶液調成鹼性，以 EtOAc (100 毫升)
 進行萃取。其水層以 EtOAc (2 x 50 毫升)萃取，有機層以
 鹽液洗滌，然後以 MgSO_4 脫水，過濾。真空去除溶劑，得
 10 到呈黃色固體之 3,4-二氯-N-(4-{[甲基-(四氫-吡喃-4-基)-
 胺基]-甲基}-苯基)苯甲醯胺化合物 1f。此產物利用急驟層
 析法 (15:1 EtOAc:MeOH 至 6:1 EtOAc:MeOH) 純化，得到白
 色粉末。

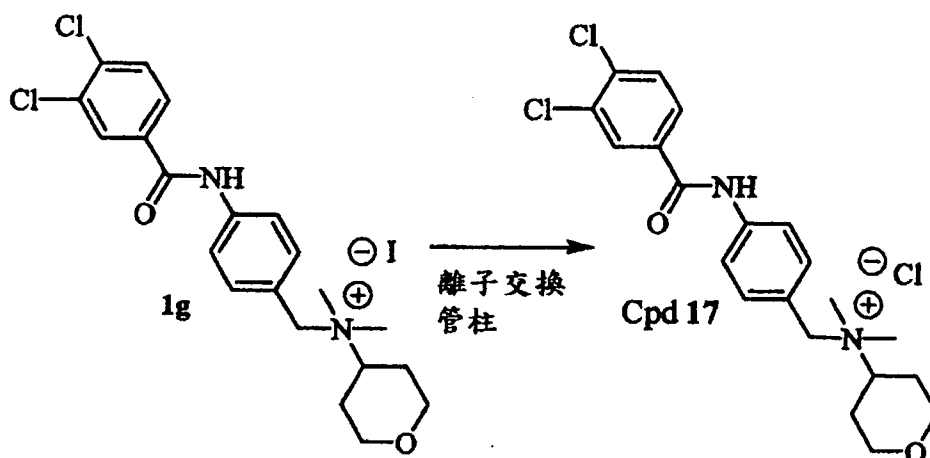
Mp $135-136^\circ\text{C}$; MS m/e 393 (M^+H , 100%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.65-

1.83 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.58-2.61 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 3.1$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.01-4.09 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H); $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 分析計算值: C 61.08, H 5.64, N 7.12, Cl 18.03; 實測值 C 61.09, H 5.57, N 6.93, Cl 17.91。



於室溫，添加碘甲烷(29.9 毫莫耳，18.6 毫升)至化合物 1f (10.2 毫莫耳，4.0 克)之丙酮(250 毫升)與乙腈(100 毫升)溶液中。攪拌所得溶液隔夜，其後觀察到白色沉澱。真空去除溶劑，以 EtOAc (20 毫升)與 Et₂O (100 毫升)洗滌該米白色固體，然後於真空烘箱中乾燥 12 小時，得到呈白色固體之碘化[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫吡喃-4-基)-銨化合物 1g (5.0 克，91.7%)。Mp 210-213 °C；

MS *m/e* 407 (M, 100%); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.92-2.10 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.48 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.65-3.77 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 3H), 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); C₂₁H₂₅Cl₂IN₂O₂ 分析計算值: C 47.12, H 4.71, N 5.23, I 23.71; 實測值 C 46.83, H 4.57, N 5.18, I 23.38。



使化合物 1g (5.0 克) 於 1:1 MeOH:H₂O 混合物中之溶液通過裝填~300 克離子交換樹脂(Bio-Rad, 分析級陰離子交換樹脂, AG 1-X8, 50-100 網目, 氯離子型)之管柱。以 MeOH 洗滌管柱, 添加一些丙酮與 Et₂O 至燒瓶內。真空去
5 除溶劑, 產物於真空烘箱中乾燥隔夜, 得到呈白色粉末之化合物 17 (3.9 克, 95%)。

Mp 227-232°C; MS *m/e* 407 (M, 100%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.95-2.01 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.48 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 3H), 8.12 (d, J =

2.1 Hz, 1H); C₂₁H₂₅Cl₃N₂O₂ 分析計算值: C 56.83, H 5.68, N 6.31, Cl 23.97; 實測值 C 56.93, H 5.72, N 6.02, Cl 23.67 (%I 實測值 < 0.1%)。

使用實例 1 之程序及已知之適當試劑與起始物質可
10 製備包括下文所述之其他化合物: (MS: 呈 MS *m/e* M⁺H 之質譜數據:

Cpd	化學名	MS
6	碘化(4-苯甲醯基胺基-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	429
9	碘化[4-(2,3-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	407
10	碘化[4-(2,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	407
11	碘化[4-(2,5-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	407
12	碘化[4-(2,6-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	407

Cpd	化學名	MS
13	碘化[4-(2-氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	373
14	碘化雙環[2.2.1]庚-2-基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-鉍	417
19	碘化[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-鉍	409
20	碘化[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-噻喃-4-基)-鉍	423
21	碘化[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-乙基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	421
22	碘化[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	435
23	碘化[4-(3,5-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	407
24	碘化[4-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	417
25	碘化[4-(3-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	387
26	碘化[4-(3-氯-4-氟-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	391
27	碘化[4-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	403
28	碘化[4-(3-氯-4-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	387
29	碘化[4-(3-氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	359
30	碘化[4-(3-氰基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	364

Cpd	化學名	MS
31	碘化[4-(3-甲氧基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基 -(四氫-吡喃-4-基)-鉍	369
32	碘化[4-(4-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二 甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	387
34	碘化[4-(4-氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四 氫-吡喃-4-基)-鉍	373
35	碘化[4-(5-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二 甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	387
40	碘化{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄 基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	419
41	碘化{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄 基}-二甲基-(四氫-噻喃-4-基)-鉍	449
42	碘化{4-[3-(3,5-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄 基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	401
43	碘化{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}- 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	443
44	碘化{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}- 二甲基-(四氫-噻喃-4-基)-鉍	459
45	碘化{4-[3-(3-氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}- 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	399
46	碘化{4-[3-(3-氟-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}- 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	383
47	碘化{4-[3-(4-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}- 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	443
50	碘化 1-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-1-甲 基-哌啶鎗	377
51	碘化 1-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-1-甲 基-吡咯啶鎗	363

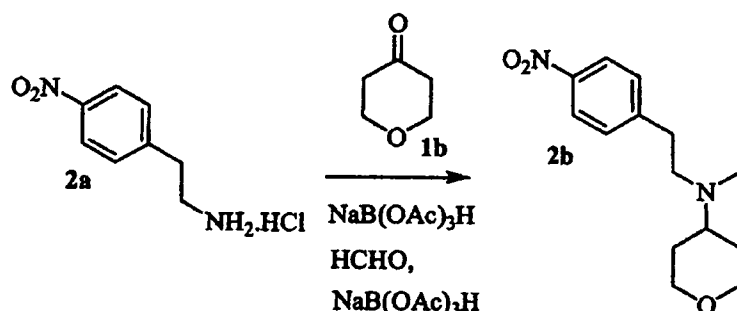
Cpd	化學名	MS
54	碘化 1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-哌啶-1-鎗	510
55	碘化 1-{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-1-甲基-哌啶鎗	413
57	碘化 1-甲基-1-{4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-哌啶鎗	403
59	碘化 4-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-4-甲基-嗎啉-4-鎗	379
60	碘化 4-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-4-甲基-嗎啉-4-鎗	405
61	碘化 4-{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-4-甲基-嗎啉-4-鎗	415
63	碘化烯丙基-{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-甲基-(四氫-噻喃-4-基)-銨	487
66	碘化二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-[4-(3-間甲苯基-丙烯醯基胺基)-苄基]-銨	379
67	碘化二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-[4-(3-三氟甲苯甲醯基胺基)-苄基]-銨	407
68	碘化二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-{4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-銨	433
69	碘化二甲基-[4-(3-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-(四氫-吡喃-4-基)-銨	353
70	碘化環庚基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-銨	419
71	碘化環己基-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-銨	431
72	碘化 {4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	443

Cpd	化學名	MS
74	碘化環己基-二甲基-[4-(3-三氟甲基-苯甲醯基氨基)-苄基]-鉍	405
75	碘化環己基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基氨基)-苄基]-二甲基-鉍	405
76	碘化[4-(3-氯-4-氟-苯甲醯基氨基)-苄基]-環己基-二甲基-鉍	389
77	碘化環己基-[4-(2,3-二氯-苯甲醯基氨基)-苄基]-二甲基-鉍	405
78	碘化環己基-[4-(2,6-二氯-苯甲醯基氨基)-苄基]-二甲基-鉍	405
79	碘化[4-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基氨基)-苄基]-環己基-二甲基-鉍	401
80	碘化[4-(3-氯-4-甲基-苯甲醯基氨基)-苄基]-環己基-二甲基-鉍	385
81	碘化環己基-[4-(2,5-二氯-苯甲醯基氨基)-苄基]-二甲基-鉍	405
82	碘化環戊基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基氨基)-苄基]-二甲基-鉍	391
89	碘化二甲基-{4-[(茶-1-羰基)-氨基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	389
90	碘化二甲基-{4-[(茶-2-羰基)-氨基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	389
91	碘化乙基-甲基-{4-[(茶-2-羰基)-氨基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	403
92	碘化甲基-{4-[(茶-2-羰基)-氨基]-苄基}-丙基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	417
93	碘化{4-[(7-溴-茶-2-羰基)-氨基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	467

Cpd	化學名	MS
94	碘化{4-[(7-溴-萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	465
151	碘化二甲基-{4-[(2-甲基-5-苯基-呋喃-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-銨	419
152	碘化{4-[(苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	379
155	碘化{4-[(5-氯-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	413
156	碘化{4-[(5-氯-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	411
157	碘化{4-[(苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	437
172	碘化{4-[(5-溴-吡啶-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	420
173	碘化{4-[(2-氯-吡啶-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	374

實例 2

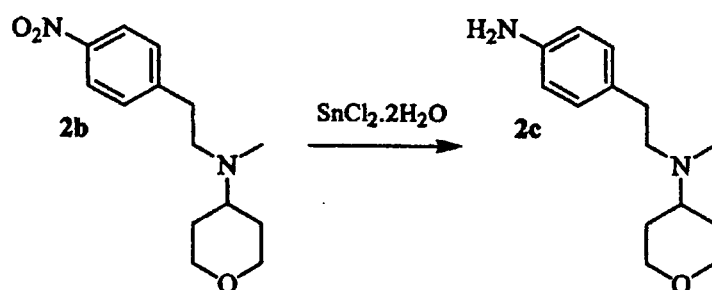
碘化{2-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苯基]-乙基}-二甲基-(四氫吡喃-4-基)-銨 (Cpd 36)



- 5 添加 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (2.33 毫莫耳, 0.5 克) 至含 2-(4-硝基-苯基)-乙胺化合物 2a (2.25 毫莫耳, 0.45 克)、四氫-4H-吡喃-4-酮化合物 1b (2.25 毫莫耳, 0.21 毫升) 與 Et_3N (2.25

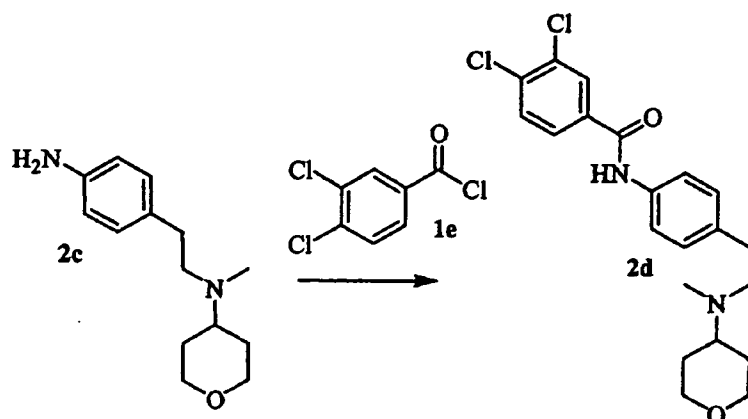
毫莫耳，0.31 毫升)之 CH_2Cl_2 (25 毫升)混合物中。所得懸浮液於室溫攪拌 12 小時。由部分此反應混合物證實形成產物 (MS m/e 251, 100%)。

5 隨後添加 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2.33 毫莫耳，0.5 克)，於室溫攪拌反應混合物 12 小時。使用 2N NaOH 溶液將混合物調成鹼性，以 CH_2Cl_2 萃取，有機層以鹽液洗滌，然後分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，得到呈黃色油之甲基-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 10 2b。此產物利用急驟層析法 (10:1 CH_2Cl_2 : MeOH ; R_f 0.8) 進行純化，得到黃色油 (0.58 克，97%)。MS m/e 265 (M^+H , 100%)。

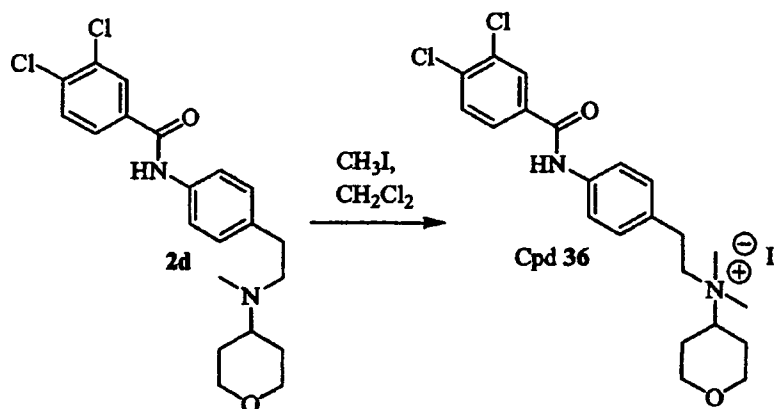


於室溫，添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10.0 毫莫耳，2.25 克)至化
15 合物 2b (2.19 毫莫耳，0.58 克)之 EtOH (10 毫升)溶液中。觀察到溫和放熱反應。攪拌所得黃色溶液 12 小時，真空去除溶劑。殘留物使用 2N NaOH 溶液調成鹼性，水層以 CH_2Cl_2 (2 x 25 毫升)萃取。合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水，過濾，真空去除溶劑，獲得呈橘黃色油之[2-(4-胺基-苯基)-
20 乙基]-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 2c (0.4 克)，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。MS m/e 235 (M^+H ,

100%)。



於 0°C，以 2 分鐘，逐滴添加 3,4-二氯苯甲醯氯化合物 1e (0.25 毫莫耳，0.06 克)之 THF (1 毫升)溶液至化合物 2c (0.2 毫莫耳，0.05 克)與 Et₃N (0.4 毫莫耳，0.06 毫升)之 THF (4 毫升)溶液中。令所得懸浮液回升至室溫隔夜，然後使用 2N NaOH 溶液調成鹼性，以 EtOAc (10 毫升)萃取。其水層以 EtOAc (2 x 10 毫升)萃取，有機層以鹽液洗滌，然後以 Na₂SO₄ 脫水，過濾。真空去除溶劑，得到呈黃色固體之 3,4-二氯-N-(4-{2-[甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺基]-乙基}-苯基)苯甲醯胺化合物 2d。此產物利用急驟層析法 (10:1 EtOAc:MeOH) 純化 (0.06 克，73%)。MS *m/e* 407 (M⁺H，100%)。



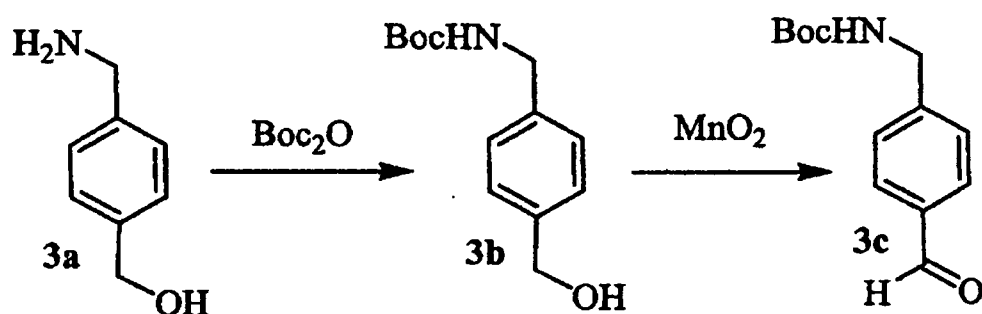
於室溫，添加碘甲烷(0.5 毫升，過量)至化合物 **2d** (0.07 毫莫耳，0.03 克)之丙酮(1.0 毫升)與乙腈(1.0 毫升)溶液中。攪拌所得溶液隔夜，其後觀察到黃色沉澱。真空去除溶劑，以 Et₂O (2 x 5 毫升)洗滌該米白色固體，得到呈淡黃色固體之化合物 **36** (0.03 克，82%)。MS *m/e* 548 (M, 100%)。

使用實例 2 之程序及已知之適當試劑與起始物質可製備包括下文所述之其他化合物：(MS：呈 MS *m/e* M⁺H 之質譜數據：

Cpd	化學名	MS
37	碘化{2-[4-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苯基]-乙基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	431

10 實例 3

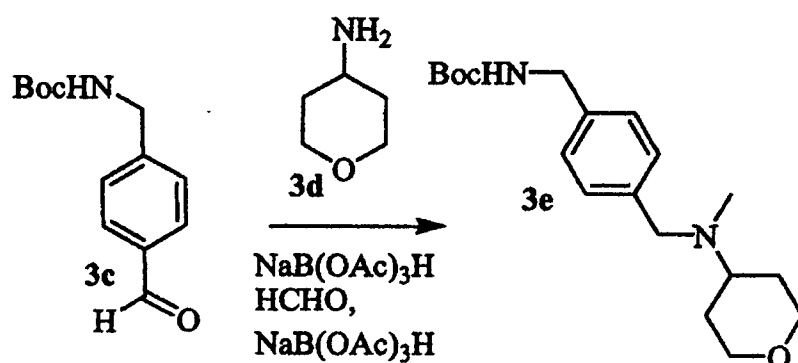
碘化二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-(4-{[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-銨(Cpd 64)



於室溫，一次添加 Boc_2O 至(4-胺甲基-苯基)-甲醇化合物 **3a** (21.2 毫莫耳，2.9 克)之 CH_2Cl_2 (100 毫升)溶液中。攪拌所得溶液 48 小時，然後以 10%檸檬酸溶液(50 毫升)、

隨後以鹽液洗滌。分離有機層，以 Na_2SO_4 脫水，過濾。真空去除溶劑，得到呈白色固體之(4-羥甲基-苄基)-胺基甲酸第三丁酯化合物 **3b** (5.2 克，產率 99%)，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。

- 5 添加 MnO_2 (9.6 克)至化合物 **3b** (21.2 毫莫耳，5.2 克)之氯仿(60 毫升)溶液中，形成黑色懸浮液，於室溫攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。真空去除溶劑，得到呈白色固體之(4-甲醯基-苄基)-胺基甲酸第三丁酯化合物 **3c** (4.3 克，產率 87%)，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。

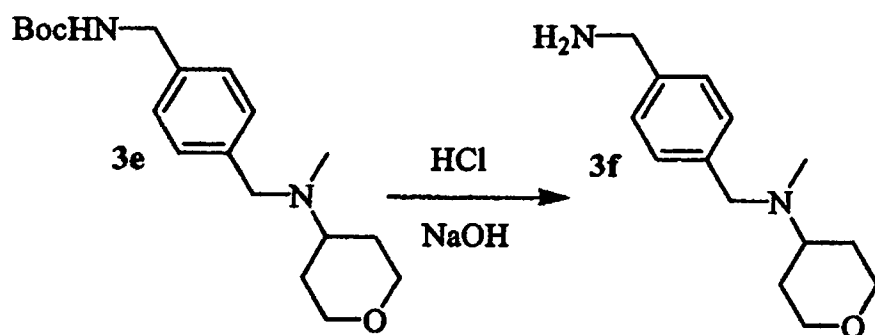


10 添加 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2.8 毫莫耳，0.58 克)至化合物 **3c** (2.6 毫莫耳，0.6 克)與四氫-吡喃-4-基胺化合物 **3d** (2.6 毫莫耳，0.26 克)之 CH_2Cl_2 (25 毫升)混合物中，於室溫攪拌所得懸浮液。由部分反應混合物證實形成產物(MS m/e 321; 100%)。添加甲醛水溶液(37%溶液，8.6 毫莫耳，0.7 毫升)至反應混合物中，隨後於以冰冷卻下，一次添加 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2.8 毫莫耳，0.58 克)。於室溫攪拌反應混合物約 2 小時，使用 2N NaOH 溶液調成鹼性，以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以鹽液洗滌，然後分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，得到呈淡黃色油之

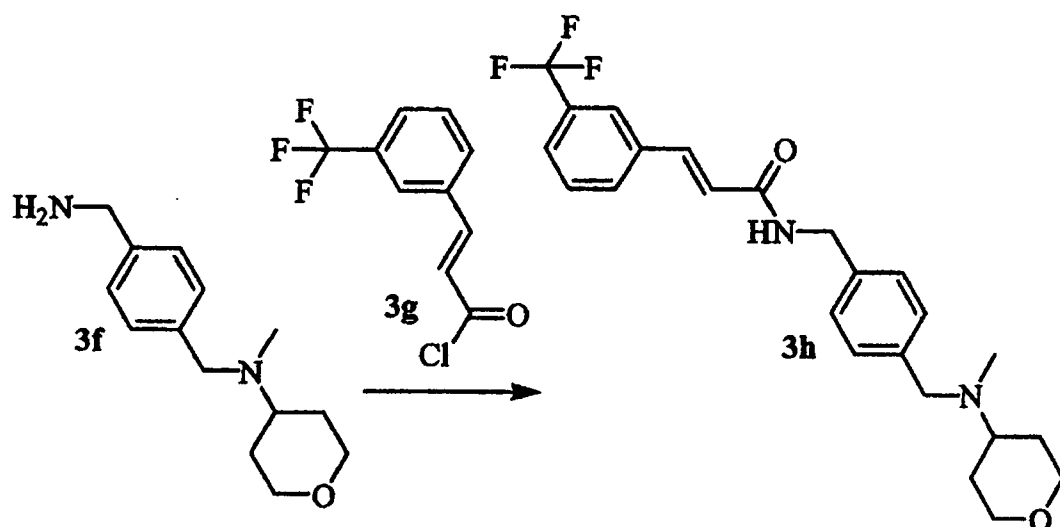
15

20

(4-{[甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺基]-甲基}-苄基)-胺基甲酸第三丁酯化合物 **3e**。MS m/e 235 (M^+H , 100%)。此產物利用急驟層析法(4:1 CH_2Cl_2 :MeOH)進行純化，得到無色油(0.52 克，59%)。

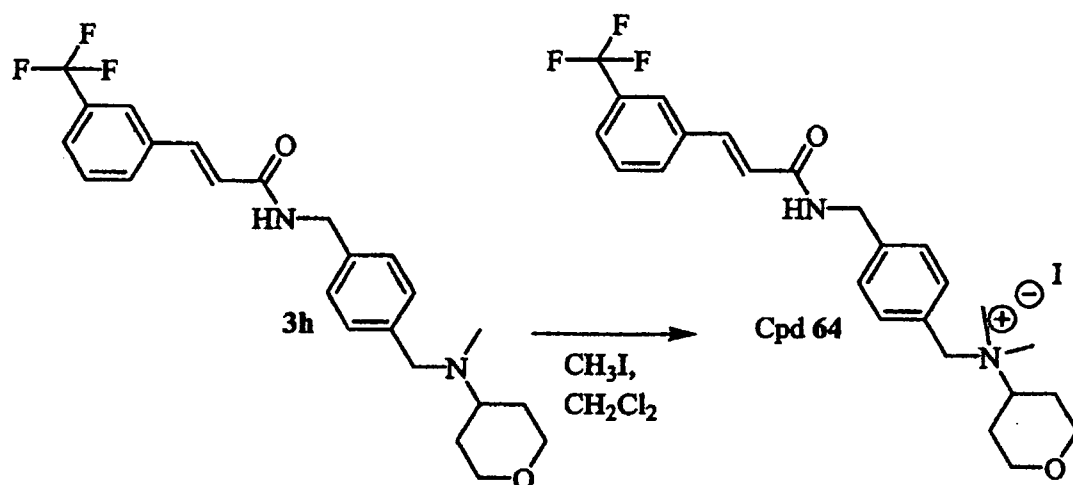


使化合物 **3e** 溶於 CH_2Cl_2 中，然後添加 HCl 之二噁烷溶液，於室溫攪拌此混合物 12 小時。去除溶劑，使用 2N NaOH 溶液將膠狀殘留物調成鹼性，以 EtOAc 萃取。其有機層以鹽液洗滌，然後分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，得到呈淡黃色油之(4-胺甲基-苄基)-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 **3f** (0.3 克，產率 83%)。MS m/e 235 (M^+H , 100%)。



於 $0^\circ C$ ，逐滴添加 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯氯化合

物 3g (0.3 毫莫耳, 0.07 克) 之 THF (2 毫升) 溶液至化合物 3f (0.2 毫莫耳, 0.05 克) 與 Et₃N (0.8 毫莫耳, 0.14 毫升) 之 THF (10 毫升) 溶液中。令所得懸浮液回升至室溫隔夜。此反應混合物以 2N NaOH 溶液調成鹼性, 以 EtOAc (25 毫升) 萃取。其水層以 EtOAc (2 x 10 毫升) 萃取, 有機層以鹽液洗滌, 然後以 Na₂SO₄ 脫水, 過濾。真空去除溶劑, 得到呈黃色固體(帶有甲烷)之產物。此粗產物利用製備性 HPLC (9:1 EtOAc:MeOH, R_f=0.2) 純化, 得到 N-(4-{[甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺基]-甲基}-苄基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯胺化合物 3h (0.06 克, 49%)。MS *m/e* 433 (M⁺H, 100%)。



逐滴添加 MeI (0.08 毫升, 1.28 毫莫耳) 至化合物 3h (0.07 毫莫耳, 0.03 克) 之丙酮:乙腈(2 毫升)混合物中。於室溫攪拌所得溶液 24 小時, 得到殘留物。此殘留物以乙醚 (2 x 1 毫升) 洗滌, 高度真空乾燥, 得到呈碘鹽之化合物 64 (0.04 克, 93%)。MS *m/e* 584 (M⁺H, 100%)。

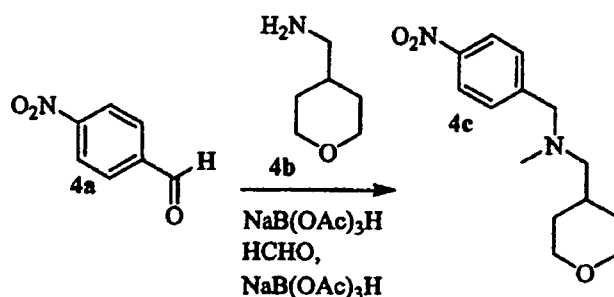
使用實例 3 之程序及已知之適當試劑與起始物質可

製備包括下文所述之其他化合物：(MS：呈 MS m/e M^+H 之質譜數據：

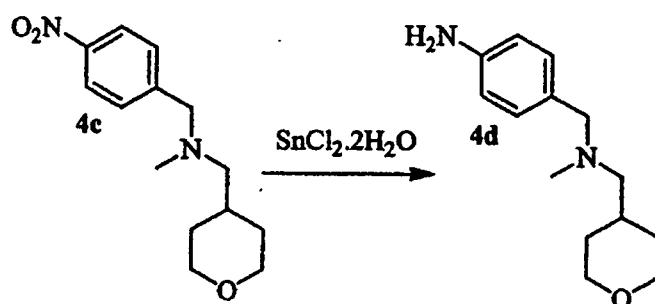
Cpd	化學名	MS
1	碘化(4-{[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-環己基-二甲基-銨	455
2	碘化{4-[(3-溴-苯甲醯基胺基)-甲基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	429
3	碘化環己基-二甲基-{4-[(3-三氟苯基-苯甲醯基胺基)-甲基]-苄基}-銨	419
4	碘化(4-{[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	447
5	碘化(4-{[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	457
39	碘化{4-[(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-甲基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	421
48	碘化 1-(4-{[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-1-甲基-哌啶鎗	417
49	碘化 1-(4-{[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-1-甲基-哌啶鎗	427
58	碘化 4-(4-{[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-4-甲基-嗎啉-4-鎗	419
149	碘化二甲基-(4-{[(2-甲基-5-苯基-呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-(四氫-吡喃-4-基)-銨	433
150	碘化[4-({[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-甲基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	467
153	碘化(4-{[5-(4-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	507
154	碘化(4-{[5-(4-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-苄基)-環己基-二甲基-銨	506

實例 4

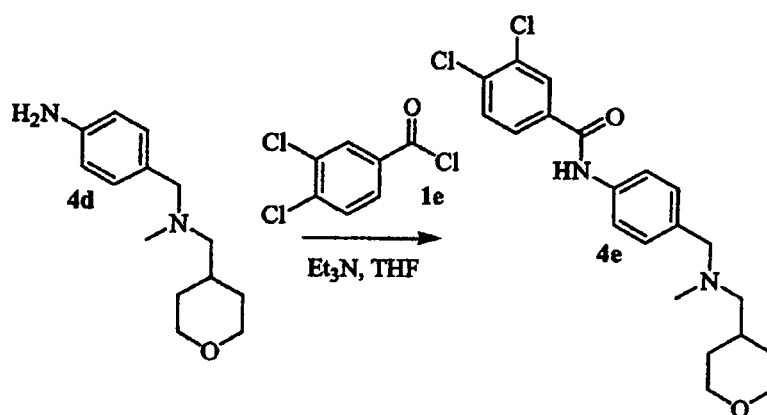
碘化[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-
(四氫-吡喃-4-基甲基)-銨(Cpd 18)



- 5 添加 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (3.5 毫莫耳, 0.75 克)至含 4-硝基-
 苯甲醛化合物 4a (2.8 毫莫耳, 0.42 克)、(四氫-吡喃-4-基)-
 甲胺化合物 4b (3.0 毫莫耳, 0.35 克)與冰乙酸(3 滴)之
 CH_2Cl_2 (50 毫升)混合物中, 所得懸浮液於室溫攪拌隔夜。
 由部分此反應混合物證實形成產物(MS m/e 251, 100%)。
- 10 添加甲醛水溶液(37%溶液, 9.6 毫莫耳, 0.8 毫升), 隨後
 添加 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (3.5 毫莫耳, 0.75 克)。於室溫攪拌反應
 混合物 2 小時, 接著以 2N NaOH 溶液調成鹼性, 以 CH_2Cl_2
 萃取。有機層以鹽液洗滌, 然後分離, 以 Na_2SO_4 脫水。
 過濾脫水劑, 真空去除溶劑, 得到呈黃色油之甲基-(4-硝
 基-苄基)-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺化合物 4c (0.63 克,
 85%)。MS m/e 265 (M^+H , 100%)。

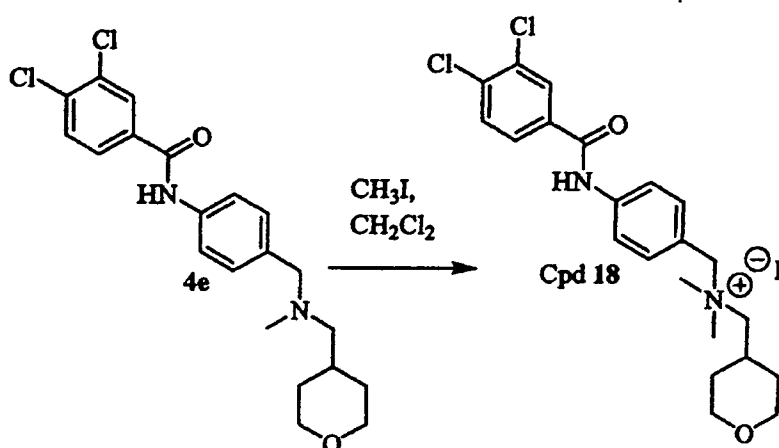


- 於室溫，添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.78 毫莫耳，0.4 克)至化合物 **4c** (1.13 毫莫耳，0.3 克)之 EtOH (20 毫升)溶液中。攪拌所得黃色溶液 2 天，然後真空去除溶劑。殘留物以 2N NaOH 溶液調成鹼性，水層以 CH_2Cl_2 (2 x 25 毫升)萃取。
- 5 合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水，過濾，真空去除溶劑，獲得呈橘黃色油之 4-{[甲基-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-甲基}-苯基胺化合物 **4d** (0.25 克，94%)，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。MS m/e 235 (M^+H ，100%)。



- 10 於 0°C ，經由注射器逐滴添加 3,4-二氯苯甲醯氯化物 **1e** (0.29 毫莫耳，0.06 克)之 THF (1.0 毫升)溶液至化合物 **4d** (0.19 毫莫耳，0.04 克)與 Et_3N (0.36 毫莫耳，0.05 毫升)之 THF (4 毫升)溶液中。令所得懸浮液回升至室溫隔夜，然後以 2N NaOH 溶液調成鹼性，以 EtOAc (15 毫升)
- 15 萃取。其水層以 EtOAc (2 x 10 毫升)萃取，有機層以鹽液洗滌，然後以 Na_2SO_4 脫水，過濾。真空去除溶劑，得到呈黃色固體之 3,4-二氯-N-(4-{[甲基-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-甲基}-苯基)苯甲醯胺化合物 **4e**。此產物利用製備性 HPLC (10:1 EtOAc:MeOH; R_f 0.4)純化(0.04 克，

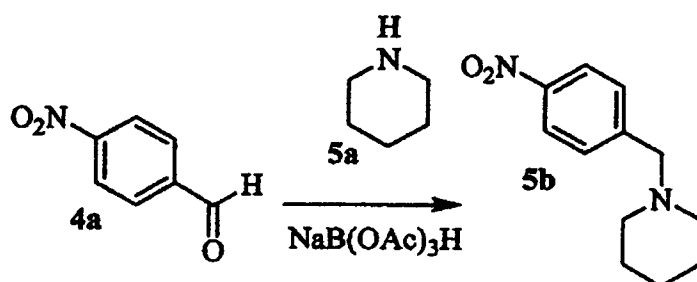
52%)。MS m/e 407 (M^+H , 100%)。



於室溫，添加碘甲烷(0.5 毫升)至化合物 4e (0.07 毫莫耳，0.03 克)之丙酮(1.0 毫升)與乙腈(1.0 毫升)溶液中。令
5 所得溶液靜置隔夜，其後觀察到黃色沉澱。真空去除溶劑，以 Et₂O (2 x 1 毫升)洗滌該黃色固體，得到呈黃色固體之化合物 18 (0.03 克，96%)。MS m/e 421 (M, 100%)。

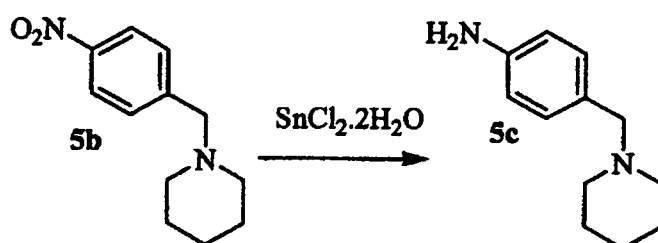
實例 5

碘化 1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯鹽基胺基]-
10 -苄基}-1-甲基-哌啶鎰(Cpd 53)

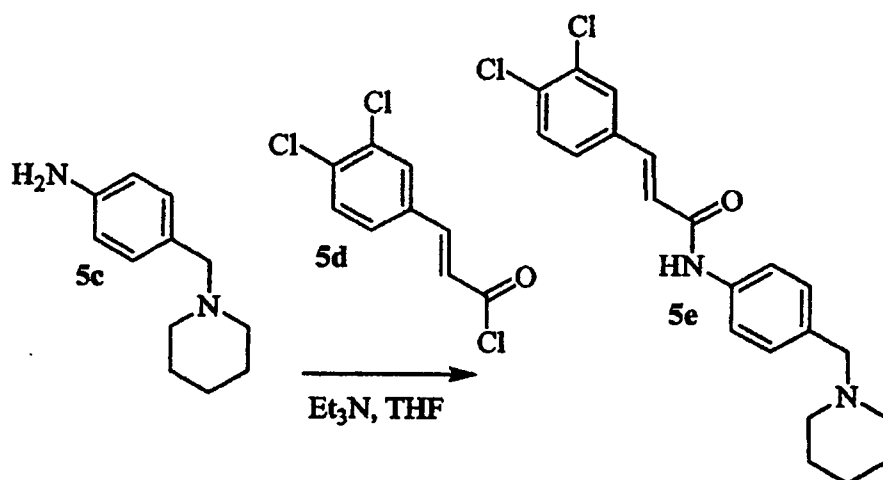


添加 NaB(OAc)₃H (6.6 毫莫耳，1.4 克)至含 4-硝基-
苯甲醛化合物 4a (6.0 毫莫耳，0.9 克)、哌啶化合物 5a (9.0
毫莫耳，0.9 毫升)與冰乙酸(5 滴)之 CH₂Cl₂ (50 毫升)混合
15 物中，所得懸浮液於室溫攪拌隔夜。此反應混合物以 2N
NaOH 溶液調成鹼性，以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層以鹽液洗滌，

然後分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑。此產物利用急驟層析法(10:1 EtOAc:MeOH)純化，得到呈黃色油之 1-(4-硝基-苄基)-哌啶化合物 **5b** (0.89 克，產率 67%)。MS m/e 221 (M^+H ，100%)。

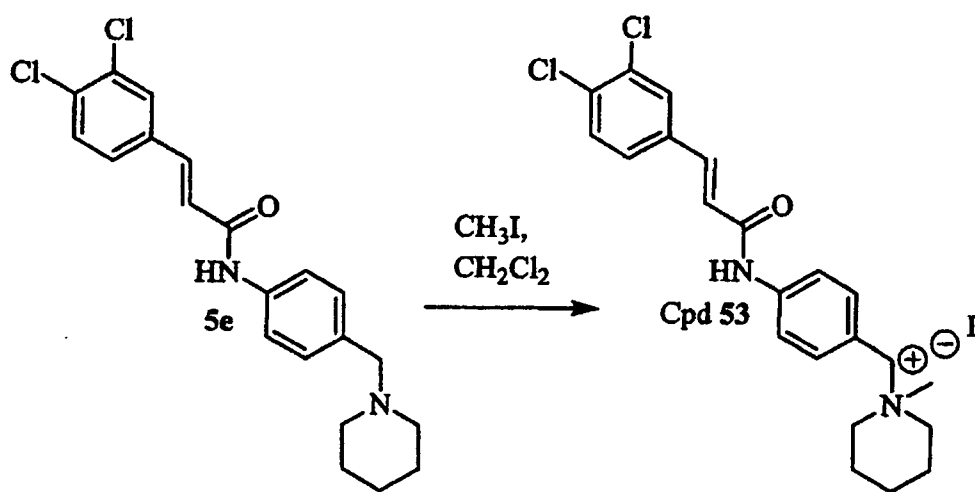


5 於室溫，添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10.0 毫莫耳，2.25 克)至化合物 **5b** (5.0 毫莫耳，1.1 克)之 EtOH (25 毫升)溶液中，觀察到溫和放熱反應。攪拌所得黃色溶液 2 天，然後真空去除溶劑。殘留物以 2N NaOH 溶液調成鹼性，水層以 CH_2Cl_2 10 (2 x 25 毫升)萃取。合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水，過濾，真空去除溶劑，獲得呈橘黃色油之 4-哌啶-1-基甲基-苯基胺化合物 **5c** (0.8 克，產率 84%)，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。MS m/e 191 (M^+H ，100%)。



15 於 0°C ，經由注射器逐滴添加 3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯

醯氯化合物 **5d** (0.21 毫莫耳, 0.05 克) 之 THF (1.0 毫升) 溶液至化合物 **5c** (0.21 毫莫耳, 0.04 克) 與 Et₃N (5.1 毫莫耳, 0.7 毫升) 之 THF (4 毫升) 溶液中。令所得懸浮液回升至室溫隔夜, 然後以 2N NaOH 溶液調成鹼性, 以 EtOAc (25 毫升) 萃取。其水層以 EtOAc (2 x 10 毫升) 萃取, 有機層以鹽液洗滌, 以 Na₂SO₄ 脫水, 然後過濾。真空去除溶劑, 得到呈黃色固體之 3-(3,4-二氯-苯基)-N-(4-哌啶-1-基甲基-苯基) 丙烯醯胺化合物 **5e**。此產物利用製備性 TLC (10:1 EtOAc:MeOH; R_f 0.4) 純化, 得到黃色油, 藉由以 HCl 之 Et₂O 溶液使化合物 **5e** 之 CH₂Cl₂ 溶液溶解, 隨後去除溶劑, 將其轉化為鹽酸鹽 (0.05 克, 60%)。MS *m/e* 389 (M⁺H, 100%)。

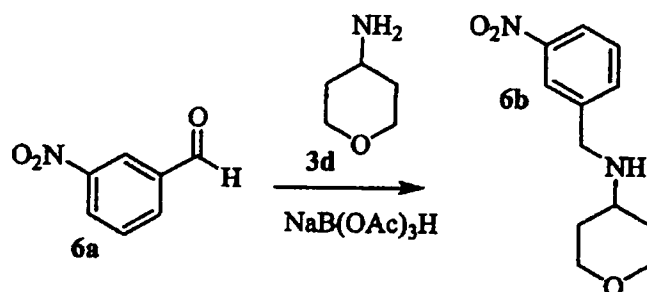


於室溫, 添加碘甲烷 (0.5 毫升) 至化合物 **5e** (0.06 毫莫耳, 0.025 克) 之丙酮 (1.0 毫升) 與乙腈 (1.0 毫升) 溶液中。令所得溶液靜置隔夜, 其後觀察到黃色沉澱。真空去除溶劑, 以 Et₂O (2 x 1 毫升) 洗滌該黃色固體, 得到呈黃色固體之化合物 **53** (0.03 克, 89%)。MS *m/e* 530 (M, 100%)。

實例 6

碘化[3-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-

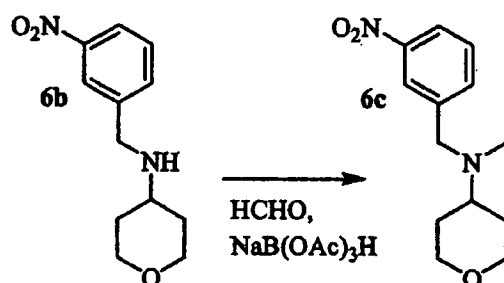
二甲基-(四氫-吡喃-4-基)胺(Cpd 7)



- 5 添加 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (11.87 毫莫耳, 2.52 克)至含 3-硝基-
 10 苯甲醛化合物 6a (9.89 毫莫耳, 1.49 克)與 4-胺基-四氫-吡喃化合物 3d (9.89 毫莫耳, 1.00 克)之 CH_2Cl_2 (50 毫升)混合物中, 所得懸浮液於室溫攪拌隔夜。此反應混合物以 2N NaOH 溶液調成鹼性, 以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以鹽液洗滌, 然後分離, 以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑, 真空去除溶劑。此產物利用急驟層析法(9:1 CH_2Cl_2 : MeOH)純化, 得到呈黃色油之(3-硝基-苄基)-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 6b (1.91 克, 82%)。(實例 6 此部分之程序係自 Shiroshi, et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2049 改編)。

MS m/e 237 (M^+H , 100%); ^1H NMR (300

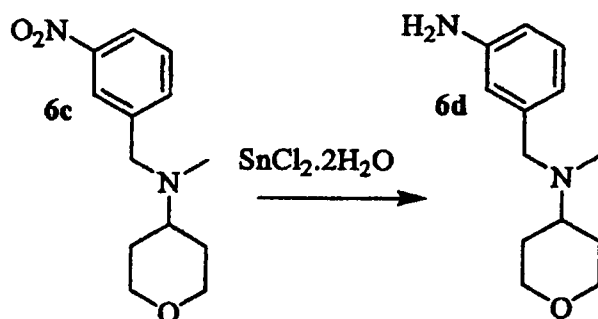
MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.53 (m, 4H), 1.82-1.95 (d, 2H), 2.65-2.8 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.92-4.05 (m, 4H), 7.45-7.54 (t, 1H), 7.65-7.72 (d, 1H), 8.07-8.15 (d, 1H), 8.22 (s, 1H)。



添加甲醛水溶液(37%溶液, 9.4 毫莫耳, 0.70 毫升)至化合物 **6b** (8.09 毫莫耳, 1.91 克)之 CH_2Cl_2 溶液中, 隨後添加 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (9.70 毫莫耳, 2.06 克)。於室溫攪拌反應混合物 12 小時。由部分此反應混合物證實形成產物(MS m/e 251, 100%)。以 2N NaOH 溶液將反應混合物調成鹼性, 以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以鹽液洗滌, 然後分離, 以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑, 真空去除溶劑, 得到呈黃色油之甲基-(3-硝基-苄基)-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 **6c** (1.87 克)。不需進一步純化, 直接於下一步驟使用。

MS m/e 251 (M^+H , 100%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60-

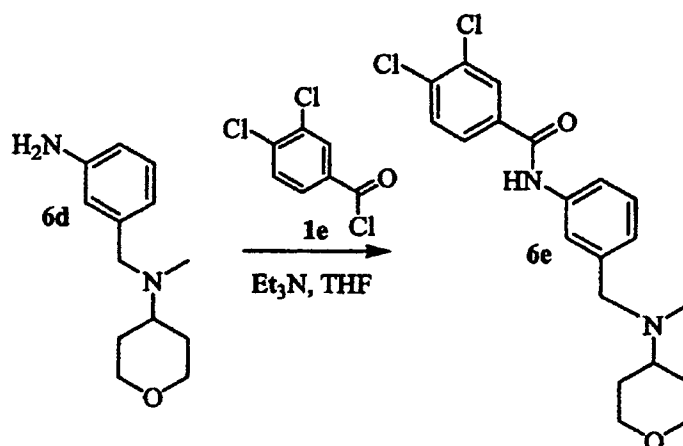
1.82 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 2H), 7.45-7.54 (t, 1H), 7.65-7.72 (d, 1H), 8.07-8.15 (d, 1H), 8.22 (s, 1H)。



於室溫, 添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (14.868 毫莫耳, 3.35 克)至化合物 **6c** (3.72 毫莫耳, 0.930 克)之無水酒精(30 毫升)溶液中。於 40°C 攪拌反應混合物隔夜。由部分此反應混合物證實形成產物(MS m/e 221, 100%)。真空去除溶劑, 得到橘色固體, 以 1N NaOH 溶液將其調成鹼性至 pH 9。此產物以 EtOAc 萃取, 然後以 MgSO_4 脫水, 過濾。真空去除溶劑, 獲得呈黃色油之(3-胺基-苄基)-甲基-(四氫-吡喃

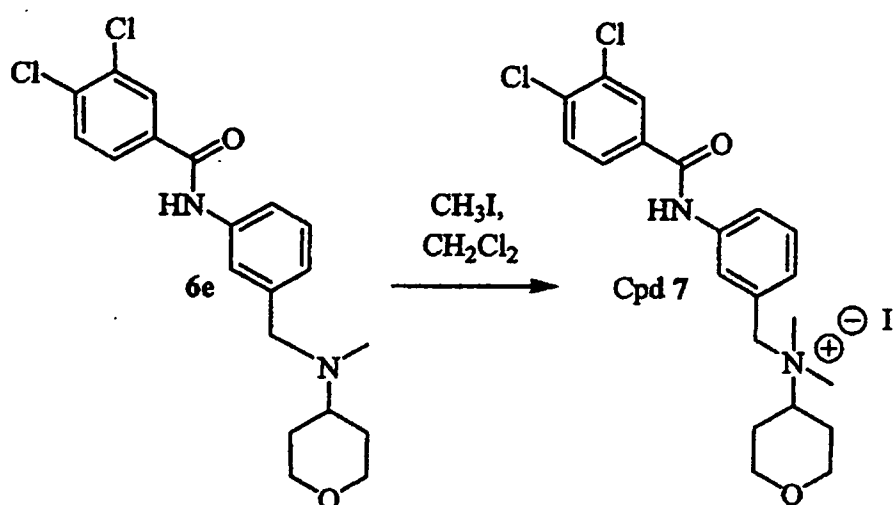
-4-基)-胺化合物 **6d** (0.490 克)。MS m/e 221 (M^+H , 100%) ;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58-1.80 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.57-2.68 (m, 1H), 3.36 (dt, $J = 3.2$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.65 (br, 2H), 3.98-4.10 (d, 2H), 6.55-6.62 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.05-7.12 (t, 1H)。



於 $0^\circ C$ ，逐滴添加 3,4-二氯-苯甲醯氯化化合物 **1e** (0.250 毫莫耳, 0.0523 克) 溶液至化合物 **6d** (0.227 毫莫耳, 0.0500 克) 與 Et_3N (0.250 毫莫耳, 0.04 毫升) 之 THF (10 毫升) 溶液中。令所得懸浮液回升至室溫隔夜。由部分此反應混合物證實形成產物 (MS m/e 393, 100%)。以 2N NaOH 溶液將反應混合物調成鹼性，以 EtOAc 萃取。其有機層以鹽液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，然後過濾。真空去除溶劑，得到 3,4-二氯-N-(3-{[甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺基]-甲基}-苯基)-苯甲醯胺化合物 **6e**。此產物利用製備性 TLC (9:1 EtOAc:MeOH) 純化，得到黃色固體 (0.0380 克, 43%)。MS m/e 393 (M^+H , 100%) ;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58-1.83 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.61-2.75 (m, 1H), 3.35 (dt, $J = 3.1$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.01-4.09 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 1$ Hz), 7.25-7.32 (t, 1H), 7.45-7.52 (d, 1H), 7.55-7.65 (d, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.25 (s, 1H)。



於室溫，添加碘甲烷(0.0161 毫莫耳，1.0 毫升)至化合物 6e (0.0674 毫莫耳，0.0265 克)之乙腈(3 毫升)與丙酮(3 滴)溶液中。攪拌所得溶液隔夜，然後真空去除溶劑。此產物以 Et₂O (10 毫升)洗滌，於真空烘箱中乾燥，得到呈橘色固體之化合物 7 (0.0326 克，90.3%)。MS *m/e* 407 (M, 100%)。

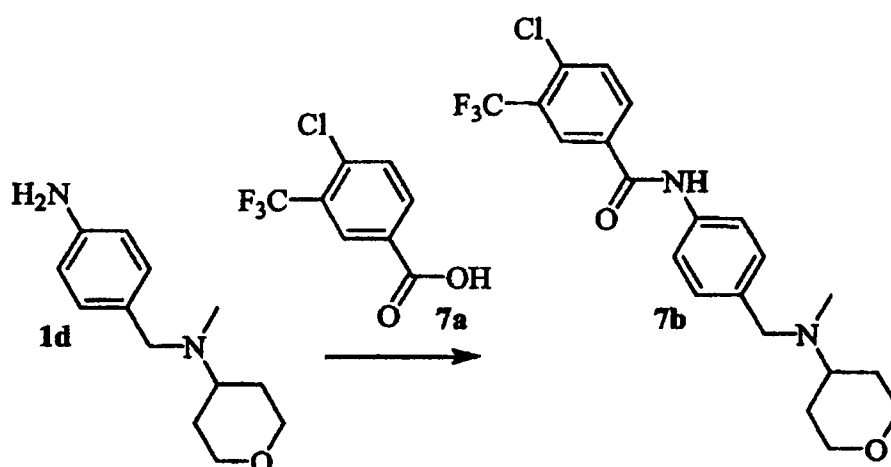
使用實例 6 之程序及已知之適當試劑與起始物質可製備包括下文所述之其他化合物：(MS：呈 MS *m/e* M⁺H 之質譜數據：

Cpd	化學名	MS
8	碘化[3-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	419
38	碘化{3-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	445
52	碘化 1-{3-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-1-甲基-哌啶鎰	415
56	碘化 1-甲基-1-[3-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-哌啶鎰	377

Cpd	化學名	MS
65	碘化二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-[3-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-鉍	407
83	碘化環己基-{3-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-鉍	431
84	碘化環己基-{3-[3-(4-氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-鉍	381

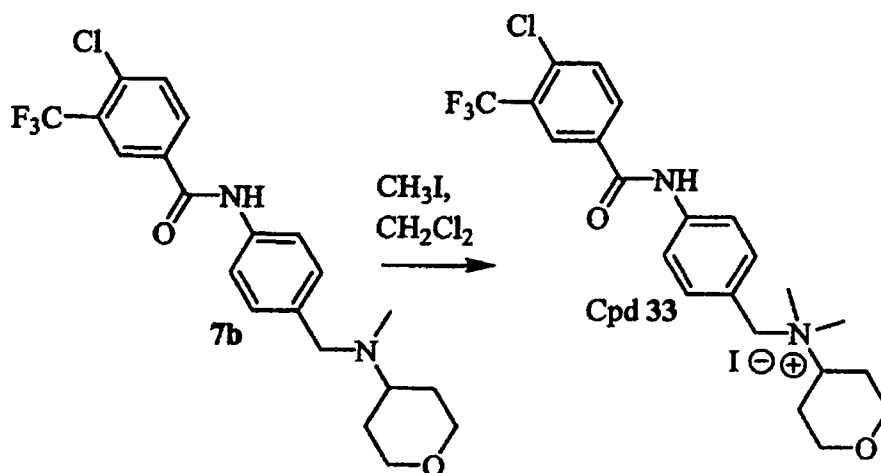
實例 7

碘化[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-
二甲基-(四氫-吡喃-4-基)鉍(Cpd 33)



- 5 於 0°C，一次添加 EDIC 鹽酸鹽(0.33 毫莫耳，0.07 克)至含(4-胺基-苄基)-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 1d (0.25 毫莫耳，0.06 克)、4-氯-3-三氟甲基-苯甲酸化合物 7a (0.22 毫莫耳，0.05 克)與 HOBt (0.22 毫莫耳，0.03 克)之 DMF (5.0 毫升)懸浮液中。令所得懸浮液回升至室溫，
- 10 然後添加 DMAP 結晶與 Et₃N (0.65 毫莫耳，0.1 毫升)。攪拌此混合物隔夜，產生橘黃色懸浮液。將此懸浮液傾入水中，水層以 EtOAc (25 毫升)萃取。有機層相繼以水(2 x 20

毫升)、5% NaOH 溶液(10 毫升)與鹽液洗滌。分離有機層，以 Na_2SO_4 脫水，過濾。真空去除溶劑，獲得殘留物，利用製備性 TLC (15:1 CH_2Cl_2 :MeOH) 予以純化，得到呈淡黃色固體之 4-氯-N-(4-{[甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺基]-甲基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺化合物 7b (0.06 克，63%)。MS m/e 427 (M^+H ，100%)。

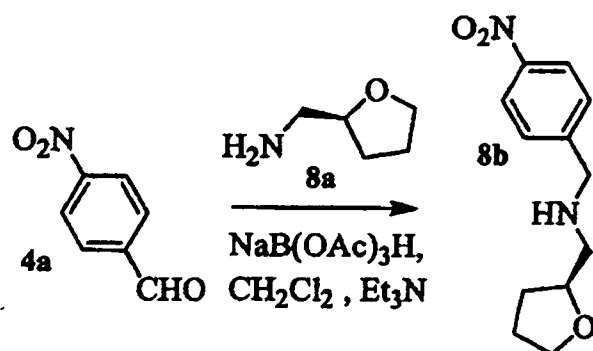


於室溫，添加碘甲烷(0.5 毫升)至化合物 7b (0.07 毫莫耳，0.03 克)之 CH_2Cl_2 (1.0 毫升)溶液中。令所得溶液靜置隔夜，其後觀察到淡黃色沉澱。真空去除溶劑，此黃色固體以 Et_2O (2 x 1 毫升)洗滌，得到呈黃色固體之化合物 33 (0.03 克，96%)。MS m/e 441 (M^+H ，100%)。

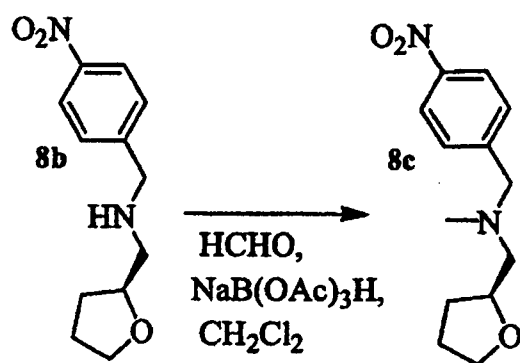
實例 8

碘化(2S)-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-

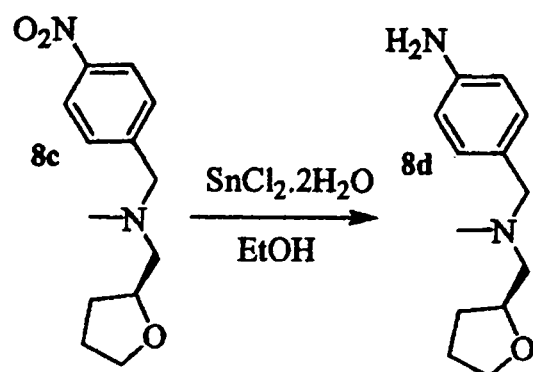
二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)銨(Cpd 15)



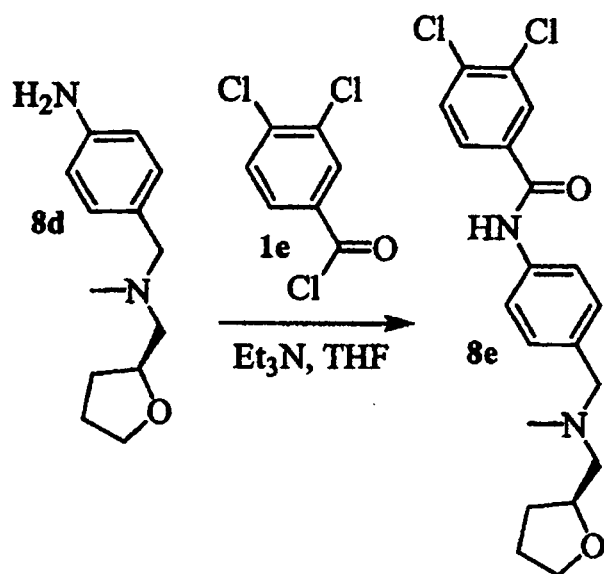
添加 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (3.5 毫莫耳，0.75 克)至含 4-硝基-
 苯甲醛化合物 4a (2.8 毫莫耳，0.42 克)、(S)-(+)-(四氫-咪
 喃-2-基)-甲胺化合物 8a (3.0 毫莫耳，0.3 毫升)與冰乙酸(2
 5 滴)之 CH_2Cl_2 (25 毫升)混合物中，所得懸浮液於室溫攪拌
 12 小時。由部分反應混合物證實形成(S)-(4-硝基-苄基)-(四
 氫-咪喃-2-基甲基)-胺化合物 8b (MS m/e 237，100%)。



添加 甲醛水溶液(37%溶液，9.6 毫莫耳，0.8 毫升)至
 10 反應混合物中，隨後添加 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (3.5 毫莫耳，0.75
 克)，於室溫攪拌反應混合物 2 小時。以 2N NaOH 溶液將
 反應混合物調成鹼性，以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以鹽液洗
 滌，分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑。
 如此形成之膠狀殘留物經光譜分析鑑定為(S)-甲基-(4-硝
 15 基-苄基)-(四氫-咪喃-2-基甲基)-胺化合物 8c (0.74 克)。MS
 m/e 251 (M^+H ，100%)。

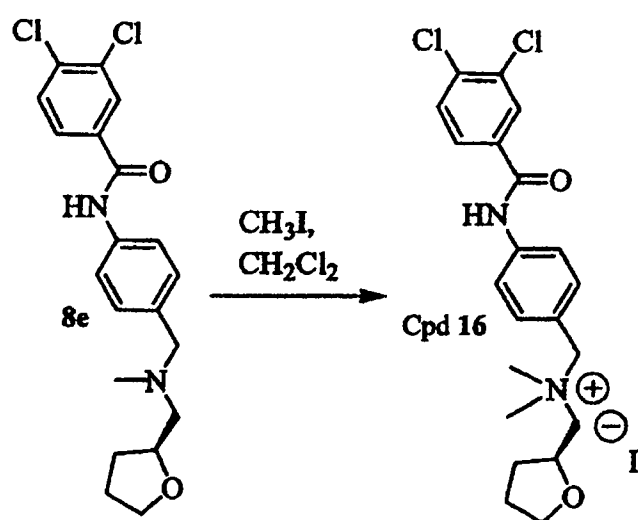


於室溫，添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10.0 毫莫耳，2.35 克)至化合物 **8c** (2.8 毫莫耳，0.74 克)之 EtOH (25 毫升)溶液中，攪拌所得黃色溶液隔夜。真空去除溶劑，殘留物以 2N NaOH 溶液調成鹼性，其水層以 CH_2Cl_2 (2 x 30 毫升)萃取。合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水，過濾，真空去除溶劑，獲得呈黏稠黃色油之(S)-4-{[甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺基]-甲基}-苯基胺化合物 **8d** (0.54 克，產率 88%)，不需純化直接用於下一步驟。MS m/e 221 (M^+H ，100%)。



於 0°C ，添加 3,4-二氯-苯甲醯氯化合物 **1e** (0.25 毫莫耳，0.05 克)溶液至化合物 **8d** (0.25 毫莫耳，0.06 克)與 Et_3N (0.5 毫莫耳，0.07 毫升)之 THF (3 毫升)溶液中，攪拌反應

混合物隔夜。將此淡黃色懸浮液傾入水中，以 EtOAc (20 毫升)萃取。有機層以水(2 x 20 毫升)、隨後以鹽液洗滌。分離有機層，以 Na₂SO₄ 脫水，過濾。真空去除溶劑，所得殘留物利用製備性 TLC (15:1 CH₂Cl₂/MeOH)純化，得到
 5 呈淡黃色固體之(S)-3,4-二氯-N-(4-{[甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺基]-甲基}-苯基)-苯甲醯胺化合物 **8e** (0.06 克，61%)。MS *m/e* 393 (M⁺H, 100%)。



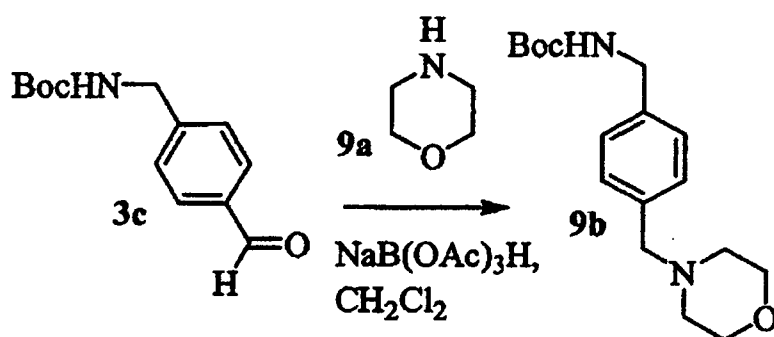
於室溫，添加碘甲烷(0.5 毫升)至化合物 **8e** (0.07 毫莫耳，0.03 克)之 CH₂Cl₂ (1.0 毫升)溶液中，令所得溶液靜置
 10 隔夜。觀察到黃色沉澱。真空去除溶劑，所得黃色固體以 Et₂O 洗滌，得到呈米白色粉末之化合物 **15** (0.04 克，97%)。MS *m/e* 534 (M, 100%)。

使用實例 8 之程序及已知之適當試劑與起始物質可
 15 製備包括下文所述之其他化合物：(MS：呈 MS *m/e* M⁺H 之質譜數據：

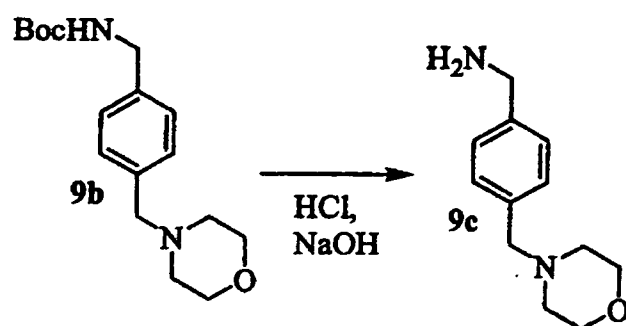
Cpd	化學名	MS
16	碘化(2 <i>R</i>)-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二 甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)銨	407
165	碘化(2 <i>S</i>)-{4-[(5-氯-1 <i>H</i> -吡啶-2-羰基)-胺基]-苄 基}-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)銨	412

實例 9

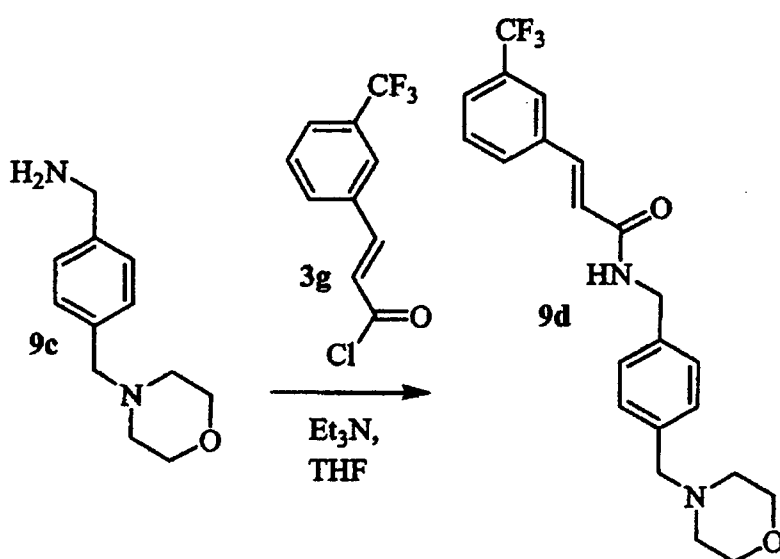
碘化 4-甲基-4-(4-{[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-
甲基}-苄基)-嗎啉-4-鎗(Cpd 62)



- 5 添加 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0.82 毫莫耳, 0.17 克)至含 4-(甲醯
基-苄基)胺基甲酸第三丁酯化合物 **3c** (0.75 毫莫耳, 0.17
克)與嗎啉化合物 **9a** (0.75 毫莫耳, 0.07 毫升)之 CH_2Cl_2 (20
毫升)混合物中, 所得懸浮液於室溫攪拌 6 小時。以 2*N*
NaOH 溶液將反應混合物調成鹼性, 以 CH_2Cl_2 萃取。有機
10 層以鹽液洗滌, 分離, 以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑, 真
空去除溶劑, 得到呈淡黃色油之粗產物。MS m/e 307
(M^+H , 100%)。此產物利用製備性 TLC (10:1
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $R_f=0.5$)純化, 獲得(4-嗎啉-4-基甲基-苄基)-
胺基甲酸第三丁酯化合物 **9b**。

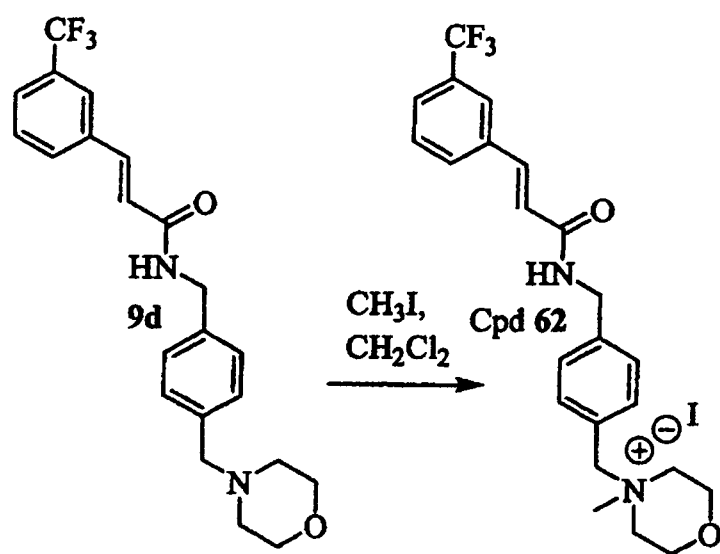


使化合物 9b 溶於 CH_2Cl_2 中，於室溫，與 HCl 之二噁
 烷溶液一起攪拌 12 小時。去除溶劑，得到膠狀殘留物，使
 用 2N NaOH 溶液將其鹼化，並以 EtOAc 萃取。其有機層
 以鹽液洗滌，分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空
 去除溶劑，得到呈淡黃色油之 4-嗎啉基-4-基甲基-苄基胺
 化合物 9c (0.09 克，產率 58%)。MS m/e 207 (M^+H , 100%)。



於 0°C ，逐滴添加 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯氯化合
 物 3g (0.3 毫莫耳，0.07 克)之 THF (2 毫升)溶液至化合物
 9c (0.19 毫莫耳，0.04 克)與 Et_3N (0.8 毫莫耳，0.14 毫升)
 之 THF (10 毫升)溶液中。令所得懸浮液回升至室溫隔夜。
 此反應混合物以 2N NaOH 溶液調成鹼性，以 EtOAc (25 毫

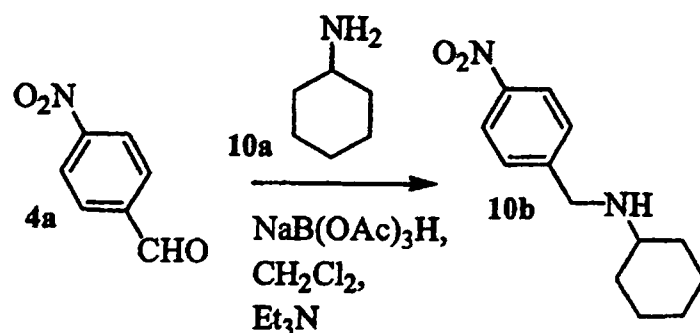
升)萃取。其水層以 EtOAc (2 x 10 毫升)萃取，有機層以鹽液洗滌，然後以 Na₂SO₄ 脫水，過濾。真空去除溶劑，所得黃色膠狀油利用製備性 TLC (10:1 CH₂Cl₂/MeOH, R_f=0.5) 純化，得到呈淡黃色固體之 N-(4-嗎啉-4-基甲基-苄基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯胺化合物 9d (0.06 克，77%)。MS *m/e* 405 (M⁺H, 100%)。



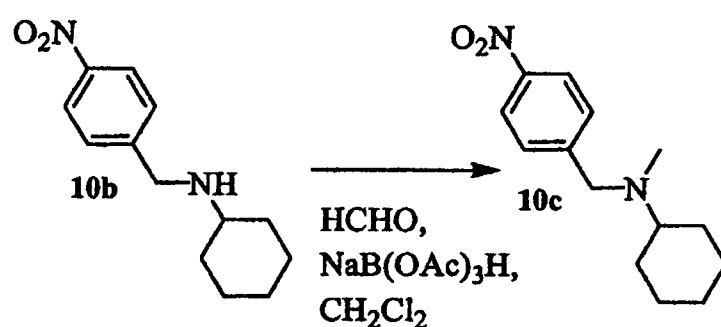
逐滴添加 MeI (1.28 毫莫耳，0.08 毫升)至化合物 9d (0.07 毫莫耳，0.03 克)之丙酮/乙腈(2 毫升)混合物中。於室溫攪拌此溶液 24 小時，濃縮。以乙醚(2 x 1 毫升)洗滌所得殘留物，高度真空乾燥，得到化合物 62 (0.03 克，78%)。MS *m/e* 546 (M)。

實例 10

碘化[4-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苄基]-環己基-二甲基-銨(Cpd 73)



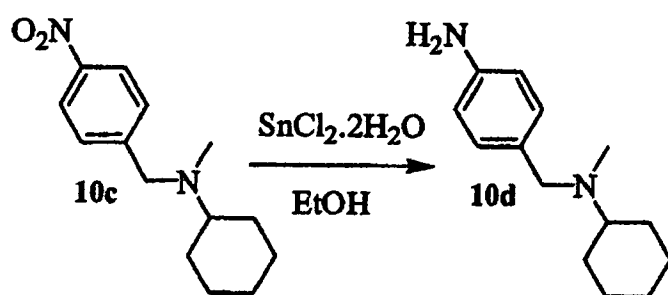
添加 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (11.0 毫莫耳，2.33 克) 至含 4-硝基-苯甲醛化合物 4a (10.0 毫莫耳，1.51 克)、環己基胺化合物 10a (10.5 毫莫耳，1.2 毫升) 與冰乙酸 (5 滴) 之 CH_2Cl_2 (40 毫升) 混合物中，所得懸浮液於室溫攪拌 12 小時。由部分反應混合物證實形成產物 (MS m/e 235, 100%)。使用 2N NaOH 溶液將反應混合物鹼化，並以 CH_2Cl_2 萃取。其有機層以鹽液洗滌，分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，得到呈淡黃色油之環己基-(4-硝基-苄基)-胺化合物 10b (1.56 克，產率 67%)，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。



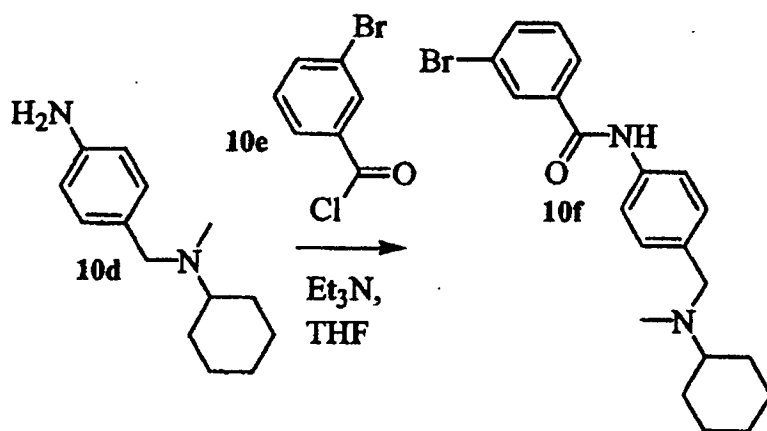
添加甲醛水溶液 (37% 溶液，9.6 毫莫耳，0.8 毫升) 至化合物 10b (3.41 毫莫耳，0.8 克) 之 CH_2Cl_2 溶液中，隨後添加 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (7.0 毫莫耳，1.5 克)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。以 2N NaOH 溶液將反應混合物調成鹼性，以

CH₂Cl₂ 萃取。有機層以鹽液洗滌，分離，以 Na₂SO₄ 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑。如此形成之膠狀殘留物利用管柱層析法(9:1 EtOAc/MeOH)純化，得到呈黃色油之環己基-甲基-(4-硝基-苄基)-胺化合物 **10c** (0.8 克，產率 94%)。

5 MS *m/e* 249 (M⁺H, 100%)。

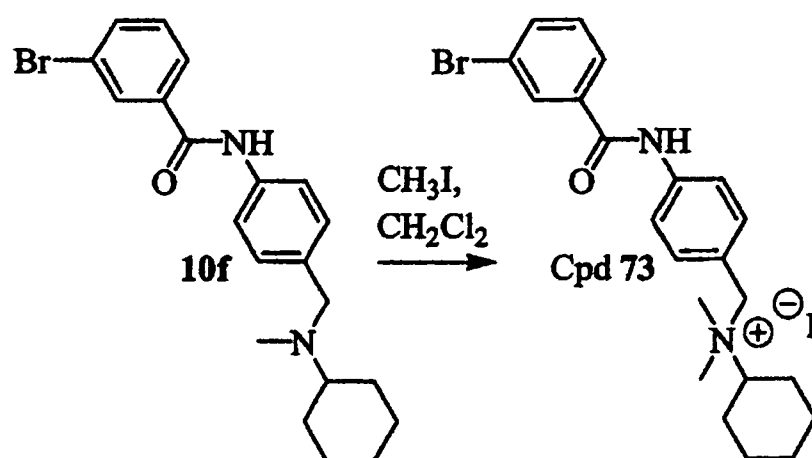


於室溫，添加 SnCl₂·2H₂O (16.0 毫莫耳，3.6 克)至化合物 **10c** (3.2 毫莫耳，0.8 克)之 EtOH (40 毫升)溶液中，攪拌所得黃色溶液隔夜。真空去除溶劑，殘留物以 2N NaOH 溶液調成鹼性，其水層以 CH₂Cl₂ (2 x 30 毫升)萃取。合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水，過濾，真空去除溶劑，獲得呈黏稠黃色油之 4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯基胺化合物 **10d** (0.69 克，產率 98%)，不需純化直接用於下一步驟。MS *m/e* 219 (M⁺H, 100%)。



於 0°C，添加 3-溴苯甲醯氯化化合物 **10e** (0.8 毫莫耳，

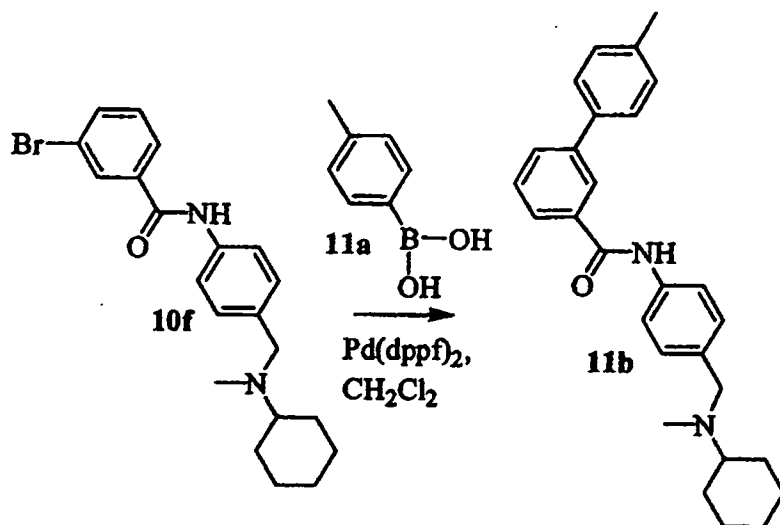
0.15 克)之 THF (5 毫升)溶液至化合物 **10d** (0.7 毫莫耳, 0.2 克)與 Et₃N (0.8 毫莫耳, 0.14 毫升)之 THF (15 毫升)溶液中, 攪拌反應混合物隔夜。將此淡黃色懸浮液傾入水中, 以 EtOAc (30 毫升)萃取。有機層以水 (2 x 20 毫升)、隨後以 5% NaOH 溶液 (10 毫升)及鹽液洗滌。分離有機層, 以 Na₂SO₄ 脫水, 過濾。真空去除溶劑, 所得殘留物利用製備性 TLC (15:1 CH₂Cl₂/MeOH)純化, 得到呈淡黃色固體之 3-溴-N-{4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苄基}-苄甲醯胺化合物 **10f** (0.21 克, 75%)。MS *m/e* 401 (M⁺H, 100%)。



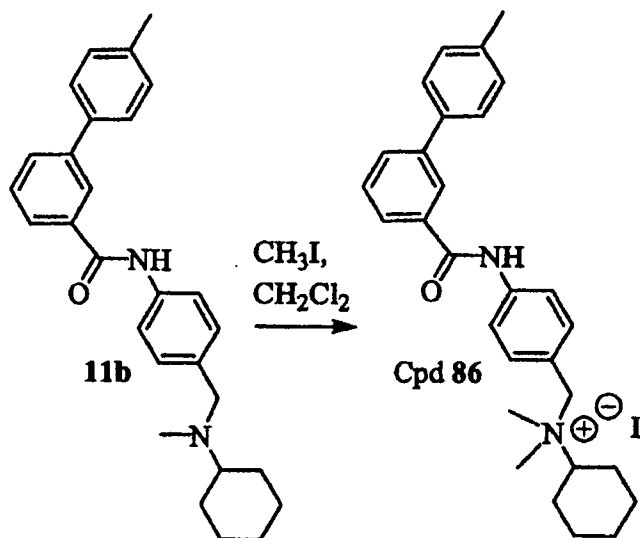
添加碘甲烷 (0.5 毫升)至化合物 **10f** (0.07 毫莫耳, 0.03 克)之 CH₂Cl₂ (1.0 毫升)溶液中, 令所得溶液靜置隔夜。觀察到黃色沉澱。真空去除溶劑, 所得黃色固體以 Et₂O 洗滌, 得到呈淡黃色固體之化合物 **73** (0.04 克, 99%)。MS *m/e* 542 (M, 100%)。

實例 11

碘化環己基-二甲基-{4-[(4'-甲基-聯苯-3-羰基)-胺基]-苄基}-銨 (Cpd **86**)



添加 K_2CO_3 (0.2 毫莫耳, 0.03 克) 與 $Pd(dppf)_2$ 觸媒:DCM 複合物 (1:1) (0.03 毫莫耳, 0.02 克) 至含 3-溴-N-{4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-苯甲醯胺化合物 10f (0.1 毫莫耳, 0.04 克) 與對甲苯基硼酸化合物 11a (0.12 毫莫耳, 0.02 克) 之甲苯/乙醇/水 (7 毫升/1 毫升/1 毫升) 混合溶液中。回流加熱所得懸浮液 5 小時, 濃縮, 以製備性 TLC (10%MeOH/2% Et_3N /88%EtOAc) 純化, 得到 4'-甲基-聯苯-3-甲酸{4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}醯胺化合物 11b (0.02 克, 48%)。MS m/e 413 ($M+1$)。



逐滴添加碘甲烷 (0.32 毫莫耳, 0.02 毫升) 至化合物 11b

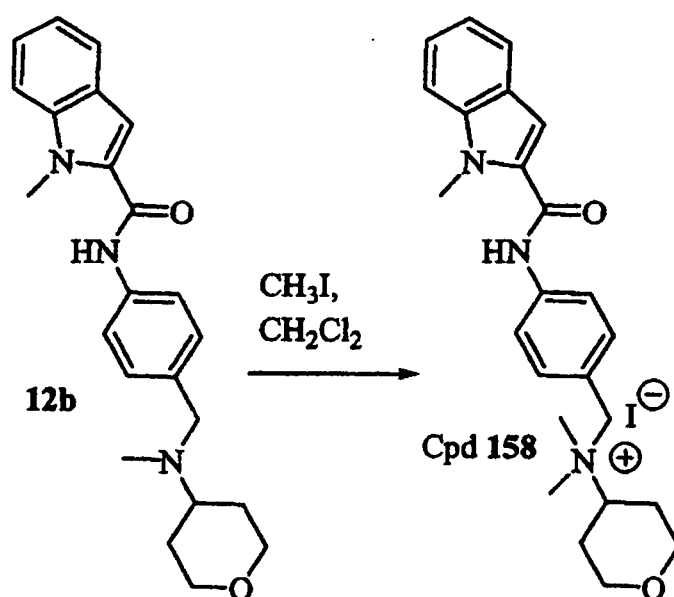
5 使用實例 11 之程序及已知之適當試劑與起始物質可製備包括下文所述之其他化合物：(MS：呈 MS m/e M^+H 之質譜數據：

實例 12

10



於 0°C，一次添加 EDIC (0.33 毫莫耳，0.07 克)至含(4-
 胺基-苄基)-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 1d (0.25 毫莫
 耳，0.06 克)、1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸化合物 12a (0.22 毫
 莫耳，0.04 克)與 HOBt (0.22 毫莫耳，0.03 克)之 DMF (5.0
 5 毫升)混合物中。令所得懸浮液回升至室溫，然後添加
 DMAP 結晶與 Et₃N (0.65 毫莫耳，0.1 毫升)，攪拌此混合
 物隔夜。將所得橘黃色懸浮液傾入水中，以 EtOAc (25 毫
 升)萃取。有機層以水(2 x 20 毫升)、隨後以 5% NaOH 溶液
 (10 毫升)與鹽液洗滌。分離有機層，以 Na₂SO₄ 脫水，過濾。
 10 真空去除溶劑，所得殘留物利用製備性 TLC (15:1
 CH₂Cl₂:MeOH)予以純化，得到呈淡黃色固體之 1-甲基-1H-
 吡啶-2-甲酸(4-{[甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺基]-甲基}-苄
 基)-醯胺化合物 12b (0.05 克，60%)。MS *m/e* 378 (M⁺H，
 100%)。



於室溫，添加碘甲烷(0.5 毫升)至化合物 12b (0.08 毫
 莫耳，0.03 克)之 CH₂Cl₂ (1.0 毫升)溶液中。令此混合物靜

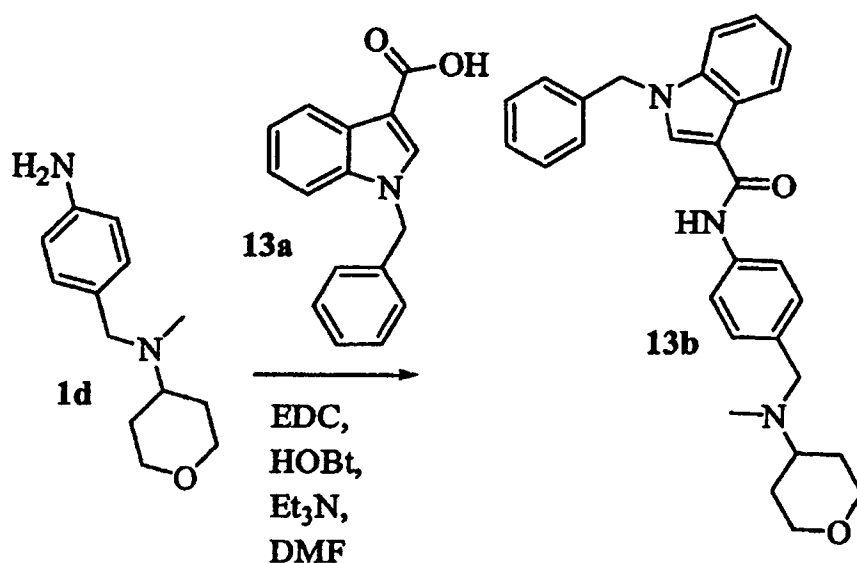
置隔夜，觀察到黃色沉澱。真空去除溶劑，所得黃色固體以 Et₂O 洗滌，獲得呈黃色固體之化合物 158 (0.03 克，77%)。MS *m/e* 391 (M⁺H, 100%)。

5 使用實例 12 之程序及已知之適當試劑與起始物質可製備包括下文所述之其他化合物：(MS：呈 MS *m/e* M⁺H 之質譜數據：

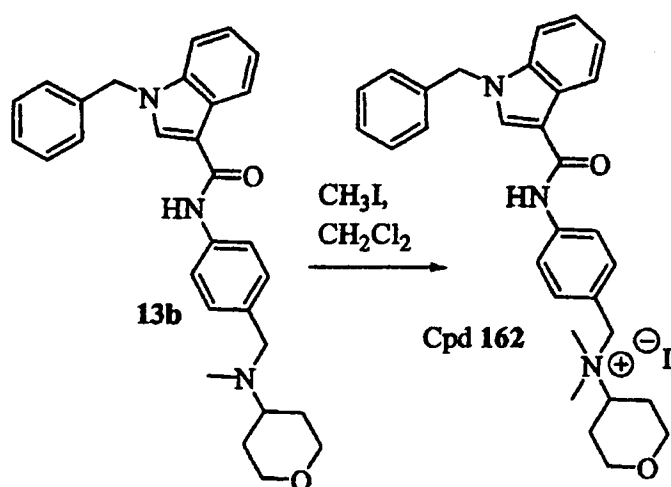
Cpd	化學名	MS
159	碘化{4-[(5-氯-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	412
160	碘化{4-[(5-溴-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	456
161	碘化二甲基-{4-[(1-甲基-1H-吡啶-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	392
163	碘化環己基-二甲基-{4-[(1-甲基-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-苄基}-鉍	390
166	碘化雙環[2.2.1]庚-2-基甲基-{4-[(5-氯-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-鉍	422
174	碘化{4-[(3-氯-苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	429
175	碘化{4-[(2,5-二氯-噻吩-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	413
176	碘化{4-[(苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-鉍	395
177	碘化{4-[(苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-鉍	393
178	碘化{4-[(3-氯-苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-鉍	427

實例 13

碘化{4-[(1-苄基-1H-吡啶-3-羧基)-胺基]-苄基}-
二甲基-(四氫-吡喃-4-基)胺(Cpd 162)



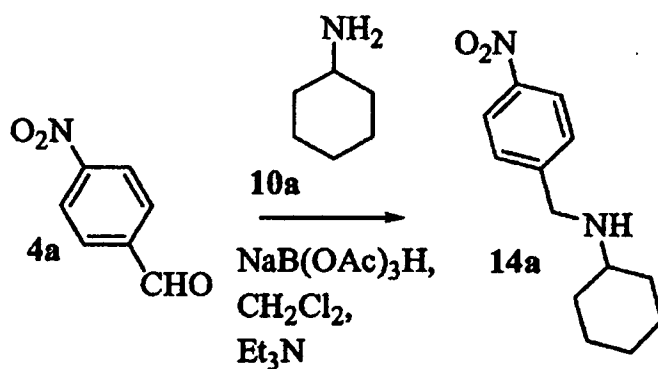
- 5 於 0°C，一次添加 EDCI (0.33 毫莫耳，0.07 克)至含(4-
胺基-苄基)-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 1d (0.25 毫莫
耳，0.06 克)、1-苄基-1H-吡啶-3-甲酸化合物 13a (0.22 毫
莫耳，0.06 克)與 HOBt (0.22 毫莫耳，0.03 克)之 DMF (5.0
毫升)懸浮液中。令所得懸浮液回升至室溫，然後添加
10 DMAP 結晶與 Et₃N (0.65 毫莫耳，0.1 毫升)，攪拌此反應
混合物隔夜。將所得橘黃色懸浮液傾入水中，以 EtOAc (25
毫升)萃取。有機層以水(2 x 20 毫升)、隨後以 5% NaOH
溶液(10 毫升)與鹽液洗滌。分離有機層，以 Na₂SO₄脫水，
過濾。真空去除溶劑，所得殘留物利用製備性 TLC (15:1
15 CH₂Cl₂:MeOH)予以純化，得到呈淡黃色固體之化合物 13b
(0.07 克，71%)。MS *m/e* 454 (M⁺H，100%)。



於室溫，添加碘甲烷(0.5 毫升)至化合物 13b (0.08 毫莫耳，0.04 克)之 CH_2Cl_2 (1.0 毫升)溶液中。令此混合物靜置隔夜，觀察到黃色沉澱。真空去除溶劑，所得黃色固體以 Et_2O 洗滌，獲得呈黃色固體之化合物 162 (0.05 克，84%)。MS m/e 469 (M^+H ，100%)。

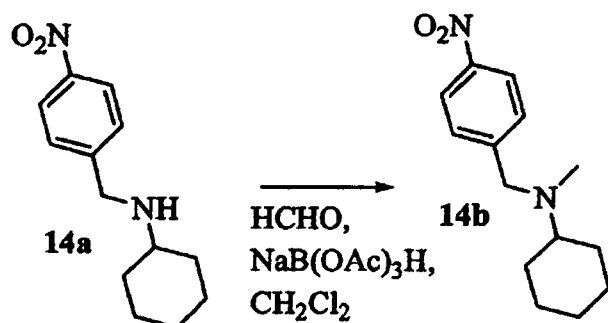
實例 14

碘化{4-[(5-氯-1H-吡啶-2-羰基)-胺基]-苄基}-
環己基-二甲基-銨(Cpd 164)

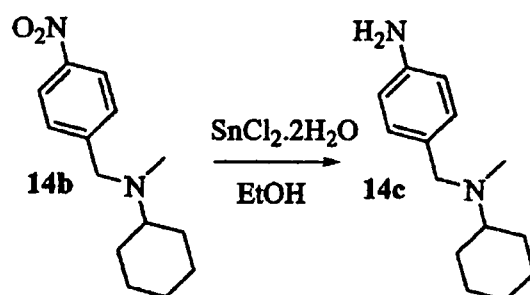


添加三乙醯氧基硼氫化鈉(11.0 毫莫耳，2.33 克)至含 4-硝基-苯甲醛化合物 4a (10.0 毫莫耳，1.51 克)、環己基胺化合物 10a (10.5 毫莫耳，1.2 毫升)與冰乙酸(5 滴)之 CH_2Cl_2 (40 毫升)混合物中，令所得懸浮液於室溫攪拌 12

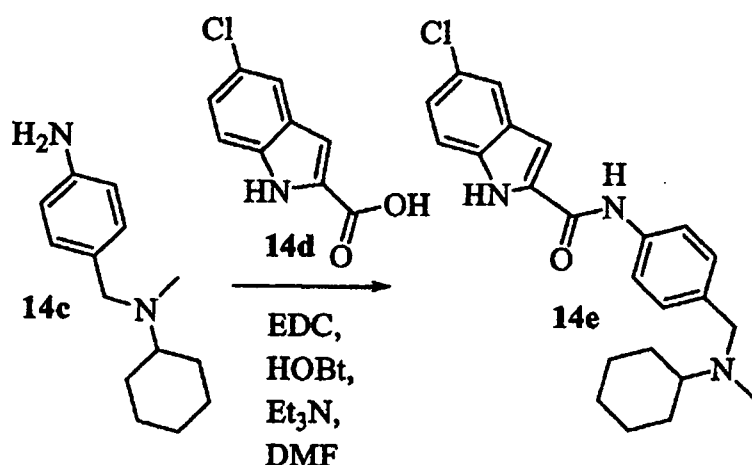
小時。由部分反應混合物證實形成產物 (MS m/e 235, 100%)。使用 2N NaOH 溶液將反應混合物鹼化，並以 CH_2Cl_2 萃取。其有機層以鹽液洗滌，分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，得到呈黃色油之環己基-(4-硝基-苄基)-胺化合物 **14a** (1.56 克，產率 67%)，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。



添加甲醛水溶液 (37% 溶液，9.6 毫莫耳，0.8 毫升) 至化合物 **14a** (3.41 毫莫耳，0.8 克) 之 CH_2Cl_2 溶液中，隨後
 10 添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (7.0 毫莫耳，1.5 克)。於室溫攪拌此混合物 2 小時。以 2N NaOH 溶液將反應混合物鹼化，以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以鹽液洗滌，分離，以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑。所得膠狀殘留物利用管柱層析法 (9:1 EtOAc/MeOH) 純化，得到呈黃色油之環己基
 15 -甲基-(4-硝基-苄基)-胺化合物 **14b** (0.8 克，產率 94%)。MS m/e 249 (M^+H , 100%)。

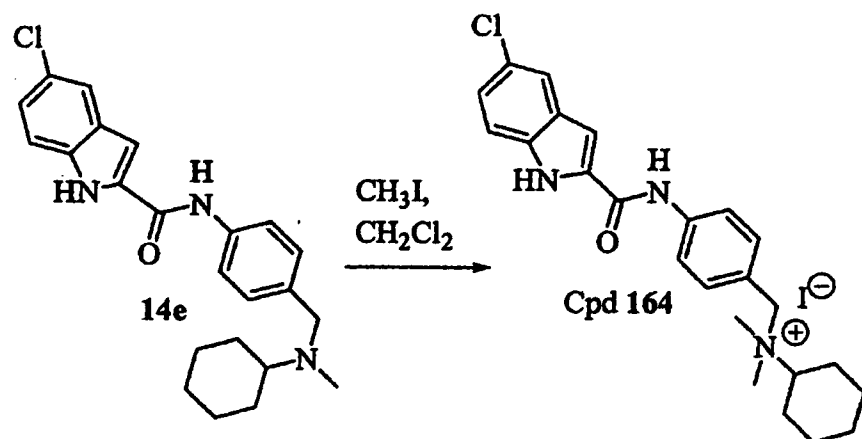


於室溫，添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (16.0 毫莫耳，3.6 克)至化合物 **14b** (3.2 毫莫耳，0.8 克)之 EtOH (40 毫升)溶液中，攪拌所得黃色溶液隔夜，真空去除溶劑。所得殘留物以 2N NaOH 溶液鹼化，其水層以 CH_2Cl_2 (2 x 30 毫升)萃取。合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水，過濾，真空去除溶劑，獲得呈黏稠黃色油之 4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯基胺化合物 **14c** (0.69 克，產率 98%)，不需純化直接用於下一步驟。MS m/e 219 (M^+H ，100%)。



10 於 0°C ，一次添加 EDCI (0.33 毫莫耳，0.07 克)至含化合物 **14c** (0.25 毫莫耳，0.05 克)、5-氯-1H-吲哚-2-甲酸化合物 **14d** (0.22 毫莫耳，0.04 克)與 HOBt (0.22 毫莫耳，0.03 克)之 DMF (5.0 毫升)懸浮液中。令所得懸浮液回升至室溫，然後添加 DMAP 結晶與 Et_3N (0.65 毫莫耳，0.1 毫升)，
 15 攪拌此反應混合物隔夜。將所得橘黃色懸浮液傾入水中，以 EtOAc (25 毫升)萃取。有機層以水 (2 x 20 毫升)、隨後以 5% NaOH 溶液 (10 毫升)與鹽液洗滌。分離有機層，以 Na_2SO_4 脫水，過濾。真空去除溶劑，所得殘留物利用製備

性 TLC (15:1 CH₂Cl₂:MeOH) 予以純化，獲得呈淡黃色固體之 5-氯-1H-吲哚-2-甲酸 {4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-醯胺化合物 **14e** (0.06 克，68%)。MS *m/e* 396 (M⁺H，100%)。



於室溫，添加碘甲烷(0.5 毫升)至化合物 **14e** (0.08 毫莫耳，0.03 克)之 CH₂Cl₂ (1.0 毫升)溶液中。令此混合物靜置隔夜，觀察到黃色沉澱。真空去除溶劑，所得黃色固體以 Et₂O 洗滌，獲得呈黃色固體之化合物 **167** (0.04 克，72%)。MS *m/e* 410 (M⁺H，100%)。

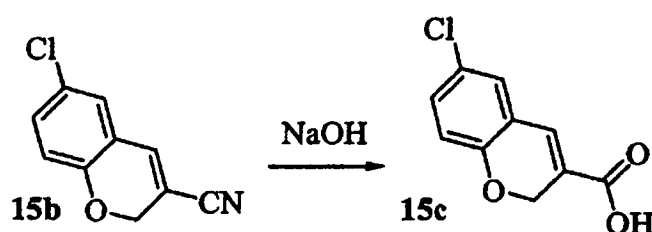
實例 15

碘化(2S)-雙環[2.2.1]庚-2-基-{4-[(6-氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-銨(Cpd 110)

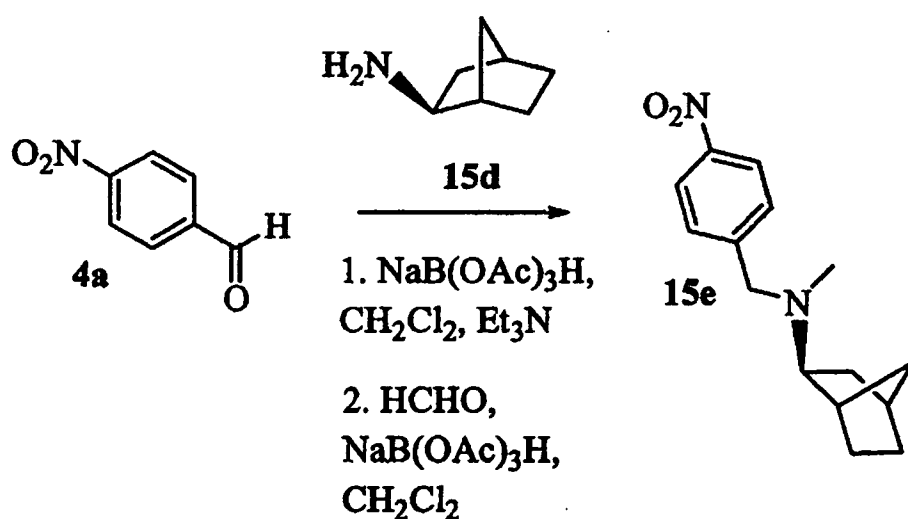


使 5-氯-2-羥基-苯甲醛化合物 **15a** (10.0 毫莫耳，1.7 克)、丙烯腈(50.0 毫莫耳，2.14 毫升)與 DABCO (2.33 毫莫耳，0.26 克)混合在一起，使用油浴回流加熱隔夜。待燒瓶

冷卻至室溫後，添加 Et_2O (100 毫升)，此 Et_2O 層以 10% NaOH 、隨後以 1 N HCl 及鹽液洗滌。有機層以 MgSO_4 脫水，過濾，真空去除溶劑，得到呈黃色固體之 6-氯-2H-色烯-3-甲腈化合物 **15b** (1.42 克，74%)，不需進一步純化，
5 直接於下一步驟使用(前文敘述於 Wise, L. et al. *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 688)。

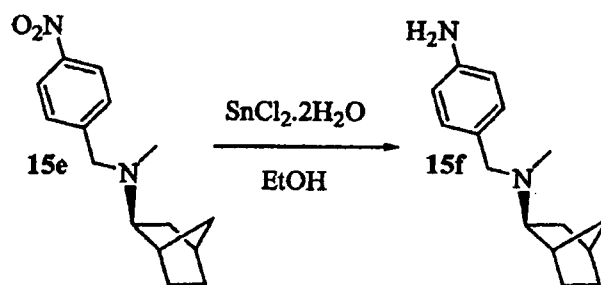


添加 THF (2 毫升)與 10% NaOH 溶液(100 毫升)至含化合物 **15b** (7.43 毫莫耳，1.42 克)之圓底燒瓶中。回流加熱
10 此溶液 4 小時。將燒瓶浸於冰浴中，小心添加濃 HCl 酸化該溶液。過濾所得淡黃色固體，於真空烘箱中乾燥，得到 6-氯-2H-色烯-3-甲酸化合物 **15c** (1.02 克，65%)。

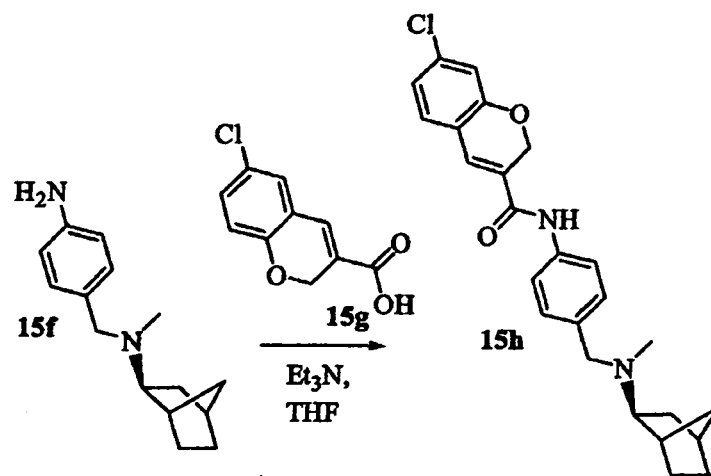


添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(3.5 毫莫耳，0.75 克)至含
15 4-硝基-苯甲醛化合物 **4a** (2.8 毫莫耳，0.42 克)、(2S)-雙環

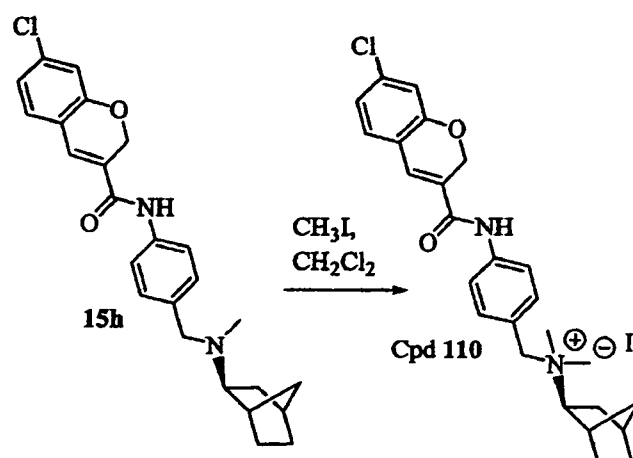
[2.2.1]庚-2-基胺化合物 **15d** (3.0 毫莫耳, 0.33 克) 與冰乙酸 (3 滴) 之 CH_2Cl_2 (40 毫升) 混合物中。令所得懸浮液於室溫攪拌 12 小時。由部分反應混合物證實形成產物 (MS m/e 247, 100%)。添加甲醛水溶液 (37% 溶液, 9.6 毫莫耳, 0.8 毫升) 至反應混合物中, 隨後添加三乙鹽氧基硼氫化鈉 (3.5 毫莫耳, 0.75 克), 於室溫攪拌此混合物 2 小時。以 2N NaOH 溶液將反應混合物鹼化, 以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以鹽液洗滌, 分離, 以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫水劑, 真空去除溶劑。獲得呈橘色油之 (2*S*)-雙環[2.2.1]庚-2-基-甲基-(4-硝基-苄基)-胺化合物 **15e** (0.72 克, 98%)。MS m/e 261 (M^+H , 100%)。不需進一步純化, 直接於下一步驟使用。



於室溫, 添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10.4 毫莫耳, 2.35 克) 至化合物 **15e** (2.76 毫莫耳, 0.72 克) 之 EtOH (25 毫升) 溶液中。攪拌所得黃色溶液 2 天。真空去除溶劑, 所得殘留物以 2N NaOH 溶液鹼化, 其水層以 CH_2Cl_2 (2 x 30 毫升) 萃取。合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水, 過濾, 真空去除溶劑, 獲得呈黏稠黃色油之 (2*S*)-(4-胺基-苄基)-雙環[2.2.1]庚-2-基-甲基-胺化合物 **15f** (0.54 克, 產率 85%), 不需純化直接用於下一步驟。MS m/e 231 (M^+H , 100%)。



於 0°C，一次添加 EDCI (0.33 毫莫耳，0.07 克)至含化合物 15f (0.24 毫莫耳，0.06 克)、6-氯-2H-色烯-3-甲酸化合物 15g (0.22 毫莫耳，0.04 克)與 HOBt (0.22 毫莫耳，0.03 克)之 DMF (5.0 毫升)懸浮液中。令所得懸浮液回升至室溫，然後添加 DMAP 結晶與 Et₃N (0.65 毫莫耳，0.1 毫升)，攪拌此反應混合物隔夜。將所得橘黃色懸浮液傾入水中，以 EtOAc (25 毫升)萃取。有機層以水 (2 x 20 毫升)、隨後以 5% NaOH 溶液 (10 毫升)與鹽液洗滌。分離有機層，以 Na₂SO₄ 脫水，過濾。真空去除溶劑，所得殘留物利用製備性 TLC (15:1 CH₂Cl₂:MeOH)予以純化，獲得呈淡黃色固體之 6-氯-2H-色烯-3-甲酸(2*S*)-{4-[(雙環[2.2.1]庚-2-基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-醯胺化合物 15h (0.06 克，61%)。MS *m/e* 423 (M⁺H，100%)。



於室溫，添加碘甲烷(0.5 毫升)至化合物 **15h** (0.08 毫莫耳，0.03 克)之 CH_2Cl_2 (1.0 毫升)溶液中，令所得溶液靜置隔夜。觀察到黃色沉澱，真空去除溶劑。所得黃色固體以 Et_2O 洗滌，獲得呈黃色固體之化合物 **110** (0.05 克，96%)。MS m/e 437 (M^+H ，100%)。

使用實例 15 之程序及已知之適當試劑與起始物質可製備包括下文所述之其他化合物：(MS：呈 MS m/e M^+H 之質譜數據：

Cpd	化學名	MS
95	碘化{4-[(6-溴-2H-色烯-3-羧基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	471
96	碘化{4-[(6-氯-2H-色烯-3-羧基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	427
97	碘化{4-[(6-溴-2H-色烯-3-羧基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	469
98	碘化{4-[(6-氯-2H-色烯-3-羧基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	425
99	碘化(4-{[(6-溴-2H-色烯-3-羧基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	485

Cpd	化學名	MS
100	碘化{4-[(5,7-二氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	461
101	碘化環己基-{4-[(5,7-二氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基銨	459
102	碘化{4-[(6,8-二氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	461
103	碘化{4-[(6-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-銨	407
104	碘化{4-[(6-甲氧基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	423
105	碘化環己基-二甲基-{4-[(6-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-銨	405
106	碘化環己基-{4-[(6-甲氧基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-銨	421
107	碘化環己基-{4-[(6,8-二氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-銨	459
108	碘化(2R)-{4-[(6-氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-呋喃-4-基甲基)-銨	427
109	碘化(2S)-{4-[(6-氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-呋喃-4-基甲基)-銨	427
111	碘化雙環[2.2.1]庚-2-基-{4-[(6,8-二氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-銨	471
112	碘化二甲基-{4-[(8-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-銨	407
113	碘化環己基-二甲基-{4-[(8-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-銨	405
114	碘化{4-[(6-氯-8-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	439

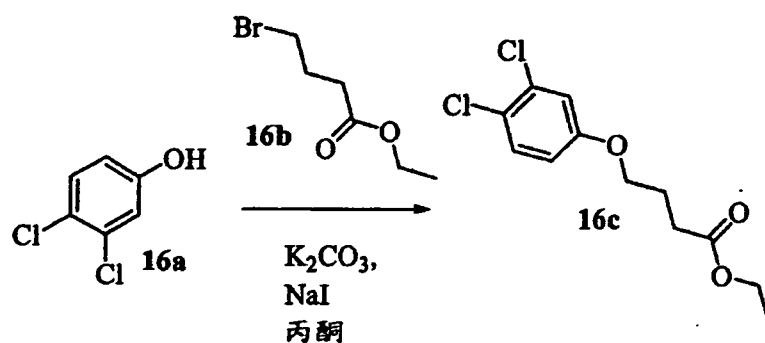
Cpd	化學名	MS
115	碘化{4-[(6-氯-8-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]- 苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	441
116	碘化環己基-{4-[(7,8-二氯-2H-色烯-3-羰基)-胺 基]-苄基}-二甲基-銨	459
117	碘化雙環[2.2.1]庚-2-基-{4-[(6-氯-8-甲基-2H- 色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-銨	451
118	碘化{4-[(6-氯-8-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]- 苄基}-環庚基-二甲基-銨	453
119	碘化{4-[(6-氯-8-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]- 苄基}-環戊基-二甲基-銨	425
120	碘化{4-[(6-氯-8-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]- 苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-銨	443
121	碘化(4-{[(6-氯-8-甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]- 甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	455
122	碘化{4-[(6,8-二氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄 基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-銨	463
123	碘化環己基-{4-[(6-氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]- 苄基}-二甲基-銨	409
124	碘化環己基-{4-[(5-氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]- 苄基}-二甲基-銨	409
125	碘化環己基-二甲基-{4-[(6-三氟甲基-2H-色烯 -3-羰基)-胺基]-苄基}-銨	459
126	碘化環己基-{4-[(8-氯-2H-色烯-3-羰基)-胺基]- 苄基}-二甲基-銨	409
127	碘化環己基-二甲基-{4-[(7-甲基-2H-色烯-3-羰 基)-胺基]-苄基}-銨	405
128	碘化環己基-{4-[(7-甲氧基-2H-色烯-3-羰基)-胺 基]-苄基}-二甲基-銨	421

Cpd	化學名	MS
129	碘化{4-[(6-第三丁基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	447
130	碘化二甲基-(四氫-噻吩-3-基){4-[(6-三氟甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-銨	463
131	碘化{4-[(5-氟-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-銨	413
132	碘化{4-[(6-氟-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-銨	413
133	碘化環己基-二甲基-{4-[(5-三氟甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-銨	459
134	碘化環己基-二甲基-{4-[(8-三氟甲基-2H-色烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-銨	459
135	碘化{4-[(3H-苯并[f]色烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	443
136	碘化 1-{4-[(3H-苯并[f]色烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-1-甲基-吡咯啉鎨	399
137	碘化{4-[(3H-苯并[f]色烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	441
138	碘化{4-[(3H-苯并[f]色烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻喃-4-基)-銨	459
139	碘化 4-{4-[(3H-苯并[f]色烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-4-甲基-嗎啉-4-鎨	415
140	碘化{4-[(3H-苯并[f]色烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基甲基)-銨	457
141	碘化(4-{[(3H-苯并[f]色烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	457

實例 16

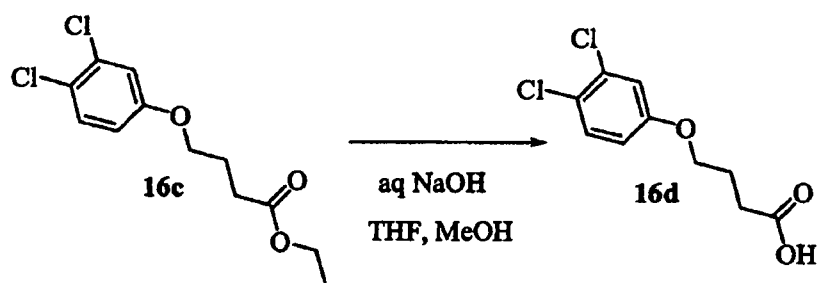
碘化{4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]喹庚因-4-羰基)-

胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨(Cpd 167)



添加碳酸鉀(27.5 毫莫耳, 3.75 克)與碘化鈉(0.3333 毫莫耳, 0.0500 克)至 3,4-二氯-苯酚化合物 16a (30.25 毫莫耳, 4.93 克)與 4-溴-丁酸乙酯化合物 16b (27.5 毫莫耳, 5.36 克)之丙酮(60 毫升)反應混合物中。於室溫攪拌此反應混合物隔夜。TLC 分析(4:1 己烷:EtOAc)顯示未形成產物。回流加熱反應混合物 3 小時, TLC 分析(4:1 己烷:EtOAc)顯示存在微量起始物質化合物 16a。回流加熱反應混合物隔夜, 然後以 1N NaOH 溶液鹼化, 以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以 $MgSO_4$ 脫水, 過濾脫水劑, 真空去除溶劑, 得到呈淡粉紅色油之 4-(3,4-二氯-苯氧基)-丁酸乙酯化合物 16c (6.9 克, 90.7%), 不需進一步純化, 直接於下一步驟使用。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21-1.31 (q, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.45-2.53 (t, 2H), 3.95-4.02 (t, 2H), 4.10-4.20 (q, 2H), 6.71-6.78 (dd, 1H), 6.94-6.96 (d, 1H), 7.28-7.31 (d, 1H)。

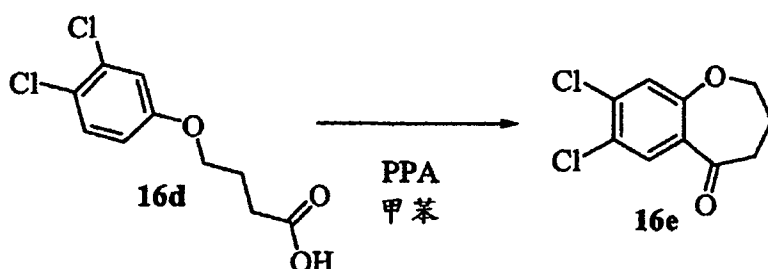


添加 1N NaOH 溶液(20 毫升)至含化合物 16c (7.22 毫

莫耳，2.00 克)之 THF (20 毫升)與 MeOH (10 毫升)溶液中。於室溫攪拌反應混合物隔夜。真空去除 THF 與 MeOH，殘留水溶液以 1N HCl 酸化。收集沉澱，於真空烘箱中乾燥隔夜，獲呈白色固體之 4-(3,4-二氯-苯氧基)-丁酸化合物 16d (1.65 克，92%)，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。

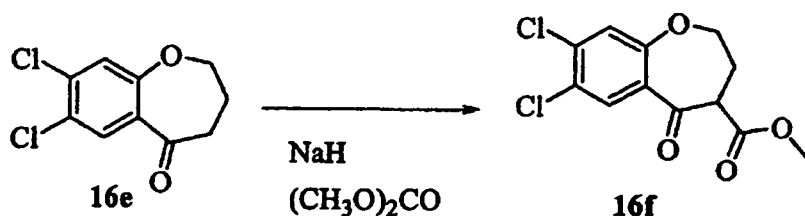
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ

2.05-2.18 (m, 2H), 2.52-2.60 (t, 2H), 3.95-4.05 (t, 2H), 6.70-6.79 (dd, 1H), 6.95-7.12 (d, 1H), 7.24-7.35 (t, 1H)。



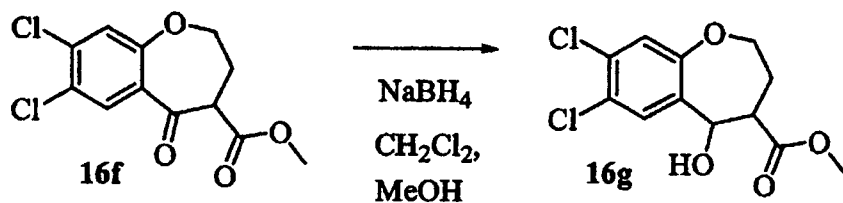
添加多磷酸(10 當量重量比，51.2 克)至含化合物 16d (0.0206 莫耳，5.12 克)之甲苯(51.5 毫升)溶液中。於 95 與 100°C (浴溫)間加熱此混合物。令反應混合物冷卻至室溫，將其傾入一燒杯冰水中。其水層以 EtO_2 萃取。有機層以水洗滌，以 MgSO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，獲得褐色固體(3.7 克)，利用急驟管柱層析法(2% EtOAc/己烷至 10% EtOAc/己烷)予以純化，獲得呈茶色固體之 7,8-二氯-3,4-二氫-2H-苯并[b]呋庚因-5-酮化合物 16e (1.52 克，32%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.18-2.28 (m, 2H), 2.84-2.95 (t, 2H), 4.21-4.32 (t, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H)。



添加氫化鈉(於礦物油中之 60%分散體)(7.754 毫莫耳, 0.3102 克)與碳酸二甲酯(37.41 毫莫耳, 3.15 毫升)至反應容器中。使化合物 16e (3.877 毫莫耳, 1.0 克)溶於碳酸二甲酯(2 毫升)中, 將其逐滴添加至該反應容器內。回流加熱此混合物 2 小時。TLC 分析顯示存在微量起始物質化合物 16e, 令反應混合物冷卻至室溫, 於室溫攪拌隔夜。添加 2N HCl 溶液(25 毫升)於混合物中, 然後以 EtOAc 萃取。有機層以 MgO_4 脫水, 過濾。真空去除溶劑, 獲得褐色固體(1.27 克), 使其混於 Et_2O 中, 得到茶色沉澱。TLC 分析(30% Et_2O /己烷)顯示該沉澱極純(0.800 克)。其餘褐色固體利用急驟管柱層析法(30% Et_2O /己烷)予以純化, 獲得呈茶色固體之 7,8-二氯-5-酮基-2,3,4,5-四氫-苯并[b]吡啶因-4-甲酸甲酯化合物 16f (0.231 克, 32%)。

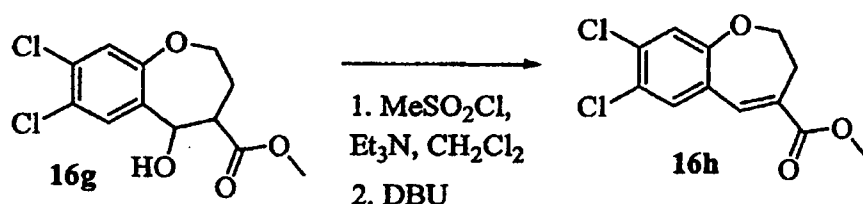
沉澱之 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.68-2.75 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.32-4.38 (t, 2H), 7.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 13.15 (s, 1H)。



攪拌下, 冷卻化合物 16f (1.713 毫莫耳, 0.495 克)之 CH_2Cl_2 (5 毫升)溶液至 $-15^\circ C$ 。添加 MeOH (0.75 毫升), 隨後分兩次添加硼氫化鈉(2.213 毫莫耳, 0.0837 克)。於 -10

℃ 攪拌反應混合物 1 小時。從反應混合物之 TLC 分析(30% Et₂O/己烷)顯示已完全形成產物，不存在微量起始物質。以水洗滌反應混合物，以 MgO₄ 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，獲得呈黃色油之 7,8-二氯-5-羥基-2,3,4,5-四氫-5 苯并[b]呋庚因-4-甲酸甲酯化合物 16g (0.488 克，97.8%)，不需進一步純化，直接於下一步驟使用。

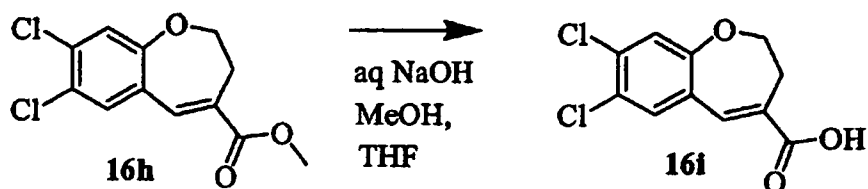
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.02-2.14 (m, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.96-4.09 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)。



攪拌下，冷卻化合物 16g (1.676 毫莫耳，0.4880 克) 之 CH₂Cl₂ (8 毫升) 溶液至 0℃。添加三乙胺(5.018 毫莫耳，0.70 毫升)，隨後逐滴添加甲磺醯氯(2.506 毫莫耳，0.19 毫升)。令反應混合物回升至室溫，攪拌隔夜。TLC 分析(30% Et₂O/己烷)顯示形成產物，不存在微量起始物質。冷卻此混合物至 0℃，逐滴添加 DBU (6.052 奈莫耳，0.90 毫升)。令反應混合物回升至室溫，攪拌 30 分鐘。以水洗滌部分反應混合物，以 MgO₄ 脫水，過濾，真空去除溶劑。NMR 分析顯示已完全形成產物。其餘混合物以水洗滌，以 MgO₄ 脫水，過濾脫水劑，真空去除溶劑，獲得呈黃色油之 7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]呋庚因-4-甲酸甲酯化合物 16h (0.408 克，86.1%)。

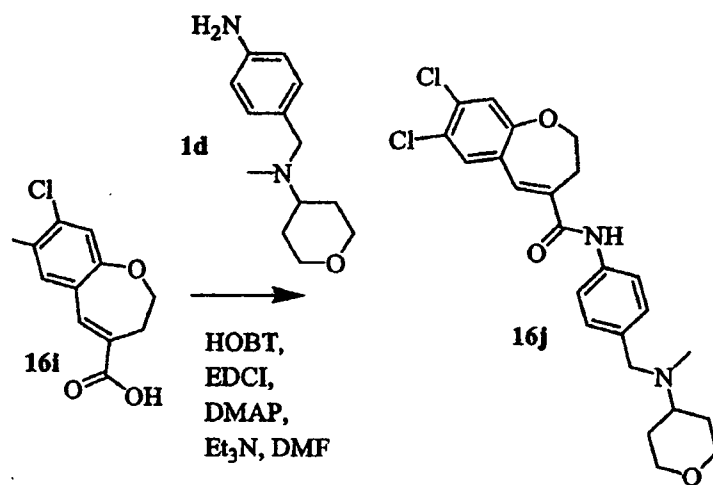
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

2.95-3.00 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.22-4.28 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).



於室溫，攪拌含化合物 **16h** (1.494 毫莫耳，0.408 克)、THF (20 毫升)、MeOH (10 毫升)與 1N NaOH 溶液(20 毫升)之溶液隔夜。真空去除溶劑，所得水溶液以濃 HCl 酸化至形成米白色沉澱。濾出沉澱，於真空烘箱中乾燥隔夜，獲得 7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]呋庚因-4-甲酸化合物 **16i** (0.373 克，96.4%)。

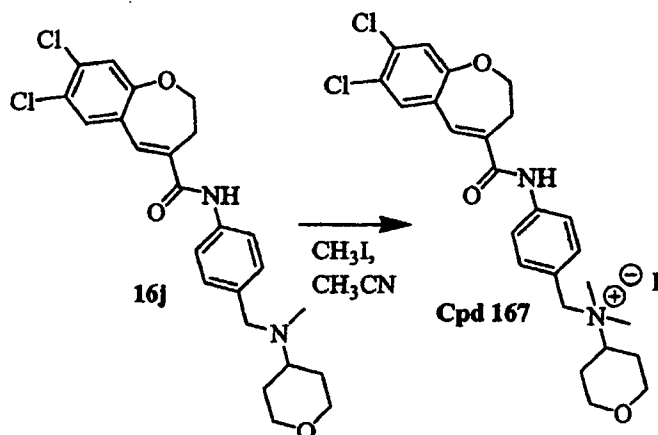
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.90-3.02 (t, 2H), 4.25-4.31 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)。



於 0°C ，一次添加 EDCI (0.3293 毫莫耳，0.0631 克)至含化合物 **16i** (0.2138 毫莫耳，0.0554 克)、(4-胺基-苄基)-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺化合物 **1d** (T10)(0.2459 毫莫耳，0.0541 克)與 HOBt (0.2138 毫莫耳，0.0289 克)之 DMF

(6 毫升)溶液中。令此混合物回升至室溫，然後添加催化用量之 DMAP 與三乙胺(0.6414 毫莫耳，0.09 毫升)。於室溫攪拌此反應混合物隔夜，然後添加水，以 EtOAc 萃取此混合物。有機層以水、1N NaOH 溶液與鹽液洗滌，以 MgSO_4 脫水。過濾脫水劑，真空去除溶劑，獲得黃色油，利用製備性 TLC (9:1 EtOAc:MeOH) 將其純化，獲得呈黃色固體之 7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]呋庚因-4-甲酸(4-{[甲基-(四氫-吡喃-4-基)-胺基]-甲基}-苯基)-醯胺化合物 16j (0.040 克，41%)。MS m/e 461 (M^+H ，90%)，(M^+Na ，100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.58-1.80 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 2.58-2.69 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.00-4.08 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.28-7.38 (t, 3H), 7.50-7.55 (d, 2H)。



於室溫，添加碘甲烷(0.0161 毫莫耳，1.0 毫升)至化合物 16j (0.0433 毫莫耳，0.020 克)之乙腈(2 毫升)、丙酮(2 滴)與二氯甲烷(2 滴)溶液中，攪拌所得溶液隔夜。真空去除溶劑，所得橘色固體以 Et_2O 洗滌，於真空烘箱中乾燥 12 小時，得到化合物 167 (0.0123 克，78.5%)。MS m/e 475 (M^+H ，100%)；MS m/e 477 (M^+H ，75%)。

使用實例 16 之程序及已知之適當試劑與起始物質可製備包括下文所述之其他化合物：(MS：呈 MS m/e M^+H 之質譜數據：

Cpd	化學名	MS
142	碘化(4-{[(3-溴-8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羧基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	497
143	碘化{4-[(3-溴-8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羧基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	483
144	碘化{4-[(3-溴-8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羧基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-銨	481
145	碘化 1-{4-[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羧基)-胺基]-苄基}-1-甲基-吡咯啶鎢	361
146	碘化環己基-{4-[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羧基)-胺基]-苄基}-二甲基-銨	403
147	碘化{4-[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羧基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	405
148	碘化(4-{[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羧基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	419
168	碘化環己基-{4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]喹庚因-4-羧基)-胺基]-苄基}-二甲基-銨	473
169	碘化雙環[2.2.1]庚-2-基-{4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]喹庚因-4-羧基)-胺基]-苄基}-二甲基-銨	485
170	碘化(4-{[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]喹庚因-4-羧基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-銨	489

Cpd	化學名	MS
171	碘化(4-{[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁庚因-4-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-噻喃-3-基)-銨	477

生物活性

使本發明化合物進行各種代表性生物試驗。彼等試驗結果意欲以不構成局限之方式說明本發明。

實例 17

5 於 THP-1 細胞中之 MCP-1 受體結合試驗

從美國菌種保存中心(Manassas, VA, USA)取得 THP-1 細胞。於 37°C、潮溼的 5% CO₂ 氛圍下，使該等 THP-1 細胞生長於補充 10%胎牛血清之 RPMI-1640 培養基中。細胞密度維持於 0.5 x 10⁶ 個細胞/毫升之間。

- 10 於 96 槽盤中，30°C，不同濃度的未標記 MCP-1(R & D Systmes, Minneapolis, MN)或測試化合物存在下，使該等
- THP-1 細胞與經 0.5 nM ¹²⁵I 標記之 MCP-1 一起培養 2 小時。將細胞收集於濾器盤上，乾燥，於各槽中添加 20 微升 Microscint 20。置盤於 TopCount NXT，Microplate
- 15 Scintillation & Luminescence Counter (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, MA)上計數。將所有數值減去空白組數值(只有緩衝劑)，並比較藥物處理組數值與載體處理組數值。使用 1 μM 冷 MCP-1 進行非專一性結合。

- 表 1 列出針對本發明測試化合物測得之抑制 MCP-1 結
- 20 合於 CCR2 之 IC₅₀ 值。

表 2 列出本發明測試化合物對於 MCP-1 結合於 CCR2 之抑制值。除非另行說明，否則抑制值(%)係於 25 μ M 之測試濃度獲得。

表 1

5 平均配位體結合作用 (IC_{50} μ M)

Cpd	IC_{50} (μ M)	Cpd	IC_{50} (μ M)
1	2.3	93	0.9
2	5.5	94	1.3
3	4.3	95	0.18
4	3.1	96	0.11
5	8.3	97	0.45
6	5	98	0.27

Cpd	IC ₅₀ (μM)	Cpd	IC ₅₀ (μM)
7	6.3	100	0.52
10	6.6	101	1.1
11	3.1	102	0.19
14	0.06	103	0.82
15	2	104	1.9
16	0.85	105	0.32
17	0.005; 0.01; 0.009	106	1.1
18	1.8	107	0.17
19	0.005	108	3.1
20	0.16	109	5.3
21	0.15	110	0.32
22	1.6	111	2
23	0.9	112	0.15
24	0.29; 0.19	113	0.53
26	0.28	114	0.06
27	0.75	115	0.05
28	0.46	116	0.6
29	0.33	117	0.12
30	4.2	118	0.2
31	11.4	119	0.1
32	3.4	120	0.03
33	0.4	122	0.58
34	2.4	126	0.91
35	0.4	127	0.08
37	10.2	128	0.6
38	5	129	0.15
39	6.4	130	0.3
40	1.6	131	0.33
42	5.7	132	0.13
43	0.34	133	3.3
44	14.6	134	0.47
45	0.26	135	0.91
46	1.3	136	4.6
47	3.7	137	0.08
48	8.4	138	2.4
49	11.9	139	9.8
50	2.6	140	1
51	2.7	143	0.007
52	2.6	144	0.33
53	3.2	146	0.71
55	5.4	147	1.2

Cpd	IC ₅₀ (μM)	Cpd	IC ₅₀ (μM)
56	11.8	151	0.26
57	13.3	152	1.6
59	10	153	2.1
61	2.7	154	4.6
63	3.5	155	0.49
66	1.7	156	0.18
67	2.5	157	0.69
68	1.5	158	0.4
69	6.4	159	0.19
70	0.11	160	0.29
71	0.17; 0.32	162	1.6
72	0.58	163	0.62
73	0.44	164	0.2
74	1.5	165	3.3
75	0.02	166	0.11
76	0.16	167	0.24
78	13.4	168	1
79	0.31	169	0.24
80	0.03	171	0.56
81	3	173	8.1
82	0.05	175	1.5
83	1.2	176	0.26
84	3.2	177	0.17
85	5.2	178	8.8
86	6		
87	3.8		
88	0.87		
90	0.22		
91	4.1		

表 2

配位體結合作用抑制%

Cpd	抑制 %	Cpd	抑制 %
8	34	99	34
9	65	121	37
12	38	123	100
13	29	124	100
25	15	125	100
36	49	141	-21
41	87	142	-18
58	53	145	36
60	20	148	7

Cpd	抑制 %	Cpd	抑制 %
62	9	149	58
64	63	150	27
65	61	161	33
77	53	170	36
89	29	172	17
92	54	174	52

實例 18

於 THP-1 細胞中由 MCP-1 誘發之趨化性

於 24 槽趨化室中進行由 MCP-1 誘發之趨化性。於趨化室底部添加 MCP-1 (0.01 微克/毫升)，頂部添加 100 微升 THP-1 細胞 (1×10^7 個細胞/毫升)。添加不同濃度之測試化合物於趨化室頂部與底部。於 37°C，5% CO₂ 下，令細胞進行趨化作用 3 小時。取已遷移至底室之部分細胞計數，然後與載體組比較。

10 本發明測試化合物以約 10 μ M 至約 1 nM 之 IC₅₀ 值抑制由 MCP-1 誘發之趨化性。

實例 19

於 THP-1 細胞中由 MCP-1 誘發之鈣遷移

15 以 8×10^5 個細胞/毫升 (100 微升/槽) 之密度，將 THP-1 細胞平板培養於塗覆多-D 離胺酸之清澈底部、黑色 96 槽盤中。細胞以 5 μ M fluo-3 裝填 45 分鐘。洗滌去除 fluo-3，使細胞與不同濃度之測試化合物一起培養 15 分鐘。使用 FLIPR 測定添加 0.2 μ M MCP-1 後 [Ca²⁺]_i 之變化，並與載體組進行比較。

20 本發明測試化合物以約 10 μ M 至約 1 nM 之 IC₅₀ 值抑

制由 MCP-1 誘發之 Ca^{2+} 離子流入量(influx)。

實例 20

於小鼠中之葡萄膜炎抑制作用

5 使用脂多醣(LPS 細菌內毒素)誘發之葡萄膜炎小鼠模式測試本發明化合物抑制眼睛前段由 MCP-1 誘發之發炎 (Tuailon N, Shen de F, Berger RB, Lu B, Rollins BJ and Chan CC, MCP-1 expression in endotoxin-induced uveitis, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002 May, 43(5): 1493-8)。

10 以 LPS 直接注射到眼內之眼睛前室後，數小時內於眼睛水樣液中發現可測得量之 MCP-1。利用計算前室水樣液內之白血球數(包括分化計數)、測定水樣液中之蛋白質濃度及經由組織檢查證實抑制發炎，得以定量發炎程度。

程序

15 使測試化合物溶於鹽液(5 毫克/毫升)中，於相對於 LPS 注射之 0、4、及 8 小時，局部施加 10 微升(50 微克)至注射眼。對照組以鹽液載體局部處理(無測試化合物)。最後一次化合物給藥一小時後(亦即，注射 9 小時後)，殺死小鼠，測定白血球、嗜中性白血球與單核細胞數及眼內蛋白質濃度。

20 結果

於兩個試驗中，化合物抑制 66%(±1%)之白血球浸潤作用；抑制 52%(±14%)之蛋白質堆積作用。細胞分化計數顯示至眼睛內之嗜中性白血球流入量受到 67%之抑制；而單核細胞流入量受到 40%之抑制。組織檢查證實抑制細胞

流入量。

根據抑制 MCP-1 誘發的發炎之結合數據及抑制 MCP-1 誘發的前段葡萄膜炎之數據，用於治療前段葡萄膜炎之本發明化合物之有效日劑量在約 50 微克至約 0.5 奈克之範圍內。用於治療前段葡萄膜炎之本發明化合物有效劑量之具體實例為約 5 微克至約 0.5 奈克。該等治療有效劑量之另一具體實例為約 1 微克至約 1 奈克。有效劑量之另一具體實例為約 0.5 微克至約 1 奈克。有效劑量之另一具體實例為約 0.1 微克至約 1 奈克。

實例 21

於小鼠中由卵蛋白(Ova)誘發的氣喘之抑制作用

本發明之測試化合物對於兩個不同模式之小鼠中由卵蛋白(OVA)誘發的氣喘具有活性。

肥大細胞依存模式

以 OVA 之鹽液(10 微克)每隔一天(第 0、2、4、6、8、10、12 天)進行 i.p.注射，使小鼠致敏。各組別小鼠分別以 OVA (第 40、43、46 天)之鼻內注射攻毒。化合物 17 利用連續數日(第 42、43、44、45、46 天)之 i.p.注射(30 毫克/公斤)進行投與。與載體組相較下，白血球流入量受到 95% 與 55%(於兩個不同試驗中)之抑制；LTC₄ 流入量受到 90% 之抑制及 IL-4 流入量受到 85%之抑制。

與肥大細胞無關之模式

以 OVA 於佐劑中之乳液(於第 1 及第 14 天)進行 i.p.注射，使小鼠致敏。各組別小鼠分別以 OVA (第 25、26、

27 天)之鼻內注射攻毒。化合物 17 於(第 25、26、27 天)各自進行鼻內攻毒之前，經由 i.p.注射(10 與 30 毫克/公斤)投與。與載體組相較下，白血球流入量依存劑量地分別受到 40%與 70%之抑制。

5

實例 22

於小鼠中由卵蛋白誘發的過敏性鼻炎之抑制作用

以 OVA 於明礬中之乳液(於第 0、5、14、21 天)進行 i.p.注射，使 BALB/c 小鼠致敏。各組別小鼠分別以 OVA (第 22-35、38 天)之鼻內注射攻毒。對照組小鼠接受等容積之載體鼻內注射。於最後一次(第 38 天)鼻內注射後，5 分鐘期間，計算鼻症狀(打噴嚏次數及發生以前爪磨擦鼻子之次數)。

預防效果

經由鼻內注射(每個鼻孔 10 與 30 微克)投與化合物 17 (於 PBS 中)至兩個鼻孔，(第 22-35 天)於鼻內攻毒 1 小時及 6 小時之前，每天兩次；(第 36、37 天)於鼻內攻毒之前，每天一次；及(第 38 天)於鼻內攻毒 1 小時及 6 小時之前進行投與。使用組織胺受體拮抗劑 Astelin[®]作為正對照組。

相較於載體組，化合物 17 依存劑量地分別抑制 64/57%(打噴嚏/磨擦)及 82/71%(打噴嚏/磨擦)之鼻症狀。相較於載體組，正對照組抑制 51/89%(打噴嚏/磨擦)鼻症狀。

治療效果

延緩化合物 17 之用藥直到出現鼻炎症狀(第 29 天)。

然後經由鼻內注射(每個鼻孔 10 微克)投與化合物 17 (於 PBS 中)至兩個鼻孔，(第 29-38 天)於鼻內攻毒之前，每天投與四次。使用抗組織胺 Pyralimine 及肥大細胞穩定劑 Ketotifen 作為正對照組。

- 5 相較於載體組，化合物 17 抑制 0/42%(打噴嚏/磨擦)之鼻症狀。相較於載體組，Pyralimine 與 Ketotifen 分別抑制 60/85%(打噴嚏/磨擦)及 50/81%(打噴嚏/磨擦)之鼻症狀。

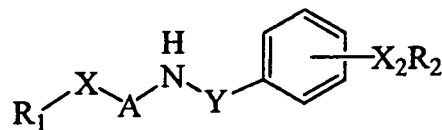
- 10 前述說明於教示本發明原理之同時，亦提供實例作為說明用途；一般將瞭解，本發明之實施將涵蓋隸屬下文專利申請及其對等內容範圍內之習知變化、改編及/或修飾。

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種具下式(I)之化合物

修正
101年12月24日
補充



5 及其醫藥上可接受之形式，式中

A 為羰基、硫代羰基或磺醯基；

X 為(化學)鍵或 -CH=CH-；

R₁ 係選自

(1) 苯基，其視需要被一或多個 C₁-C₆ 烷基、

10 -(CH₂)_n-CF₃、C₁-C₆ 烷氧基、烷氧羰基、氰基、鹵基或視需要被 C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_n-CF₃、C₁-C₆ 烷氧基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代之苯基取代；或

(2) C₅-C₁₅ 環烷基，其視需要被一或多個 C₁-C₆ 烷基、

15 -(CH₂)_n-CF₃、C₁-C₆ 烷氧基、苯基、經鹵基取代之苯基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代；

n 為 0、1、2、3 或 4；

Y 為鍵或 -CH₂-；

X₂ 為 -(CH₂)_m-，其中 m 為 1 或 2；

R₂ 為 -N⁺(R₄R₅)-ZR₃；

20 Z 為 -(CH₂)_p-，其中 p 為 0、1 或 2；

R₃ 係選自

(1) 苯基，其視需要被一或多個 C₁-C₆ 烷基、

-(CH₂)_n-CF₃、C₁-C₆ 烷氧基、苯基、經鹵基取代之

苯基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代；

(2) C_5-C_{15} 環烷基，其視需要被一或多個 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、 C_1-C_6 烷氧基、苯基、經鹵基取代之苯基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代；或

(3) 四氫吡喃、四氫呋喃、四氫噁吩、四氫噁喃、吡咯啉、嗎啉、硫代嗎啉、哌啉、噁吩或哌啶，其視需要被一或多個 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、 C_1-C_6 烷氧基、苯基、經鹵基取代之苯基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代；其中，當該雜環基係經由碳原子環員連接及雜原子環員與該碳原子鄰接時，則 p 為 1 或 2；

R_4 與 R_5 各自為 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基；

或者， R_4 與 R_5 和式(I)之氮原子結合形成視需要含有氧或硫環原子之一者之總共 5 至 9 個環原子之雜環基環，其中該雜環基環氮原子被 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基之一者取代形成四級鹽，及其中 $-ZR_3$ 不存在且該雜環基環視需要被視需要被一或多個 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、 C_1-C_6 烷氧基、苯基、經鹵基取代之苯基、烷氧羰基、氰基或鹵基取代之苯基取代。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為羰基； X 為鍵； R_1 係選自被一或多個 C_1-C_6 烷基或鹵基取代之苯基、視需要被一或多個鹵基取代之 C_5-C_{15} 環烷基； Y 為鍵； X_2 為 $-CH_2-$ ； R_2 為 $-N^+(R_4R_5)-R_3$ ； R_3 係選自 C_5-C_{15}

環烷基或雜環基及 R_4 與 R_5 各自為 C_1 - C_6 烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為羰基；X 為鍵； R_1 為視需要被一或多個鹵基取代之苯基；Y 為鍵； X_2 為 $-\text{CH}_2-$ ； R_2 為 $-\text{N}^+(\text{R}_4\text{R}_5)-\text{R}_3$ ； R_3 為雜環基及 R_4 與 R_5 各自為 C_1 - C_6 烷基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為羰基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 係選自

(1) 苯基，其視需要被一或多個 C_1 - C_6 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$ 、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、鹵基或視需要被 C_1 - C_6 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$ 、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基或鹵基取代之苯基取代；

(2) C_5 - C_{15} 環烷基，其視需要被一或多個 C_1 - C_6 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$ 、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基或鹵基取代。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 n 為 0。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 為 0 或 1。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為 C_5 - C_{15} 環烷基或雜環基；其中，當雜環基係經由碳原子環員連接及雜原子環員與該碳原子鄰接時，則 p 為 1。

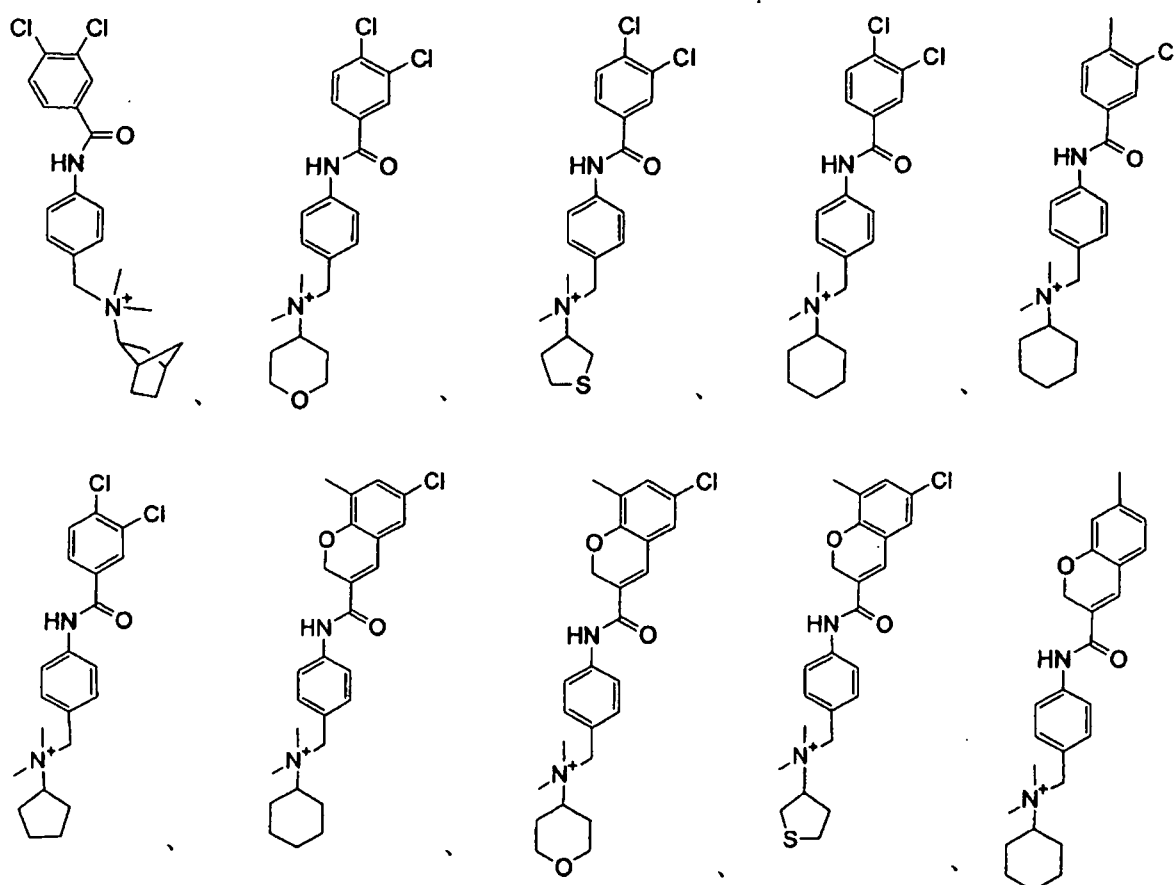
9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_4 與 R_5 各自為 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烯丙基。

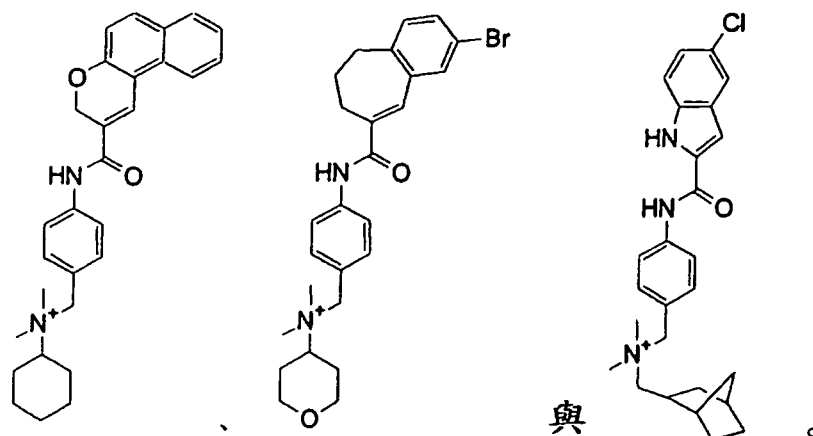
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_4 與 R_5 和式 (I) 之氮原子結合形成視需要含有氧或硫環原子之一者之總共 5 至 9 個環原子之雜環基環，其中該雜環基環氮原子被低級烷基取代形成四級鹽，及其中 $-\text{ZR}_3$ 不存在且

該雜環基環視需要被一或多個 C_1-C_6 烷基、
 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、 C_1-C_6 烷氧基、氰基或鹵基取代。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_4 與 R_5 和式
 (I) 之氮原子結合形成視需要含有氧或硫環原子之一者
 之總共 5 至 9 個環原子之雜環基環，其中該雜環基環氮
 原子被 C_1-C_6 烷基取代形成四級鹽，及其中 $-ZR_3$ 不存在
 且該雜環基環視需要被視需要被 C_1-C_6 烷氧基取代之苯
 基取代。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為四級銨鹽或其
 醫藥上可接受之形式，該化合物之陽離子係選自：





13. 一種組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物及醫藥上可接受之載劑。

14. 如申請專利範圍第 13 項之組成物，係選自局部施敷之組成物、經鼻內施敷之組成物或經眼睛施敷之組成物。

15. 一種用於製備申請專利範圍第 13 項之組成物之方法，該方法包括使申請專利範圍第 1 項之化合物與醫藥上可接受之載劑摻合之步驟。

16. 一種用於治療有其需要的對象中由 CCR2 傳介的發炎之醫藥組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或該化合物之醫藥上可接受的形式。

17. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中有效量為約 0.001 毫克/公斤/天至約 300 毫克/公斤/天。

18. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該 CCR2 傳介的發炎與提升之 MCP-1 表現或 MCP-1 大量表現相關，或係伴隨與提升 MCP-1 表現或 MCP-1 大量表現相關的症候群、失調症或疾病之炎性症狀。

19. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中 CCR2

傳介的發炎係與下列相關：眼睛疾病、動脈硬化、風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、克隆氏症、結腸潰瘍、腎炎、器官同種異體移植排斥作用、纖維性肺、腎功能不全、糖尿病與糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病腎炎、糖尿病微血管病變、肺結核、慢性梗塞性肺疾、類肉瘤病、侵入性葡萄球菌症、白內障手術後發炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性蕁麻疹、氣喘、牙周疾病、擴張型心肌症、心肌梗塞、心肌炎、慢性心臟衰竭、血管狹窄、再阻塞、再灌流失調症、腎絲球腎炎、實體腫瘤與癌症、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓瘤或何杰金氏症。

20. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該 CCR2 傳介的發炎係與眼睛疾病、風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、慢性梗塞性肺疾、過敏性鼻炎、氣喘、或牙周疾病相關。

21. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該眼睛疾病係選自葡萄膜炎或過敏性結膜炎及該牙周疾病係選自牙周炎及牙齦炎。

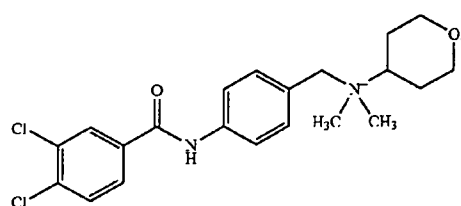
22. 如申請專利範圍第 21 項之醫藥組成物，其中該葡萄膜炎係選自急性、再發性或慢性葡萄膜炎。

23. 如申請專利範圍第 21 項之醫藥組成物，其中該葡萄膜炎係選自前段葡萄膜炎、中間葡萄膜炎、後段葡萄膜炎或全葡萄膜炎。

24. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該 CCR2 傳介的發炎係與急性葡萄膜炎、再發性葡萄膜炎、慢性葡萄膜炎、過敏性結膜炎、風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、慢性梗塞性肺疾、過敏性鼻炎、氣喘、牙周炎或牙齦炎相關。

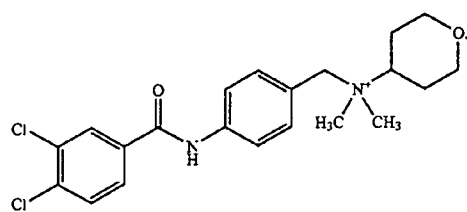
25. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種抗炎劑、抗感染劑或免疫抑制劑。

26. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該式(I)之陽離子為：



27. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該 CCR2 傳介的發炎係與鼻炎、葡萄膜炎、氣喘、牙周炎或牙齦炎相關。

28. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該式(I)之陽離子為：



29. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該 CCR2 傳介的發炎係與牙周炎或牙齦炎相關。

30. 如申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其中該眼睛疾病為葡萄膜炎，該氣喘為過敏性氣喘，該牙周疾病為牙周炎或牙齦炎，且該實體腫瘤與癌症為膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、攝護腺癌或胃癌。

5 31. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該氣喘為過敏性氣喘。

32. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該氣喘為過敏性氣喘。

33. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該 CCR2
10 傳介的發炎係與眼睛疾病、氣喘、牙周疾病或過敏性鼻炎相關。

34. 如申請專利範圍第 33 項之醫藥組成物，其中該牙周疾病為牙齦炎或牙周炎，且該眼睛疾病為葡萄膜炎。

35. 如申請專利範圍第 27 項之醫藥組成物，其中該鼻炎
15 為過敏性鼻炎。