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：97140564

※ 申請日期：97.10.22

※IPC 分類：

A61K	31/137	2006.01
A61K	31/133	2006.01
A61K	31/165	2006.01
A61K	31/155	2006.01
A61P	27/02.	2006.01

一、發明名稱：（中文/英文）

用於治療眼科疾病及病症之胺衍生化合物

AMINE DERIVATIVE COMPOUNDS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASES AND DISORDERS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商艾尤席拉有限公司

ACUCELA, INC.

代表人：（中文/英文）

窪田 良

KUBOTA, RYO

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國華盛頓州布希爾市東南大道 21720-23 號 120 室

21720-23rd DRIVE SE, SUITE 120, BOTHELL, WASHINGTON, 98021,U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓　名：(中文/英文)

1. 伊恩 萊斯利 史考特
   SCOTT, IAN LESLIE
2. 費德米爾 A 庫克薩
   KUKSA, VLADIMIR A.
3. 馬克 W 歐梅
   ORME, MARK W.
4. 菲 洪
   HOHG, FENG
5. 湯瑪士 L 利托二世
   LITTLE, THOMAS L., JR.
6. 窪田　良
   KUBOTA, RYO

國　籍：(中文/英文)

1. 美國　U.S.A.
2. 俄羅斯　RUSSIA
3. 美國　U.S.A.
4. 美國　U.S.A.
5. 美國　U.S.A.
6. 日本　JAPAN

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 11 月 01 日；60/984,667

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

本申請案係主張2007年11月1日提出申請之美國臨時申請案號60/984,667之權益，其係以全文併於本文供參考。

【先前技術】

神經變性疾病，譬如青光眼、斑點變性及阿耳滋海默氏病，係影響遍及全世界數百萬病患。由於與此等疾病有關聯生命品質之損失係為相當可觀，故在此領域中之藥物研究與發展是極為重要的。

與老化有關聯之斑點變性(AMD)係在美國影響一千萬與一千五百萬間之病患，且其在全世界老化人口中係為失明之主要原因。AMD會影響中樞視覺，且在視網膜之中樞部份造成受光體細胞之損失，稱為斑點。斑點變性可被分類成兩種類型：乾形式與濕形式。乾形式係比濕形式較常見；約90%與老化有關聯之斑點變性病患係被診斷患有乾形式。此疾病之濕形式與地理學上萎縮，其係為乾形式AMD之末期表現型，係造成最嚴重視覺損失。咸認發展濕形式AMD之所有病患已於先前發展出乾形式AMD，歷經長期時間。AMD之確實原因係仍然未知。AMD之乾形式可由於與斑點視網膜色素上皮中之色素沉積有關聯之斑點組織之衰老與變薄所造成。在濕形式AMD中，新血管係生長於視網膜下方，形成疤痕組織、出血及滲漏流體。覆蓋在上之視網膜可嚴重地受到傷害，在中樞視覺中產生"失明"區域。

對於絕大部份具有AMD之乾形式之病患而言，仍未可取得有效治療。由於AMD之乾形式係先行於AMD之濕形式之

發展，故預防或延遲乾形式AMD中之疾病進展之治療介入係有利於患有AMD之乾形式之病患，且可能降低AMD之濕形式之發生率。

藉由在例行眼睛診察期間，由眼科醫師檢出之病患或特徵性特色所注意到之視覺衰退可為AMD之最初指標。"隱結"或位於斑點之視網膜色素上皮下方之膜狀碎屑之形成，係經常為AMD正在發展之最初物理跡象。晚期徵候包括所察覺之直線扭曲，及在已進展之情況中，為暗、模糊區域，或伴隨著不存在視覺顯現於視覺中樞內之區域；及/或可能有顏色認知改變。

遺傳上所連結斑點變性之不同形式亦可發生在較年輕病患中。在其他斑病中，於該疾病中之因素為遺傳、營養、外傷、感染或其他生態學因素。

青光眼為用以描述一組疾病之廣義術語，其會造成緩慢進行性視野損失，通常為無徵狀地。病徵之缺乏可能導致青光眼之延遲診斷，直到此疾病之末期階段。青光眼之普及率在美國經估計為2百20萬人，其中約120,000個失明病例可歸因於此症狀。此疾病係特別盛行於日本，其具有四百萬個經報告之病例。在世界之許多地方，相較於在美國與日本，治療係較不易於取得，因此青光眼係被排列為全世界失明之主要原因。即使患有青光眼之病患不會變成失明，其視覺亦經常嚴重地受到傷害。

在青光眼中之末梢視野之漸進損失係因視網膜中之神經節細胞死亡所造成。神經節細胞為會連接眼睛至腦部之特

定類型投射神經元。青光眼係經常伴隨著增加眼內壓。現行治療包括使用會降低眼內壓之藥物；但是，降低眼內壓之現代方法係經常不足以完全停止疾病進展。咸認神經節細胞係容易感受壓力，且可在降低眼內壓之前遭遇到永久變性。漸增數目之正常張力青光眼病例係被發現，其中神經節細胞係變性，而未具有所發現眼內壓上之增加。目前青光眼藥物僅治療眼內壓，而無法有效預防或逆轉神經節細胞之變性。

最近報告指出青光眼為神經變性疾病，類似腦部中之阿耳滋海默氏病與巴金生氏病，惟其係特別地影響視網膜神經元。眼睛之視網膜神經元係源自腦部之間腦神經元。雖然視網膜神經元係經常被錯誤地認為並非腦部之一部份，但視網膜細胞係為中樞神經系統之關鍵成份，解讀來自光感測細胞之訊息。

阿耳滋海默氏病(AD)為在年長者中最常見之癡呆症形式。癡呆症為腦部病症，其係嚴重地影響人們進行每日活動之能力。阿耳滋海默氏病為一種單獨在美國影響四百萬人之疾病。其特徵為在對記憶及其他精神功能為重要之腦部區域中之神經細胞損失。目前可採用之藥物可改善AD病徵，歷經相對有限之時期，但未可取得會治療該疾病或完全停止精神功能上之進行性衰退之藥物。最近研究指出支援神經元或神經細胞之神經膠質細胞可在AD患者中具有缺陷，但AD之原因仍然未知。具有AD之個體似乎具有青光眼及與老化有關聯斑點變性之較高發生率，這顯示類似

發病原理可成為眼睛與腦部之此等神經變性疾病之基礎(參閱Giasson等人, *Free Radic. Biol. Med.* 32: 1264-75 (2002); Johnson等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 11830-35 (2002); Dentchev等人, *Mol. Vis.* 9: 184-90 (2003))。

神經元細胞死亡係成為此等疾病之病理學基礎。很不幸地，會增強視網膜神經元細胞存活，特別是受光體細胞存活之組合物與方法，極少被發現。因此存有一項需求，以確認與發展可用於治療與預防許多視網膜疾病與病症之組合物，該疾病與病症係在其發病原理中具有神經元細胞死亡，作為主要或有關聯之要件。

在脊椎動物受光體細胞中，光子之輻射度會造成11-*順式*-亞視黃基發色團之異構化成全-*反式*-亞視黃基，且自視覺視蛋白受體解偶聯。此光異構化作用會觸發視蛋白之構形改變，其依次會引發被稱為光轉導之反應之生物化學鏈(Filipek等人, *Annu. Rev. Physiol.* 65: 851-79 (2003))。視覺色素之再生作用需要發色團在總稱為類視色素(視覺)循環之過程中被轉化回復成11-*順式*-組態(參閱，例如McBee等人, *Prog. Retin. Eye Res.* 20: 469-52 (2001))。首先，發色團係自視蛋白釋出，及在受光體上被視黃醇脫氫酶還原。產物全反式-視黃醇係被捕獲於鄰近視網膜色素上皮(RPE)中，呈不溶性脂肪酸酯類形式，在被稱為視網膜體之亞細胞結構中(Imanishi等人, *J. Cell Biol.* 164: 373-87 (2004))。

Stargardt氏疾病(Allikmets等人, *Nat. Genet.* 15: 236-46 (1997))，一種與充作翻轉酶之ABCR輸送子中之突變有關聯之疾病，

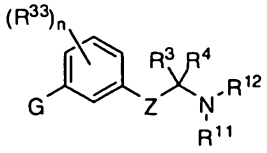
於其中全*反式*-視黃醛之蓄積可負責形成脂褐質色素A2E，其對於視黃醛色素上皮細胞為有毒，且會造成進行性視網膜變性，及因此失去視覺(Mata等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97：7154-59 (2000)；Weng等人，*Cell* 98：13-23 (1999))。以視黃醇脫氫酶之抑制劑13-*順式*-RA（異維甲酸(Isotretinoin)，Accutane®，Roche)治療病患已被認為是一項療法，其可預防或減緩A2E之形成，且可具有保護性質，以維持正常視覺(Radu等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100：4742-47 (2003))。13-*順式*-RA已藉由抑制11-*順式*-RDH而被用以減緩11-*順式*-視黃醛之合成(Law等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161：825-9 (1989))，但其用途亦可伴隨著顯著夜盲症。其他人已提出13-*順式*-RA係發生作用，以預防發色團再生作用，其方式是結合RPE65，一種對於眼睛中之異構化過程為必要之蛋白質(Gollapalli等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101：10030-35 (2004))。Gollapalli等人報告13-*順式*-RA係阻斷A2E之形成，且指出此治療可抑制脂褐質蓄積，及因此延遲無論是Stargardt氏疾病中視覺損失之展開或與老化有關聯之斑點變性，其均伴隨著視黃醛色素有關聯之脂褐質蓄積。但是，阻斷類視色素循環及形成未經配位之視蛋白可能造成病患預後之更嚴重結果與惡化(參閱，例如Van Hooser等人，*J. Biol. Chem.* 277：19173-82 (2002)；Woodruff等人，*Nat. Genet.* 35：158-164 (2003))。未能形成發色團可導致進行性視網膜變性，及可產生類似Leber先天性黑內障(LCA)之表現型，其係為影響生產後不久之兒童之極罕見基因症狀。

【發明內容】

於此項技藝中仍需要關於治療會造成眼睛機能障礙(包括上述者)之眼科疾病或病症之有效治療。特定言之，對於治療Stargardt氏疾病及與老化有關聯之斑點變性(AMD)而不會造成其他不想要之副作用之組合物與方法存有迫切之需要，該副作用譬如進行性視網膜變性、似LCA症狀、夜盲症或系統維生素A缺乏。於此項技藝中亦需要關於會不利地影響視網膜之其他眼科疾病與病症之有效治療藥品。

本發明係關於胺衍生化合物，其係為類視色素循環之異構化作用步驟之抑制劑，且可用於治療眼科疾病與病症。亦提供包含胺衍生化合物之醫藥組合物，及使用此等化合物治療各種眼科疾病之方法。

因此，於一項具體實施例中，係為式(A)化合物，或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物：



式 (A)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為$-O-$、$-S-$、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、$-C(=O)-$、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、

$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{13}$、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵烷基、氟烷基、$-OR^{19}$、$-NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、$-C(=O)R^{23}$、$-C(NH)NH_2$、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

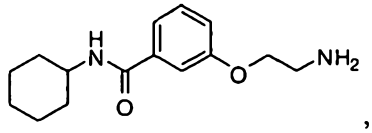
R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{22}$、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

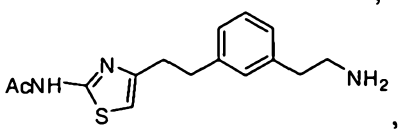
R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

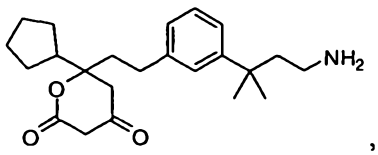
各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；其條件是，G不為未經取代之正烷基，且其條件是，式A化合物不為：



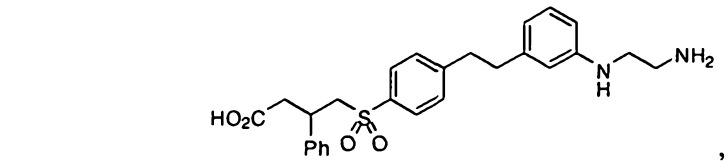
，



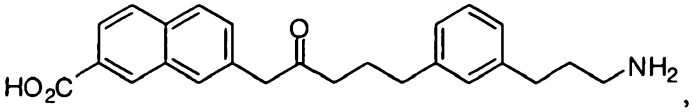
，



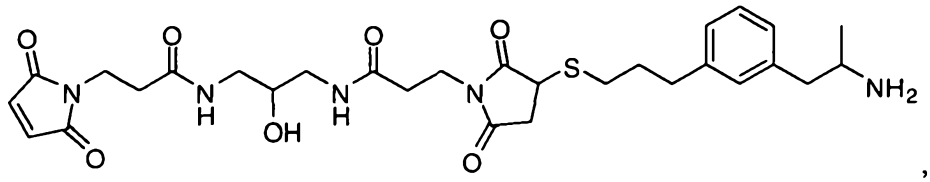
，



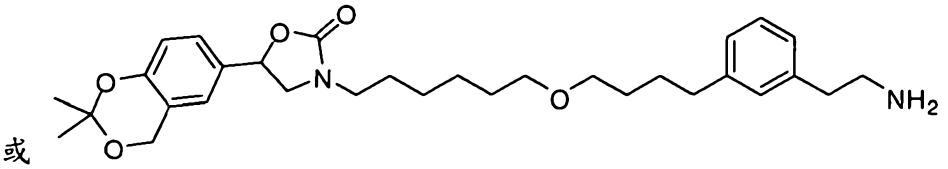
，



，



，



或 。

於另一項具體實施例中，係為式(A)化合物，其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為-O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、-C(=O)-、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{13}$、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接

之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、$-OR^{19}$、$-NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、$-C(=O)R^{23}$、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

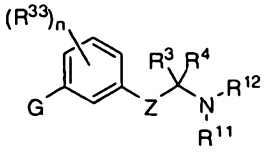
R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{22}$、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

於另一項具體實施例中，係為具有式(B)結構之式(A)化合物



式 (B)

其中，

Z為$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$或$-O-C(R^{31})(R^{32})-$；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-N$R^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{22}；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

Z為-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-或-O-C(R^{31})(R^{32})-；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-N$R^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{22}；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自-C(R^{41})$_2$-C(R^{41})$_2$-R^{40}；

R^{40}係選自-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基。

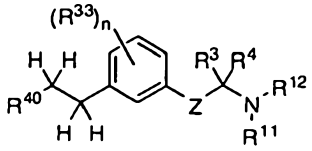
於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自-C(R^{41})$_2$-C(R^{41})$_2$-R^{40}；

R^{40}係選自-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(C)結構之式(B)化合物



式 (C)

其中，

Z為$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$或$-O-C(R^{31})(R^{32})-$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基或$-C(=O)R^{13}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、$-OR^{19}$、$-NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或$-C(=O)R^{23}$；或R^{11}

與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；

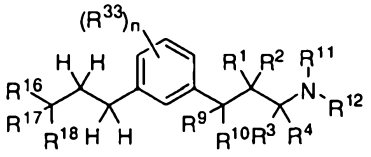
R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{22}；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為式(C)化合物，其中，

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(D)結構之式(C)化合物：



式(D)

其中，

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$

或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{22}；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、C_1-C_{13}烷基、鹵基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；及

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基。

於另一項具體實施例中，係為式(D)化合物，其中n為0，且各R^{11}與R^{12}為氫。於進一步具體實施例中，係為其中各R^3, R^4, R^{14}及R^{15}為氫之化合物。於進一步具體實施例中，係為以下化合物，其中，

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或-OR^6；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基或-OR^{19}；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^6與R^{19}各獨立為氫或烷基；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；且

R^{18}係選自氫、烷氧基或羥基。

於進一步具體實施例中，係為以下化合物，其中R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，且R^{18}為氫或羥基。

於另一項具體實施例中，係為式(D)化合物，其中R^{11}為氫，且R^{12}為$-C(=O)R^{23}$，其中R^{23}為烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(D)化合物，其中

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或$-OR^6$；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基或$-OR^{19}$；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^6與R^{19}各獨立選自氫或烷基；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於進一步具體實施例中，係為式(D)化合物，其中，

n為0；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成環戊基、環己基或環己基；且

R^{18}為氫或羥基。

於進一步具體實施例中，係為式(D)化合物，其中，

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或$-OR^6$；

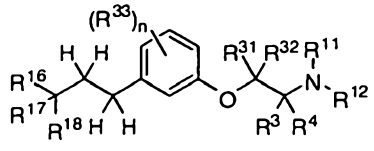
R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基或$-OR^{19}$；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^6與R^{19}各獨立為氫或烷基；

R^{16}與R^{17}係獨立選自C_1-C_{13}烷基；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(E)結構之式(C)化合物：



式 (E)

其中，

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^{23}係選自烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^{14}與R^{15}各獨立選自氫或烷基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、C_1-C_{13}烷基、鹵基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

R^{34}為氫或烷基；且

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

於另一項具體實施例中，係為式(E)化合物，其中n為0，且各R^{11}與R^{12}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中各R^3, R^4, R^{14}及R^{15}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中，

R^{31}與R^{32}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，且R^{18}為氫或羥基。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中R^{31}與R^{32}各獨立選自氫或C_1-C_5烷基；且R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中，

R^{31}與R^{32}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^6與R^{19}各獨立為氫或烷基；

R^{16}與R^{17}係獨立選自C_1-C_{13}烷基；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於另一項具體實施例中，係為式(A)化合物，其中，

Z為鍵結、-X-C(R^{31})(R^{32})-或-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-；且

X為-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-N(R^{30})-、-C(=O)-、-C(=CH_2)-、-C(=N-NR^{35})-或-C(=N-OR^{35})-。

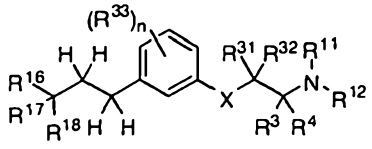
於進一步具體實施例中，係為式(A)化合物，其中，

G係選自-C(R^{41})$_2$-C(R^{41})$_2$-R^{40}；

R^{40}係選自-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(F)結構之式(A)化合物：



式 (F)

其中，

X為-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-N(R^{30})-、-C(=O)-、-C(=CH_2)-、-C(=N-NR^{35})-或-C(=N-OR^{35})-；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^{23}係選自烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、C_1-C_{13}烷基、鹵基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環；

R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中n為0，且各R^{11}與R^{12}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中各R^3, R^4, R^{14}及R^{15}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中，

R^{31}與R^{32}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

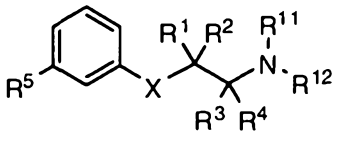
R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，且R^{18}為氫或羥基。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中，R^{31}與R^{32}各獨立選自氫或C_1-C_5烷基；R^{16}與R^{17}係獨立選自C_1-C_{13}烷基；且R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於一項具體實施例中，係為具有式(I)結構之化合物：



式 (I)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其中：

R^1與R^2各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2形成酮基；

R^3與R^4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R^5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基烷基；

R^6為氫或烷基；

R^7與R^8各為相同或不同，且獨立為氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

X為-C(R^9)(R^{10})-或-O-；

R^9與R^{10}各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、烷基、氟烷

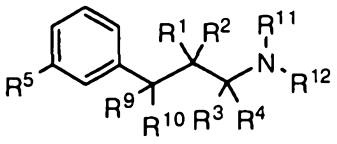
基、-OR^6、-NR^7R^8或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；

R^{11}與R^{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或-C(=O)R^{13}；或

R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

R^{13}為烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(Ia)結構之式(I)化合物：



式 (Ia)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其中：

R^1與R^2各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2形成酮基；

R^3與R^4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R^5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基烷基；

R^6為氫或烷基；

R^7與R^8各為相同或不同，且獨立為氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^6、-NR^7R^8或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；

R^{11}與R^{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或-C(=O)R^{13}；

或

R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

R^{13}為烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中各R^{11}與R^{12}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中各R^9與R^{10}係獨立為氫、鹵素、烷基或-OR^6，其中R^6為氫或烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中R^5為C_5-C_9烷基、芳烷基或碳環基烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中

各R_1, R_2, R_3及R_4為氫；

各R_9與R_{10}係獨立為氫或-OR_6，其中R_6為氫或烷基；且

R_5為C_5-C_9烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中R^5為被-OR^6取代之C_5-C_9烷基，其中R^6為氫或烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中

各R^1, R^2, R^3及R^4為氫；

各R^9與R^{10}係獨立為氫或-OR^6，其中R^6為氫或烷基；且

R^5為芳烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中

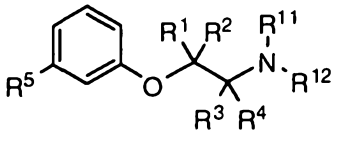
各R^1, R^2, R^3及R^4為氫；

各R^9與R^{10}係獨立為氫或-OR^6，其中R^6為氫或烷基；且

R^5為碳環基烷基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(Ib)結構之式(I)化合

物：



式 (Ib)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其中：

R^1與R^2各為相同或不同，且獨立為氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R^5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基烷基；

R^{11}與R^{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或-C(=O)R^{13}；或

R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且R^{13}為烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為式(Ib)化合物，其中R^{11}與R^{12}為氫。

於另一項具體實施例中，係為式(Ib)化合物，其中各R^3與R^4為氫。

於另一項具體實施例中，係為式(Ib)化合物，其中

各R^1, R^2, R^3及R^4為氫，且

R^5為C_5-C_9烷基、碳環基烷基、雜芳烷基或雜環基烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(I)化合物，選自包括：

3-(3-戊基苯基)丙-1-胺；

3-(3-己基苯基)丙-1-胺；

3-(3-(3,3-二甲基丁基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(辛-4-基)苯基)丙-1-胺；

4-(3-(3-胺基丙基)苯基)丁-1-醇；

6-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-1-醇；

3-(3-(6-甲氧基己基)苯基)丙-1-胺；

4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)庚-4-醇；

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇；

4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基丁-2-醇；

3-(3-(3-胺基丙基)苯基)丙-1-醇；

3-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙-1-胺；

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-3-醇；

4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇；

3-(3-(2,6-二甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-苯乙基苯基)丙-1-胺；

3-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-胺；

3-胺基-1-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-醇；

3-(3-(2-甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-(聯苯-3-基)乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-(萘-2-基)乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-環己基乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-胺；

3-胺基-1-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-醇；

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環己醇；

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環己醇；

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環庚醇；

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環庚醇；

4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)庚-4-醇；

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環己醇；

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環庚醇；

4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)四氫-2H-硫代哌喃-4-醇；

6-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己烷-1-醇；

2-(3-(3-環戊基丙基)苯氧基)乙胺；

2-(3-(2-(吡啶-3-基)乙基)苯氧基)乙胺；

2-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基)苯氧基)乙胺；及

2-(3-(2-(噻吩-2-基)乙基)苯氧基)乙胺。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自 $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自 $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

R^{42}係選自氫或烷基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自 $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自 $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

R^{42}係選自氫或烷基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自 $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、

$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

R^{42}為氫或C_1-C_3烷基；且

R^{40}為芳基或雜芳基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；且

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

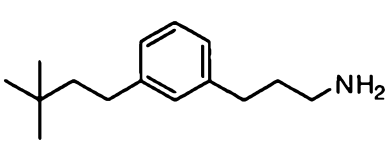
R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

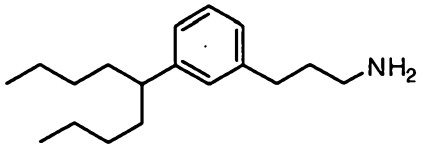
R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基。

於另一項具體實施例中，係為式(A)化合物，其中一個、超過一個或所有不可交換之^1H原子已被^2H原子取代。

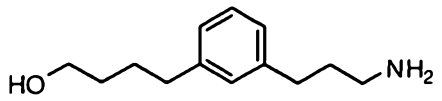
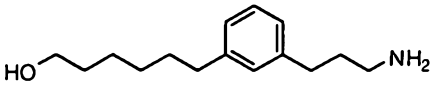
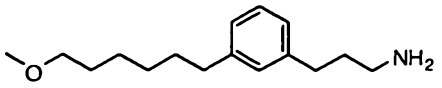
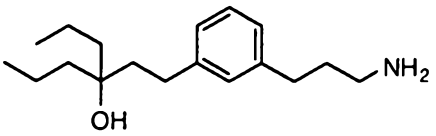
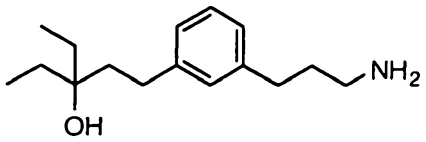
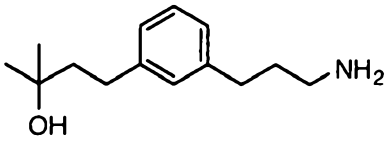
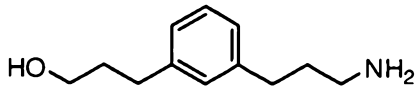
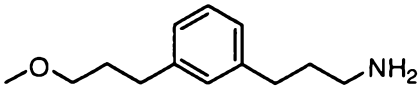
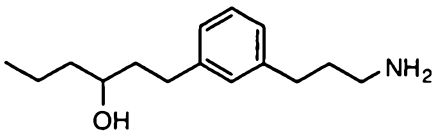
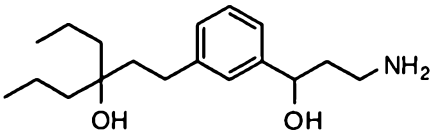
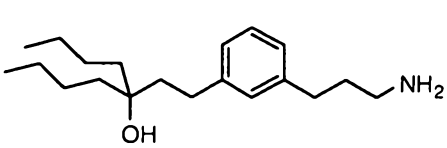
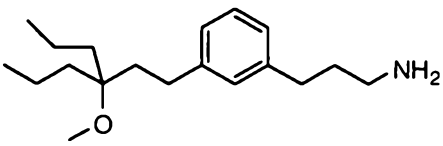
於進一步具體實施例中，係為式(A)化合物，選自包括：

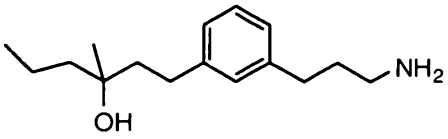
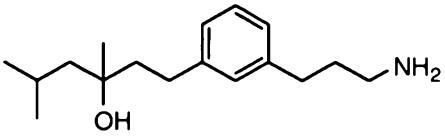
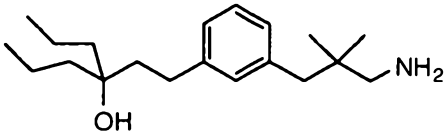
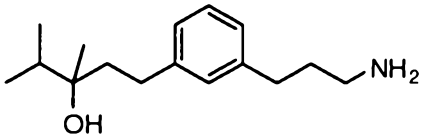
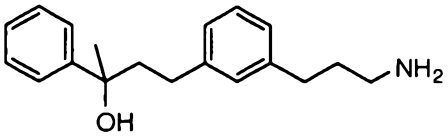
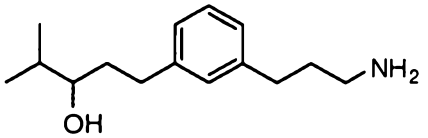
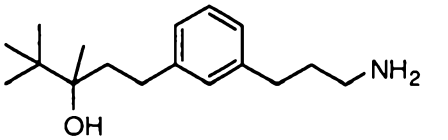
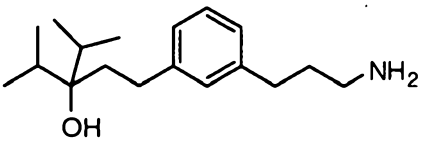
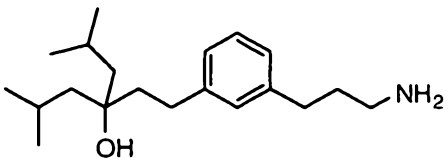
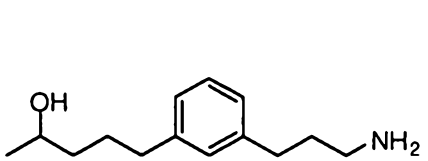
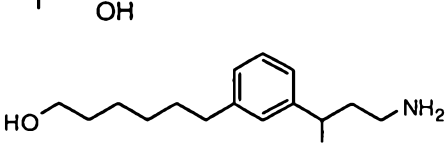
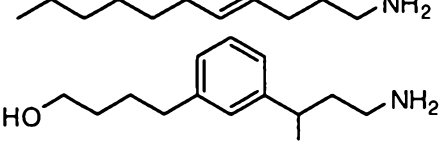
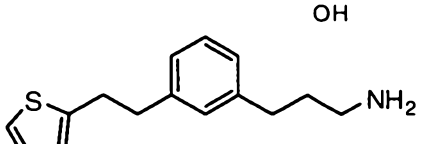
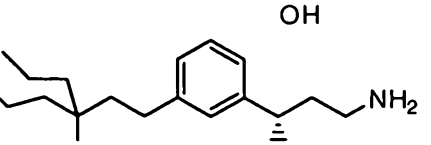


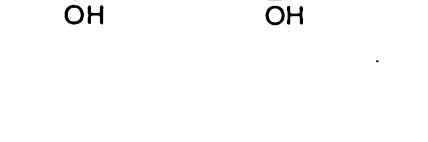
，

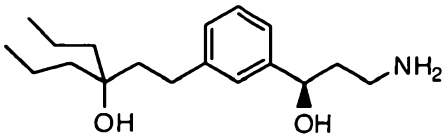
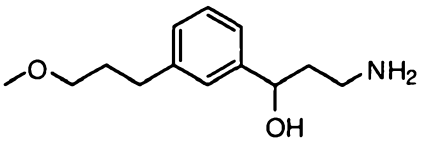
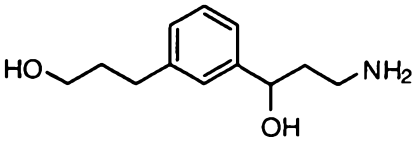
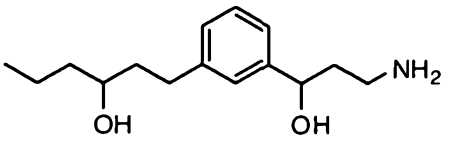
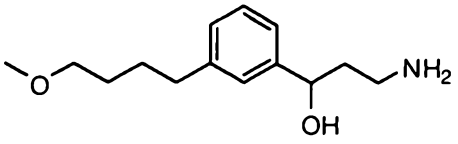
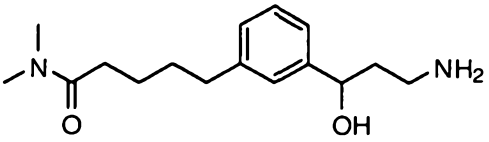
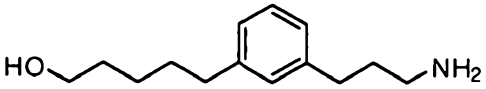
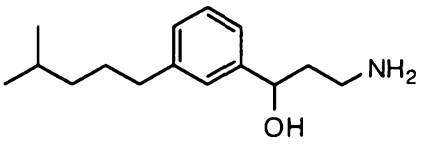
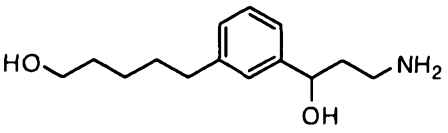
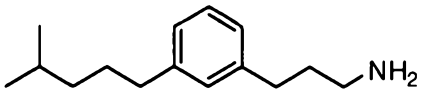
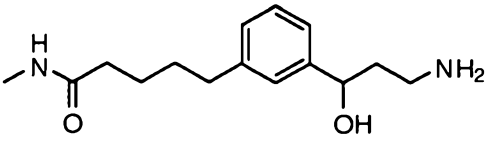
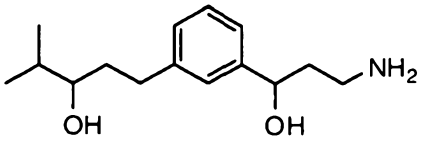
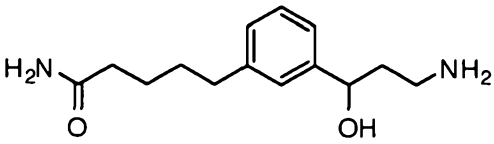
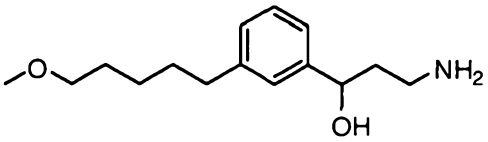
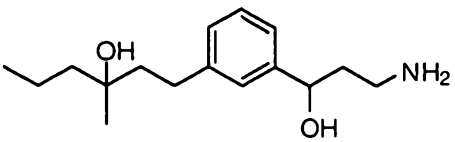
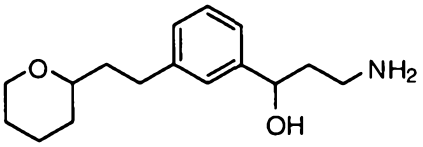
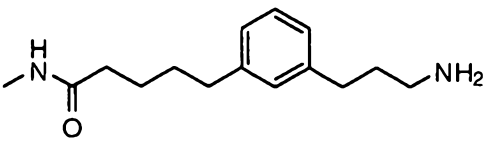
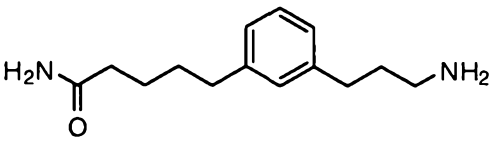
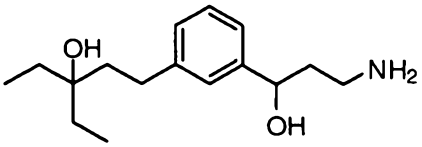
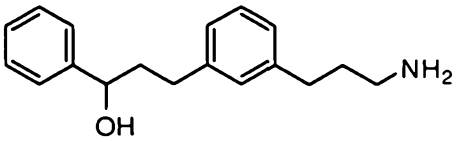
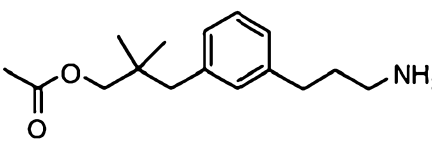
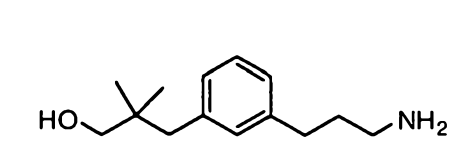
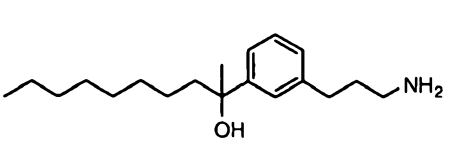
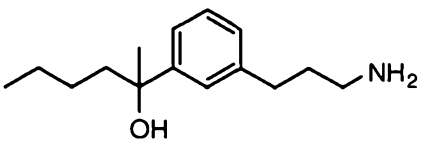
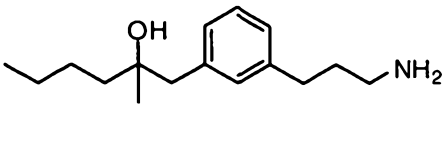
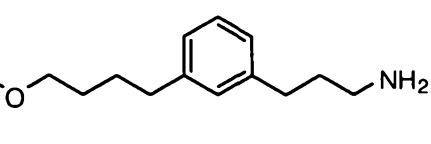


，

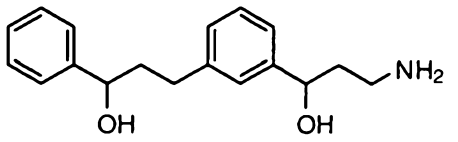
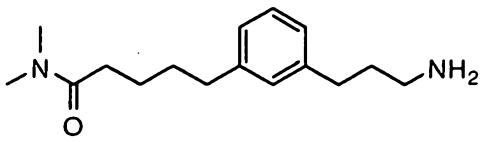
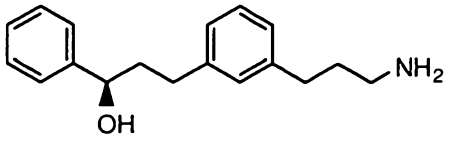
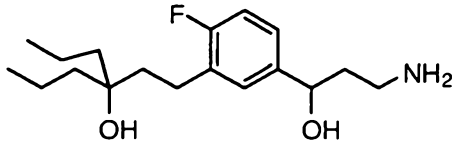
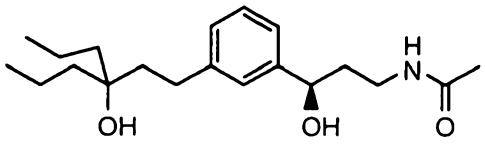
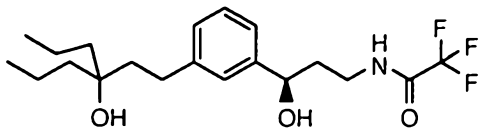
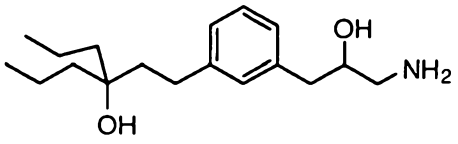
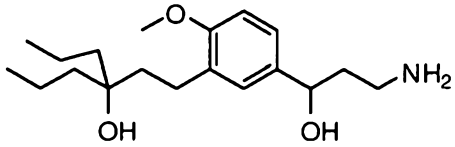
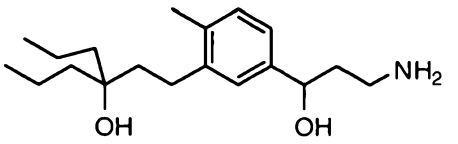
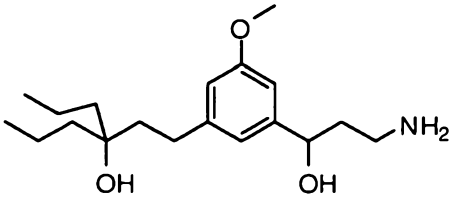
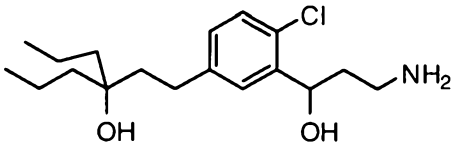
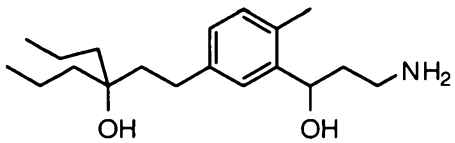
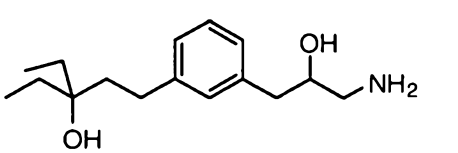
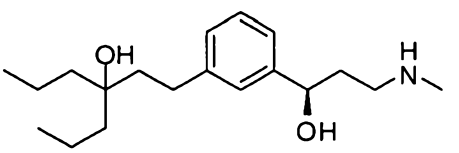

















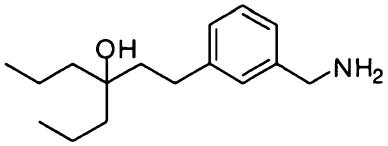
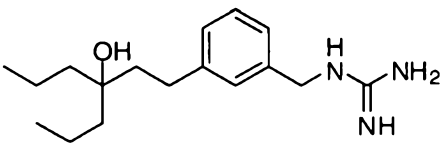
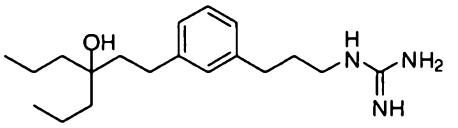
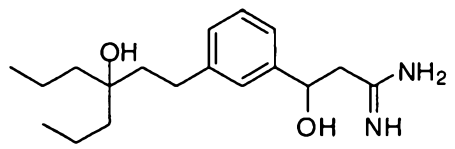
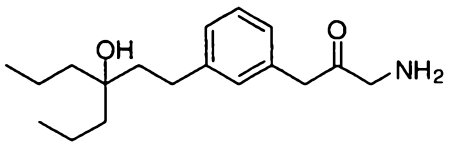
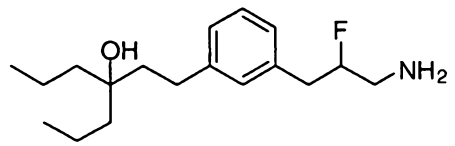
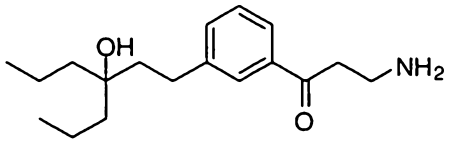
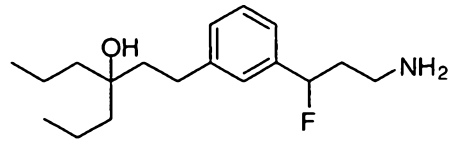
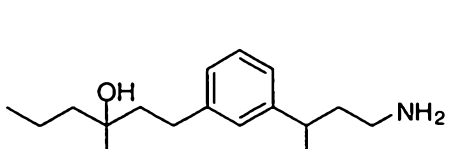
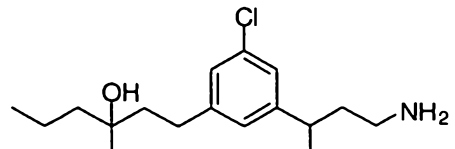


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

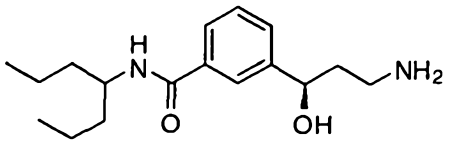
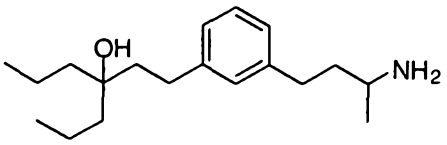
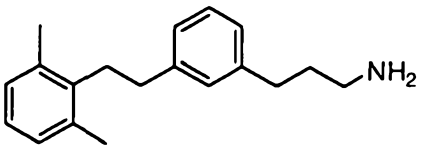
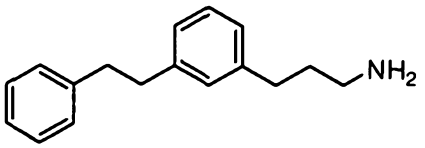
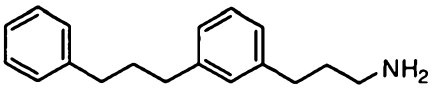
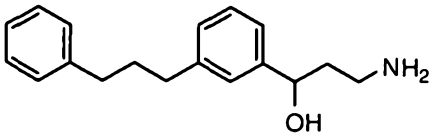
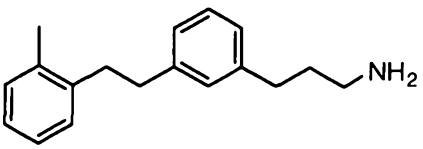
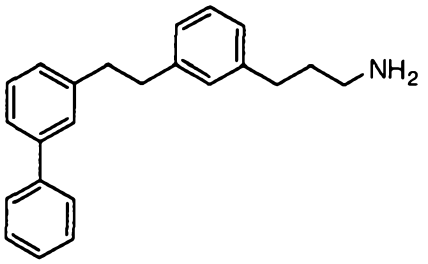
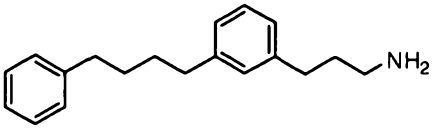
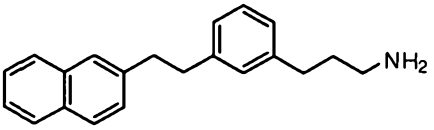
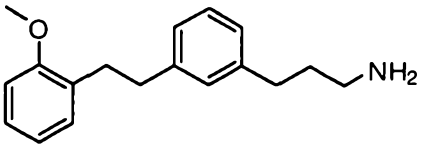
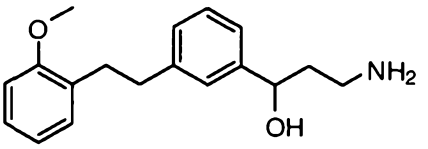
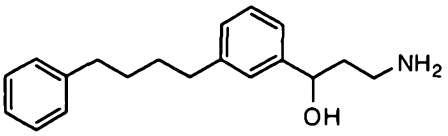
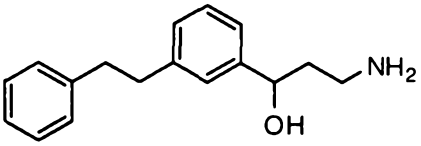
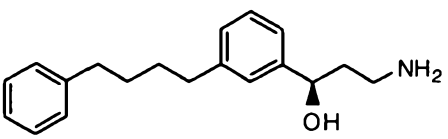
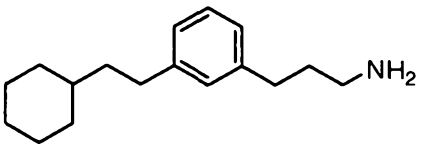
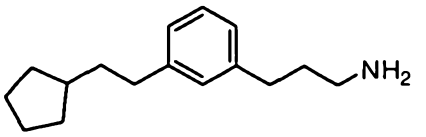
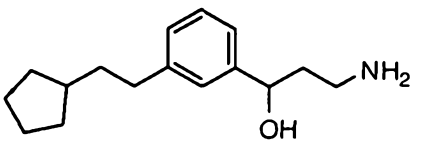
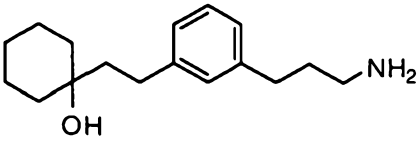
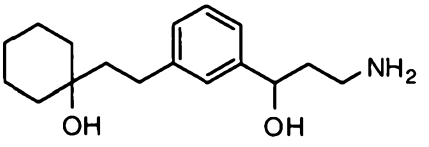
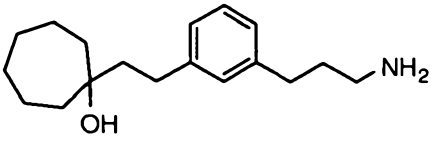
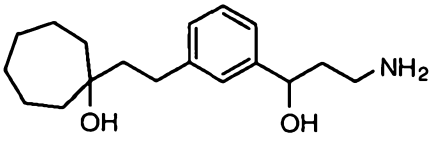
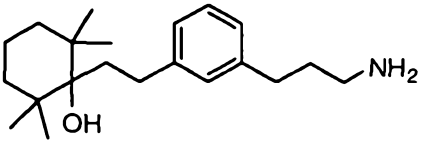
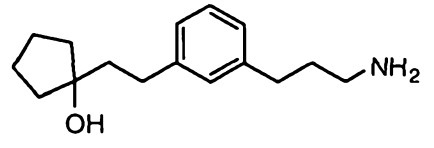

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

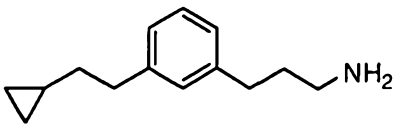
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

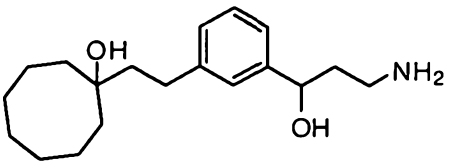
,

,

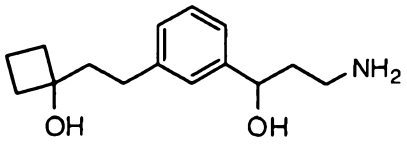



























NH2

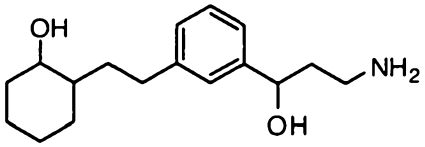
,


OH
NH2
OH

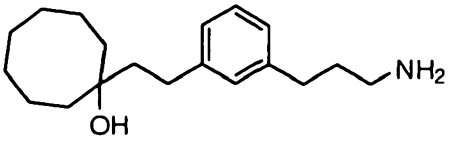
,


NH2
OH
OH

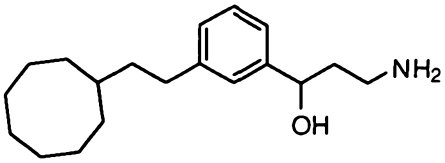
,


OH
NH2
OH

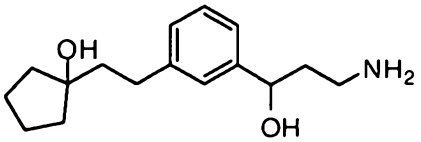
,


NH2
OH

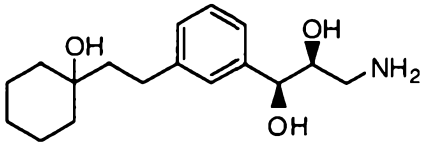
,


NH2
OH

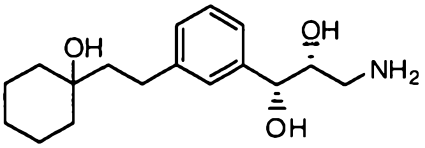
,


OH
NH2
OH

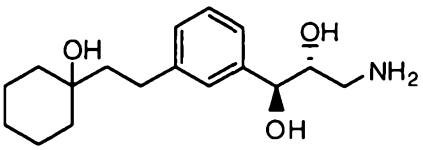
,


OH
OH
NH2
OH

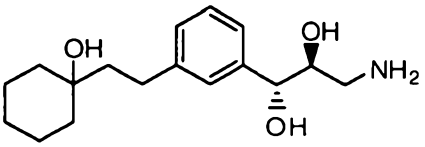
,


OH
OH
NH2
OH

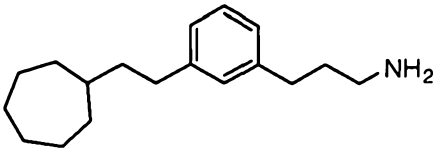
,


OH
OH
NH2
OH

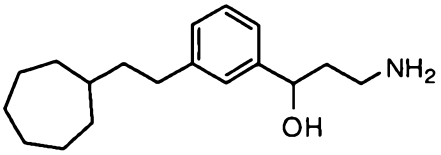
,


OH
OH
NH2
OH

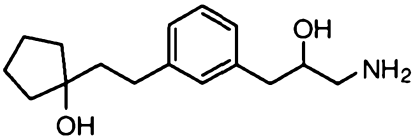
,


NH2

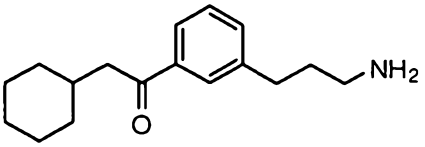
,


NH2
OH

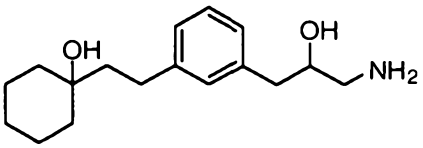
,


OH
NH2
OH

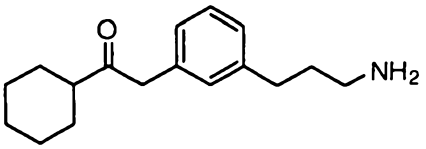
,


NH2
O

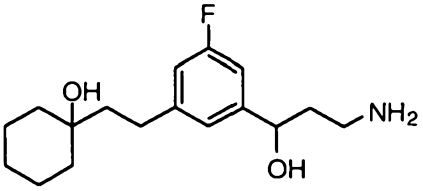
,


OH
OH
NH2

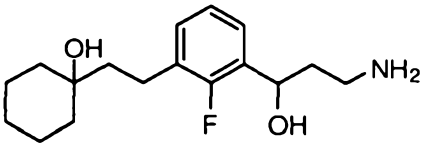
,


O
NH2

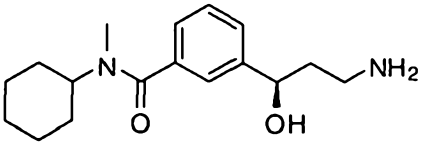
,


F
OH
NH2
OH

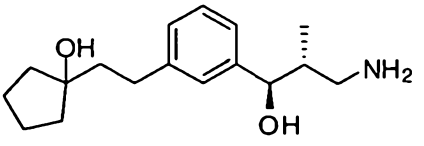
,


OH
NH2
F
OH

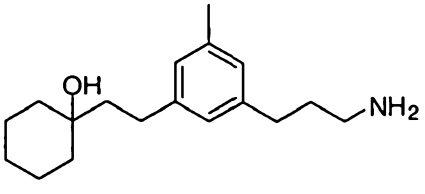
,


N
NH2
O
OH

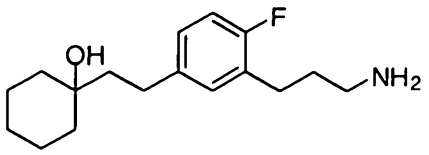
,


OH
NH2
OH

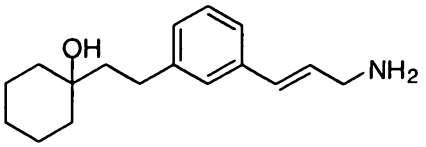
,


OH
NH2

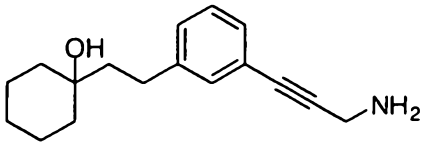
,


F
OH
NH2

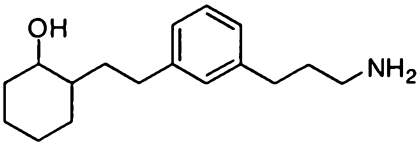
,


OH
NH2

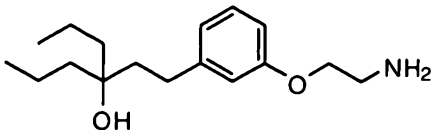
,


OH
NH2

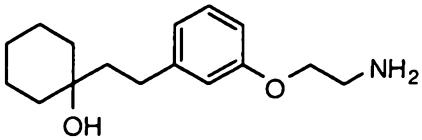
,


OH
NH2

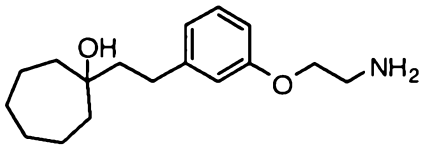
,


OH
O
NH2

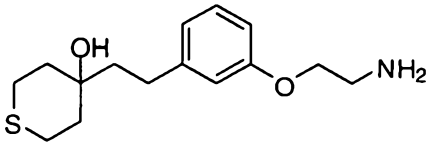
,


O
NH2
OH

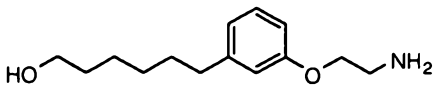
,


OH
O
NH2

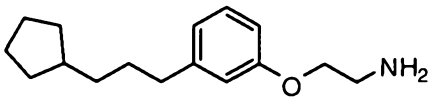
,


OH
O
NH2
S

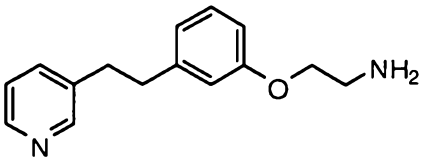
,


HO
O
NH2

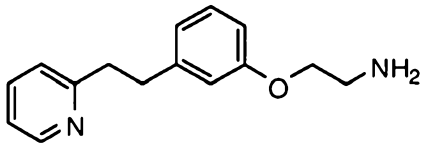
,


O
NH2

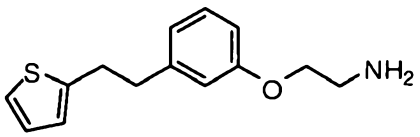
,


O
NH2
N

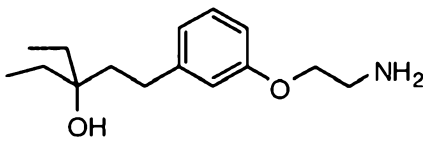
,


O
NH2
N

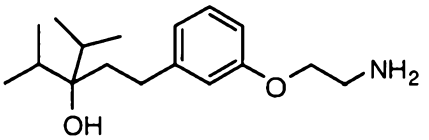
,


S
O
NH2

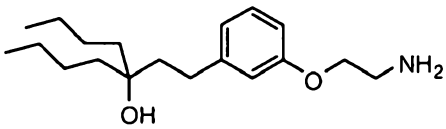
,


O
NH2
OH

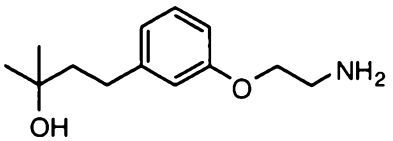
,


O
NH2
OH

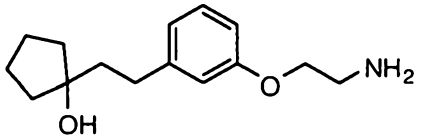
,


O
NH2
OH

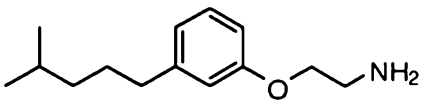
,


O
NH2
OH

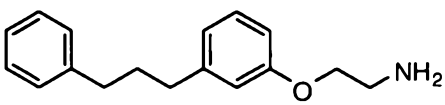
,


O
NH2
OH

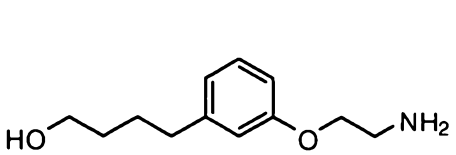
,


O
NH2

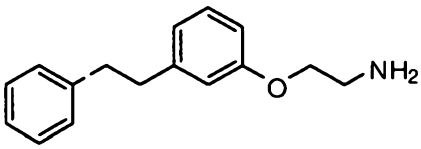
,


O
NH2

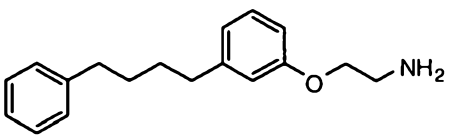
,


HO
O
NH2

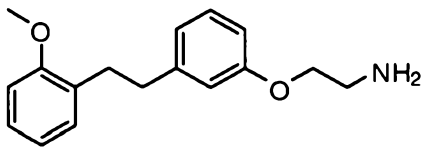
,


O
NH2

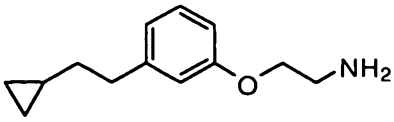
,


O
NH2

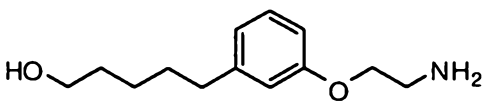
,


O
O
NH2

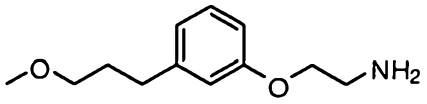
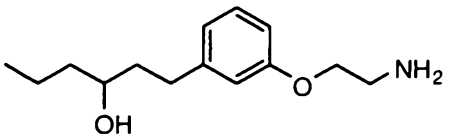
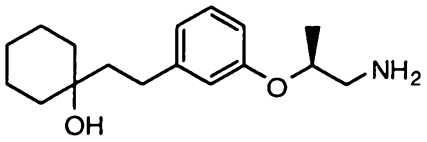
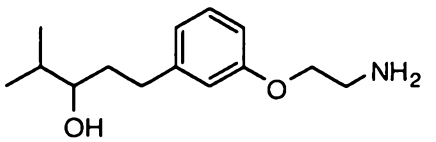
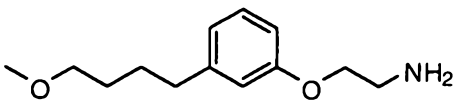
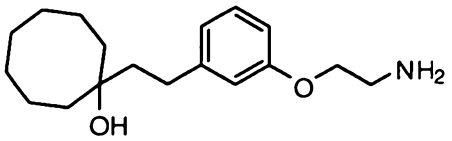
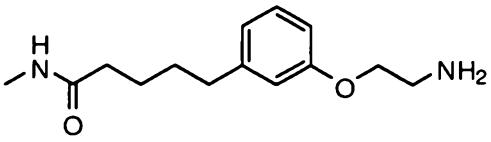
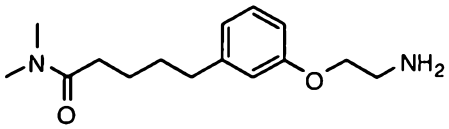
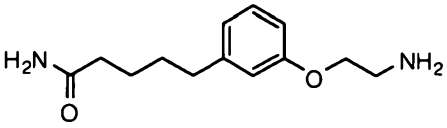
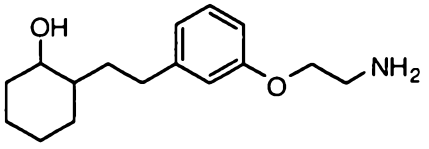
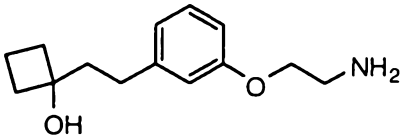
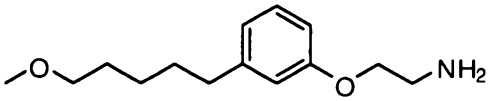
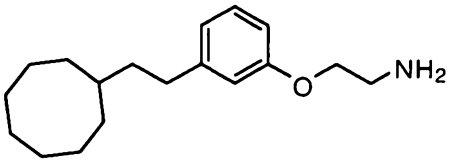
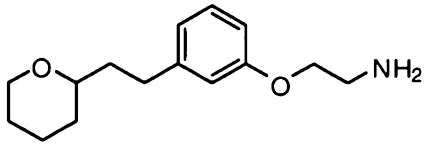
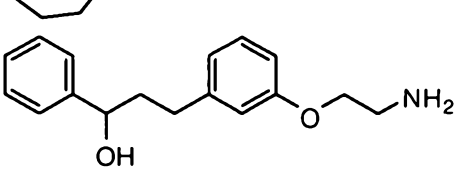
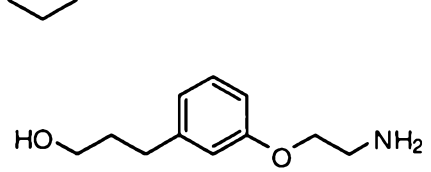
,


O
NH2

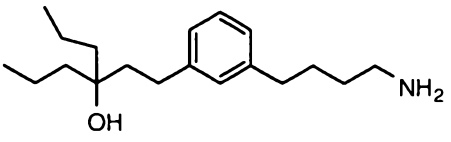
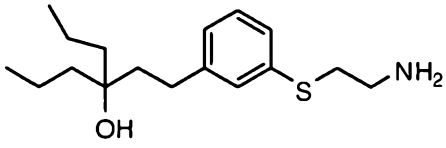
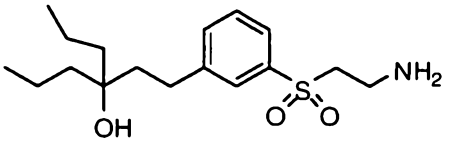
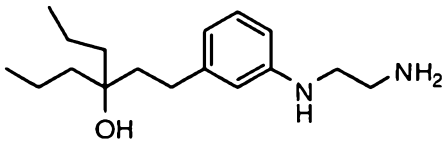
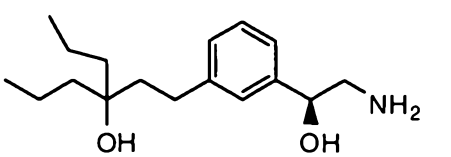
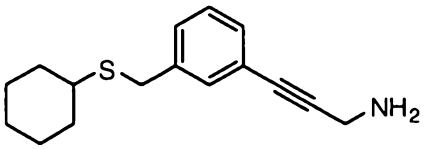
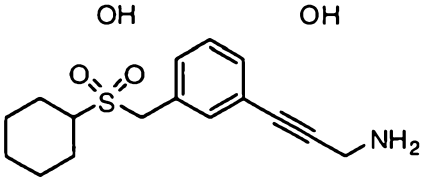
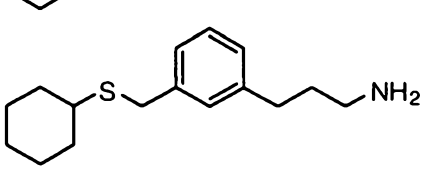
,


HO
O
NH2

,

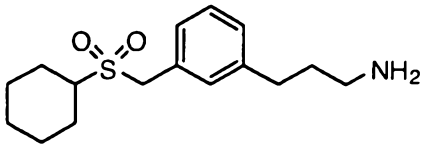
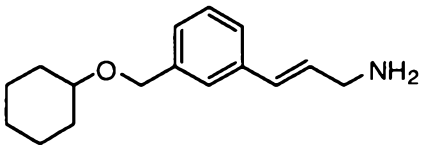
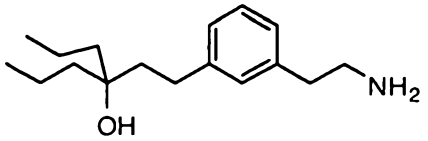
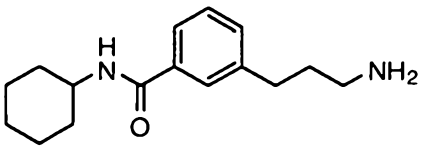
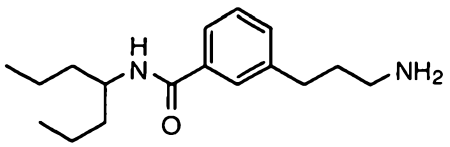
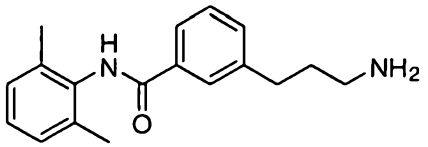
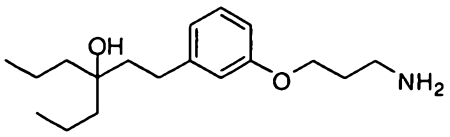
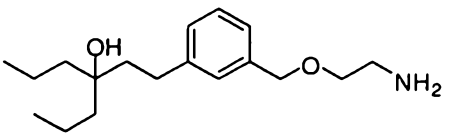

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

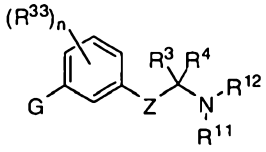
,

,

及 。

於一項具體實施例中，係為一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與式(A)化合物，或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物：



式 (A)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為-O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、-C(=O)-、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一

起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{13}、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{23}、-C(NH)NH_2、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

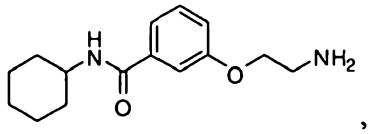
R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{22}、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

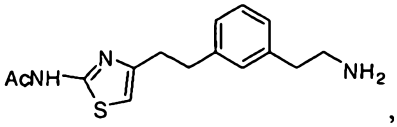
R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

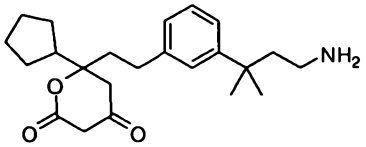
各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；其條件是，G不為未經取代之正烷基，且其條件是，式A化合物不為：



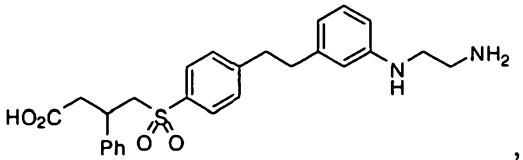
，



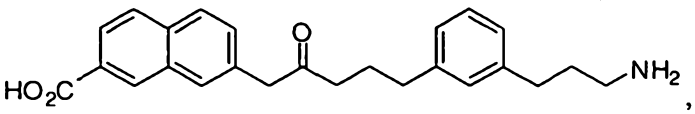
，



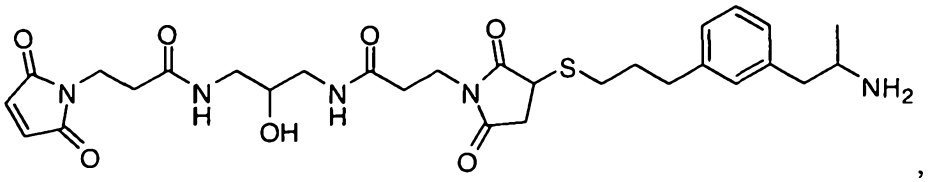
，



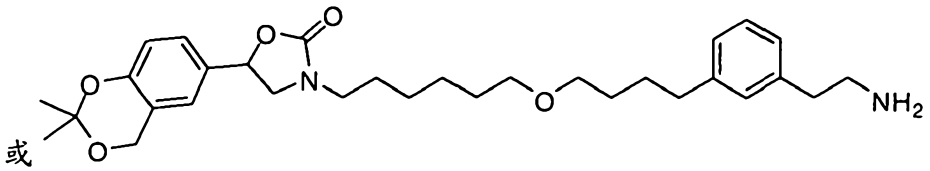
，



，



，



或

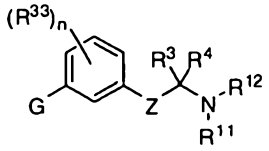
。

於另一項具體實施例中，係為非類視色素化合物，其會抑制造成11-順式視黃醇生產之異構酶反應，其中該異構酶反應係發生在RPE中，且其中該化合物當被投予病患時具有ED_{50}值為1毫克/公斤或較少。於進一步具體實施例中，係為非類視色素化合物，其中ED_{50}值係在對該病患投予單一劑量之化合物歷經約2小時或較久之後度量。於進一步具體實施例中，係為非類視色素化合物，其中非類視色素化合物為烷氧基化合物。於另一項具體實施例中，係為一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。

於另一項具體實施例中，係為會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物，當在活體外利用會表現RPE65與LRAT之細胞萃取物檢測時，具有IC_{50}為約1 μM或較少，其中該萃取物進一步包含CRALBP，其中該化合物在溶液中係為安定，在室溫下歷經至少約1週。於進一步具體實施例中，化合物會抑制11-順式-視黃醇生產，具有IC_{50}為約0.1 μM或較少。於進

一步具體實施例中，化合物會抑制11-順式-視黃醇生產，具有IC_{50}為約0.01 μM或較少。於進一步具體實施例中，會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物為非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在類視色素循環中調制發色團通量之方法，其包括將如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物引進病患中。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予式(G)化合物，或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物：



式 (G)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為-O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、-C(=O)-、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$

、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^5為C_5-C_{15}烷基或碳環基烷基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{13}$、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、$-OR^{19}$、$-NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起

形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{23}、-C(NH)NH_2、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{22}、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

於另一項具體實施例中，係為一種在類視色素循環中調制發色團通量之方法，其包括將式(G)化合物引進病患中。於進一步具體實施例中，係為造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法。於進一步具體實施例中，係為造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法，其中脂褐質

色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法，其中脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其中眼科疾病或病症為與老化有關聯之斑點變性或Stargardt氏斑點營養障礙。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其中眼科疾病或病症係選自視網膜脫落、出血視網膜病、色素性視網膜炎、視錐-視網膜桿營養障礙、Sorsby氏基底營養障礙、視覺神經病、炎性視網膜疾病、糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之斑病、視網膜血管堵塞、早產之視網膜病或絕血再灌注相關之視網膜損傷、增生性玻璃體視網膜病、視網膜營養障礙、遺傳性視覺神經病、Sorsby氏基底營養障礙、葡萄膜炎、視網膜損傷、與阿耳滋海默氏疾病有關聯之視網膜病症、與多發性硬化有關聯之視網膜病症、與巴金生氏病有關聯之視網膜病症、與病毒感染有關聯之視網膜病症、關於光線過度曝露之視網膜病症、近視及與AIDS有關聯之視網膜病症。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方

法。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法，其中脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於另一項具體實施例中，係為一種抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之方法，其包括使視網膜與式(G)化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之方法，其包括使視網膜與如本文中所述之非類視色素化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之方法，其包括使視網膜與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物接觸。

於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之方法，其包括使視網膜與式(G)化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之方法，其包括使視網膜與如本文中所述之非類視色素化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之方法，其包括使視網膜與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物接觸。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與式(G)化合物。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於進一步具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其中該醫藥組合物係在足以抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應之條件與時間下投予，藉以在眼睛中降低絕血。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於進一步具體實施例中，係為一種在病患眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用之方法，其中該醫藥組合物係在足以抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應之條件與時間下投予，藉以在視網膜中抑制新血管生成作用。

於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其包括使視網膜與式(G)化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜

細胞變性之方法，其包括使視網膜與如本文中所述之非類視色素化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其包括使視網膜與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物接觸。

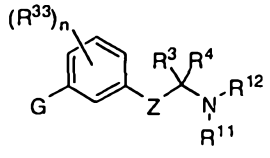
於進一步具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其中視網膜細胞為視網膜神經元細胞。於進一步具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其中視網膜神經元細胞為受光體細胞。

於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與式(G)化合物。於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其中脂褐質為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於另一項具體實施例中，係為一種抑制降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其中脂褐質為N-亞視黃基-N-視黃

基-乙醇胺(A2E)。

於另一項具體實施例中，係為一種在類視色素循環中調制發色團通量之方法，其包括將式(G)化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物引進病患中：



式 (G)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為-O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、-C(=O)-、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與

R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^5為C_5-C_{15}烷基或碳環基烷基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{13}、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-N$R^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{23}、-C(NH)NH_2、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{22}、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接

之氮原子一起形成N-雜環基；且

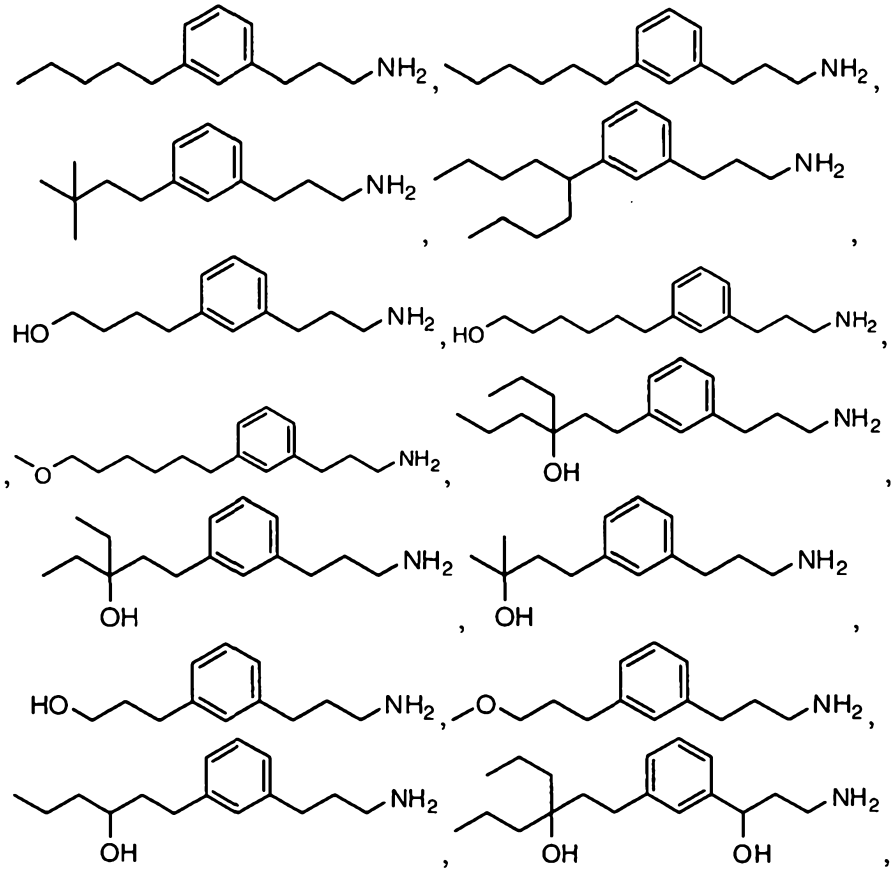
各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

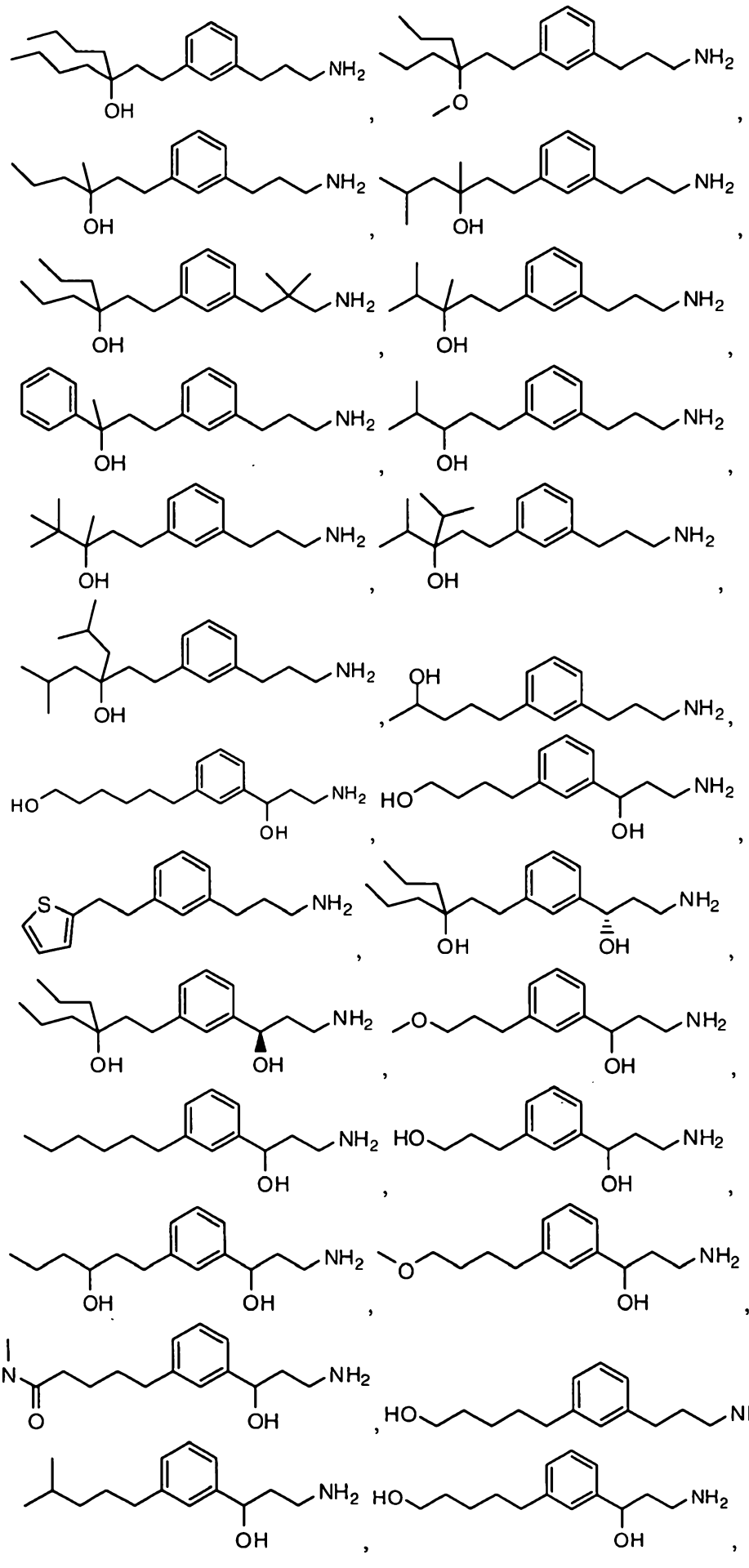
R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

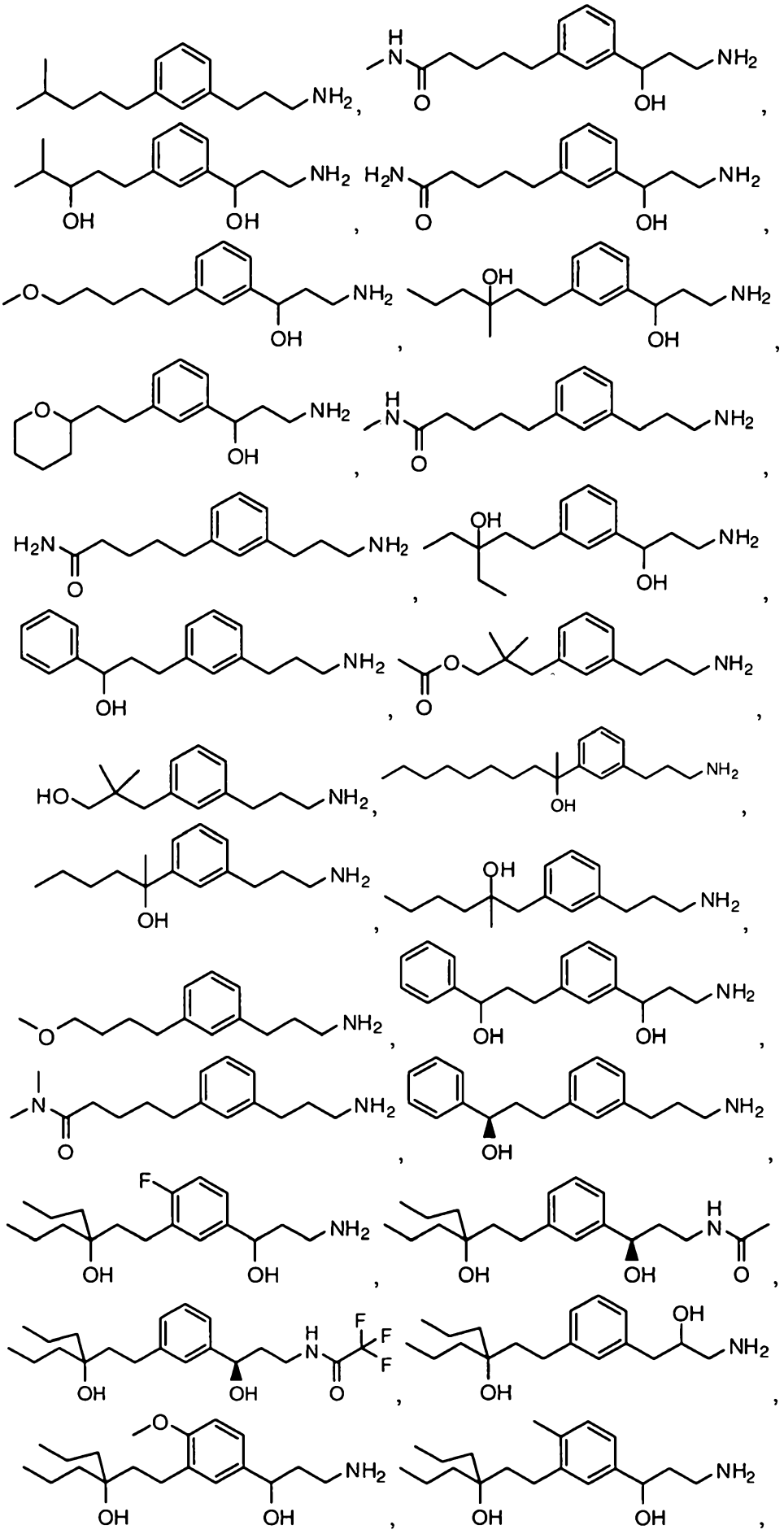
R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

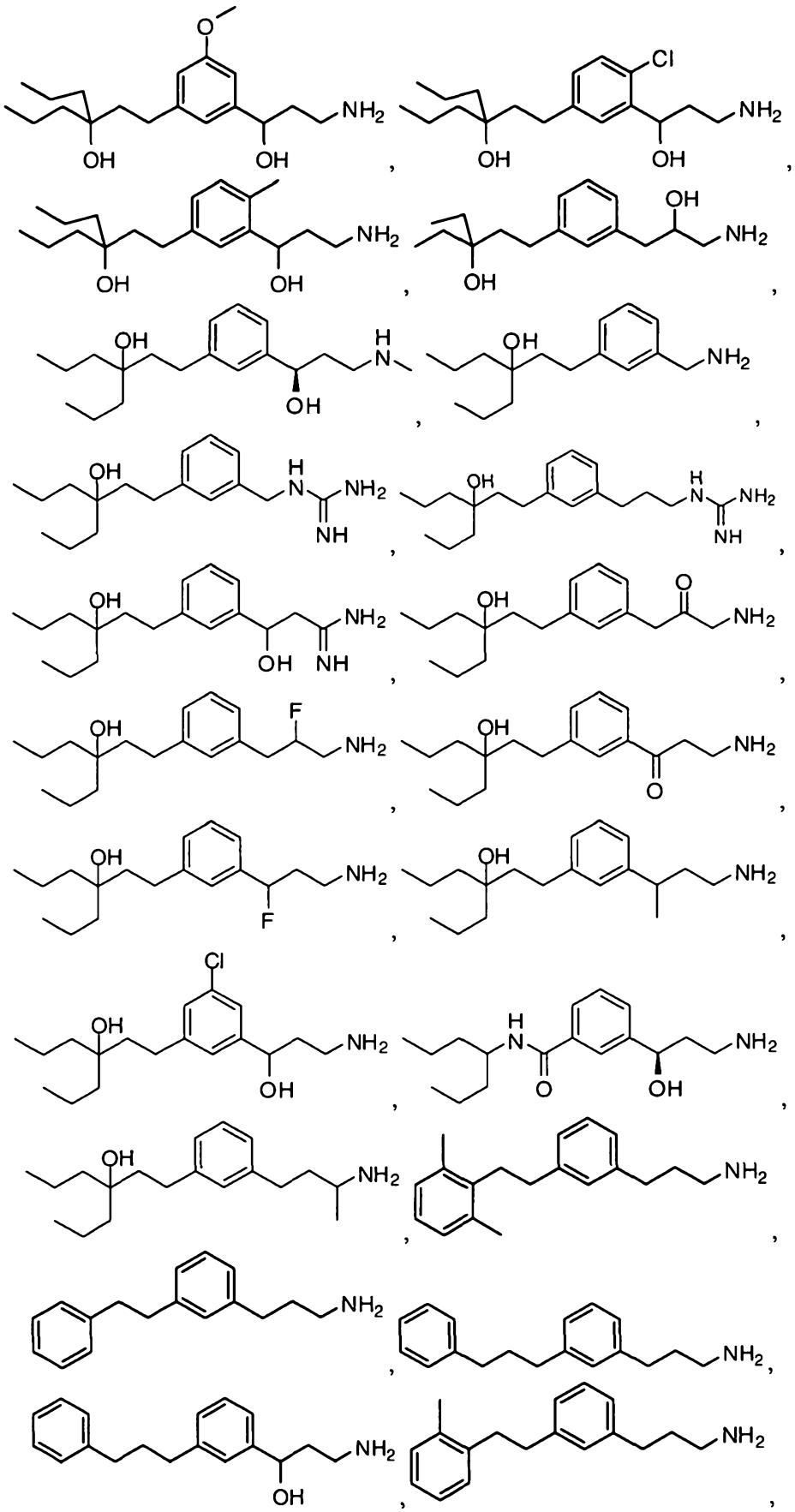
各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

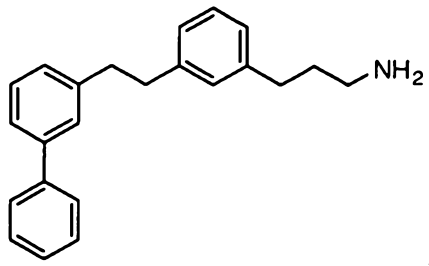
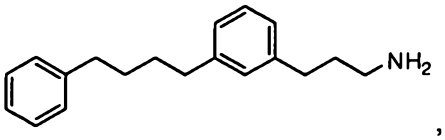
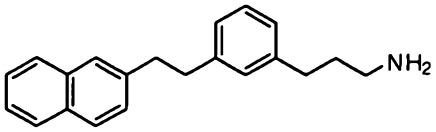
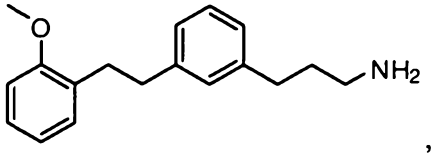
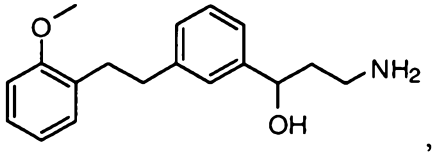
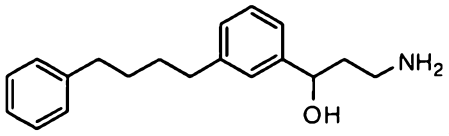
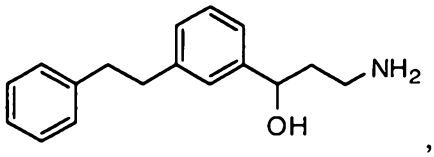
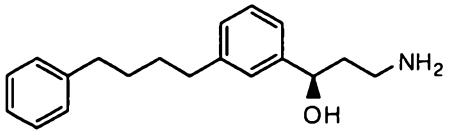
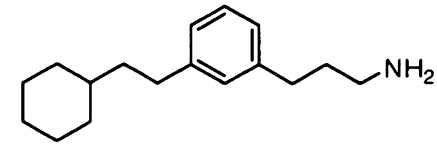
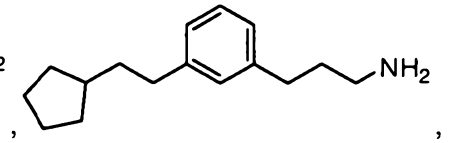
於進一步具體實施例中，係為在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予式(G)化合物，其中式(G)化合物係選自包括：

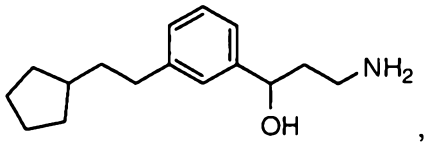
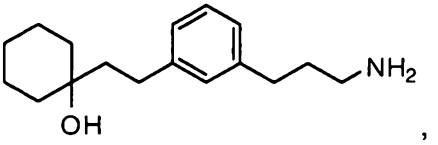
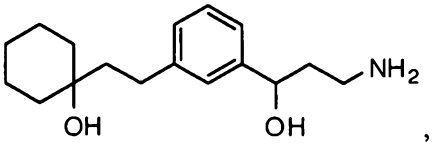
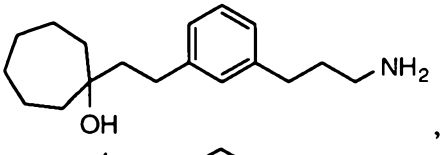
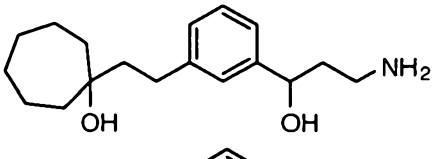
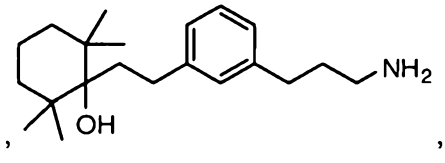
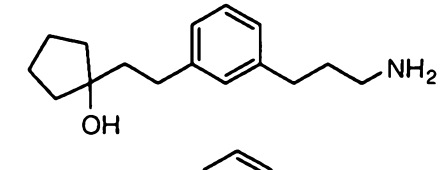
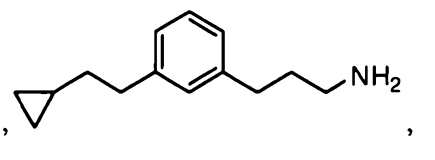
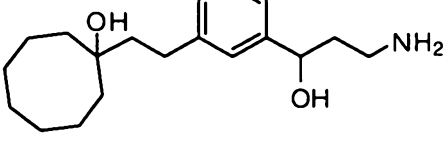
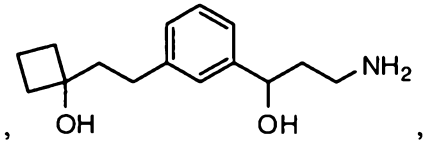
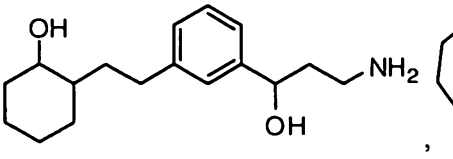
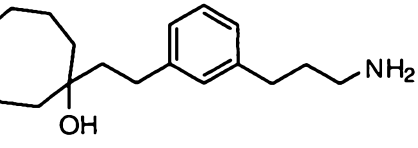


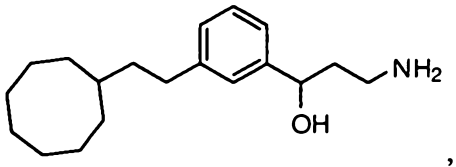
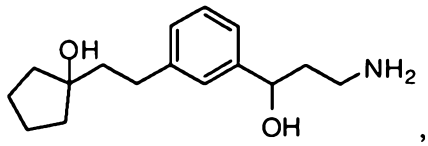
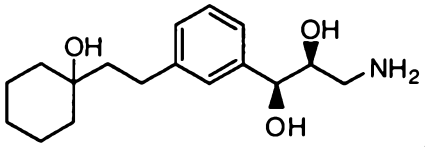
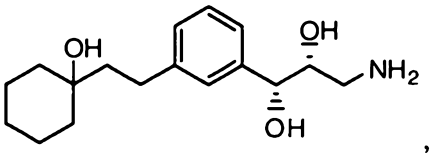
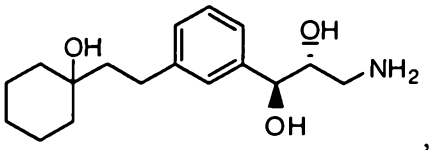
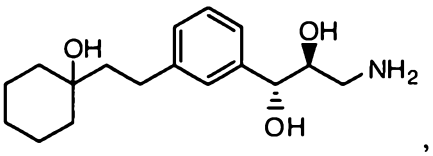
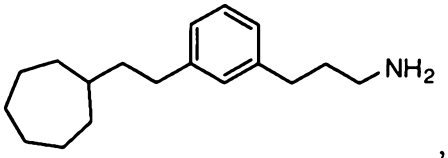
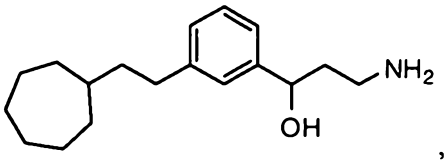
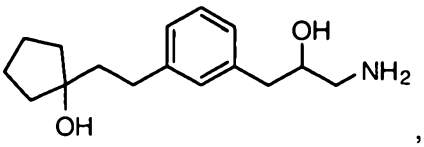
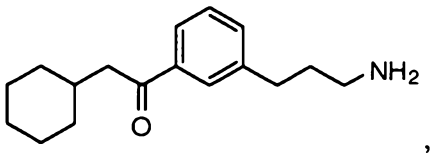
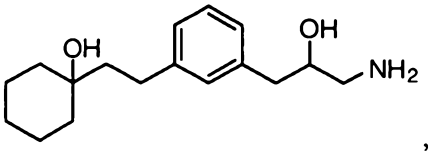
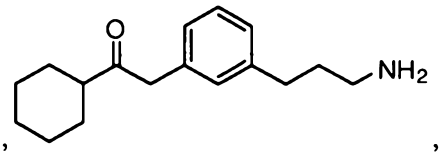
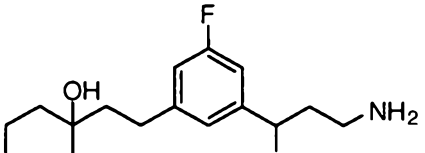
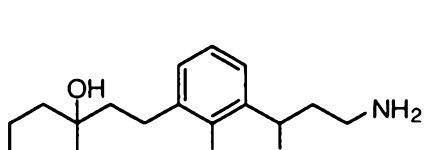
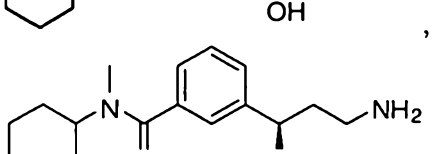
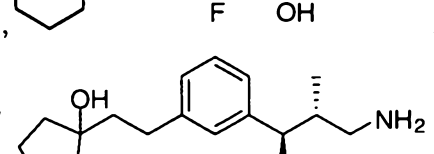
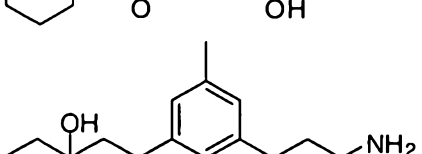
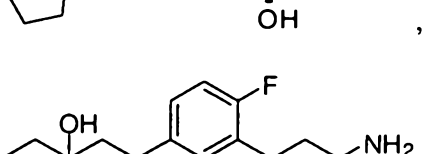
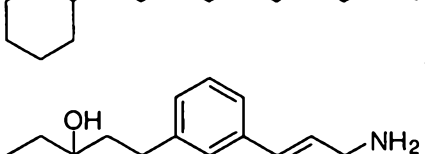
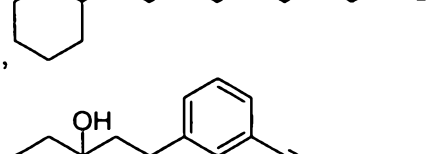
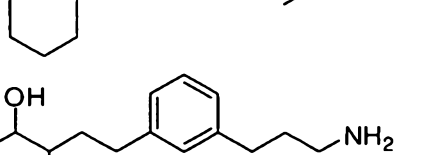
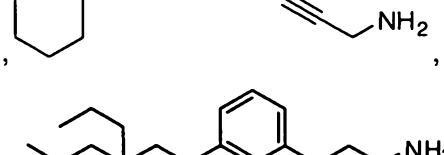


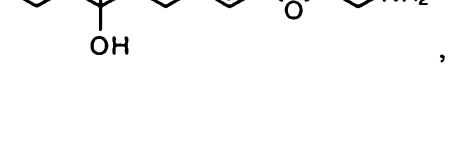


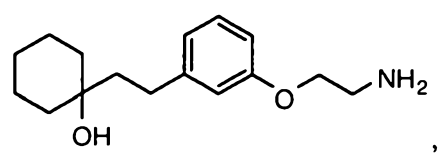
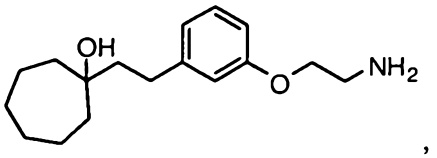
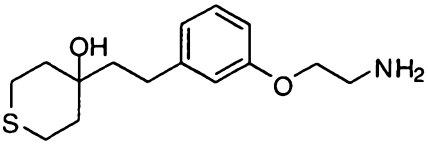
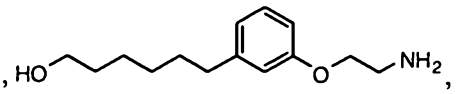
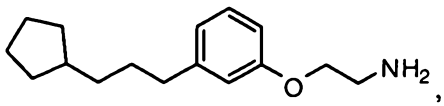
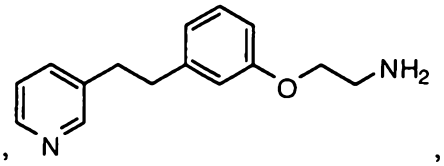
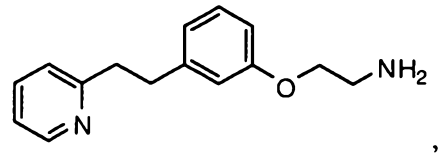
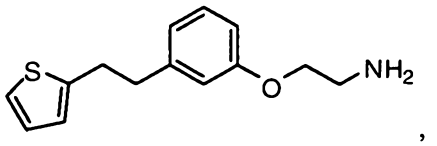
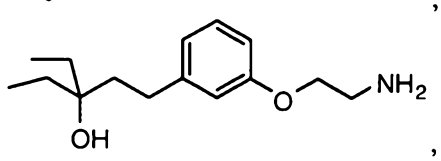
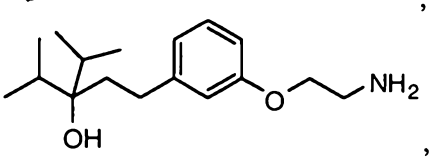
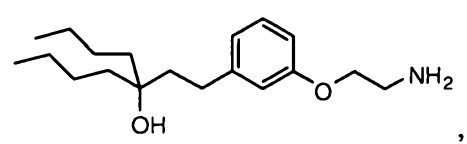
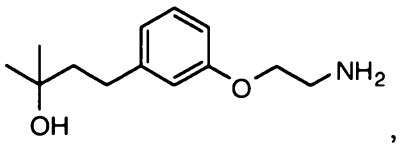
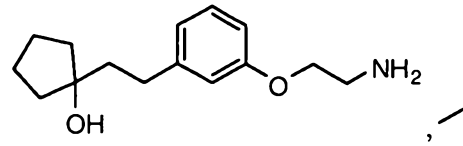
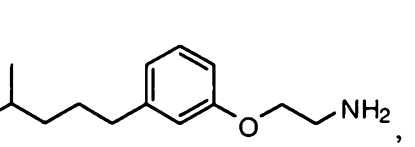
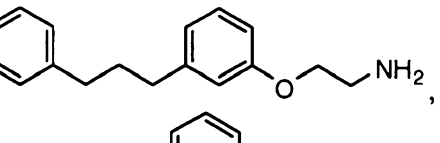


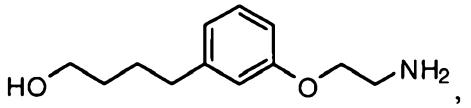
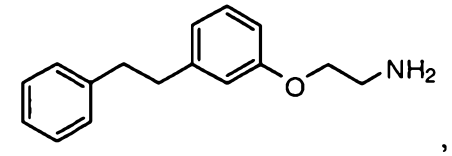
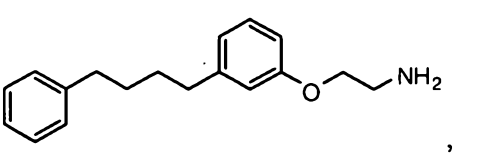
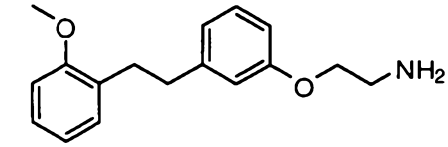
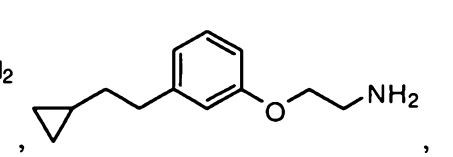
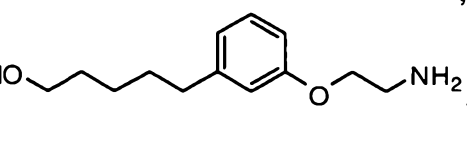
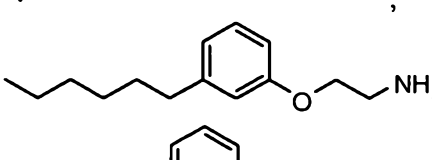
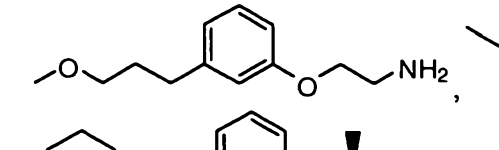
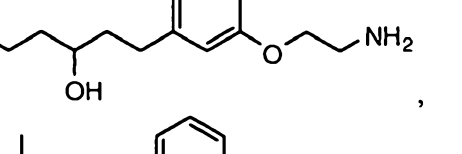
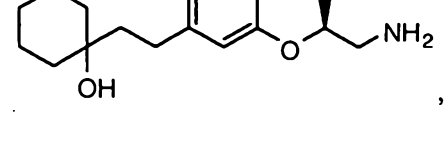
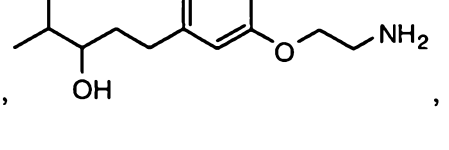











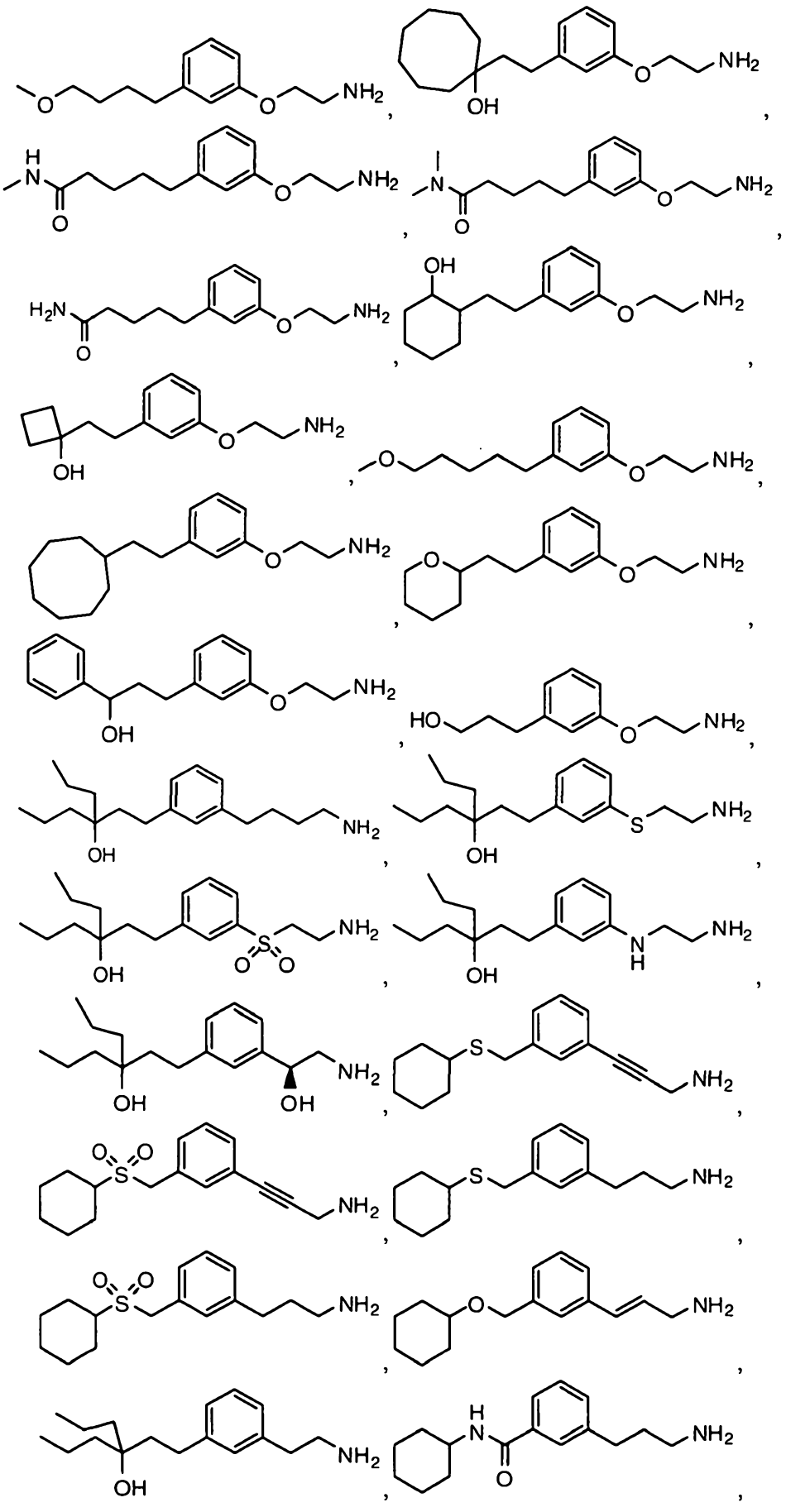













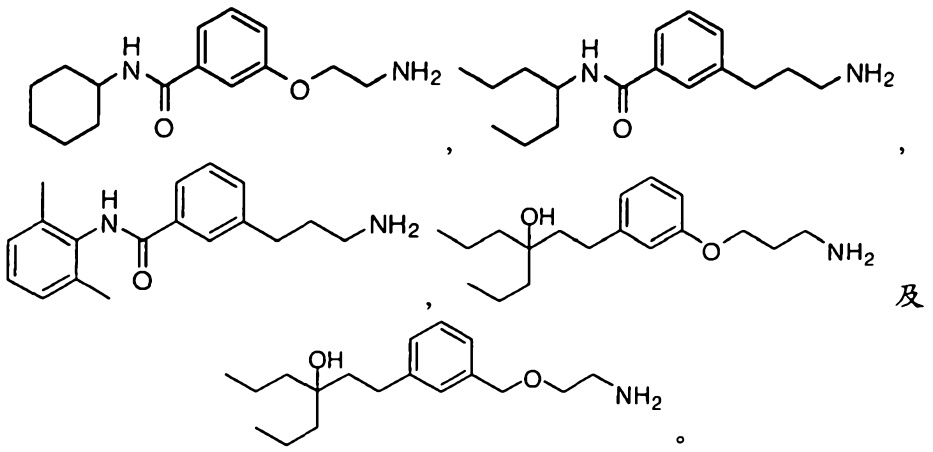



























藉由指稱方式併入

在本專利說明書中所指出之所有刊物、專利及專利申請案均併於本文供參考，達猶如各個別刊物、專利或專利申請案係明確地且個別地顯示係被併於本文供參考一般之相同程度。

發明詳述

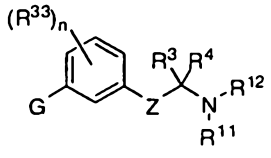
胺衍生化合物係被描述於本文中，其會抑制類視色素循環之異構化作用步驟。此等化合物與包含此等化合物之組合物可用於抑制視網膜細胞之變性，或用於增強視網膜細胞存活。本文中所述之化合物因此可用於治療眼科疾病與病症，包括視網膜疾病或病症，譬如與老化有關聯之斑點變性與Stargardt氏疾病。

I. 胺衍生化合物

在某些具體實施例中，係提供包含*經間位*取代之鏈結，終止於含氮部份基團中之胺衍生化合物。含氮部份基團可為例如胺、醯胺或N-雜環基。此鏈結包含三個連結原子，其包含至少兩個碳原子，與至高一個雜原子，譬如硫、氧及氮。此等連結原子係形成線性地建構之安定化學鍵之組

合，包括單、雙或參碳-碳鍵結、碳-氮鍵結、氮-氮鍵結、碳-氧鍵結、碳-硫鍵結等。

因此，於一項具體實施例中，係為式(A)化合物，或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物：



式 (A)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為$-O-$、$-S-$、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、$-C(=O)-$、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與

R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{13}$、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、$-OR^{19}$、$-NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、$-C(=O)R^{23}$、$-C(NH)NH_2$、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{22}$、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

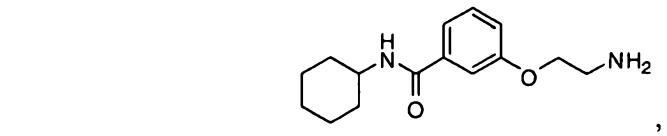
各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、

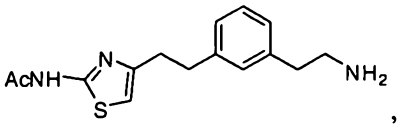
氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

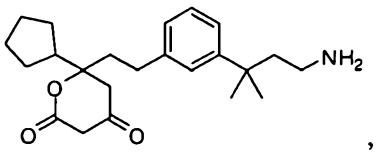
R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

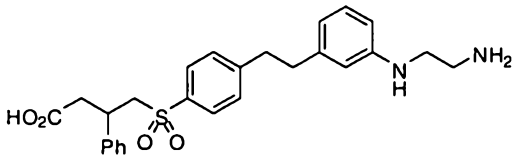
R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

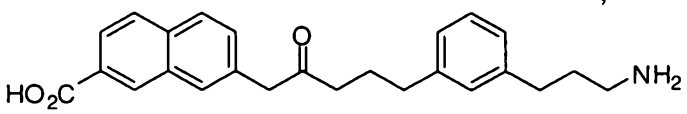
各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；其條件是，G不為未經取代之正烷基，且其條件是，式A化合物不為：

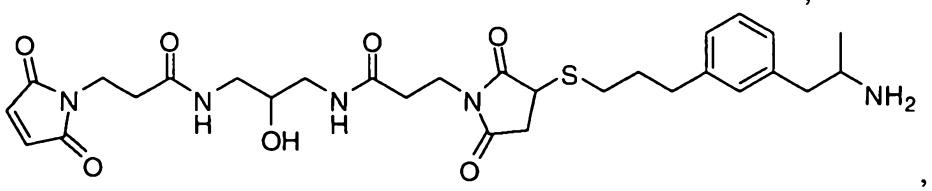

,

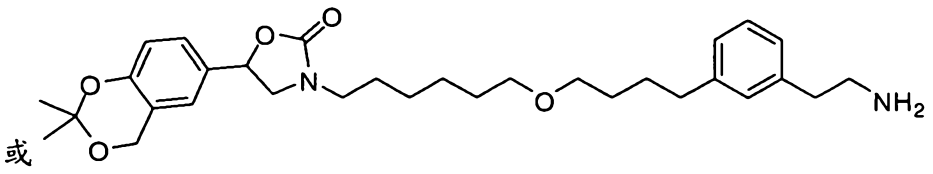

,


,


,


,


,


或。

於另一項具體實施例中，係為式(A)化合物，其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為-O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、-C(=O)-、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{13}$、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、$-OR^{19}$、$-NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、$-C(=O)R^{23}$、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

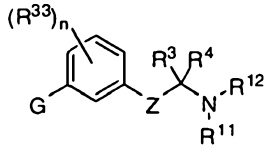
R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{22}$、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接

之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

於另一項具體實施例中，係為具有式(B)結構之式(A)化合物



式 (B)

其中，

Z為 -C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)- 或 -O-C(R^{31})(R^{32})-；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{22}；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

Z為-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-或-O-C(R^{31})(R^{32})-；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、$-C(=O)R^{22}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基。

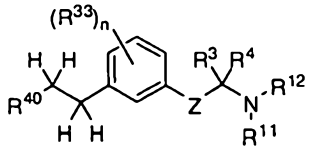
於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(C)結構之式(B)化合物



式 (C)

其中，

Z為$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$或$-O-C(R^{31})(R^{32})-$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之

碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；

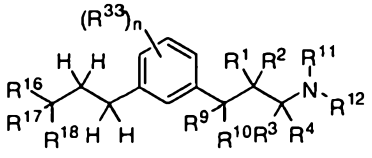
R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{22}；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為式(C)化合物，其中，

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(D)結構之式(C)化合物：



式 (D)

其中，

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{22}；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、C_1-C_{13}烷基、鹵基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；及

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基。

於另一項具體實施例中，係為式(D)化合物，其中n為0，且各R^{11}與R^{12}為氫。於進一步具體實施例中，係為其中各R^3, R^4, R^{14}及R^{15}為氫之化合物。於進一步具體實施例中，係為以下化合物，其中，

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或-OR^6；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基或-OR^{19}；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^6與R^{19}各獨立為氫或烷基；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；且

R^{18}係選自氫、烷氧基或羥基。

於進一步具體實施例中，係為以下化合物，其中R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，且R^{18}為氫或羥基。

於另一項具體實施例中，係為式(D)化合物，其中R^{11}為氫，且R^{12}為-C(=O)R^{23}，其中R^{23}為烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(D)化合物，其中

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或-OR^6；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基或-OR^{19}；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^6與R^{19}各獨立選自氫或烷基；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於進一步具體實施例中，係為式(D)化合物，其中，

n為0；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成環戊基、環己基或環己基；且

R^{18}為氫或羥基。

於進一步具體實施例中，係為式(D)化合物，其中，

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或-OR^6；

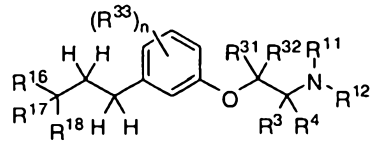
R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基或-OR^{19}；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^6與R^{19}各獨立為氫或烷基；

R^{16}與R^{17}係獨立選自C_1-C_{13}烷基；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(E)結構之式(C)化合物：



式 (E)

其中，

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^{23}係選自烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^{14}與R^{15}各獨立選自氫或烷基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、C_1-C_{13}烷基、鹵基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

R^{34}為氫或烷基；且

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

於另一項具體實施例中，係為式(E)化合物，其中n為0，且各R^{11}與R^{12}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中各R^3, R^4, R^{14}及R^{15}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中，

R^{31}與R^{32}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，且R^{18}為氫或羥基。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中R^{31}與R^{32}各獨立選自氫或C_1-C_5烷基；且R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於進一步具體實施例中，係為式(E)化合物，其中，

R^{31}與R^{32}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^6與R^{19}各獨立為氫或烷基；

R^{16}與R^{17}係獨立選自C_1-C_{13}烷基；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於另一項具體實施例中，係為式(A)化合物，其中，

Z為鍵結、-X-C(R^{31})(R^{32})-或-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-；且

X為-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-N(R^{30})-、-C(=O)-、-C(=CH_2)-、-C(=N-NR^{35})-或-C(=N-OR^{35})-。

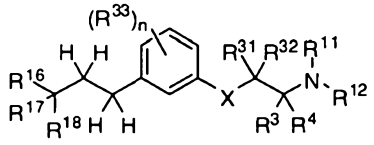
於進一步具體實施例中，係為式(A)化合物，其中，

G係選自-C(R^{41})$_2$-C(R^{41})$_2$-R^{40}；

R^{40}係選自-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(F)結構之式(A)化合物：



式(F)

其中，

X為-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-N(R^{30})-、-C(=O)-、-C(=CH_2)-、-C(=N-NR^{35})-或-C(=N-OR^{35})-；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各獨立選自氫或烷基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{23}；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^{23}係選自烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、C_1-C_{13}烷基、鹵基或氟烷基；或R^{16}

與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環；

R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中n為0，且各R^{11}與R^{12}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中各R^3, R^4, R^{14}及R^{15}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中，

R^{31}與R^{32}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

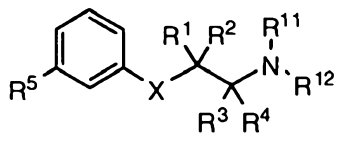
R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環；且

R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，且R^{18}為氫或羥基。

於進一步具體實施例中，係為式(F)化合物，其中R^{31}與R^{32}各獨立選自氫或C_1-C_5烷基；R^{16}與R^{17}係獨立選自C_1-C_{13}烷基；且R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

於一項具體實施例中，係為具有式(I)結構之化合物：



式 (I)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接

受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其中：

R^1與R^2各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2形成酮基；

R^3與R^4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R^5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基烷基；

R^6為氫或烷基；

R^7與R^8各為相同或不同，且獨立為氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

X為-C(R^9)(R^{10})-或-O-；

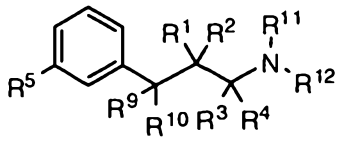
R^9與R^{10}各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^6、-NR^7R^8或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；

R^{11}與R^{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或-C(=O)R^{13}；或

R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

R^{13}為烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(Ia)結構之式(I)化合物：



式 (Ia)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其

中：

R^1與R^2各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2形成酮基；

R^3與R^4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R^5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基烷基；

R^6為氫或烷基；

R^7與R^8各為相同或不同，且獨立為氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或

R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^6、-NR^7R^8或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；

R^{11}與R^{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或-C(=O)R^{13}；或

R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

R^{13}為烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中各R^{11}與R^{12}為氫。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中各R^9與R^{10}係獨立為氫、鹵素、烷基或-OR^6，其中R^6為氫或烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中R^5為C_5-C_9烷基、芳烷基或碳環基烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中

各R_1, R_2, R_3及R_4為氫；

各R_9與R_{10}係獨立為氫或-OR_6，其中R_6為氫或烷基；且R_5為C_5-C_9烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中R^5為被-OR^6取代之C_5-C_9烷基，其中R^6為氫或烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中

各R^1, R^2, R^3及R^4為氫；

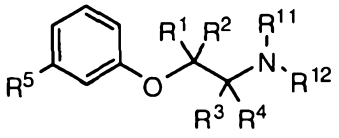
各R^9與R^{10}係獨立為氫或-OR^6，其中R^6為氫或烷基；且R^5為芳烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(Ia)化合物，其中

各R^1, R^2, R^3及R^4為氫；

各R^9與R^{10}係獨立為氫或-OR^6，其中R^6為氫或烷基；且R^5為碳環基烷基。

於另一項具體實施例中，係為具有式(Ib)結構之式(I)化合物：



式 (Ib)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其中：

R^1與R^2各為相同或不同，且獨立為氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^3與R^4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R^5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基烷基；

R^{11}與R^{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或-C(=O)R^{13}；

或

R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且R^{13}為烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基。

於另一項具體實施例中，係為式(Ib)化合物，其中R^{11}與R^{12}為氫。

於另一項具體實施例中，係為式(Ib)化合物，其中各R^3與R^4為氫。

於另一項具體實施例中，係為式(Ib)化合物，其中

各R^1, R^2, R^3及R^4為氫，且

R^5為C_5-C_9烷基、碳環基烷基、雜芳烷基或雜環基烷基。

於進一步具體實施例中，係為式(I)化合物，選自包括：

3-(3-戊基苯基)丙-1-胺；

3-(3-己基苯基)丙-1-胺；

3-(3-(3,3-二甲基丁基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(辛-4-基)苯基)丙-1-胺；

4-(3-(3-胺基丙基)苯基)丁-1-醇；

6-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-1-醇；

3-(3-(6-甲氧基己基)苯基)丙-1-胺；S

4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)庚-4-醇；

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇；

4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基丁-2-醇；

3-(3-(3-胺基丙基)苯基)丙-1-醇；

3-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙-1-胺；

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-3-醇；

4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇；

3-(3-(2,6-二甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-苯乙基苯基)丙-1-胺；

3-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-胺；

3-胺基-1-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-醇；

3-(3-(2-甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-(聯苯-3-基)乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-(萘-2-基)乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-環己基乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-胺；

3-胺基-1-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-醇；

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環己醇；

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環己醇；

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環庚醇；

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環庚醇；

4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)庚-4-醇；

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環己醇；

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環庚醇；

4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)四氫-2H-硫代哌喃-4-醇；

6-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己烷-1-醇；

2-(3-(3-環戊基丙基)苯氧基)乙胺；

2-(3-(2-(吡啶-3-基)乙基)苯氧基)乙胺；

2-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基)苯氧基)乙胺；及

2-(3-(2-(嘧吩-2-基)乙基)苯氧基)乙胺。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自 $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自 $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

R^{42}係選自氫或烷基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自 $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自 $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

R^{42}係選自氫或烷基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自 $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自 $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

G係選自 $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

R^{42}為氫或 C_1-C_3 烷基；且

R^{40}為芳基或雜芳基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

R^{40}係選自 $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳

烷基、雜芳烷基或氟烷基；且

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基。

於另一項具體實施例中，係為式(B)化合物，其中，

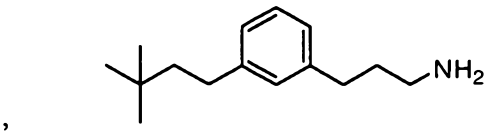
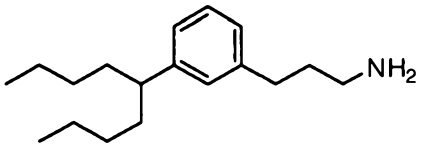
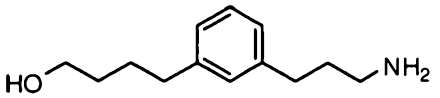
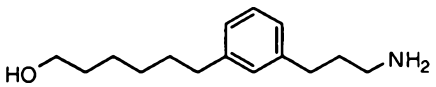
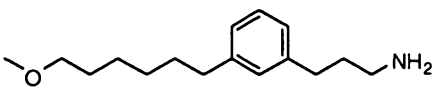
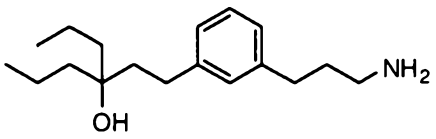
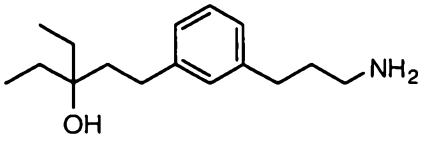
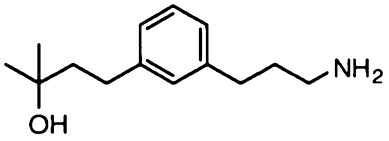
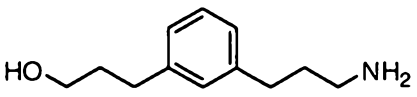
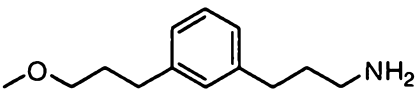
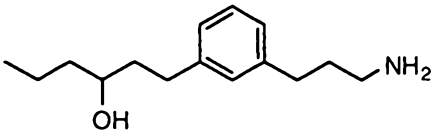
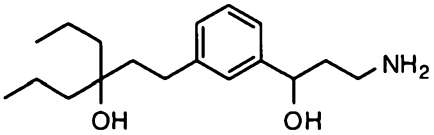
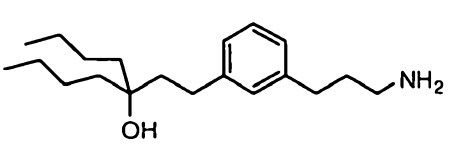
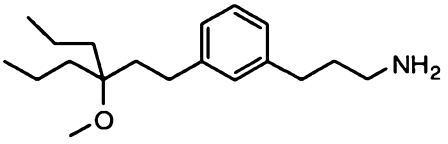
R^{40}係選自 -C(R^{16})(R^{17})(R^{18})；

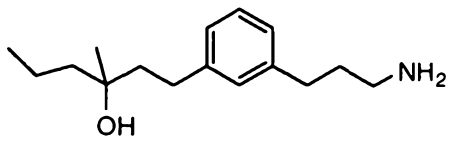
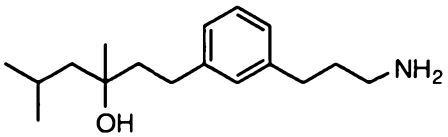
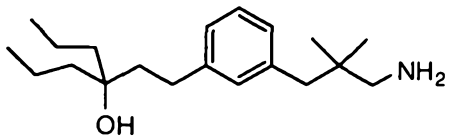
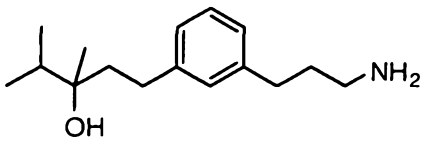
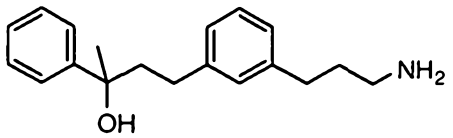
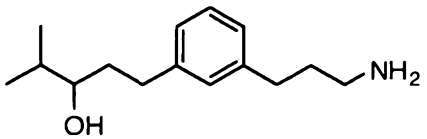
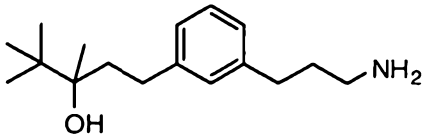
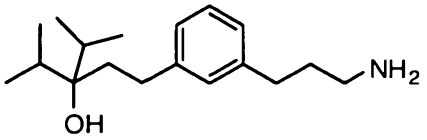
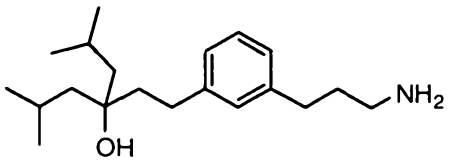
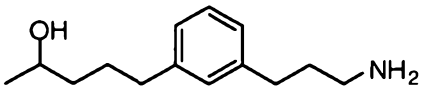
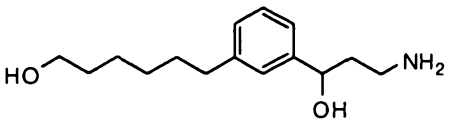
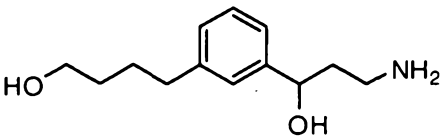
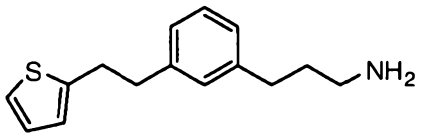
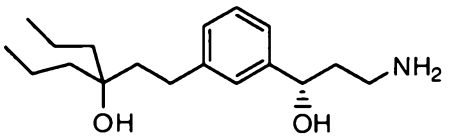
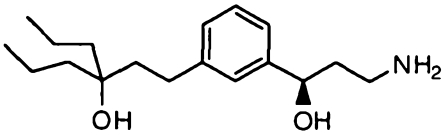
R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基。

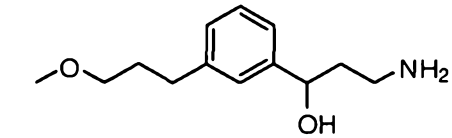
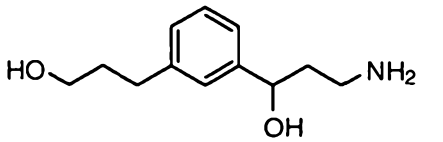
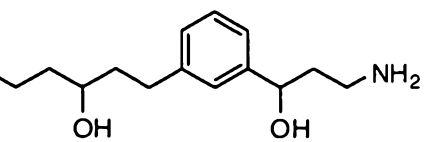
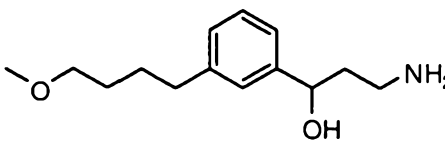
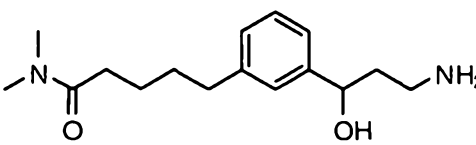
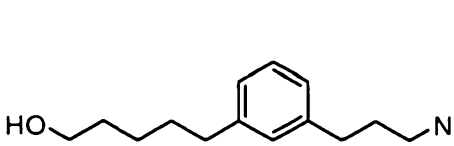
於另一項具體實施例中，係為式(A)化合物，其中一個、超過一個或所有不可交換之^{1}H原子已被^{2}H原子取代。

於進一步具體實施例中，係為式(A)化合物，選自包括：

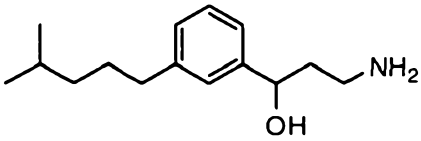
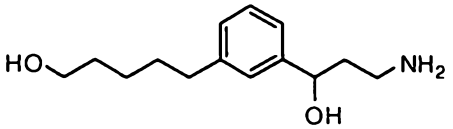
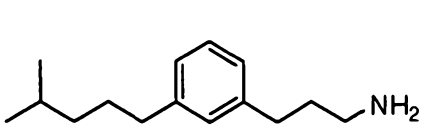
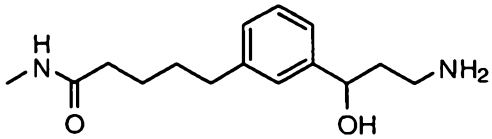
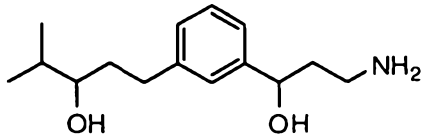















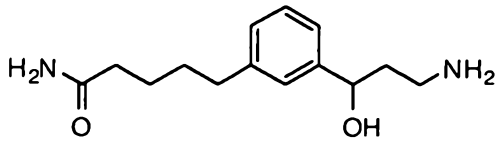
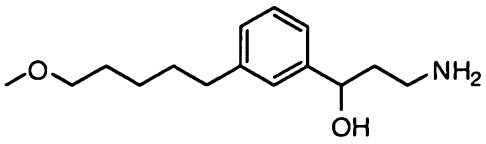
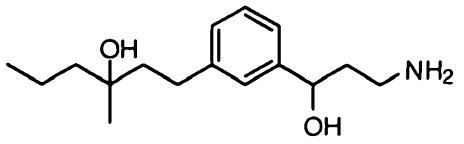
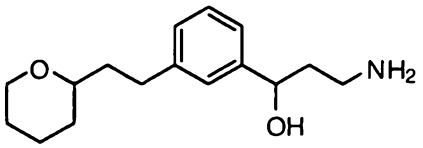
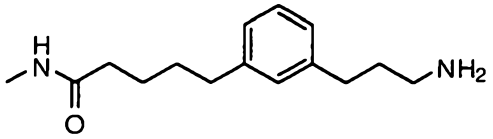
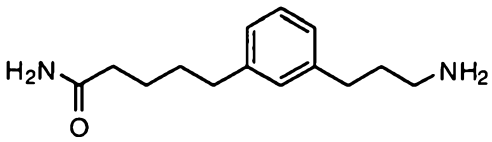
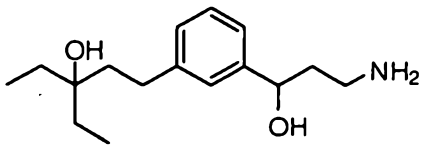
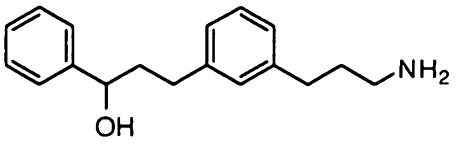
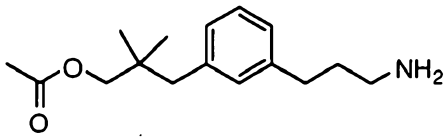
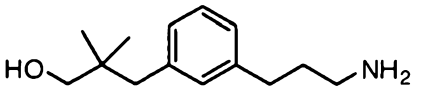
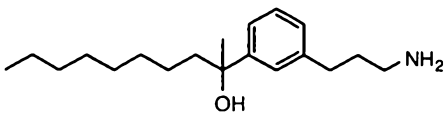
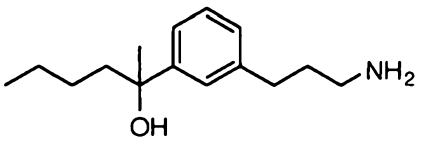
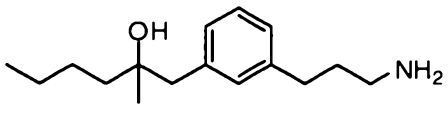
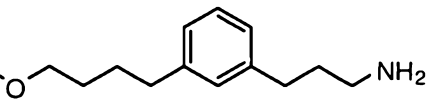
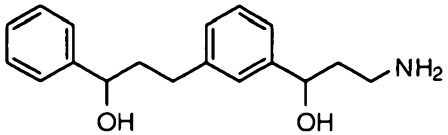
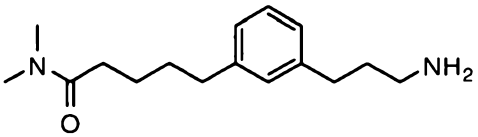
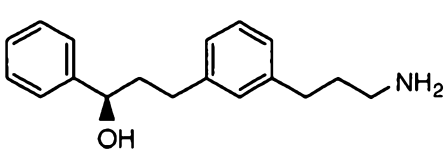
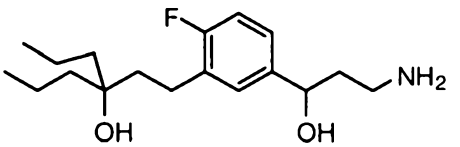
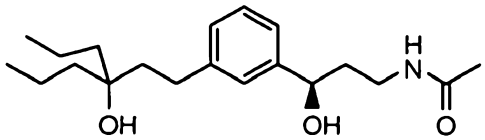
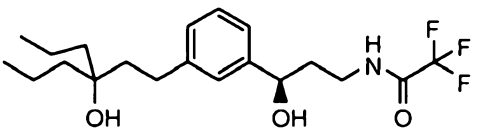
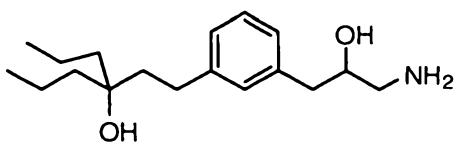
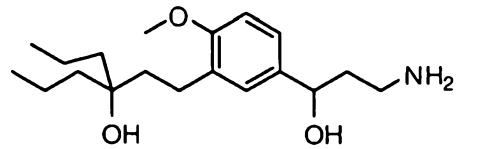
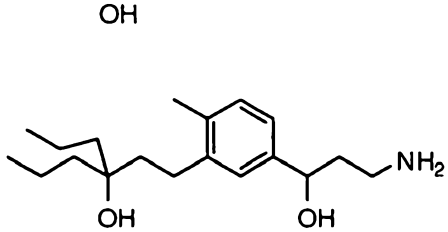
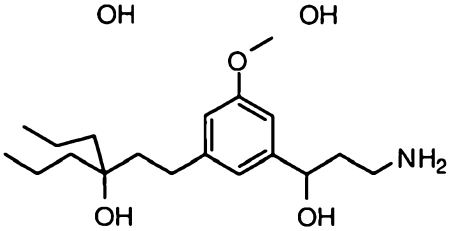

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

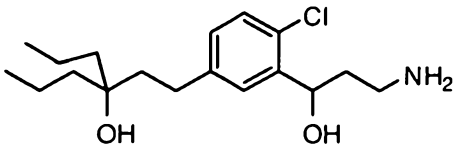
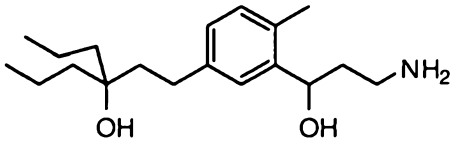
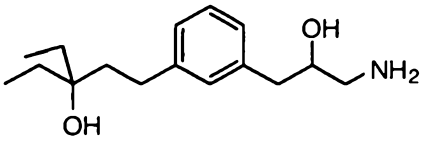
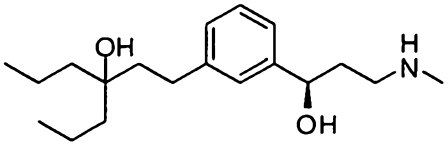
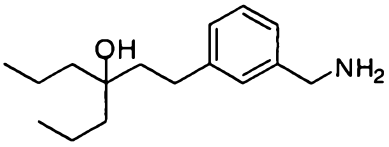
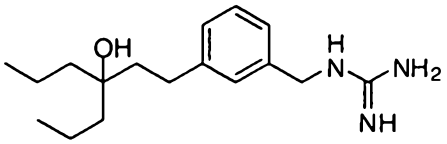
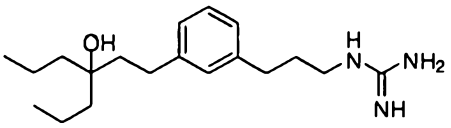
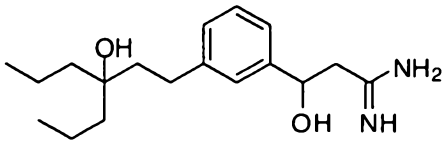
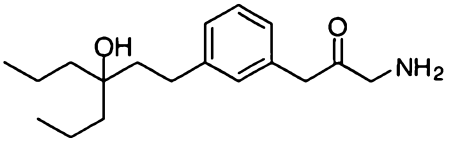
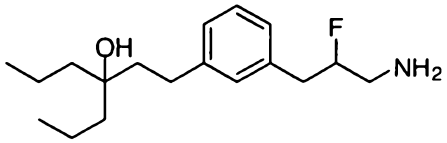
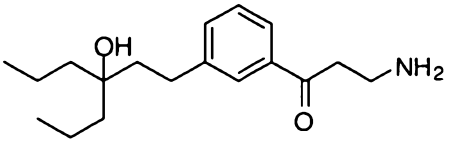
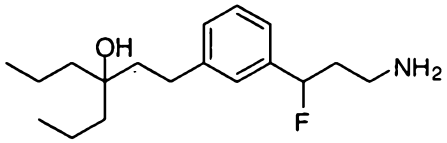
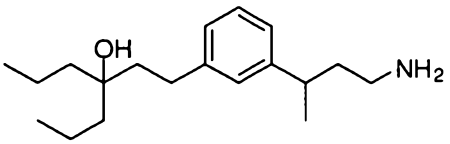
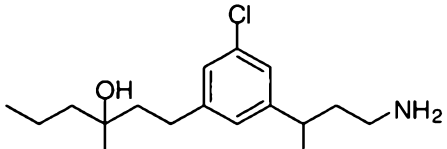
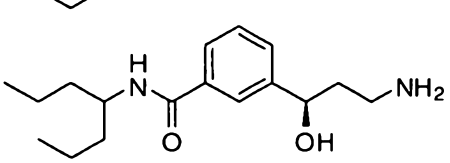
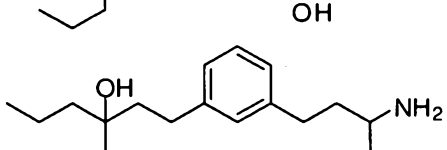
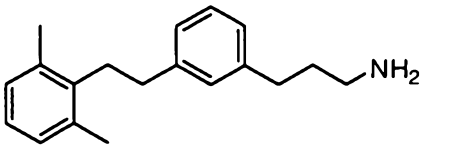
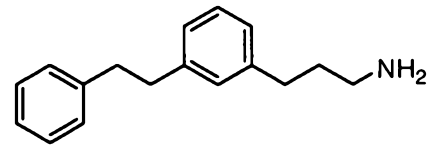
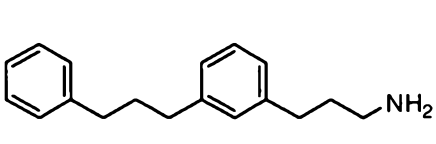
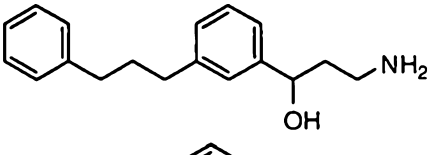
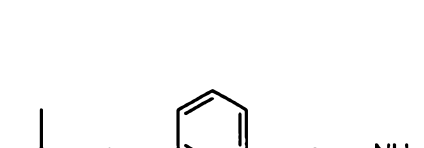
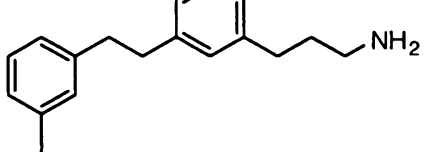
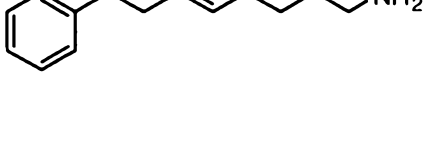
,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

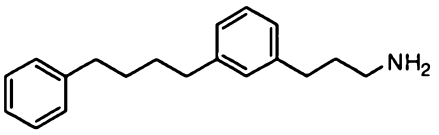
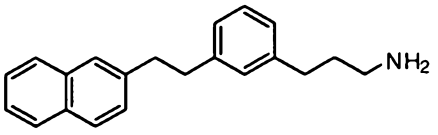
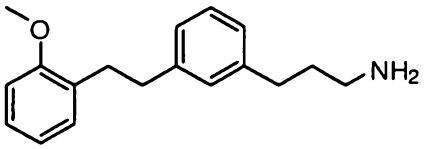
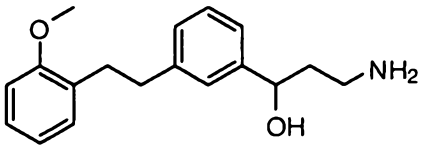
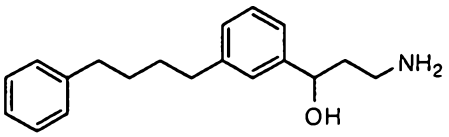
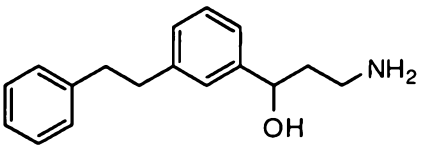
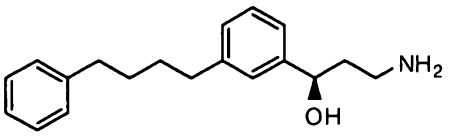
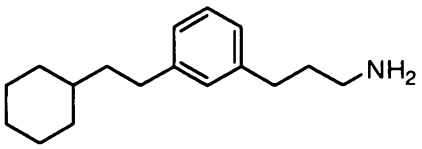
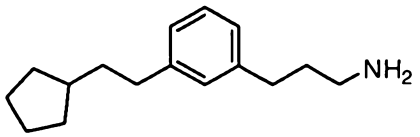
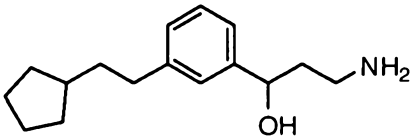
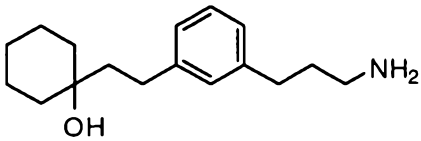
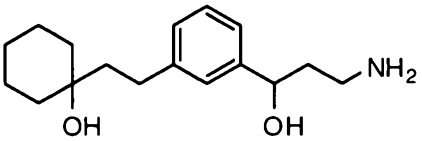
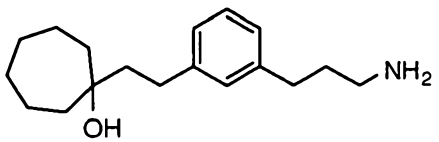
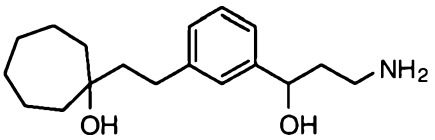
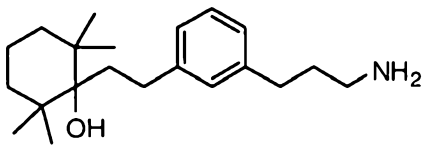
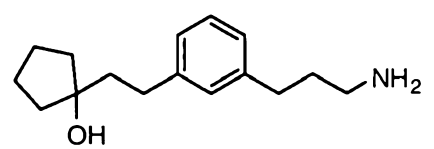
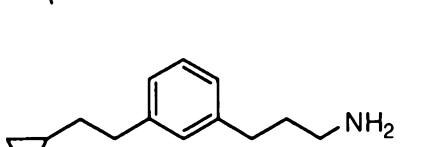
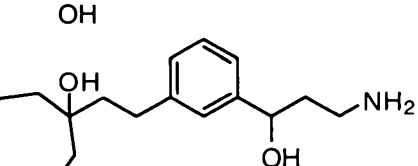
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

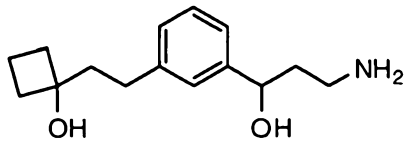
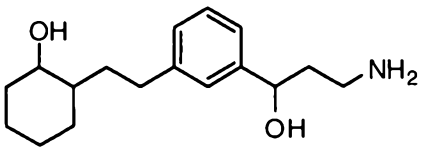
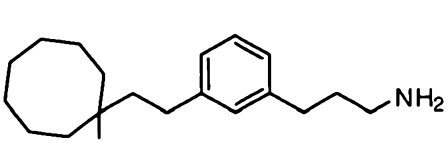
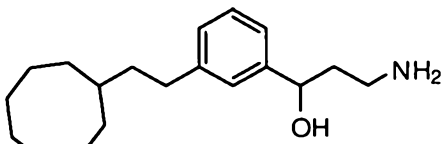
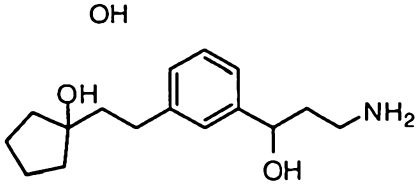
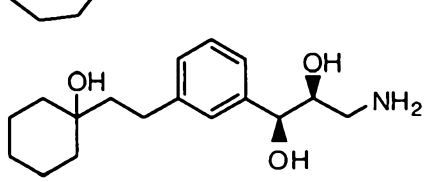
,

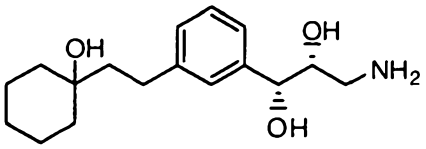
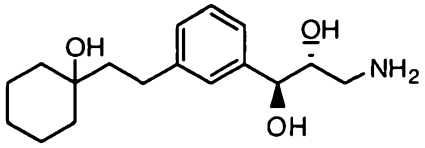
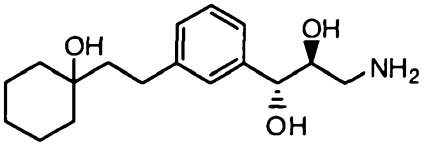
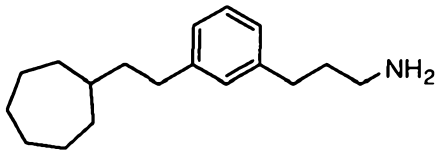
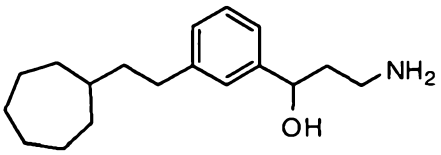
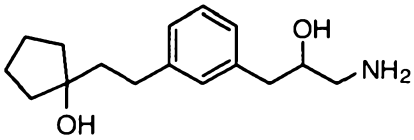
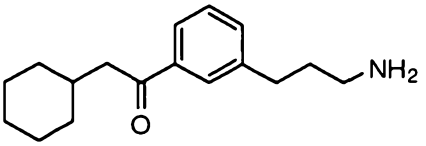
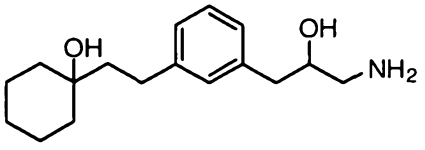
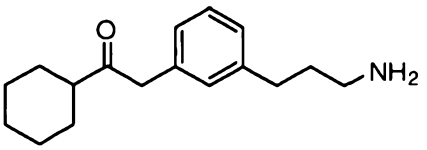
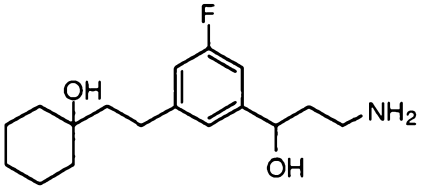
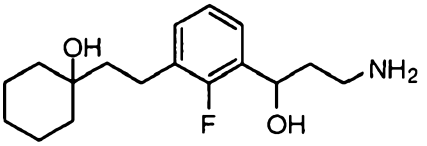
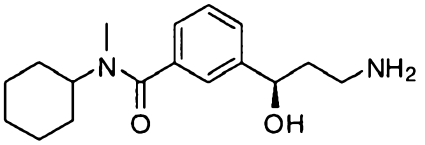
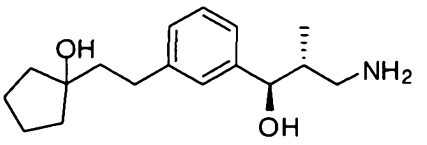
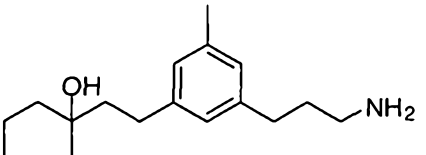
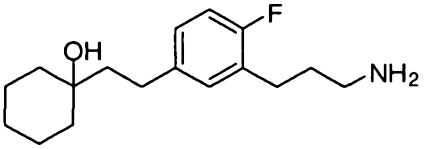
,

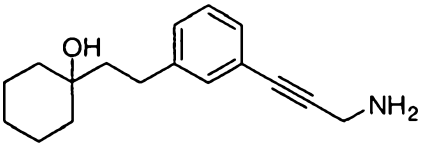
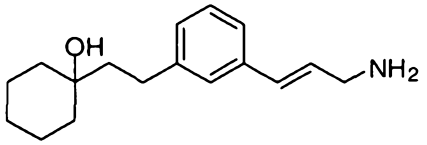
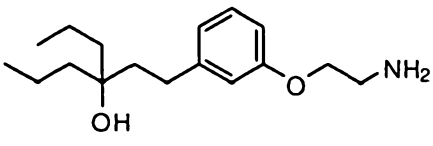
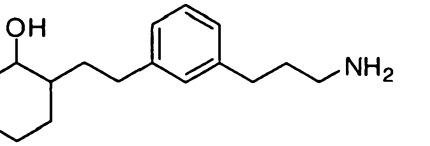
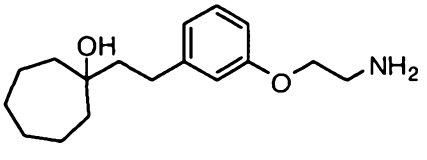
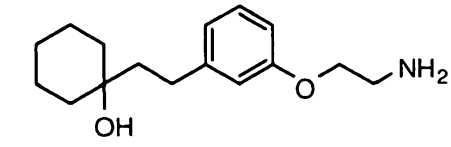
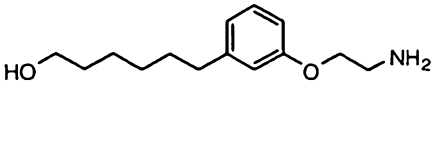
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

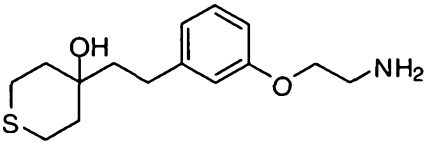
,

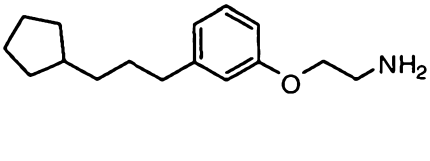
,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

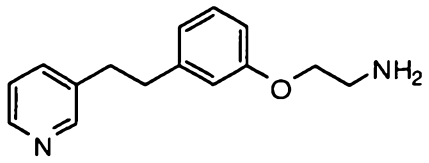
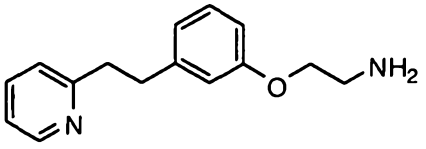
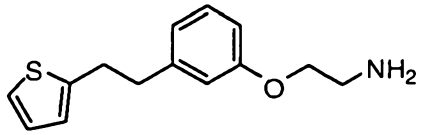
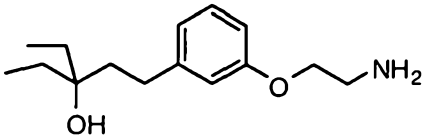
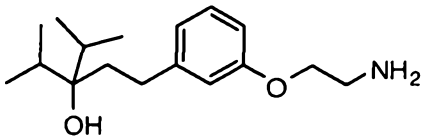
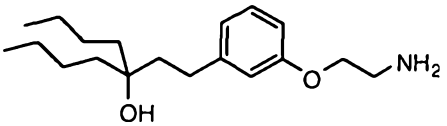
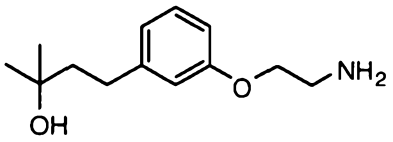
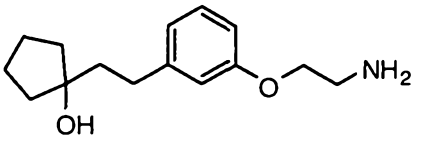
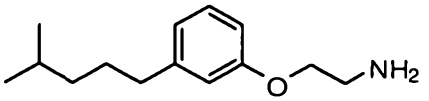
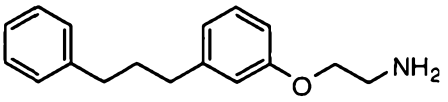
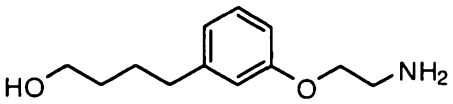
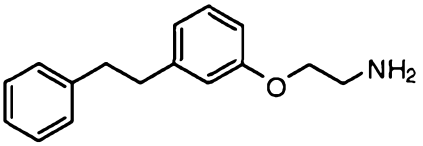
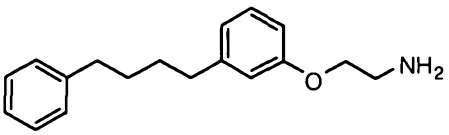
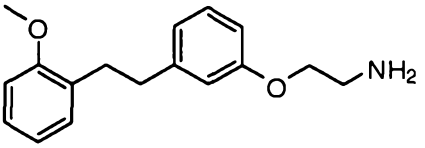
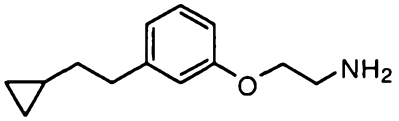
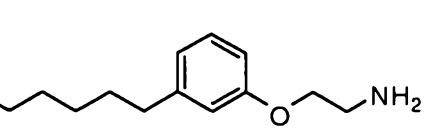
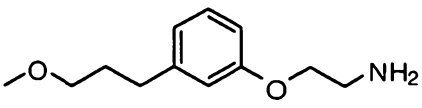
,

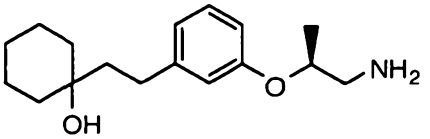
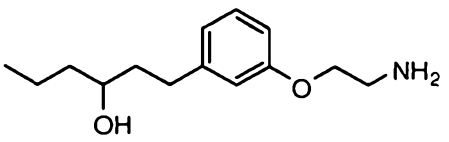
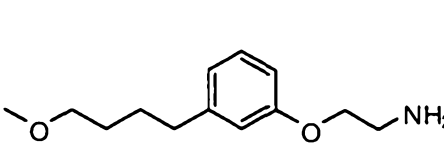
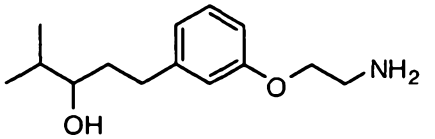
,

,

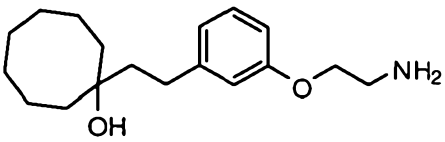
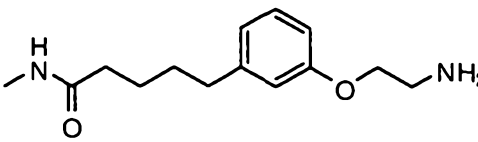
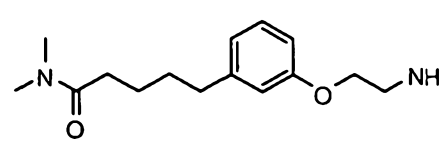
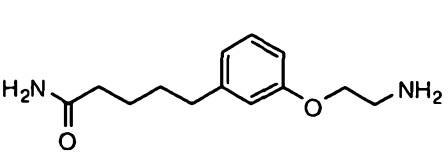
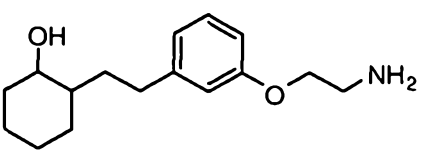
,

,

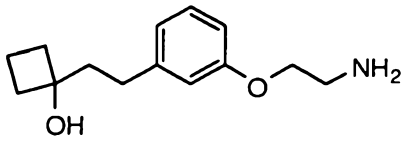
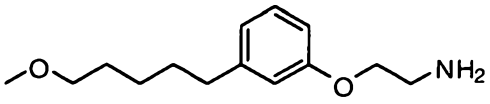
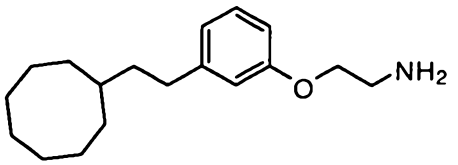
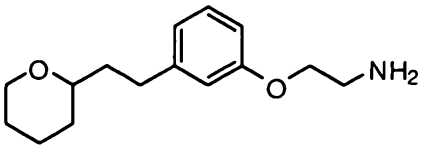
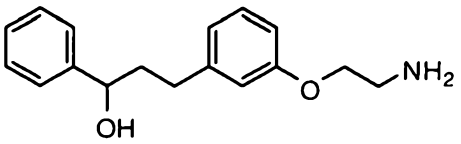
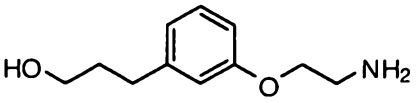
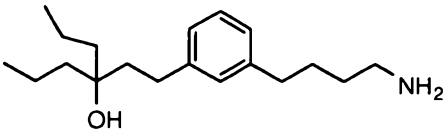
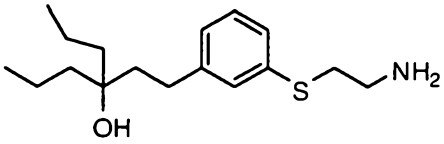
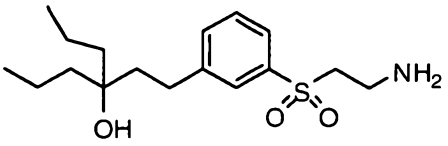
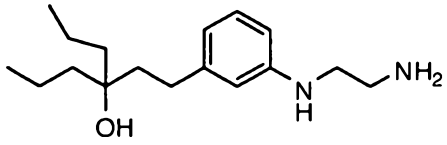
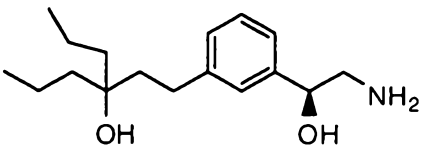
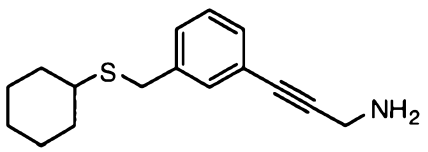
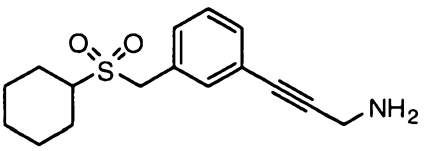
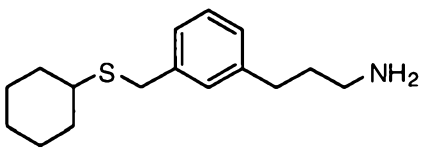
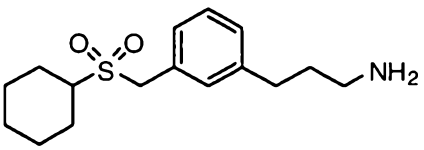
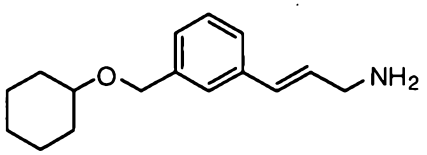
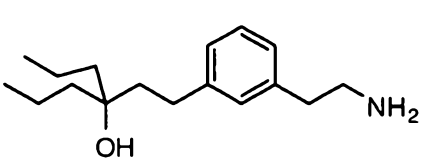
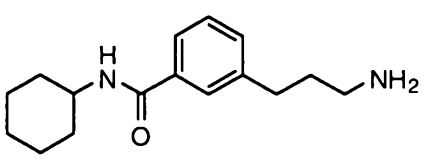
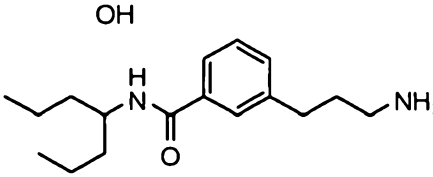
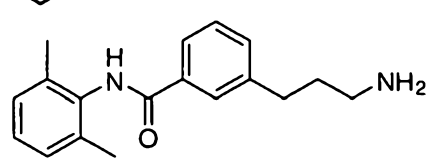
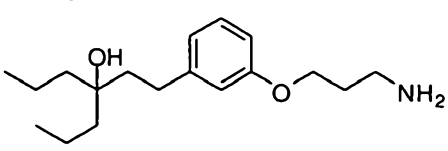
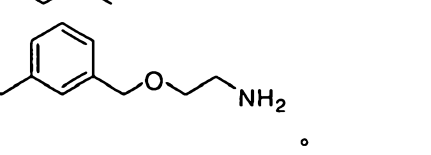
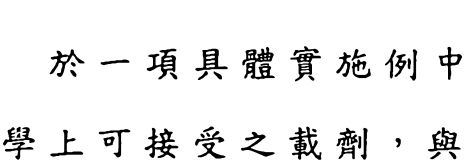
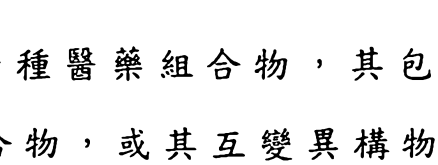
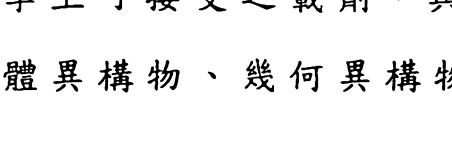
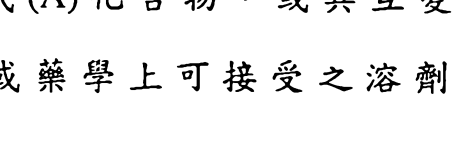
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

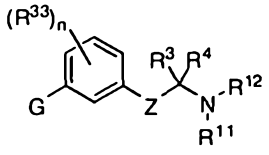
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及
。

於一項具體實施例中，係為一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與式(A)化合物，或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合

物、鹽、N-氧化物或前體藥物：



式 (A)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為-O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、-C(=O)-、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳

基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{13}$、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、$-OR^{19}$、$-NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、$-C(=O)R^{23}$、$-C(NH)NH_2$、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

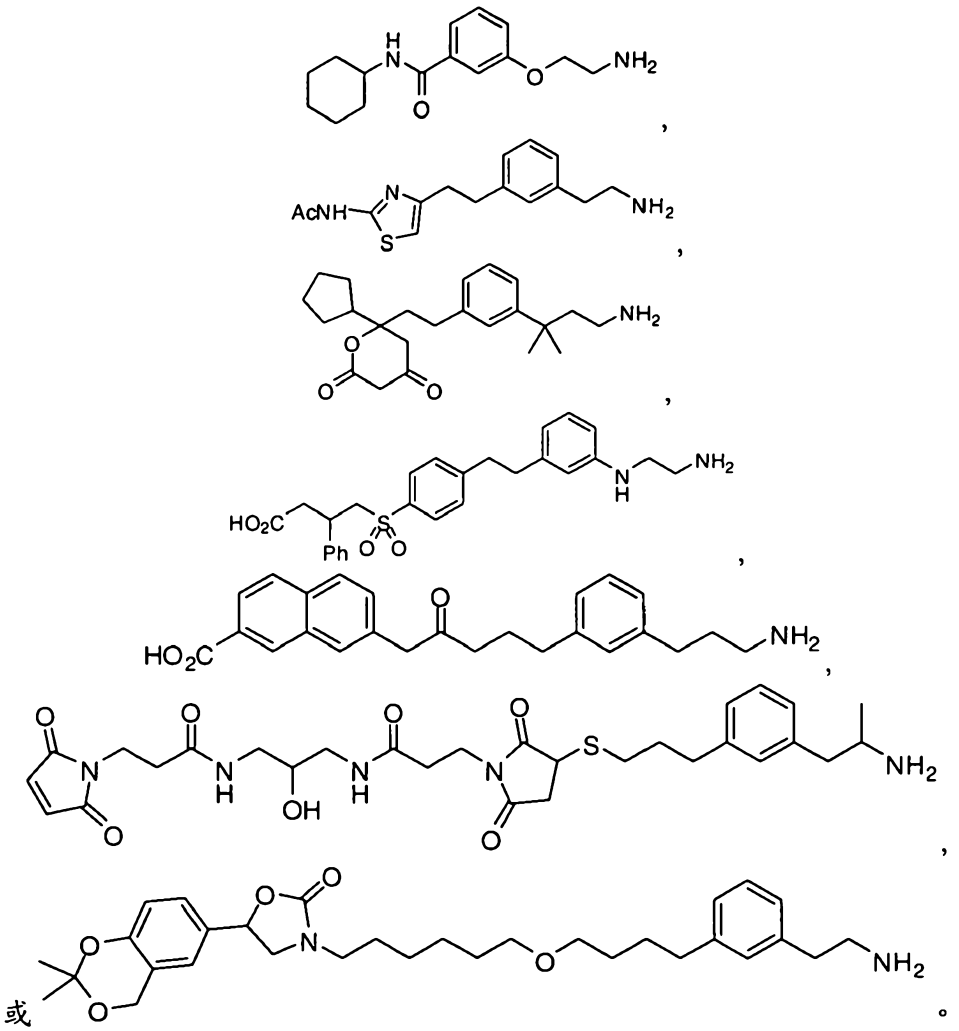
R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{22}$、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；其條件是，G不為未經取代之正烷基，且其條件是，式A化合物不為：



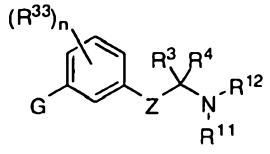
或。

於另一項具體實施例中，係為非類視色素化合物，其會抑制造成11-順式視黃醇生產之異構酶反應，其中該異構酶反應係發生在RPE中，且其中該化合物當被投予病患時具有ED_{50}值為1毫克/公斤或較少。於進一步具體實施例中，係為非類視色素化合物，其中ED_{50}值係在對該病患投予單一劑量之化合物歷經約2小時或較久之後度量。於進一步具體實施例中，係為非類視色素化合物，其中非類視色素化

合物為烷氧基化合物。於另一項具體實施例中，係為一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。

於另一項具體實施例中，係為會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物，當在活體外利用會表現RPE65與LRAT之細胞萃取物檢測時，具有IC_{50}為約1 μM或較少，其中該萃取物進一步包含CRALBP，其中該化合物在溶液中係為安定，在室溫下歷經至少約1週。於進一步具體實施例中，化合物會抑制11-順式-視黃醇生產，具有IC_{50}為約0.1 μM或較少。於進一步具體實施例中，化合物會抑制11-順式-視黃醇生產，具有IC_{50}為約0.01 μM或較少。於進一步具體實施例中，會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物為非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在類視色素循環中調制發色團通量之方法，其包括將如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物引進病患中。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予式(G)化合物，或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物：



式 (G)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為$-O-$、$-S-$、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、$-C(=O)-$、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1

一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^5為C_5-C_{15}烷基或碳環基烷基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{13}、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-N$R^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{23}、-C(NH)NH_2、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{22}、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、

氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

於另一項具體實施例中，係為一種在類視色素循環中調制發色團通量之方法，其包括將式(G)化合物引進病患中。於進一步具體實施例中，係為造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法。於進一步具體實施例中，係為造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法，其中脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法，其中脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其中眼科疾病或病症為與老化有關聯之斑點變性或Stargardt氏斑點營養障礙。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其中眼科疾病或病症係選自視網膜脫落、出

血視網膜病、色素性視網膜炎、視錐-視網膜桿營養障礙、Sorsby氏基底營養障礙、視覺神經病、炎性視網膜疾病、糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之斑病、視網膜血管堵塞、早產之視網膜病或絕血再灌注相關之視網膜損傷、增生性玻璃體視網膜病、視網膜營養障礙、遺傳性視覺神經病、Sorsby氏基底營養障礙、葡萄膜炎、視網膜損傷、與阿耳滋海默氏疾病有關聯之視網膜病症、與多發性硬化有關聯之視網膜病症、與巴金生氏病有關聯之視網膜病症、與病毒感染有關聯之視網膜病症、關於光線過度曝露之視網膜病症、近視及與AIDS有關聯之視網膜病症。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法，其中脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於另一項具體實施例中，係為一種抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之方法，其包括使視網膜與式(G)化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之方法，其包括使視網膜與如本文中所述之非類視色素化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之方法，其包括使視網膜與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物接觸。

於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之方法，其包括使視網膜與式(G)化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之方法，其包括使視網膜與如本文中所述之非類視色素化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之方法，其包括使視網膜與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物接觸。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與式(G)化合物。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於進一步具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其中該醫藥組合物係在足以抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應之條件與時間下投予，藉以在眼睛中降低絕血。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用之方法，其包括對該病患投予一種

醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於進一步具體實施例中，係為一種在病患眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用之方法，其中該醫藥組合物係在足以抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應之條件與時間下投予，藉以在視網膜中抑制新血管生成作用。

於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其包括使視網膜與式(G)化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其包括使視網膜與如本文中所述之非類視色素化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其包括使視網膜與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物接觸。

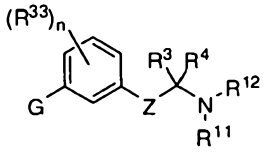
於進一步具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其中視網膜細胞為視網膜神經元細胞。於進一步具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其中視網膜神經元細胞為受光體細胞。

於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與式(G)化合物。於

另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其中脂褐質為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於另一項具體實施例中，係為一種抑制降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其中脂褐質為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於另一項具體實施例中，係為一種在類視色素循環中調制發色團通量之方法，其包括將式(G)化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物，引進病患中：



式 (G)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為$-O-$、$-S-$、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、$-C(=O)-$、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^5為C_5-C_{15}烷基或碳環基烷基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{13}$、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、$-OR^{19}$、$-NR^{20}R^{21}$

或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、$-C(=O)R^{23}$、$-C(NH)NH_2$、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、$-C(=O)R^{22}$、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

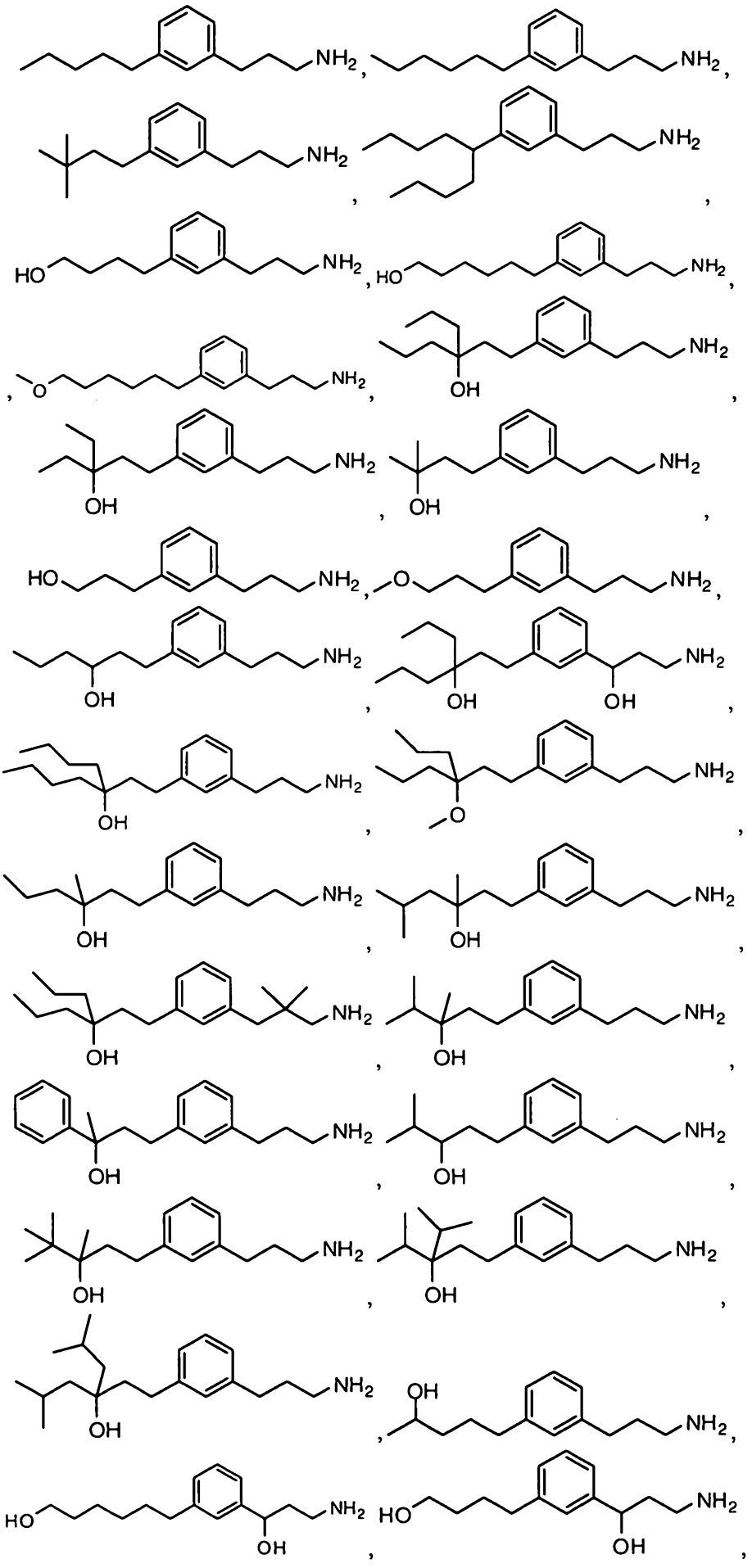
各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

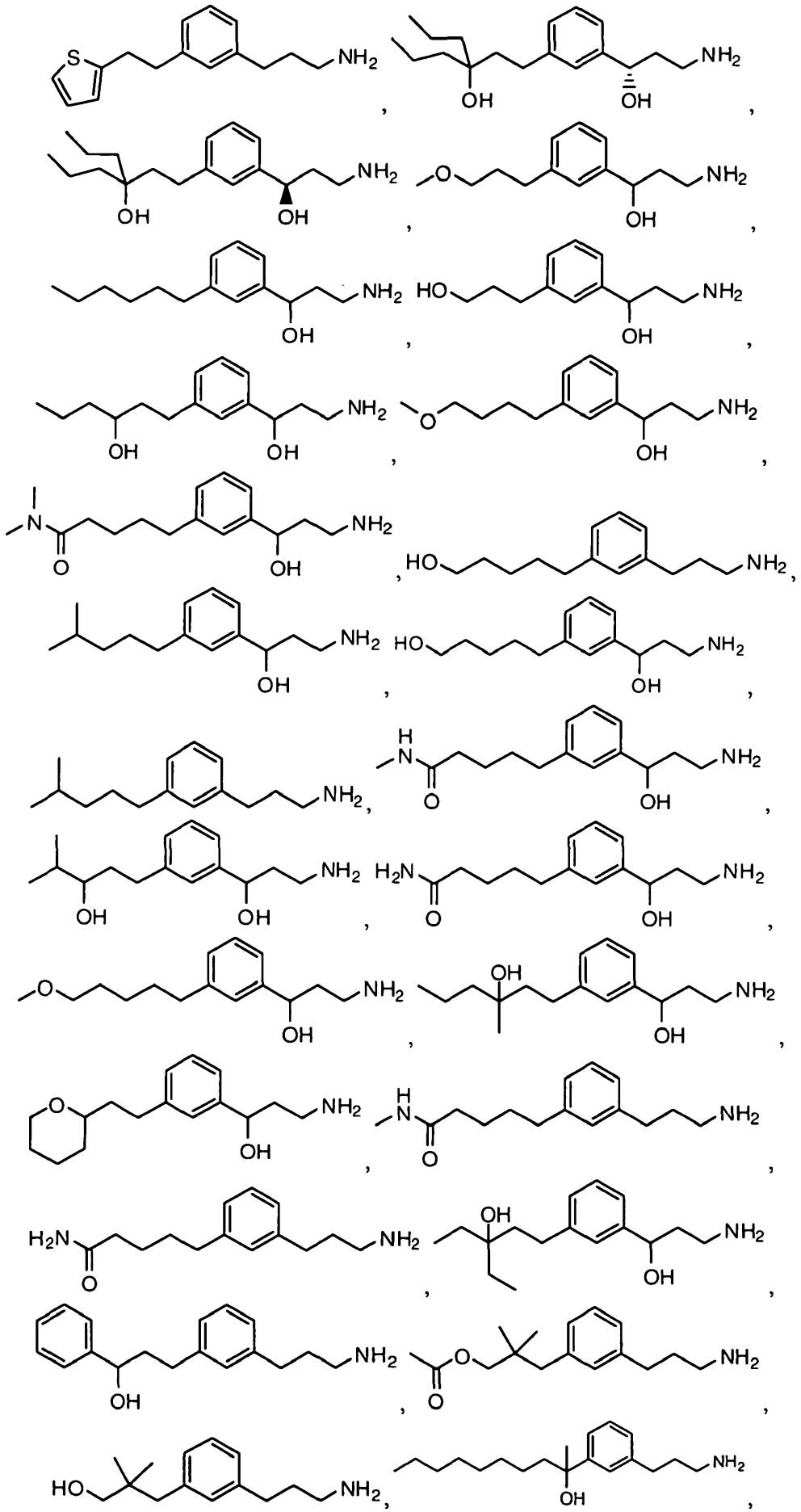
R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

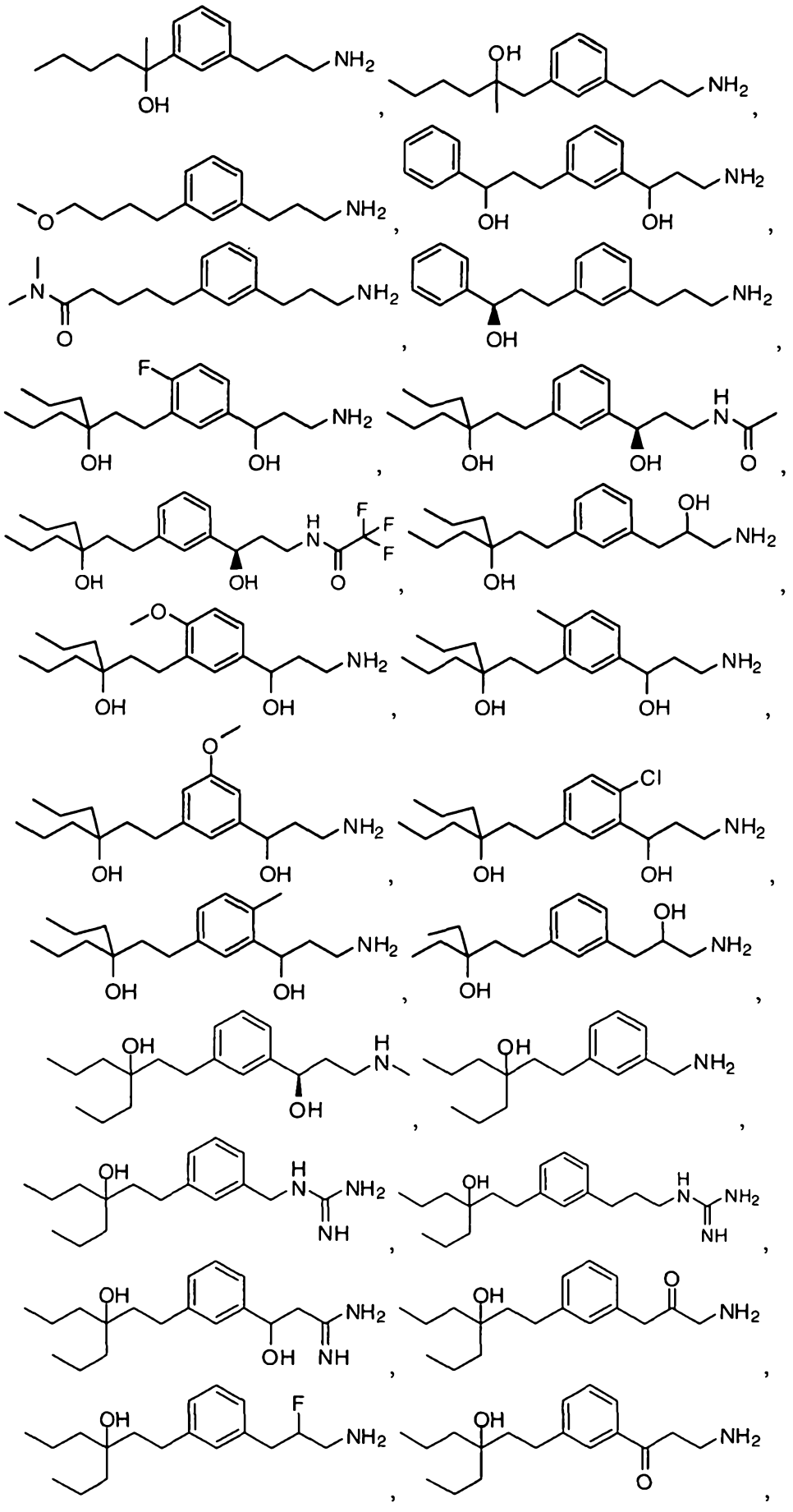
R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

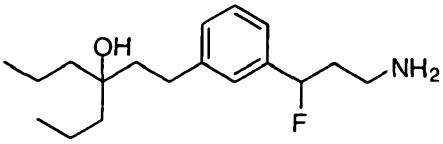
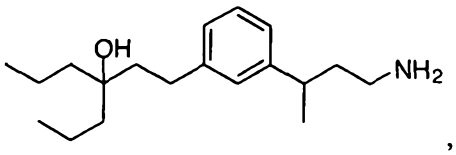
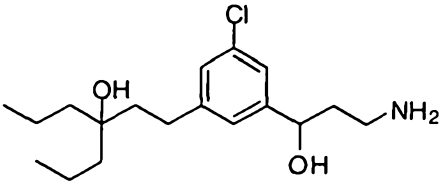
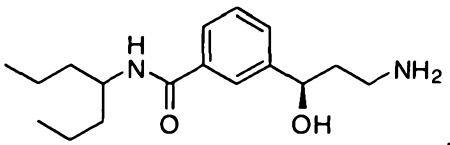
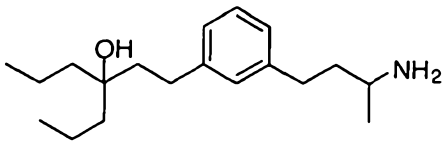
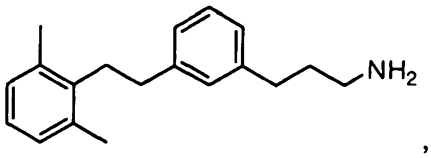
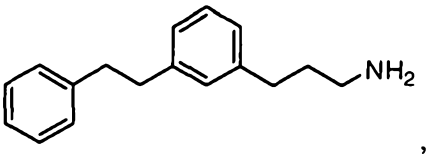
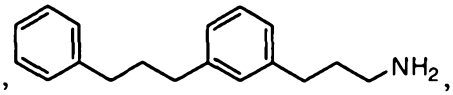
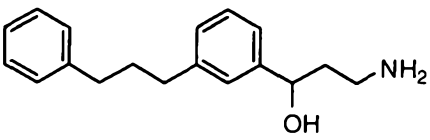
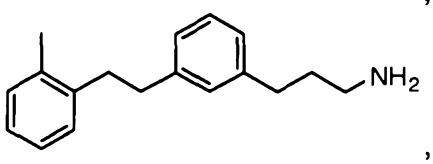
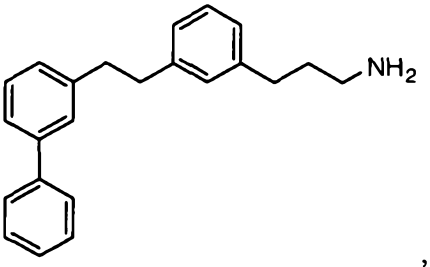
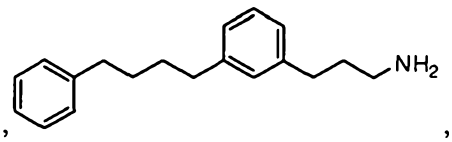
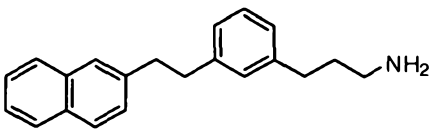
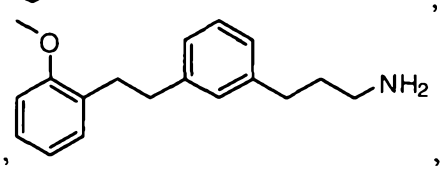
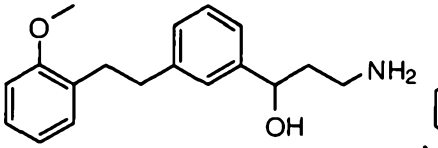
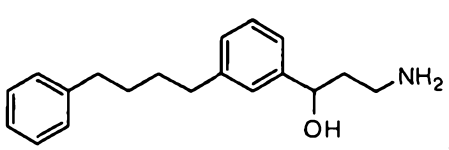
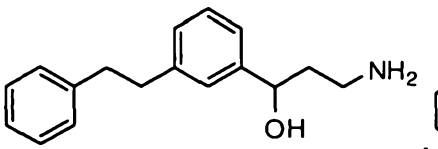
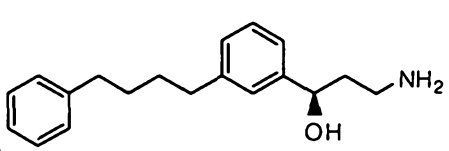
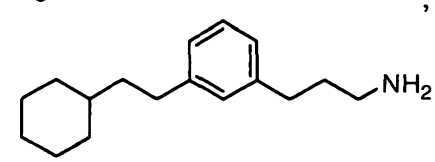
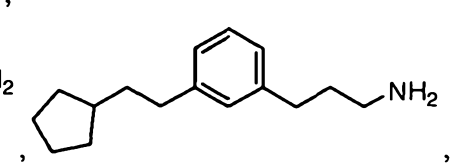
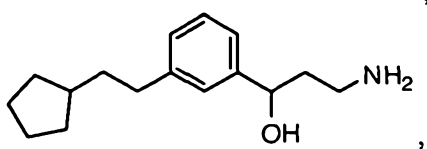
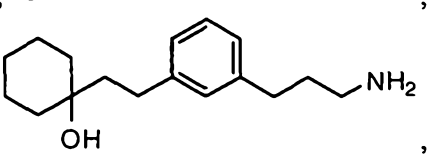
各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

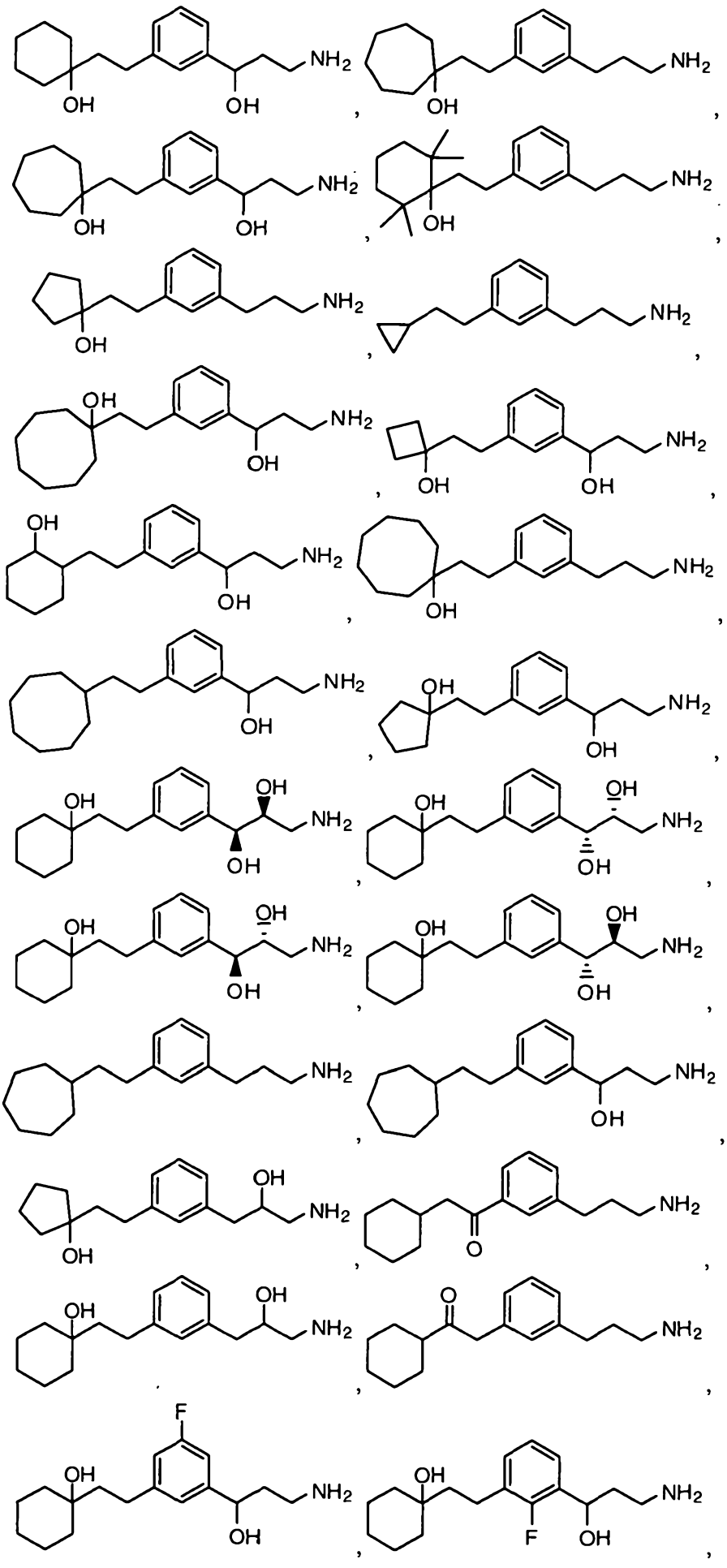
於進一步具體實施例中，係為在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予式(G)化合物，其中式(G)化合物係選自包括：

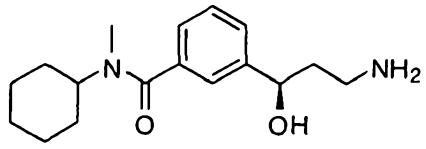
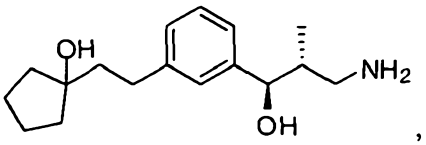
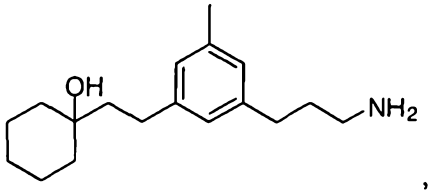
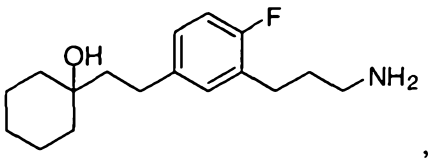
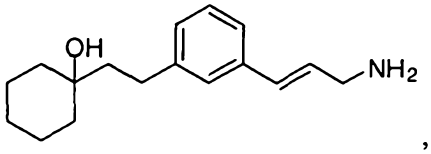
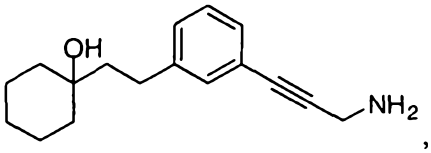
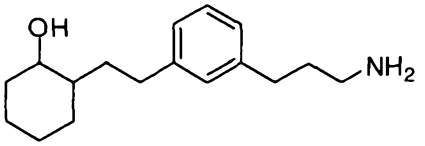
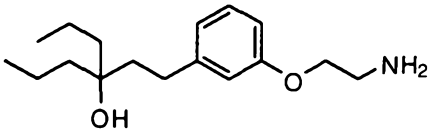
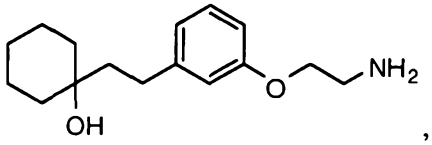
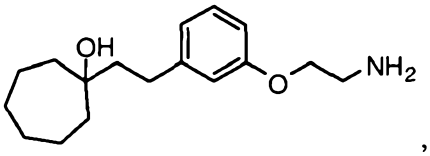
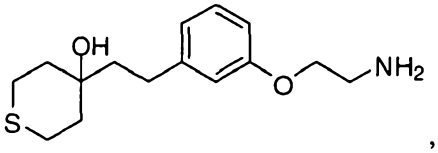
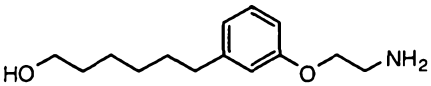


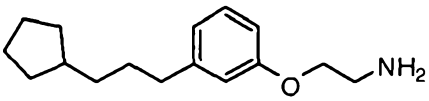
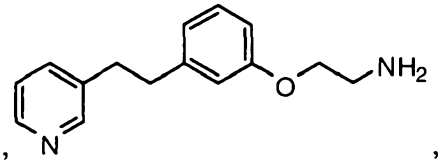
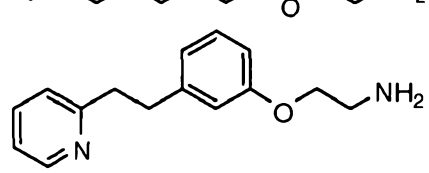
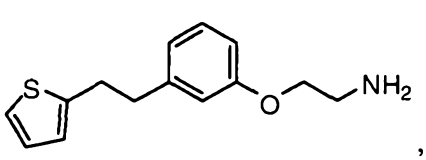


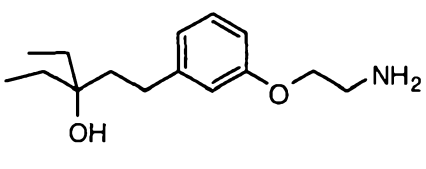
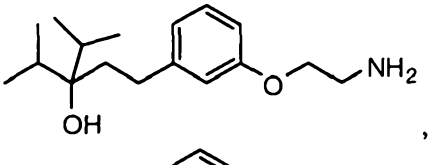
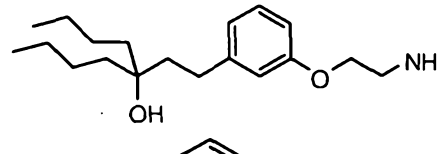
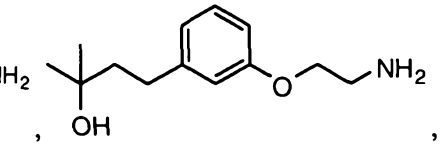
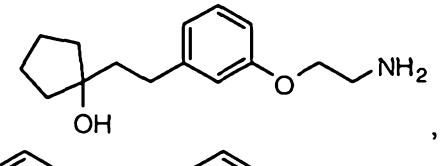
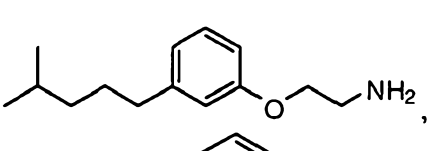
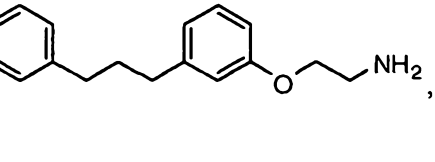
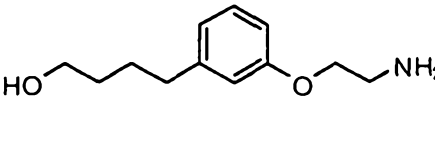


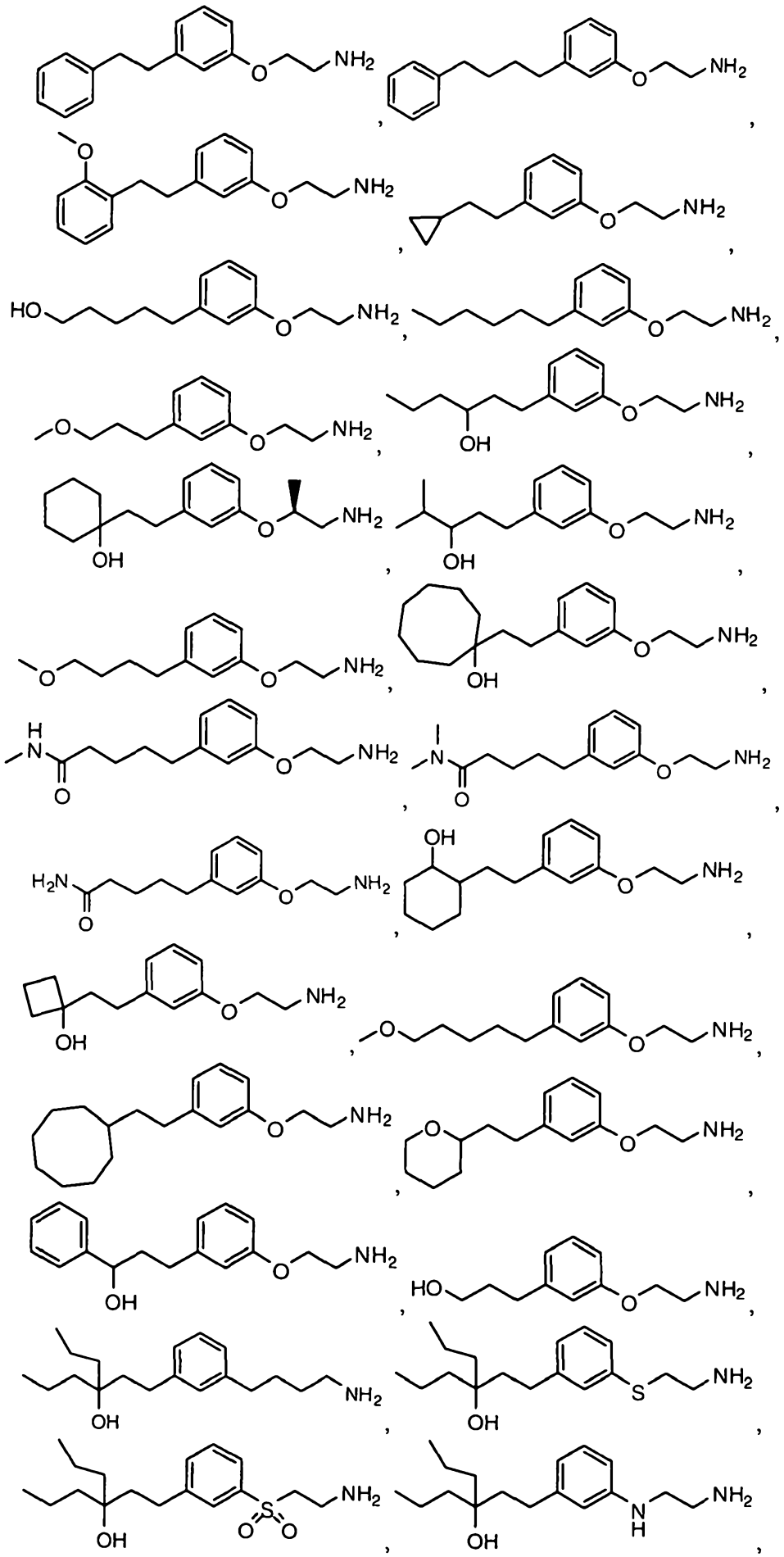























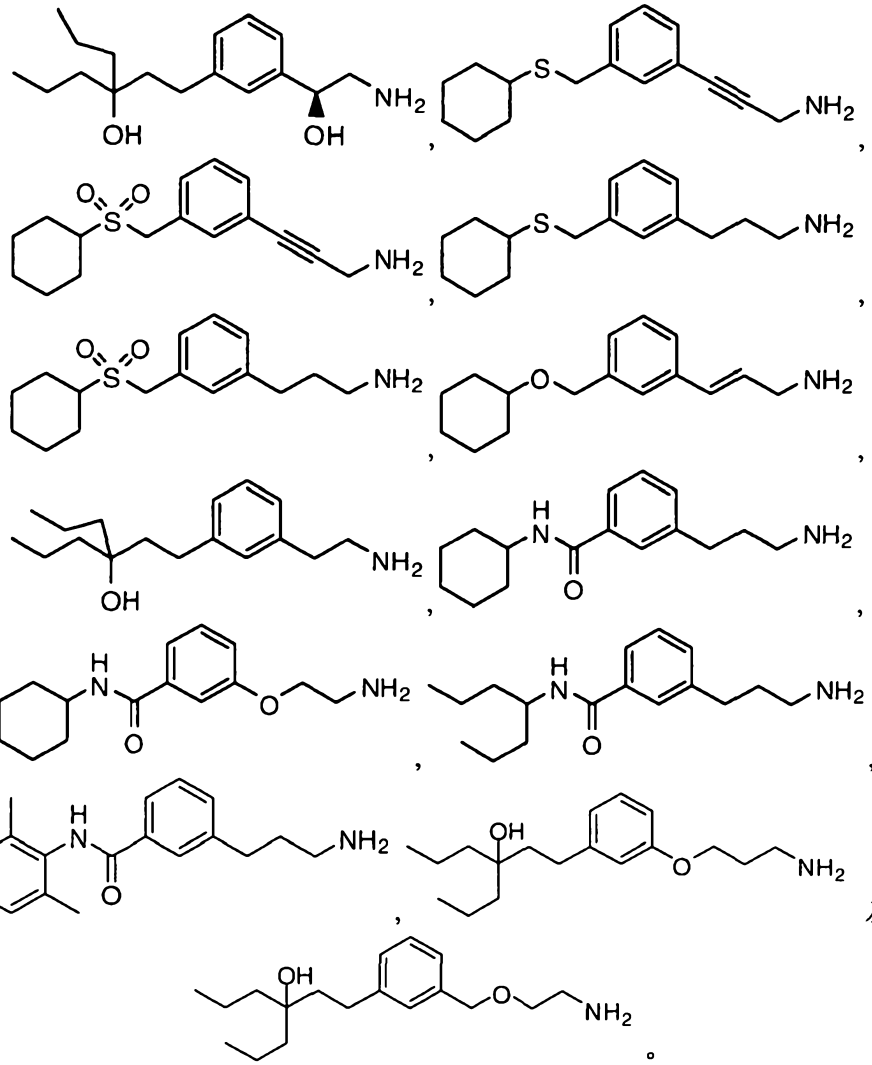


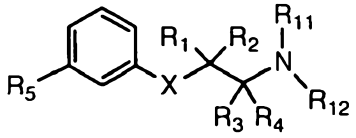











在某些具體實施例中，係提供包含*經間位*取代之鏈結，終止於含氮部份基團中之胺衍生化合物。含氮部份基團可為例如胺、醯胺或N-雜環基。此鏈結包含三個連結原子，其包含至少兩個碳原子，與至高一個雜原子，譬如硫、氧或氮。此等連結原子係形成線性地建構之安定化學鍵之組合，包括單、雙或參碳-碳鍵結、碳-氮鍵結、氮-氮鍵結、碳-氧鍵結、碳-硫鍵結等。

因此，該化合物可以式(I)表示



式 (I)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其中：

R_1與R_2各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR_6或-NR_7R_8；或

R_1與R_2形成酮基；

R_3與R_4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R_5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基烷基；

R_6為氫或烷基；

R_7與R_8各為相同或不同，且獨立為氫、烷基、碳環基或-C(=O)R_{13}；或

R_7與R_8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

X為-C(R_9)(R_{10})-或-O-；

R_9與R_{10}各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR_6、-NR_7R_8或碳環基；或

R_9與R_{10}形成酮基；

R_{11}與R_{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或-C(=O)R_{13}；或

R_{11}與R_{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

R_{13}為烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基。

在某些具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫。

在其他具體實施例中，R_{11}為氫，且R_{12}為-C(=O)R_{13}，其中R_{13}為烷基。

在某些具體實施例中，各R_3與R_4為氫。

在其他某些具體實施例中，R_1與R_2各獨立為氫、鹵素、C_1-C_5烷基或-OR_6，其中R_6為氫或烷基。

在其他具體實施例中，R_9與R_{10}各獨立為氫、鹵素、烷基或-OR_6，其中R_6為氫或烷基。

在另一項特殊具體實施例中，各R_1, R_2, R_9及R_{10}係獨立為氫或-OR_6，其中R_6為氫或烷基。

在一項特殊具體實施例中，R_9與R_{10}一起形成酮基。

在某些其他具體實施例中，R_5為C_5-C_9烷基。

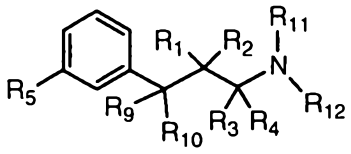
在又其他具體實施例中，R_5為芳烷基。

在其他具體實施例中，R_5為雜芳烷基。

於又再其他具體實施例中，R_5為雜環基烷基。

在某些其他具體實施例中，R_5為碳環基烷基。

於一項具體實施例中，X為-C(R_9)(R_{10})-，且式(I)化合物可以式(Ia)結構表示：



式 (Ia)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其中：

R_1與R_2各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、C_1-C_5烷基、

氟烷基、$-OR_6$或$-NR_7R_8$；或

R_1與R_2形成酮基；

R_3與R_4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R_5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基烷基；

R_6為氫或烷基；

R_7與R_8各為相同或不同，且獨立為氫、烷基、碳環基或$-C(=O)R_{13}$；或

R_7與R_8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R_9與R_{10}各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、烷基、氟烷基、$-OR_6$、$-NR_7R_8$或碳環基；或

R_9與R_{10}形成酮基；

R_{11}與R_{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或$-C(=O)R_{13}$；或

R_{11}與R_{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

R_{13}為烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基。

在具有以式(Ia)表示結構之化合物之某些具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫。

在其他具體實施例中，R_{11}為氫，且R_{12}為$-C(=O)R_{13}$，其中R_{13}為烷基。

在其他具體實施例中，各R_3與R_4為氫。

在一項特殊具體實施例中，各R_9與R_{10}係獨立為氫、鹵素、烷基或$-OR_6$，其中R_6為氫或烷基。

在某些具體實施例中，R_5為C_5-C_9烷基。

在其他某些具體實施例中，R_5為芳烷基。

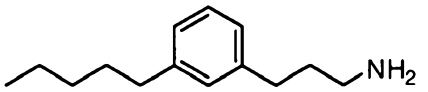
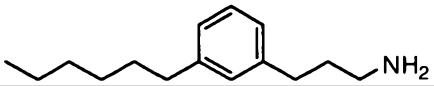
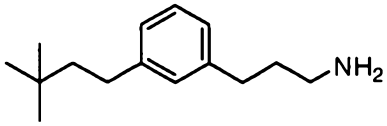
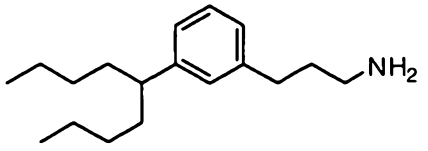
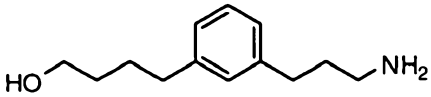
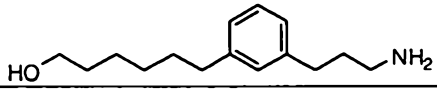
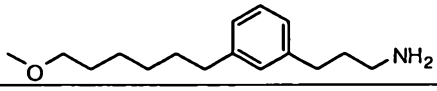
於又再其他某些具體實施例中，R_5為碳環基烷基。

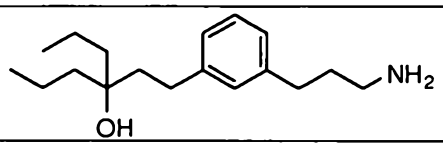
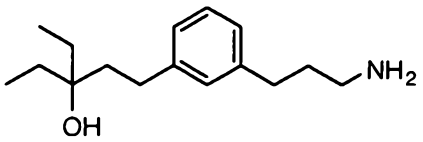
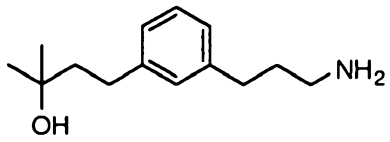
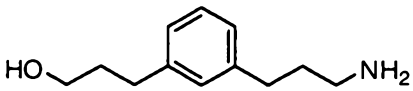
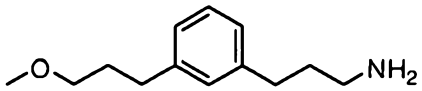
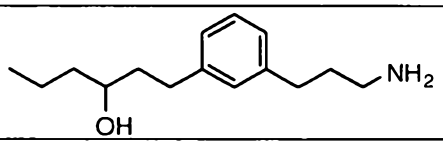
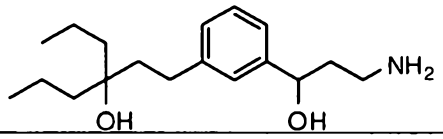
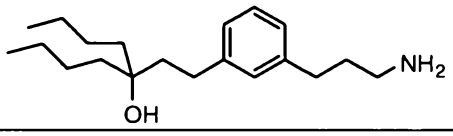
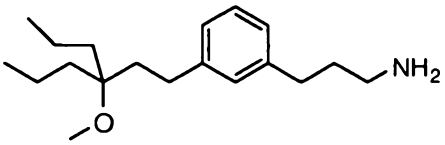
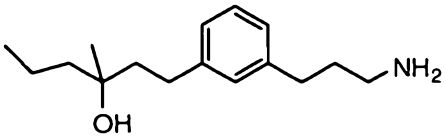
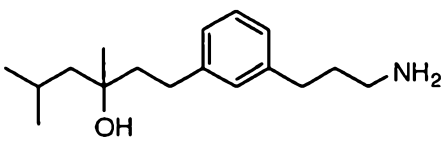
在進一步具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫，各R_1，R_2，R_3及R_4為氫，各R_9與R_{10}係獨立為氫或-OR_6，其中R_6為氫或烷基，且R_5為C_5-C_9烷基。

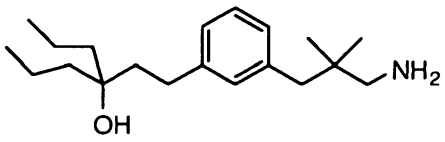
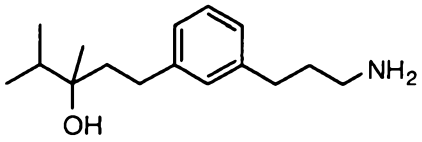
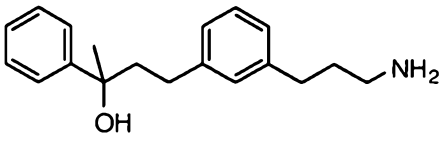
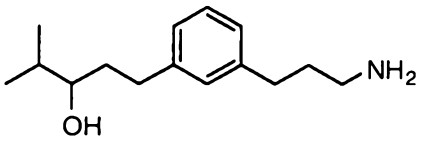
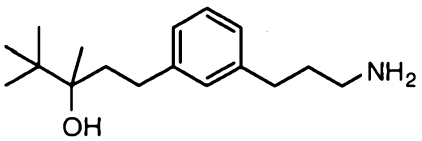
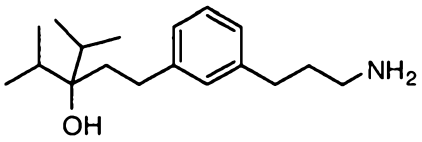
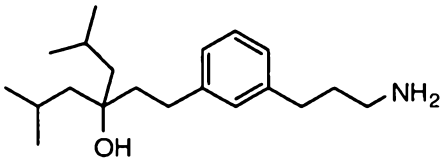
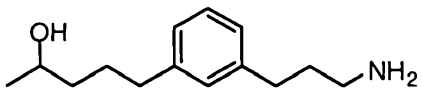
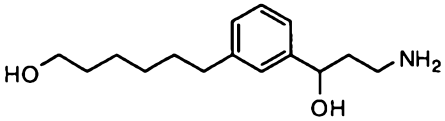
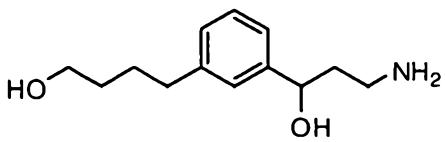
在某些特定具體實施例中，R_5為被-OR_6取代之C_5-C_9烷基，其中R_6為氫或烷基。

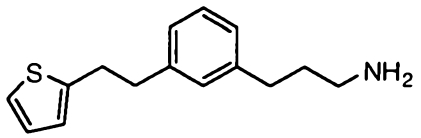
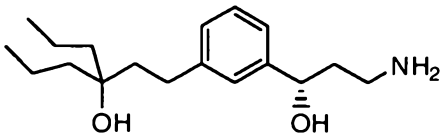
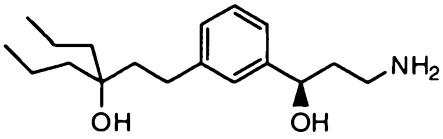
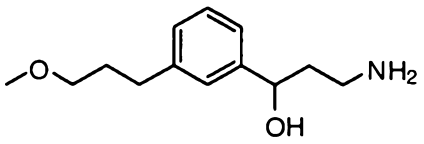
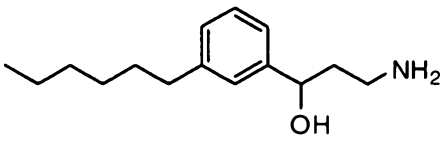
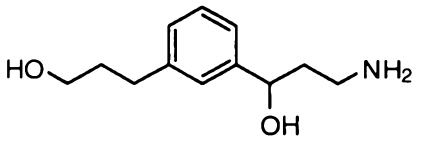
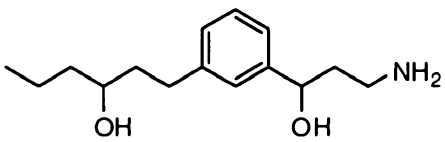
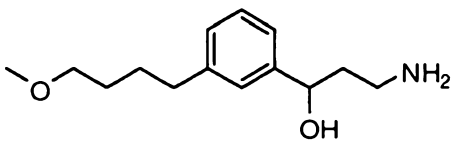
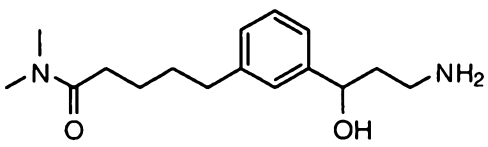
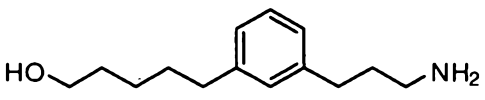
於本文中所揭示之某些化合物具有表1中所示之結構。實例編號係指本文描述製備具有所示結構/名稱之化合物之特定實例。

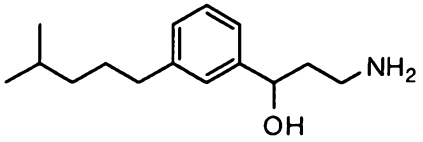
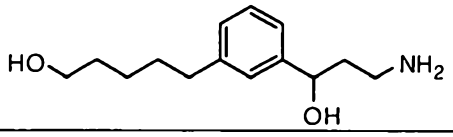
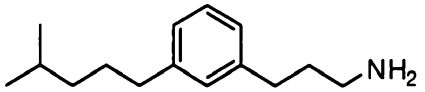
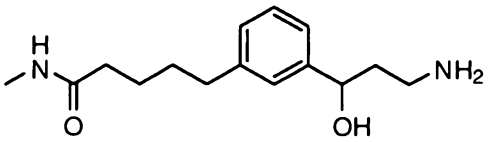
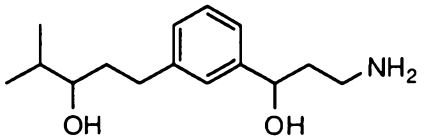
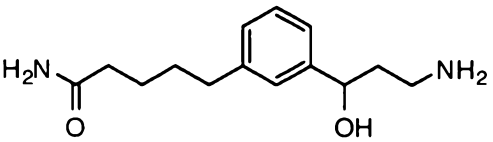
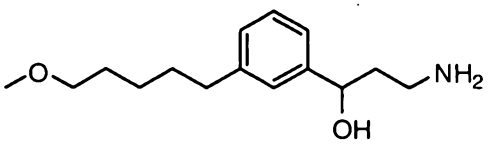
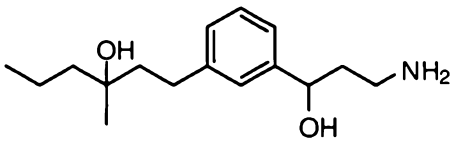
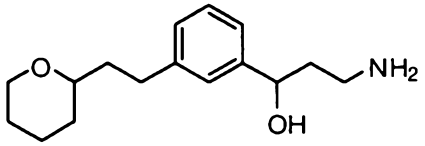
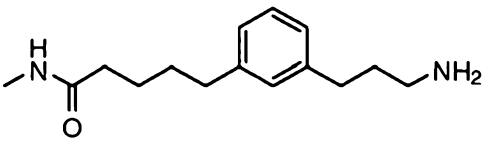
表1

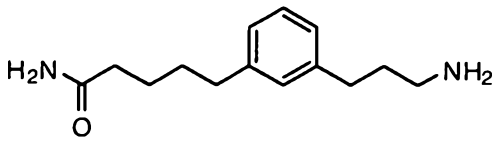
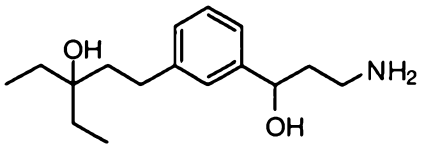
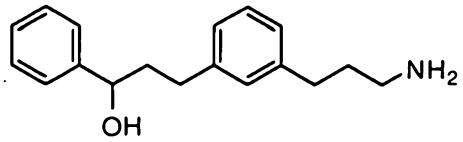
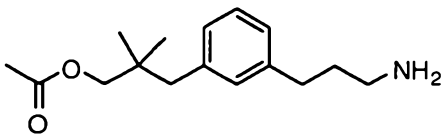
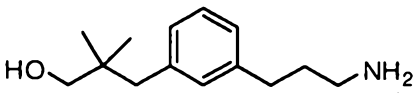
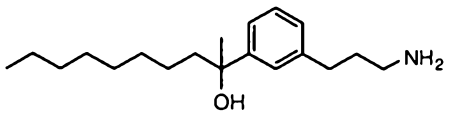
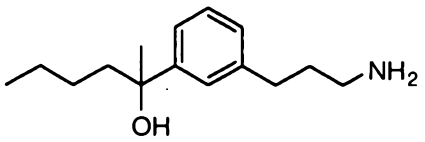
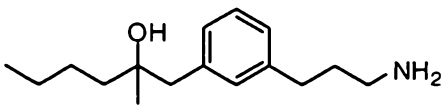
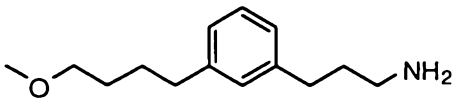
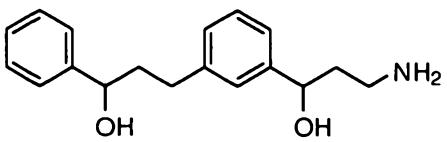
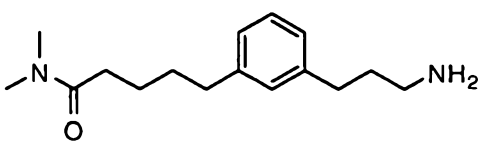
實例編號	結構	名稱
27		3-(3-戊基苯基)丙-1-胺
28		3-(3-己基苯基)丙-1-胺
29		3-(3-(3,3-二甲基丁基)苯基)丙-1-胺
34		3-(3-(辛-4-基)苯基)丙-1-胺
23		4-(3-(3-胺基丙基)苯基)丁-1-醇
30		6-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-1-醇
33		3-(3-(6-甲氧基己基)苯基)丙-1-胺

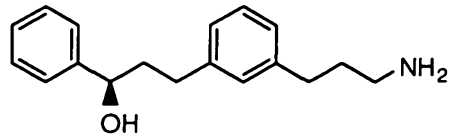
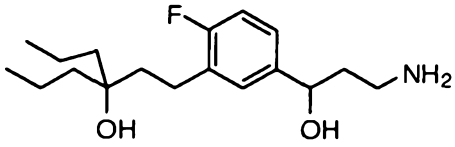
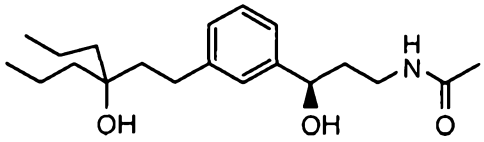
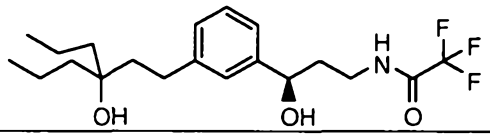
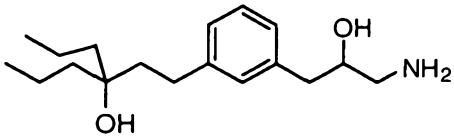
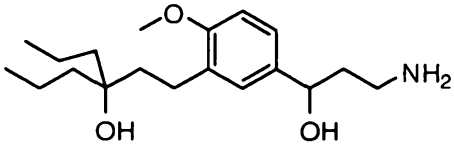
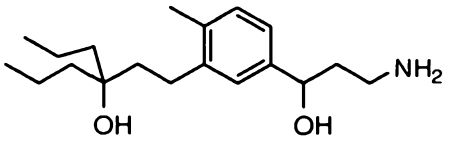
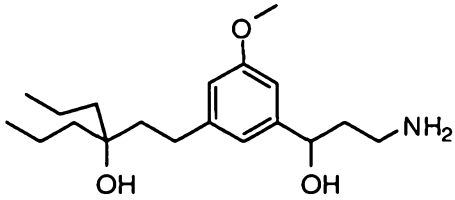
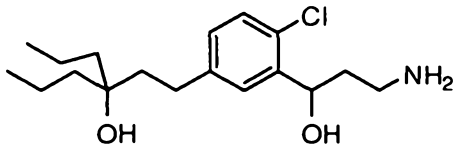
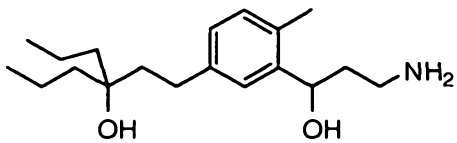
實例編號	結構	名稱
3		4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)庚-4-醇
2		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇
4		4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基丁-2-醇
6		3-(3-(3-胺基丙基)苯基)丙-1-醇
5		3-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙-1-胺
8		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-3-醇
19		4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇
39		5-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)壬-5-醇
40		3-(3-(3-甲氧基-3-丙基己基)苯基)丙-1-胺
41		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-甲基己烷-3-醇
42		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,5-二甲基己烷-3-醇

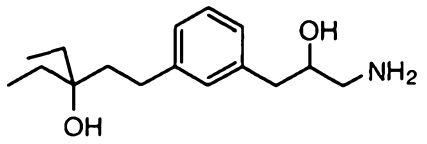
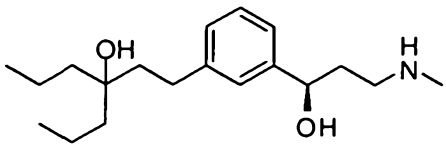
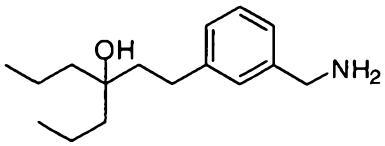
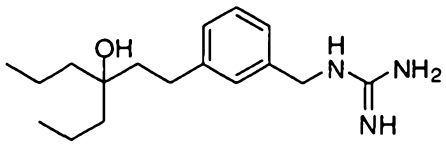
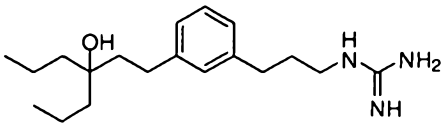
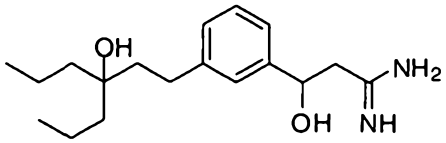
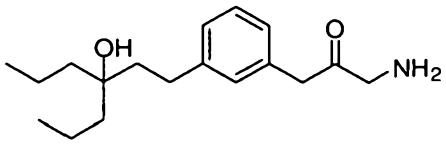
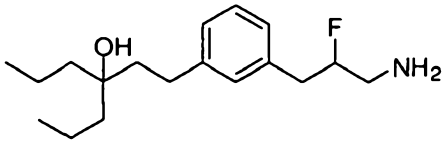
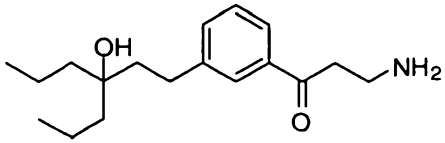
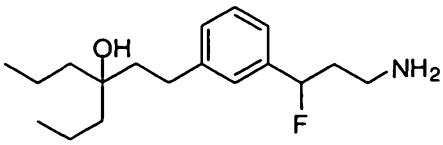
實例編號	結構	名稱
44		4-(3-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)苯乙基)庚-4-醇
45		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4-二甲基戊烷-3-醇
46		4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-苯基丁-2-醇
47		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-4-甲基戊烷-3-醇
49		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4,4-三甲基戊烷-3-醇
55		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊烷-3-醇
56		4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)-2,6-二甲基庚-4-醇
57		5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊烷-2-醇
59		6-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)己烷-1-醇
60		4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)丁-1-醇

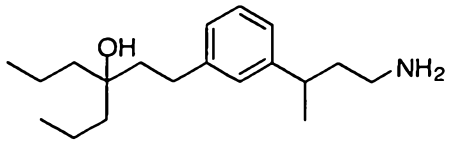
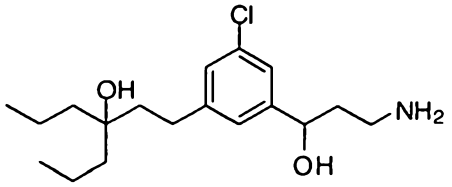
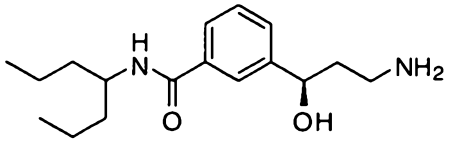
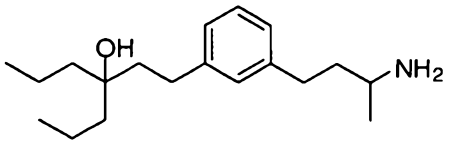
實例編號	結構	名稱
62		3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙基)苯基)丙-1-胺
70		(s)-4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇
71		(R)-4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇
72		3-胺基-1-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙-1-醇
73		3-胺基-1-(3-己基苯基)丙-1-醇
79		3-胺基-1-(3-(3-羥丙基)苯基)丙-1-醇
80		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)己烷-3-醇
82		3-胺基-1-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙-1-醇
86		5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺
87		5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊烷-1-醇

實例編號	結構	名稱
90		3-胺基-1-(3-(4-甲基戊基)苯基)丙-1-醇
91		5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)戊烷-1-醇
92		3-(3-(4-甲基戊基)苯基-丙-1-胺
97		5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺
102		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-4-甲基戊烷-3-醇
104		5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)戊醯胺
106		3-胺基-1-(3-(5-甲氧基戊基)苯基)丙-1-醇
109		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-3-甲基己烷-3-醇
110		3-胺基-1-(3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯基)丙-1-醇
111		5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N-甲基戊醯胺

實例編號	結構	名稱
112		5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊醯胺
113		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇
116		3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-苯基丙-1-醇
117		醋酸3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2,2-二甲基丙酯
118		3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2,2-二甲基丙-1-醇
119		2-(3-(3-胺基丙基)苯基)癸-2-醇
120		2-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-2-醇
121		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基己烷-2-醇
122		3-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙-1-胺
124		3-胺基-1-(3-(3-羥基-3-苯基丙基)苯基)丙-1-醇
126		5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺

實例編號	結構	名稱
132		(R)-3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-苯基丙-1-醇
140		4-(5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟基苯乙基)庚-4-醇
141		(R)-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)乙醯胺
142		(R)-2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)乙醯胺
143		4-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇
144		4-(5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲氧基苯乙基)庚-4-醇
145		4-(5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲基苯乙基)庚-4-醇
146		4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-甲氧基苯乙基)庚-4-醇
147		4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-氯基苯乙基)庚-4-醇
148		4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-甲基苯乙基)庚-4-醇

實例編號	結構	名稱
149		1-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇
167		(R)-4-(3-(1-羥基-3-(甲胺基)丙基)苯乙基)庚-4-醇
161		4-(3-(胺基甲基)苯乙基)庚-4-醇
168		1-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苄基)胍
169		1-(3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)胍
170		3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙醯亞胺醯胺
171		1-胺基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙-2-酮
172		4-(3-(3-胺基-2-氟基丙基)苯乙基)庚-4-醇
173		3-胺基-1-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙-1-酮
174		4-(3-(3-胺基-1-氟基丙基)苯乙基)庚-4-醇

實例編號	結構	名稱
175		4-(3-(4-胺基丁-2-基)苯乙基)庚-4-醇
176		4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-氯基苯乙基)庚-4-醇
177		(R)-3-(3-胺基-1-羥丙基)-N-(庚-4-基)苯甲醯胺
178		4-(3-(3-胺基丁基)苯乙基)庚-4-醇

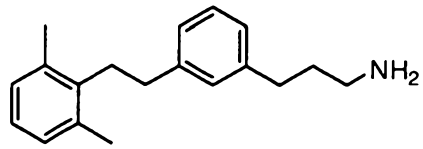
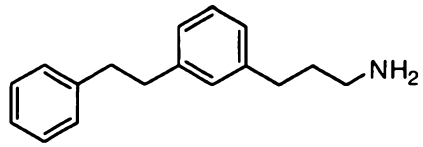
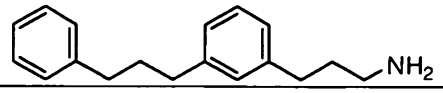
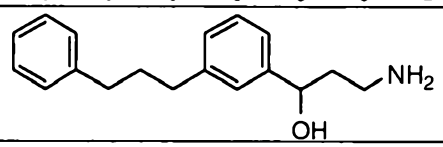
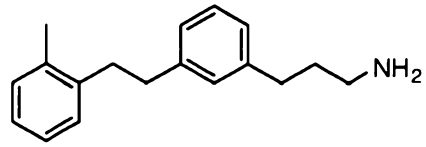
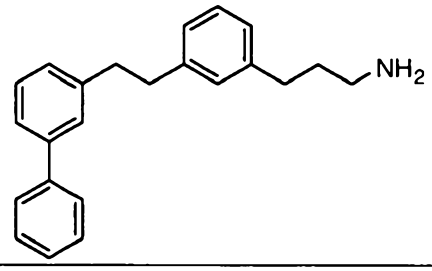
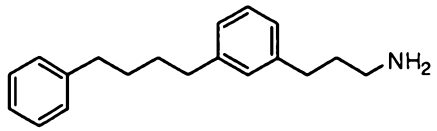
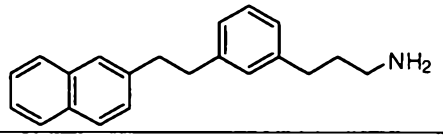
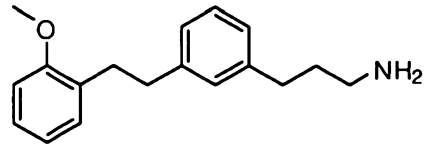
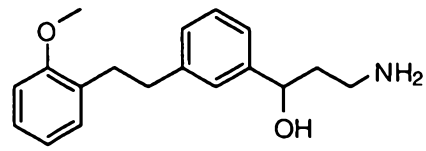
在進一步具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫，各R_1，R_2，R_3及R_4為氫，且各R_9與R_{10}係獨立為氫或$-OR_6$，其中R_6為氫或烷基，且R_5為芳烷基。

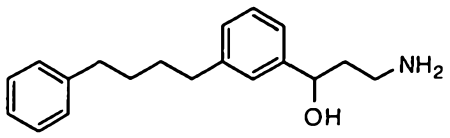
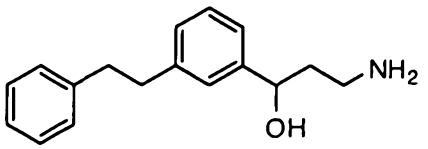
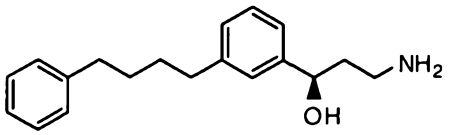
在某些特定具體實施例中，R_5之次烷基部份為次乙基、次丙基或次丁基。

在某些具體實施例中，R_5之芳基部份為苯基、甲苯基、二甲苯基、聯苯基或萘基。

於本文中所揭示之某些化合物具有表2中所示之結構。實例編號係指本文描述製備具有所示結構/名稱之化合物之特定實例。

表 2

實例編號	結構	名稱
1		3-(3-(2,6-二甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺
22		3-(3-苯乙基苯基)丙-1-胺
26		3-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-胺
18		3-胺基-1-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-醇
31		3-(3-(2-甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺
32		3-(3-(2-(聯苯-3-基)乙基)苯基)丙-1-胺
35		3-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-胺
21		3-(3-(2-(萘-2-基)乙基)苯基)丙-1-胺
58		3-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯基)丙-1-胺
61		3-胺基-1-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯基)丙-1-醇

實例編號	結構	名稱
63		3-胺基-1-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-醇
85		3-胺基-1-(3-苯乙基苯基)丙-1-醇
138		(R)-3-胺基-1-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-醇

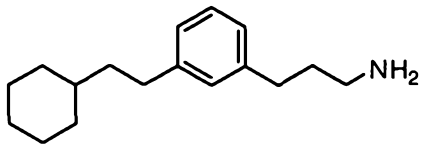
在進一步具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫，各R_1，R_2，R_3及R_4為氫，各R_9與R_{10}係獨立為氫或$-OR_6$，其中R_6為氫或烷基，且R_5為碳環基烷基。在某些具體實施例中，碳環基烷基可進一步被$-OR_6$取代，其中R_6為氫或烷基。

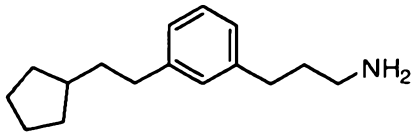
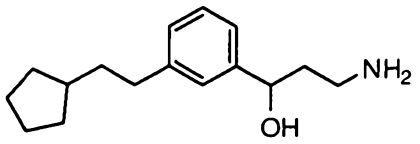
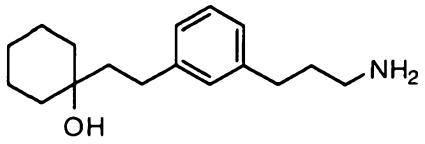
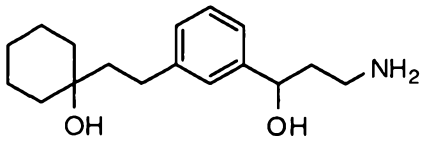
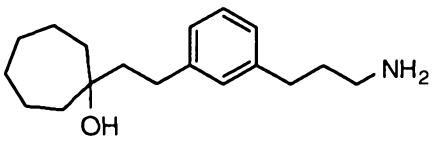
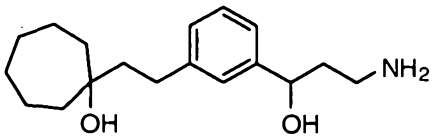
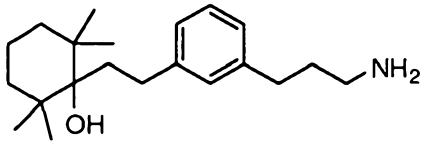
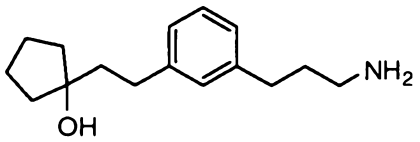
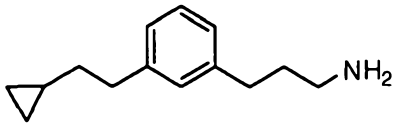
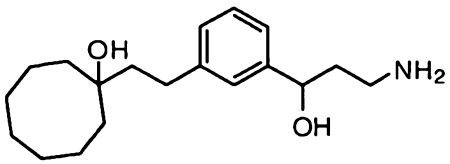
在某些特定具體實施例中，R_5之次烷基部份為次乙基、次丙基或次丁基。

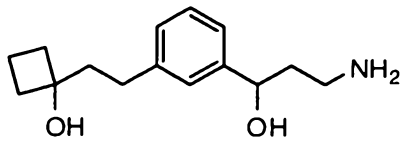
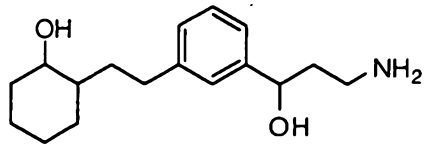
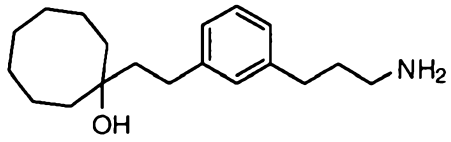
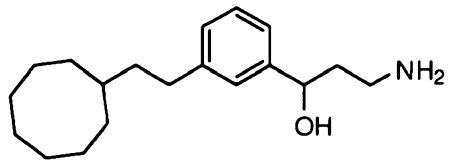
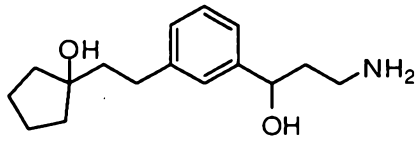
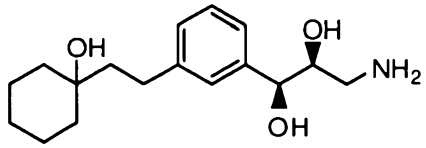
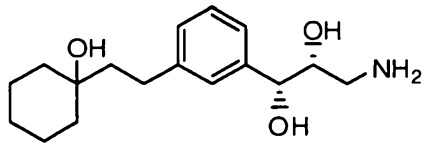
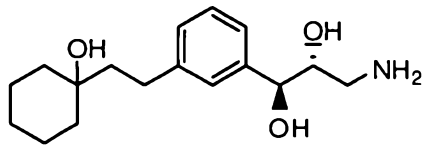
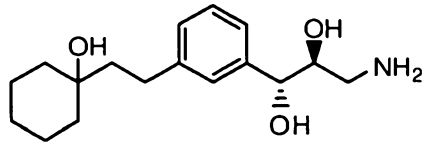
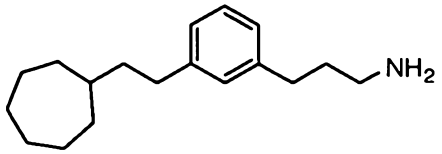
在某些具體實施例中，R_5之碳環基部份為環己基、環戊基或環庚基。

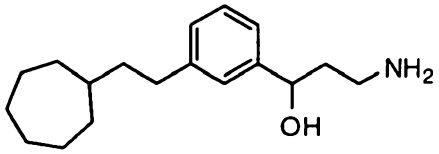
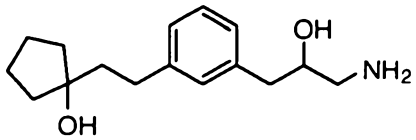
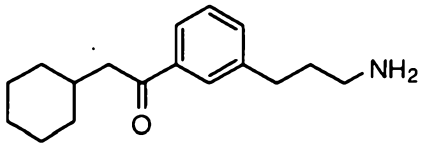
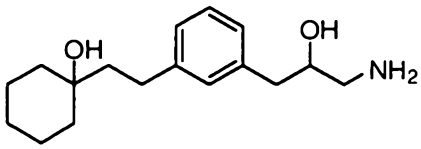
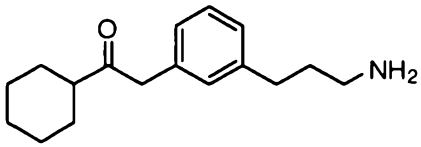
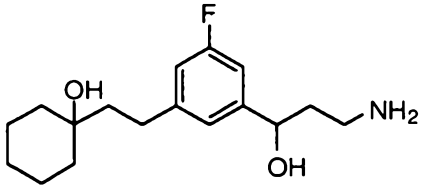
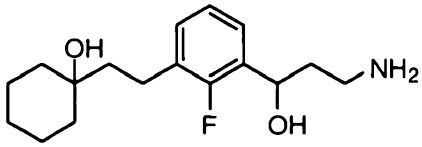
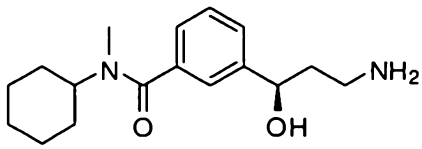
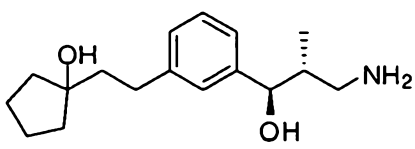
於本文中所揭示之某些化合物具有表3中所示之結構。實例編號係指本文描述製備具有所示結構/名稱之化合物之特定實例。

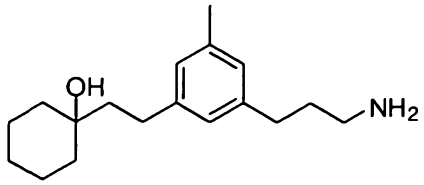
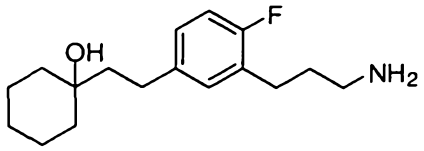
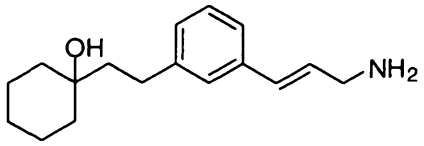
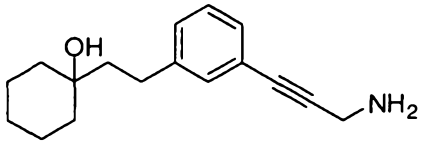
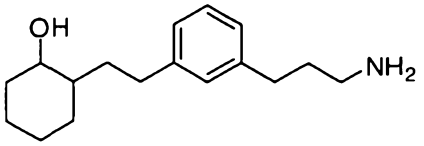
表3

實例編號	結構	名稱
25		3-(3-(2-環己基乙基)苯基)丙-1-胺

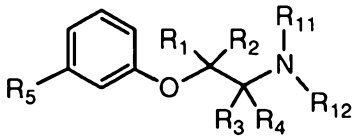
實例編號	結構	名稱
24		3-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-胺
17		3-胺基-1-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-醇
7		1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環己醇
15		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環己醇
20		1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環庚醇
16		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環庚醇
43		1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)-2,2,6,6-四甲基環己醇
48		1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環戊醇
76		3-(3-(2-環丙基乙基)苯基-丙-1-胺
95		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環辛醇

實例編號	結構	名稱
98		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環丁醇
100		2-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環己醇
103		1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環辛醇
105		3-胺基-1-(3-(2-環辛基乙基)苯基)丙-1-醇
115		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環戊醇
128		(1S,2S)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇
129		(1R,2R)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇
130		(1S,2R)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇
131		(1R,2S)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇
133		3-(3-(2-環庚基乙基)苯基)丙-1-胺

實例編號	結構	名稱
137		3-胺基-1-(3-(2-環庚基乙基)苯基)丙-1-醇
150		1-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)環戊醇
151		1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-環己基乙酮
152		1-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)環己醇
153		2-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-環己基乙酮
154		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-氟基苯乙基)環己醇
155		1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟基苯乙基)環己醇
179		(R)-3-(3-胺基-1-羥丙基)-N-環己基-N-甲基苯甲醯胺
180		1-(3-((1R,2R)-3-胺基-1-羥基-2-甲基丙基)苯乙基)環戊醇

實例編號	結構	名稱
181		1-(3-(3-胺基丙基)-5-甲基苯乙基)環己醇
182		1-(3-(3-胺基丙基)-4-氟基苯乙基)環己醇
183		(E)-1-(3-(3-胺基丙-1-烯基)苯乙基)環己醇
184		1-(3-(3-胺基丙-1-炔基)苯乙基)環己醇
187		2-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環己醇

於另一項具體實施例中，X為-O-，且式(I)化合物可以式(Ib)結構表示：



式 (Ib)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其中：

R_1與R_2各為相同或不同，且獨立為氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R_3與R_4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R_5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基

烷基；

R_{11}與R_{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或-C(=O)R_{13}；

或

R_{11}與R_{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

R_{13}為烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基。

在具有以式(Ib)表示結構之化合物之某些具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫。

在其他具體實施例中，R_{11}為氫，且R_{12}為-C(=O)R_{13}，其中R_{13}為烷基。

在其他具體實施例中，各R_3與R_4為氫。

在某些具體實施例中，R_5為C_5-C_9烷基。

在其他某些具體實施例中，R_5為碳環基烷基。

在某些其他具體實施例中，R_5為雜芳烷基。

在又其他某些具體實施例中，R_5為雜環基烷基。

在進一步具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫，各R_1，R_2，R_3及R_4為氫，且R_5為C_5-C_9烷基。在某些特殊具體實施例中，R_5為被-OR_6取代之C_5-C_9烷基，其中R_6為氫或烷基。

在其他具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫，各R_1，R_2，R_3及R_4為氫，且R_5為雜芳烷基，其中R_5之次烷基部份為次乙基、次丙基或次丁基。

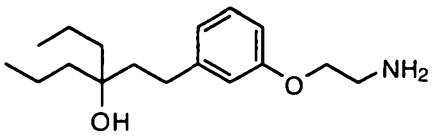
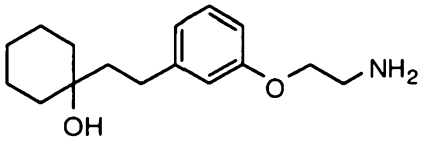
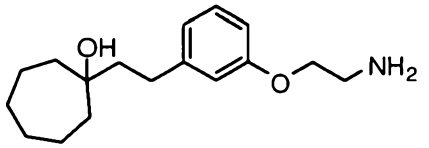
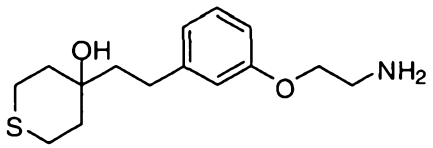
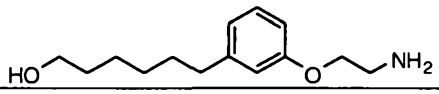
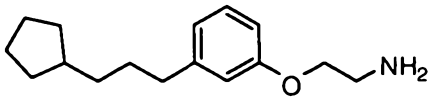
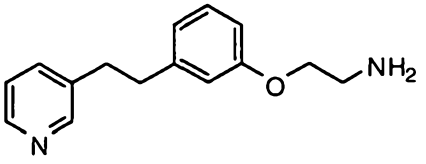
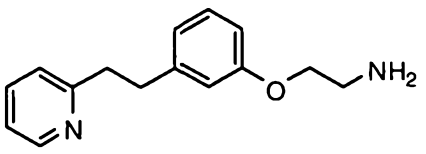
在其他具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫，各R_1，R_2，R_3及R_4為氫，且R_5為雜環基烷基，其中R_5之次烷基部份為次乙基、次丙基或次丁基。

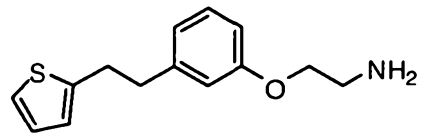
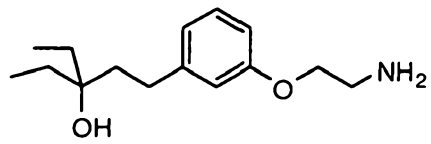
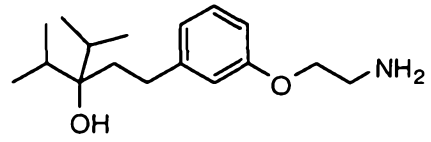
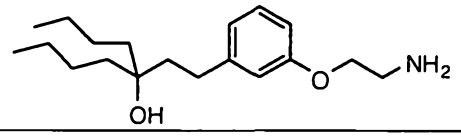
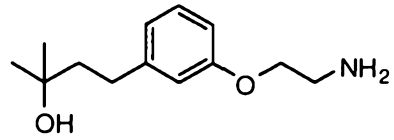
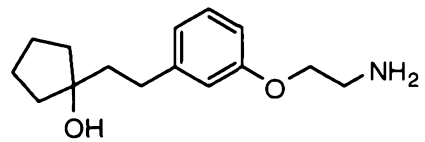
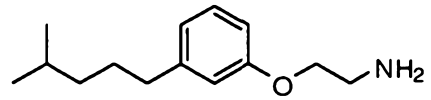
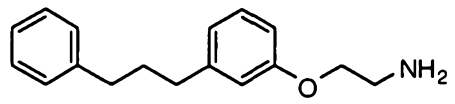
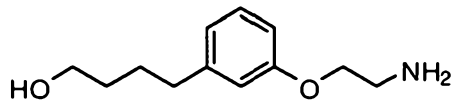
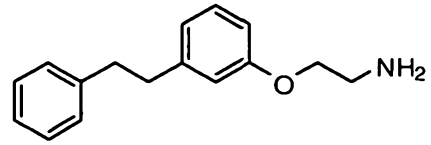
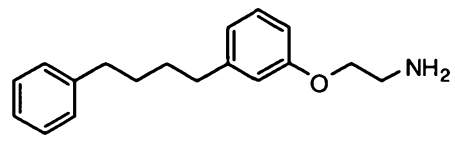
在其他具體實施例中，各R_{11}與R_{12}為氫，各R_1，R_2，R_3及

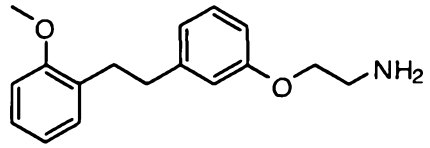
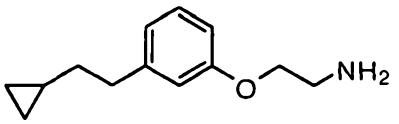
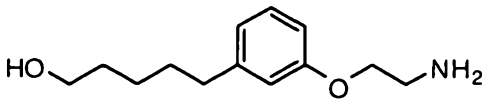
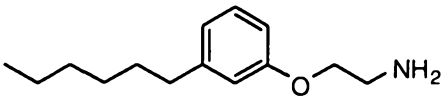
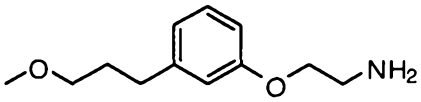
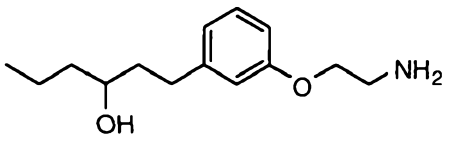
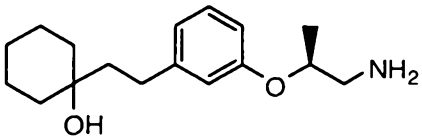
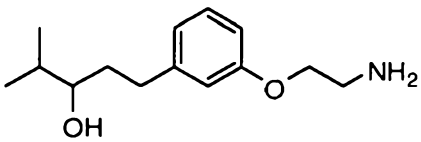
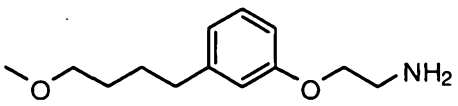
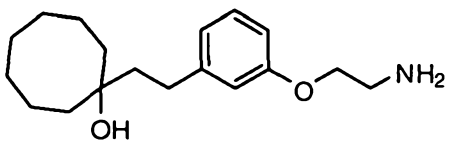
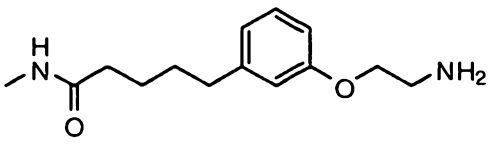
R_4為氫，且R_5為碳環基烷基，其中R_5之次烷基部份為次乙基、次丙基或次丁基。

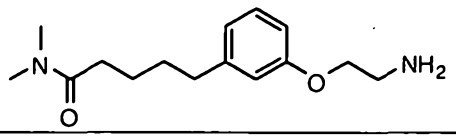
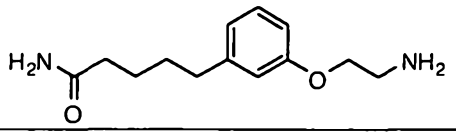
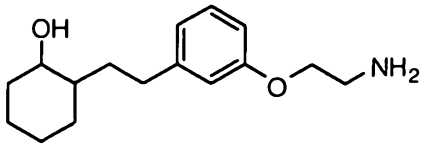
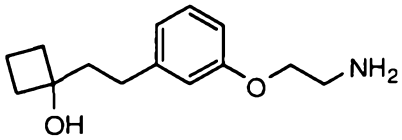
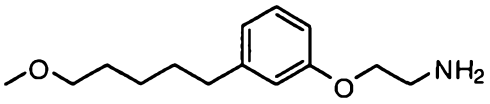
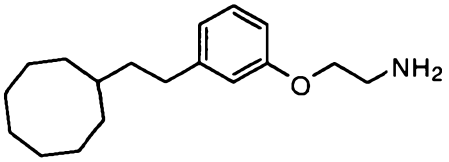
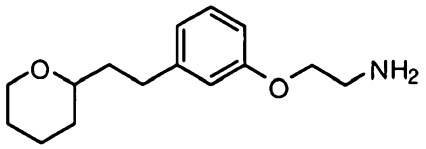
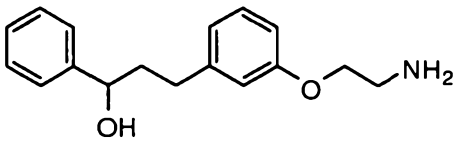
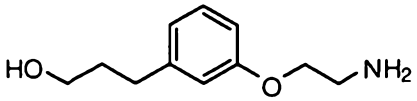
於本文中所揭示之某些化合物具有表4中所示之結構。實例編號係指本文描述製備具有所示結構/名稱之化合物之特定實例。

表4

實例編號	結構	名稱
9		4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)庚-4-醇
12		1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環己醇
10		1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環庚醇
11		4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)四氫-2H-硫代哌喃-4-醇
13		6-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己烷-1-醇
14		2-(3-(3-環戊基丙基)苯氧基)乙胺
36		2-(3-(2-(吡啶-3-基)乙基)苯氧基)乙胺
37		2-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基)苯氧基)乙胺

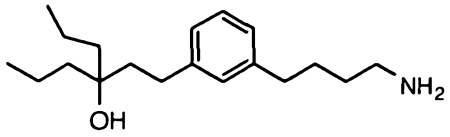
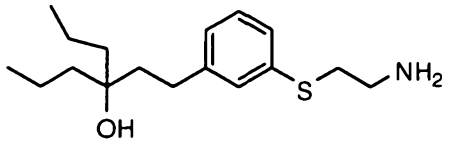
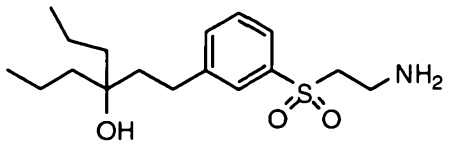
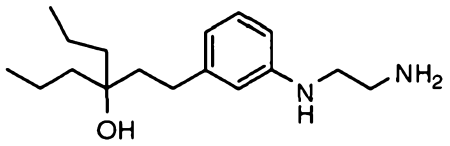
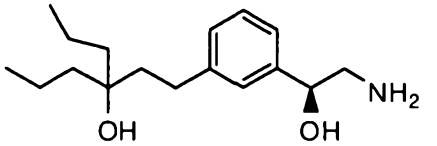
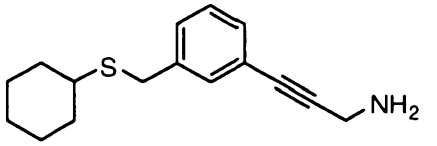
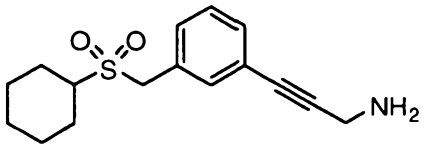
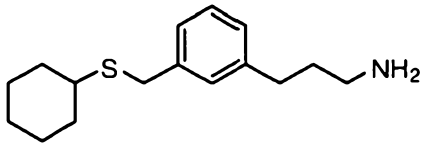
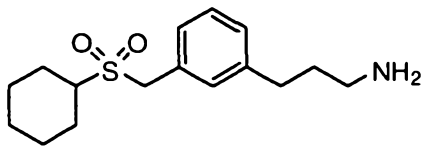
實例編號	結構	名稱
38		2-(3-(2-(噻吩-2-基)乙基)苯氧基)乙胺
50		1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇
51		1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊烷-3-醇
52		5-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)壬-5-醇
53		4-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-2-甲基丁-2-醇
54		1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環戊醇
64		2-(3-(4-甲基戊基)苯氧基)乙胺
65		2-(3-(3-苯基丙基)苯氧基)乙胺
66		4-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)丁-1-醇
67		2-(3-苯乙基苯氧基)乙胺
68		2-(3-(4-苯基丁基)苯氧基)乙胺

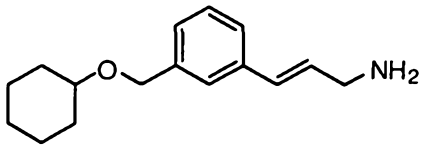
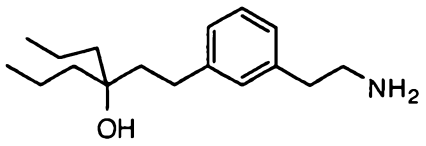
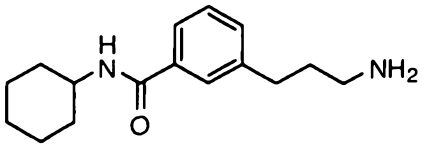
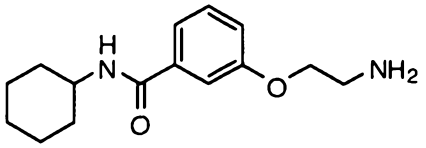
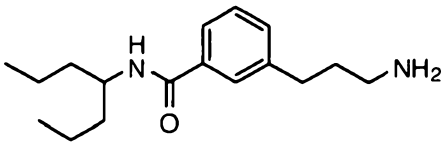
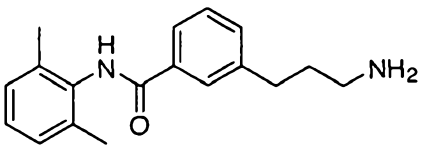
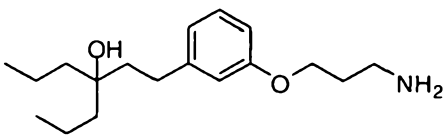
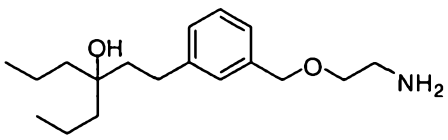
實例編號	結構	名稱
69		2-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯氧基)乙胺
74		2-(3-(2-環丙基乙基)苯氧基)乙胺
75		5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)戊烷-1-醇
77		2-(3-己基苯氧基)乙胺
78		2-(3-(3-甲氧基丙基)苯氧基)乙胺
81		1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己烷-3-醇
83		(S)-1-(3-(1-胺基丙-2-基氧基)苯乙基)環己醇
84		1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-4-甲基戊烷-3-醇
88		2-(3-(4-甲氧基丁基)苯氧基)乙胺
89		1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環辛醇
93		5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-N-甲基戊醯胺

實例編號	結構	名稱
94		5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺
96		5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)戊醯胺
99		2-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環己醇
101		1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環丁醇
107		2-(3-(5-甲氧基戊基)苯氧基)乙胺
108		2-(3-(2-環辛基乙基)苯氧基)乙胺
114		2-(3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯氧基)乙胺
123		3-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-1-苯基丙-1-醇
125		3-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)丙-1-醇

於本文中所揭示之某些化合物具有表5中所示之結構。實例編號係指本文描述製備具有所示結構/名稱之化合物之特定實例。

表 5

實例編號	結構	名稱
127		4-(3-(4-胺基丁基)苯乙基)庚-4-醇
134		4-(3-(2-胺基乙硫基)苯乙基)庚-4-醇
135		4-(3-(2-胺基乙基磺醯基)苯乙基)庚-4-醇
136		4-(3-(2-胺基乙胺基)苯乙基)庚-4-醇
139		(s)-4-(3-(2-胺基-1-羥乙基)苯乙基)庚-4-醇
156		3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙-2-炔-1-胺
157		3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙-2-炔-1-胺
158		3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙-1-胺
159		3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙-1-胺

實例編號	結構	名稱
160		(E)-3-(3-(環己基氧基甲基)苯基)丙-2-烯-1-胺
162		4-(3-(2-胺基乙基)苯乙基)庚-4-醇
163		3-(3-胺基丙基)-O-環己基苯甲醯胺
164		3-(2-胺基乙氧基)-N-環己基苯甲醯胺
165		3-(3-胺基丙基)-N-(庚-4-基)苯甲醯胺
166		3-(3-胺基丙基)-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
185		4-(3-(3-胺基丙氧基)苯乙基)庚-4-醇
186		4-(3-((2-胺基乙氧基)甲基)苯乙基)庚-4-醇

II. 定義

於本文及隨文所附請求項中使用之單數形式"一種"、"一個"及"該"係包括複數指示物，除非內文另有清楚指述。因此，例如，對"一種化合物"之指稱係包括許多此種化合

物，而對"該細胞"之指稱，係包括指稱一或多個細胞(或指稱許多細胞)及其熟諳此藝者所已知之相當物等等。當於本文中對物理性質譬如分子量，或化學性質譬如化學式使用範圍時，於其中範圍與特殊具體實施例之所有組合與亞組合係欲被包含在內。"約"一詞，當指稱數目或數字範圍時，係意謂所指稱之數目或數字範圍係為在實驗變化性內(或在統計實驗誤差內)之近似值，且因此該數目或數字範圍可在所述數目或數字範圍之1%與15%之間改變。"包含"一詞(及相關術語，譬如"包括"或"由...所組成"或"具有"或"含有")並不意欲將其在其他某些具體實施例中排除，例如本文中所述物質之任何組成、組合物、方法或程序等之具體實施例可"包括"或"基本上包括"所述特徵。

"硫基"係指-S-基團。

"亞磺醯基"係指-S(=O)-基團。

"磺醯基"係指$-S(=O)_2-$基團。

"胺基"係指$-NH_2$基團。

"氰基"係指-CN基團。

"硝基"係指$-NO_2$基團。

"氧"係指-O-基團。

"酮基"係指=O基團。

"亞胺基"係指=NH基團。

"硫酮基"係指=S基團。

"烷基"係指直鏈或分枝狀烴鏈基團，僅由碳與氫原子所組成，未含有不飽和性，具有一至十五個碳原子(例如C_1-C_{15}

烷基)。在某些具體實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如C_1-C_{13}烷基)。在某些具體實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如C_1-C_8烷基)。在其他具體實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如C_5-C_{15}烷基)。在其他具體實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如C_5-C_8烷基)。烷基係藉由單鍵連接至分子之其餘部份，例如甲基(Me)、乙基(Et)、正-丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正-丁基、正-戊基、1,1-二甲基乙基(第三-丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烷基係視情況被一或多個下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、酮基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t為1或2)，其中各R^a係獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"烯基"係指直鏈或分枝狀烴鏈基團，僅由碳與氫原子所組成，含有至少一個雙鍵，且具有二至十二個碳原子。在某些具體實施例中，烯基包含二至八個碳原子。在其他具體實施例中，烯基包含二至四個碳原子。烯基係藉由單鍵連接至分子之其餘部份，例如乙烯基(意即乙烯基)、丙-1-烯基(意即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烯基係視情況被一或多個下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、酮基、硫

酮基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t為1或2)，其中各R^a係獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"炔基"係指直鏈或分枝狀烴鏈基團，僅由碳與氫原子所組成，含有至少一個參鍵，具有二至十二個碳原子。在某些具體實施例中，炔基包含二至八個碳原子。在其他具體實施例中，炔基具有二至四個碳原子。炔基係藉由單鍵連接至分子之其餘部份，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則炔基係視情況被一或多個下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、酮基、硫酮基、三甲基矽烷基、-ORa、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t為1或2)，其中各R^a係獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"次烷基"或"次烷基鏈"係指連結分子之其餘部份至基團之直鏈或分枝狀二價烴鏈，僅由碳與氫所組成，未含有不飽和性，且具有一至十二個碳原子，例如亞甲基、次乙基、次丙基、正-次丁基等。次烷基鏈係經過單鍵連接至分子之其餘部份，及經過單鍵連接至基團。次烷基鏈對分子

之其餘部份及對基團之連接點可經過次烷基鏈中之一個碳或經過該鏈內之任兩個碳。除非本專利說明書中另有明確述及，否則次烷基鏈係視情況被一或多個下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-S(O)_tOR^a$（其中t為1或2）及$-S(O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2），其中各R^a係獨立為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"次烯基"或"次烯基鏈"係指連結分子之其餘部份至基團之直鏈或分枝狀二價烴鏈，僅由碳與氫所組成，含有至少一個雙鍵，且具有二至十二個碳原子，例如次乙烯基、次丙烯基、正-次丁烯基等。次烯基鏈係經過雙鍵或單鍵連接至分子之其餘部份，及經過雙鍵或單鍵連接至基團。次烯基鏈對分子之其餘部份及對基團之連接點可經過鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本專利說明書中另有明確述及，否則次烯基鏈係視情況被一或多個下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-S(O)_tOR^a$（其中t為1或2）及$-S(O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2），其中各R^a係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基（視情況被一或多個鹵

基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基，而其中各上述取代基係為未經取代，除非另有指出。

"芳基"係指藉由從環碳原子移除氫原子而衍生自芳族單環狀或多環狀烴環系統之基團。芳族單環狀或多環狀烴環系統僅含有氫與六至十八個碳原子之碳，其中在此環系統中之至少一個環係為完全不飽和，意即其含有環狀、去定域化之(4n+2)π-電子系統，根據Huckel理論。芳基包括但不限於譬如苯基、茚基及萘基之基團。除非本專利說明書中另有明確述及，否則"芳基"一詞或字首"芳-"(譬如在"芳烷基"中)係意謂包括視情況被一或多個取代基取代之芳基，取代基獨立選自烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t為1或2)，其中各R^a係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況被一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基，各R^b係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈，且R^c為直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈，及其中各上述取代

基係為未經取代，除非另有指出。

"芳烷基"係指式-R^c-芳基，其中R^c為如上文定義之次烷基鏈，例如苄基、二苯甲基等。芳烷基之次烷基鏈部份係視情況如上文關於次烷基鏈所述經取代。芳烷基之芳基部份係視情況如上文關於芳基所述經取代。

"芳烯基"係指式-R^d-芳基，其中R^d為如上文定義之次烯基鏈。芳烯基之芳基部份係視情況如上文關於芳基所述經取代。芳烯基之次烯基鏈部份係視情況如上文關於次烯基所定義經取代。

"芳炔基"係指式-R^e-芳基，其中R^e為如上文定義之次炔基鏈。芳炔基之芳基部份係視情況如上文關於芳基所述經取代。芳炔基之次炔基鏈部份係視情況如上文關於次炔基鏈所定義經取代。

"碳環基"係指安定非芳族單環狀或多環狀烴基，僅由碳與氫原子所組成，其包含經稠合或橋接之環系統，具有三至十五個碳原子。在某些具體實施例中，碳環基包含三至十個碳原子。在其他具體實施例中，碳環基包含五至七個碳原子。碳環基係藉由單鍵連接至分子之其餘部份。碳環基係視情況為飽和(意即僅含有單一C-C鍵結)或不飽和(意即含有一或多個雙鍵或參鍵)。完全飽和碳環基亦被稱為"環烷基"。單環狀環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦被稱為"環烯基"。單環狀環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環狀碳環基包括例如金

剛烷基、正蒈基(意即雙環并[2.2.1]庚烷基)、正蒈烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環并[2.2.1]庚烷基等。除非在本專利說明書中另有明確述及，否則"碳環基"一詞係意謂包括視情況被一或多個取代基取代之碳環基，取代基獨立選自烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、酮基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-SR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t為1或2)，其中各R^a係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基，各R^b係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈，且R^c為直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈，及其中各上述取代基係為未經取代，除非另有指出。

"碳環基烷基"係指式$-R^c-$碳環基，其中R^c為如上文定義之次烷基鏈。次烷基鏈與碳環基係視情況如上文所定義經取代。

"鹵基"或"鹵素"係指溴基、氯基、氟基或碘基取代基。

"氟烷基"係指如上文定義之烷基，其係被一或多個如上

文定義之氟基取代，例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟基甲基-2-氟基乙基等。氟烷基之烷基部份係視情況如上文關於烷基所定義經取代。

"雜環基"係指安定3-至18-員非芳族環基團，其包含二至十二個碳原子，與一至六個雜原子，選自氮、氧及硫。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜環基為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統，且包含經稠合或橋接之環系統。在雜環基中之雜原子係視情況被氧化。一或多個氮原子，若存在，則係視情況被四級化。雜環基為部份或完全飽和。雜環基係經過該環之任何原子連接至分子之其餘部份，此種雜環基之實例包括但不限於二氧伍圜基、噻吩基、[1,3]二硫陸圜基、十氫異喹啉基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、異噻唑啶基、異四氫噁唑基、嗎福啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-酮基六氫吡咯基、2-酮基六氫吡啶基、2-酮基四氫吡咯基、四氫噁唑基、六氫吡啶基、六氫吡咯基、4-六氫吡啶酮基、四氫吡咯基、四氫吡唑基、昆啶基、四氫呋喃基、三硫陸圜基、四氫哌喃基、硫代嗎福啉基、硫基嗎福啉基、1-酮基-硫代嗎福啉基及1,1-二酮基-硫代嗎福啉基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則"雜環基"一詞係意謂包括如上文定義之雜環基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、酮基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視

情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-SR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t為1或2)，其中各R^a係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基，各R^b係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈，且R^c為直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈，及其中各上述取代基係為未經取代，除非另有指出。

"N-雜環基"或"N-連接之雜環基"係指如上文定義之雜環基，含有至少一個氮，且其中雜環基對分子其餘部份之連接點係經過該雜環基中之氮原子。N-雜環基係視情況如上文關於雜環基所述經取代。此種N-雜環基之實例包括但不限於1-嗎福啉基、1-六氫吡啶基、1-六氫吡哄基、1-四氫吡咯基、四氫吡唑基、二氫咪唑基及四氫咪唑基。

"C-雜環基"或"C-連接之雜環基"係指如上文定義之雜環基，含有至少一個雜原子，且其中雜環基對分子其餘部份之連接點係經過該雜環基中之碳原子。C-雜環基係視情況如上文關於雜環基所述經取代。此種C-雜環基之實例包括但不限於2-嗎福啉基、2-或3-或4-六氫吡啶基、2-六氫吡哄基、2-或3-四氫吡咯基等。

"雜環基烷基"係指式-R^c-雜環基，其中R^c為如上文定義之次烷基鏈。若雜環基為含氮雜環基，則此雜環基係視情況在氮原子上連接至烷基。雜環基烷基之次烷基鏈係視情況如上文關於次烷基鏈所定義經取代。雜環基烷基之雜環基部份係視情況如上文關於雜環基所定義經取代。

"雜芳基"係指衍生自3-至18-員芳族環基團之基團，其包含二至十七個碳原子，與一至六個雜原子，選自氮、氧及硫。於本文中使用之雜芳基為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統，其中在此環系統中之至少一個環為完全不飽和，意即其含有環狀、去定域化之$(4n+2)\pi$-電子系統，根據Huckel理論。雜芳基包括經稠合或橋接之環系統。在雜芳基中之雜原子係視情況被氧化。一或多個氮原子，若存在，則係視情況被四級化。雜芳基係經過該環之任何原子連接至分子之其餘部份。雜芳基之實例包括但不限於一氮七圜烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧氮七圜烯基、苯并[b][1,4]噁呯基、1,4-苯并二氧陸圜基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧伍圜烯基、苯并二氧陸圜烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并硫苯基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、啡啉基、環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[h]啡啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚[1,2-c]

嗒吩基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嗒吩基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、二氫吲哚基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲吩基、異噁唑基、5,8-甲烷基-5,6,7,8-四氫喹唑啉基、嗪啶基、1,6-嗪啶酮基、噁二唑基、2-氧一氮七圜烯基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、啡吩基、啡噻吩基、啡噁吩基、呋吩基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡吩基、嘧啶基、嗒吩基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]嗒吩基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三吩基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及硫苯基(意即噻吩基)。除非本專利說明書中另有明確述及，否則"雜芳基"一詞係意謂包括如上文定義之雜芳基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵烯基、鹵炔基、酮基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情

況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-SR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t為1或2),其中各R^a係獨立為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基,各R^b係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈,且R^c為直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈,及其中各上述取代基係為未經取代,除非另有指出。

"N-雜芳基"係指如上文定義之雜芳基,含有至少一個氮,且其中雜芳基對分子其餘部份之連接點係經過該雜芳基中之氮原子。N-雜芳基係視情況如上文關於雜芳基所述經取代。

"C-雜芳基"係指如上文定義之雜芳基,且其中雜芳基對分子其餘部份之連接點係經過該雜芳基中之碳原子。C-雜芳基係視情況如上文關於雜芳基所述經取代。

"雜芳烷基"係指式$-R^c-$雜芳基,其中R^c為如上文定義之次烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基,則此雜芳基係視情況在氮原子上連接至烷基。雜芳烷基之次烷基鏈係視情況如上文關於次烷基鏈所定義經取代。雜芳烷基之雜芳基部份係視情況如上文關於雜芳基所定義經取代。

化合物或其藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心,且因此可獲致對掌異構物、非對映異構物及其他立體

異構形式，其可以絕對立體化學為觀點被定義為(*R*)-或(*S*)-，或對於胺基酸類為(D)-或(L)-。當本文中所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另有指定，否則所意欲的是，該化合物包括*E*與Z幾何異構物(例如*順式或反式*)兩者。同樣地，所有可能之異構物，以及其外消旋與光學上純形式，及所有互變異構形式，亦意欲被包含在內。

"立體異構物"係為具有相同共價鍵順序，而在其原子於空間中之相對配置上不同之化合物。"對掌異構物"係指兩種立體異構物，其係為彼此之不可重疊鏡像。

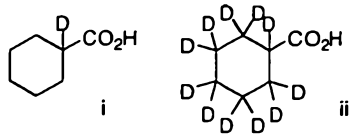
除非另有述及，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括只有於一或多種同位素上富含之原子存在下才有差異之化合物。例如，具有本發明結構，惟一個氫被氘或氚置換，或一個碳被^{13}C-或^{14}C-富含之碳置換之化合物，係在本發明之範圍內。

本發明化合物亦可含有非天然比例之原子同位素在構成此種化合物之一或多個原子處。例如，化合物可以同位素標識，例如氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)。以^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, ^{125}I之同位素取代均意欲涵蓋在內。本發明化合物之所有同位素變型，無論具放射性與否，係被涵蓋在本發明之範圍內。

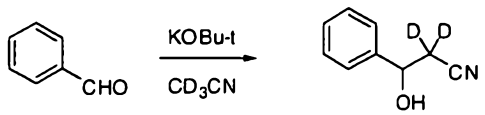
在某些具體實施例中，於本文中所揭示之胺衍生化合物具有一部份或全部^{1}H原子被^{2}H原子置換。關於含氘之胺衍

生化合物之合成方法係為此項技藝中已知，且包括下文合成方法，其僅作為非限制性實例。

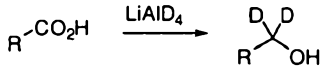
經氘化之起始物質，譬如酸i與酸ii係為容易取得，且係使其接受本文中所述關於合成胺衍生化合物之合成方法。

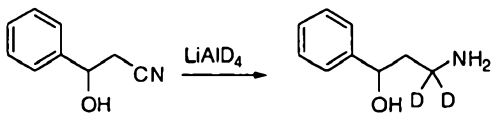


在一項非限制性實例中，如下文圖式中所示，其他經氘化之起始物質亦被採用於含氘之胺衍生化合物之合成中。大數目之含氘試劑與結構單位係可市購得自化學賣主，譬如 Aldrich 化學公司。



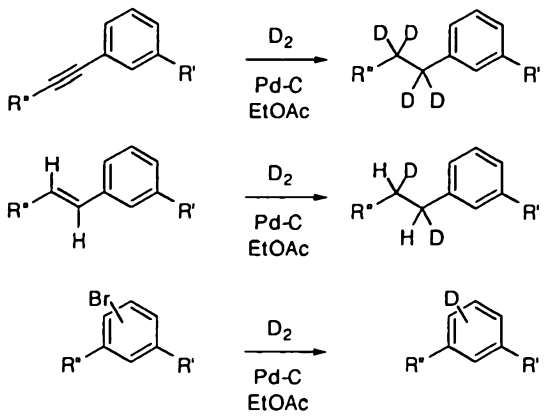
採用氘轉移試劑，譬如氘化鋰鋁($LiAlD_4$)，以使氘在還原條件下轉移至反應受質。僅舉例言之，在下文反應圖式中，係說明 $LiAlD_4$ 之使用。





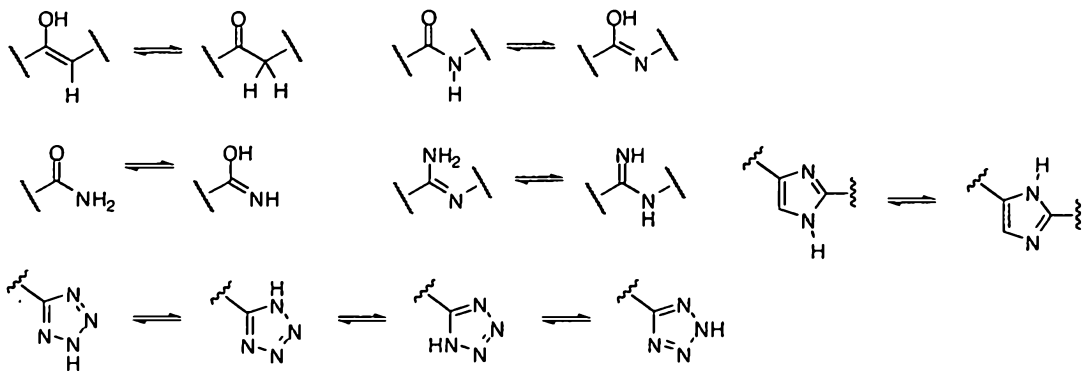


僅舉例言之，如下文反應圖式中所示，係採用氘氣體與鈀觸媒，以使不飽和碳-碳鏈結還原，且進行芳基碳-鹵素鍵結之還原性取代。



於一項具體實施例中，胺衍生化合物含有一個氘原子。於另一項具體實施例中，胺衍生化合物含有兩個氘原子。於另一項具體實施例中，胺衍生化合物含有三個氘原子。於另一項具體實施例中，胺衍生化合物含有四個氘原子。於另一項具體實施例中，胺衍生化合物含有五個氘原子。於另一項具體實施例中，胺衍生化合物含有六個氘原子。於另一項具體實施例中，胺衍生化合物係完全被氘原子取代，且未含有不可交換之^{1}H氫原子。

"互變異構物"係指質子從分子之一個原子移轉至相同分子之另一個原子。本文所提出之化合物可以互變異構物存在。互變異構物為可藉由氫原子之潛移，伴隨著單鍵與相鄰雙鍵之轉換而相互轉化之化合物。在其中互變異構現象為可能之鍵結排列中，互變異構物之化學平衡將存在。於本文中所揭示化合物之所有互變異構形式係意欲被涵蓋在內。互變異構物之正確比例係依數種因素而定，包括溫度、溶劑及pH。互變異構相互轉化之一些實例包括：



"選用"或"視情況"係意謂隨後所述之事件或狀況可以或可以不發生，且說明文係包括當該事件或狀況係發生時之情況及其中未發生之情況。例如，"視情況經取代之芳基"係意謂芳基可以或可以不經取代，且說明文係包括經取代之芳基與未具有取代之芳基兩者。

"藥學上可接受之鹽"包括酸與鹼加成鹽兩者。本文中所述胺衍生化合物之任一種之藥學上可接受鹽係意欲涵蓋任何及所有藥學上適當之鹽形式。本文中所述化合物之較佳藥學上可接受鹽為藥學上可接受之酸加成鹽與藥學上可接受之鹼加成鹽。

"藥學上可接受之酸加成鹽"係指保持自由態鹼之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面為不期望的，且其係以無機酸類形成，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸等。亦被包含者為以有機酸類形成之鹽，該酸類譬如脂族單-與二羧酸類、苯基取代之烷酸、羥烷酸類、烷二酸類、芳族酸類、脂族與芳族磺酸類等，且包括例如醋酸、三氟醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、

甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、柳酸等。舉例之鹽類因此包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、酸性硫酸鹽、亞硫酸鹽、酸性亞硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯乙醇酸鹽、苯甲酸鹽、氯基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基醋酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽等。亦意欲涵蓋在內者為胺基酸之鹽，譬如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參閱，例如 Berge S.M. 等人，"醫藥鹽", *醫藥科學期刊*, 66：1-19 (1997)，其係據此以其全文併於本文供參考)。鹼性化合物之酸加成鹽可經由使自由態鹼形式與足量之所要酸接觸以產生鹽，根據熟練技師所熟悉之方法與技術製成。

"藥學上可接受之鹼加成鹽"係指保持自由態酸之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面為不期望的。此等鹽係由添加無機鹼或有機鹼至自由態酸中而製成。藥學上可接受之鹼加成鹽可以金屬或胺類形成，譬如鹼金屬與鹼土金屬或有機胺類。衍生自無機鹼之鹽，包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽等。衍生自有機鹼之鹽，包括但不限於以下之鹽，一級、二級及三級胺類，經取代之胺類，包括天然生成之經取代之胺類，環狀胺類及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三

甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、海巴胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、胺基葡萄糖、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、六氫吡咔、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、聚胺樹脂等。參閱Berge等人，同前文出處。

除非另有述及，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括只有於一或多種同位素上富含之原子存在下才有差異之化合物。例如，具有本發明結構，惟一個氫被氘或氚置換，或一個碳被^{13}C-或^{14}C-富含之碳置換之化合物，係在本發明之範圍內。

本發明化合物亦可含有非天然比例之原子同位素在構成此種化合物之一或多個原子處。例如，化合物可以放射性同位素標識，例如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。本發明化合物之所有同位素變型，無論具放射性與否，係被涵蓋在本發明之範圍內。

"非類視色素化合物"係指不為類視色素之任何化合物。類視色素為一種化合物，其具有三甲基環己烯基環之二萜骨架與終止於極性末端基團中之聚烯鏈。類視色素之實例包括視黃醛與衍生之亞胺/醯肼/肟、視黃醇與任何衍生之酯、視黃基胺與任何衍生之醯胺、視黃酸與任何衍生之酯或醯胺。雖然不需要，但非類視色素化合物可包含內部環狀基團(例如芳族基團)。雖然不需要，但非類視色素化合

物可含有胺衍生基團。

於本文中使用之"處理"或"治療"或"減輕"或"改善"可於本文中交換使用。此等術語係指關於獲得有利或所要結果，包括但不限於治療利益及/或預防利益之途徑。所謂"治療利益"係意謂被治療之從屬病症之根除或改善。而且，治療利益係伴隨著根除或改善一或多種與其從屬之病症有關聯之生理病徵而達成，以致改善係於病患中發現，儘管如此病患可能仍然罹患其從屬之病症。關於預防利益，可將組合物投予處於發展特定疾病危險下之病患，或投予報告疾病之一或多種生理病徵之病患，即使此疾病之診斷可能尚未施行亦然。

"前體藥物"係意欲表示可在生理學條件下或藉由溶劑分解而被轉化成本文中所述生物活性化合物之化合物。因此，"前體藥物"一詞係指生物活性化合物之先質，其係為藥學上可接受。當被投予病患時，前體藥物可為不活性，但在活體內被轉化成活性化合物，例如藉由水解作用。前體藥物化合物經常在哺乳動物生物體中提供溶解度、組織相容性或延遲釋出之優點(參閱，例如Bundgard, H., 前體藥物之設計(1985), 第7-9, 21-24頁(Elsevier, Amsterdam))。

前體藥物之討論係被提供於Higuchi, T.等人，"前體藥物作為新穎傳輸系統", A.C.S.論集系列，第14卷，及在藥物設計中之生物可逆載劑，Edward B. Roche編著，美國醫藥協會與Pergamon出版社，1987中，此兩者均全部併於本文供參考。

"前體藥物"一詞亦意謂包括任何共價結合之載體，當此

種前體藥物被投予哺乳動物病患時，其係於活體內釋出活性化合物。如本文中所述活性化合物之前體藥物可以下述方式製成，將存在於活性化合物中之官能基，以致使該改質物係無論是以例行操控或於活體內被分裂之方式，改質成母體活性化合物。前體藥物包括其中羥基、胺基或巯基係被結合至任何基團之化合物，當活性化合物之前體藥物係被投予哺乳動物病患時，該基團會個別分裂以形成自由態羥基、自由態胺基或自由態巯基。前體藥物之實例包括但不限於活性化合物中之醇之醋酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物，或胺官能基之乙醯胺、甲醯胺及苯甲醯胺衍生物等。

本發明化合物係藉由一般習知合成方法之適當組合進行合成。可用於合成本發明化合物之技術對於熟諳有關聯之技藝者係為可容易地明瞭且易於取得。

提供下文討論以大體上說明如何獲得本發明下所請求之化合物，及獲得關於可用於組裝本發明化合物之某些各種不同方法之詳細說明。但是，此討論並不意欲界定或限制可用於製備本發明化合物之反應或反應順序之範圍。本發明化合物可藉由揭示於下文實例段落中之程序與技術，以及藉已知有機合成技術製成。

III. 胺衍生化合物之製備

一般而言，使用於本文所述反應中之化合物可根據熟諳此藝者已知之有機合成技術，自市購可得之化學品及/或自化學文獻中所述之化合物開始製備。"市購可得之化學品"

可得自標準商業來源，包括Acros有機物質(Pittsburgh PA)、Aldrich化學(Milwaukee, WI，包括Sigma化學公司與Fluka)、Apin化學品公司(Milton Park UK)、Avocado研究(Lancashire U.K.)、BDH公司(Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice公司(West Chester PA)、Crescent化學公司(Hauppauge NY)、Eastman有機化學品、Eastman Kodak公司(Rochester NY)、Fisher科學公司(Pittsburgh PA)、Fisons化學品(Leicestershire UK)、Frontier科學(Logan UT)、ICN生物醫學公司(Costa Mesa CA)、關鍵有機物質(Cornwall U.K.)、Lancaster合成(Windham NH)、Maybridge化學公司(Cornwall U.K.)、Parish化學公司(Orem UT)、Pfaltz & Bauer公司(Waterbury CN)、Polyorganix (Houston TX)、Pierce化學公司(Rockford IL)、Riedel de Haen AG (Hanover), Germany)、光譜品質產物公司(New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland OR)、Trans世界化學品公司(Rockville MD)及Wako化學品美國公司(Richmond VA)。

一般熟諳此藝者已知之方法可經過各種參考書籍與資料庫確認。適當參考書籍與論文，其係詳細說明可用於製備本文中所述化合物之反應物之合成或提供關於描述該製備之論文之參考資料，係包括例如"合成有機化學", John Wiley & Sons公司, New York；S. R. Sandler等人，"有機官能基製備", 第2版，大學出版社, New York, 1983；H. O. House, "現代合成反應", 第2版, W. A. Benjamin公司, Menlo Park, Calif. 1972；T. L. Gilchrist, "雜環化學", 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992；J. March, "高等有機化學：反應、機制及結構", 第4版,

Wiley-Interscience, New York, 1992。其他適當參考書籍與論文，其係詳細說明可用於製備本文中所述化合物之反應物之合成或提供關於描述該製備之論文之參考資料，係包括例如Fuhrhop, J. 與 Penzlin G. "有機合成：概念、方法、起始物質", 第二版，修訂版及擴大版 (1994) John Wiley & Sons ISBN：3-527-29074-5；Hoffman, R. V. "有機化學，中間物論題" (1996) 牛津大學出版社, ISBN 0-19-509618-5；Larock, R. C. "綜合有機轉變：官能基製備法之指引" 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN：0-471-19031-4; March, J. "高等有機化學：反應、機制及結構" 第4版 (1992) John Wiley & Sons, ISBN： 0-471-60180-2；Otera, J. (編輯者) "現代羰基化學" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1；Patai, S. "官能基化學之Patai氏1992指引" (1992) Interscience ISBN：0-471-93022-9；Quin, L.D. 等人 "有機磷化學指引" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. "有機化學" 第7版 (2000) John Wiley & Sons, ISBN： 0-471-19095-0；Stowell, J.C., "中間物有機化學" 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN：0-471-57456-2; "工業有機化學品：起始物質與中間物：Ullmann氏百科全書" (1999) John Wiley & Sons, ISBN： 3-527-29645-X, 在8卷中；"有機反應" (1942-2000) John Wiley & Sons, 在超過55卷中；及"官能基化學" John Wiley & Sons, 在73卷中。

特定與類似反應物亦可經過由美國化學學會之化學文摘服務所製備之已知化學品索引，其可在大部份公共與大學圖書館取得，以及經過線上資料庫(美國化學學會，Washington, D.C.，可接觸到更多細節)確認。在目錄中為已知

但不能市購取得之化學品，可藉由定製化學品合成服務公司製備，其中許多標準化學品供應服務公司(例如上文所列示者)係提供定製合成服務。關於本文中所述胺衍生化合物之醫藥鹽之製備與選擇之參考資料係為P. H. Stahl & C. G. Wermuth "醫藥鹽手冊", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

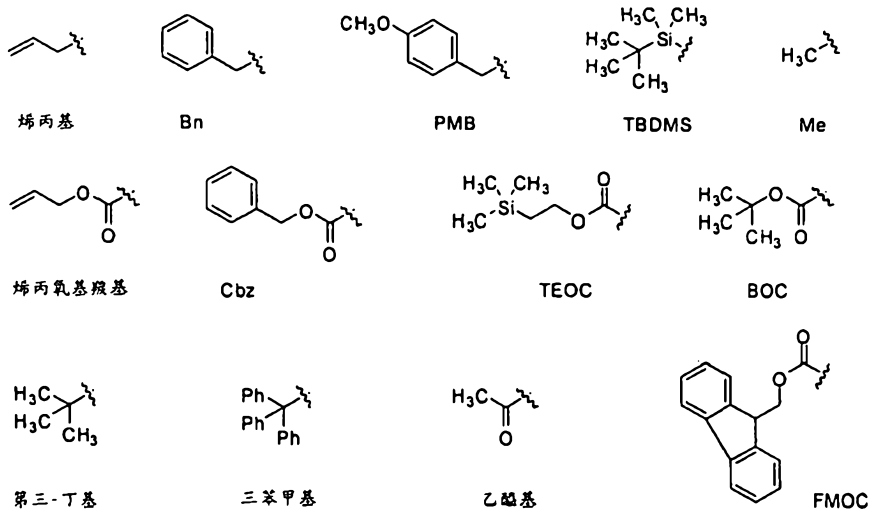
"保護基"一詞係指化學部份基團，其會阻斷化合物之一些或全部反應性部份基團，且防止此種部份基團參與化學反應，直到移除保護基為止，例如，於T. W. Greene, P.G.M. Wuts, 有機合成之保護基, 第3版, John Wiley & Sons (1999)中所列示與描述之部份基團。在採用不同保護基之情況下，各(不同)保護基可有利地藉由不同方式移除。在完全不同反應條件下分裂之保護基係允許此種保護基之差別移除。例如，保護基可藉由酸、鹼及氫解作用移除。一些基團，譬如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、縮醛及第三-丁基二甲基矽烷基係為酸不安定性，且可用以保護羧基與羥基反應性部份基團，於胺基存在下，該胺基係被Cbz基團保護，其可藉氫解作用移除，與Fmoc基團保護，其係為鹼不安定。羧酸部份基團可以鹼不安定基團阻斷，譬如而不限於甲基或乙基，而羥基反應性部份基團可以鹼不安定基團阻斷，譬如乙醯基，於胺類存在下，該胺類係以酸不安定基團(譬如胺基甲酸第三-丁酯)或以胺基甲酸酯類阻斷，其係為酸與鹼安定，但可以水解方式移除。

羧酸與羥基反應性部份基團亦可以水解方式可移除之保護基(譬如苄基)阻斷，然而胺基可以鹼不安定基團(譬如

Fmoc)阻斷。羧酸反應性部份基團可以氧化方式可移除之保護基(譬如2,4-二甲氧基苄基)阻斷，然而共同存在之胺基可以氟化物不安定之矽烷基胺基甲酸酯類阻斷。

烯丙基阻斷基團可於酸-與鹼-保護基存在下使用，因為前者係為安定且可隨後藉由金屬或π-酸觸媒移除。例如，經烯丙基阻斷之羧酸可以鈀(0)-催化反應，於酸不安定之胺基甲酸第三-丁酯或鹼不安定之醋酸胺保護基存在下去除保護。又另一種保護基形式係為化合物或中間物可連接之樹脂。只要殘基係被連接至樹脂，該官能基即被阻斷，且不能夠反應。一旦自樹脂釋出，該官能基即可用以反應。

典型阻斷/保護基係為此項技藝中已知，且包括但不限於下列部份基團：



一般而言，式(I)化合物可以逐步方式製成，涉及最初乙炔或烯烴形成，接著為氫化作用，以提供苯基上之烷基取代基。含氮部份基團可經由烷基間位上之側鏈之形成與修改，而被連結至苯基。

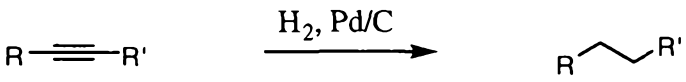
1. 烷基形成

下文方法A-C係描述達成苯環上之烷基形成之各種途徑。更明確言之，方法A係說明烷經過炔烴之氫化作用之形成。方法B係顯示烷中間物經過*順式*或*反式*烯烴之氫化作用之建構。

適用於氫化反應之觸媒係為熟諳此藝者所已知。舉例之觸媒包括例如鈀/炭、氫氧化鈀、鉑、氧化鉑、阮尼鎳、銠、Wilkinson 氏觸媒（氯基參（三苯膦）銠）及 Lindlar 氏觸媒 (Pd-$CaCO_3$-PbO)。

適合用以使炔類經由氫化作用還原成烷類之氫來源係為熟諳此藝者所已知。舉例之氫來源包括例如氫氣、甲酸銨、硼氫化鈉、環己烯、環己二烯及肼。

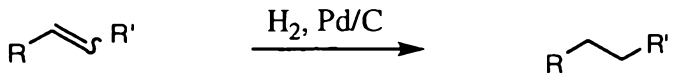
方法A



(A-1) **(A-2)**

方法B係顯示烷中間物經過*順式*或*反式*烯烴之氫化作用之建構。

方法B



(A-3) **(A-2)**

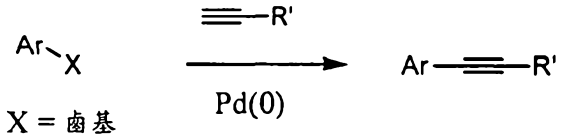
炔烴(**A-1**)與烯烴(**A-3**)可根據此項技藝中之已知方法製成（參閱，例如方法C-G)。

方法C-G係說明炔烴或烯烴側鏈在苯基（藉由Ar表示）上之形成。更明確言之，方法C係說明參鍵與苯基之偶合，

以Sonogashira反應為基礎。典型上，鈀(0)觸媒係與鹼合併使用，以使芳基鹵化物與乙炔衍生物偶合。R'可為例如烷基、芳基、雜環基、雜芳基、碳環基或其衍生物，其可如本文中所述進一步被修改。

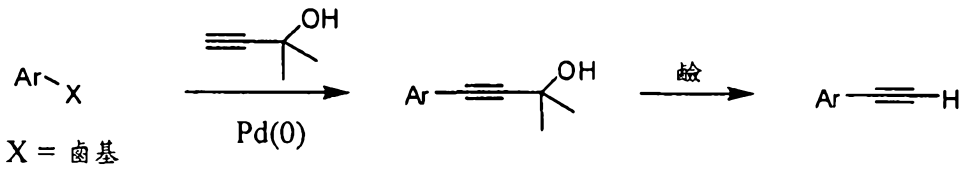
2. 烷基形成

方法C



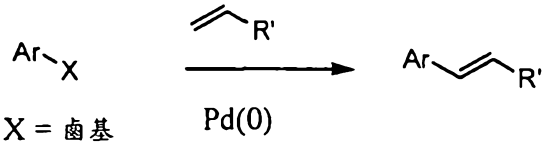
方法D係顯示末端炔烴之形成。典型上，Sonogashira反應係用以連結芳基鹵化物至乙炔衍生物，譬如2-甲基-3-丁炔-2-醇。在後續步驟中，鹼係用以顯現出末端炔烴。此炔烴可在後續Sonogashira類型反應中進一步被修改。

方法D



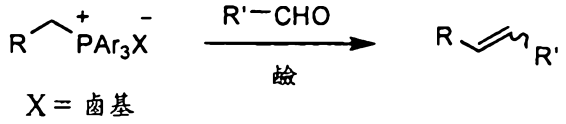
方法E係顯示烯烴與苯基之偶合，以Heck反應為基礎。典型上，鈀(0)觸媒係與鹼合併使用，以使芳基鹵化物與乙烯基衍生物偶合。R'可如本文中所述進一步被修改。

方法E



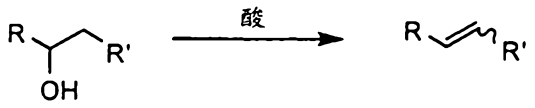
方法F係顯示烯烴鍵之形成，以Wittig反應為基礎。典型上，鏻鹽係於適當鹼存在下偶合至醛，於此段期間內，三芳基膦氧化物之分子係被脫除。

方法F



方法G係顯示烯烴鍵之形成，經由脫除H_2O，於酸存在下。

方法G



此外，苯基之直接烷基化作用可藉由例如使烷基二羥基硼烷酯與鹵化苯，於Pd為基礎之觸媒存在下偶合而進行。關於苯環之直直接烷基化作用之其他方法係包括例如使芳烷基或烷基Grignards試劑與苯環偶合。

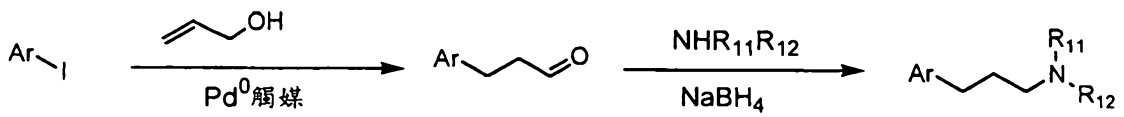
含氮側鏈形成與修改

下文方法H-T係描述達成側鏈形成與修改之各種途徑。

一般而言，可使經適當取代之苯基衍生物偶合至各種不同範圍之側鏈，其可進一步被修改，以提供式(I)化合物之最後鏈結與含氮部份基團。

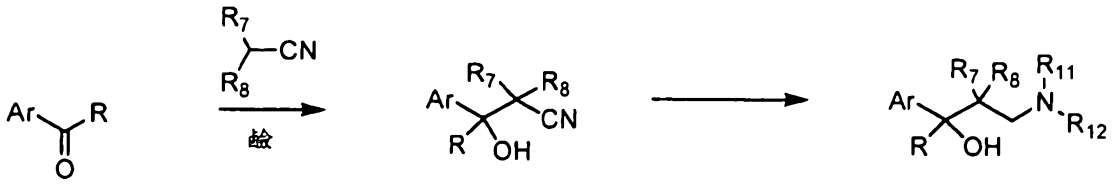
方法H係說明於鈀(0)觸媒存在下，與烯丙醇偶合之芳基鹵化物。烯丙醇之末端醇基已同時被氧化成醛基，其可經由還原胺化作用進一步被修改成胺($-NR_{11}R_{12}$)。

方法H



方法I係說明芳基醛或芳基酮與包含至少一個α-氫之腈試劑間之醛醇縮合。所形成之縮合中間物可進一步被還原成胺($-NR_{11}R_{12}$)。

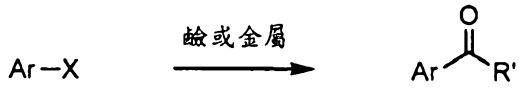
方法I



R = H, Me, CF_3

方法J係顯示醯化反應，以形成酮為基礎之鏈結。熟諳此藝者將明瞭的是，R'基團可包括可進一步被修改之官能基。

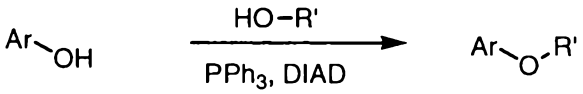
方法J



X = Br, I

方法K係顯示在縮合反應中.經由氧原子連接至芳基衍生物之側鏈先質(R'OH)，其中H_2O之分子係被脫除。R'可包括可進一步被修改以製備式(I)化合物之鏈結與含氮部份基團之官能基。

方法K



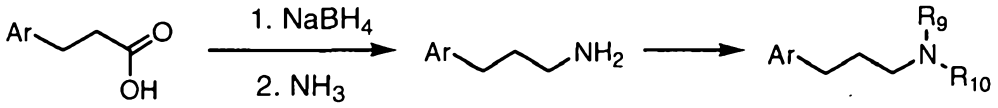
此外，以炔烴或烯烴衍生物為基礎之側鏈可首先根據如前文所述之方法C-G製備。炔烴或烯烴衍生物可進一步被氫化及修改，以提供含末端氮之部份基團。

下述方法係說明多種合成途徑，以藉由還原作用、氧化作用、親核性或親電子性取代、醯化作用等處理或修改側鏈部份基團。因此，可合成鏈結之各種不同基團。

方法L係說明其中羧酸係被轉化成胺之胺化程序。典型上，羧酸(或酯)可首先被還原成一級醇，然後，可使其經由甲烷磺酸鹽、鹵化物、疊氮化物、鄰苯二甲醯亞胺或

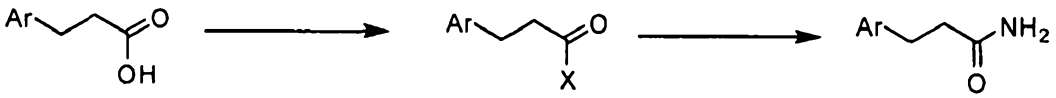
Mitsunobu反應等而被轉化成胺。適當還原劑包括例如硼氫化鈉($NaBH_4$)、氰基硼氫化鈉($NaBH_3CN$)、三乙醯氧基硼氫化鈉($NaBH(OCOCH_3)_3$)、氫化鋰鋁($LiAlH_4$)等。如所示，所形成之胺可藉熟諳此藝者已知之方法進一步被官能基化。

方法L



其中羧酸係首先被轉化成氯化醯，且鹵化物係被適當胺合成單位置換之胺化程序，係示於方法M中。所形成之醯胺可藉熟諳此藝者已知之方法被還原及/或進一步官能基化。

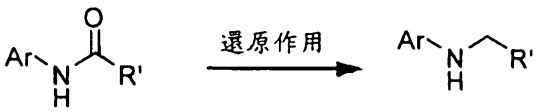
方法M



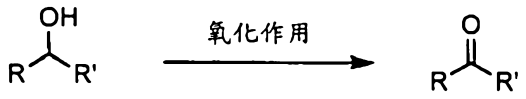
X = 鹵基

其他或替代修改可根據下文所示之方法進行。

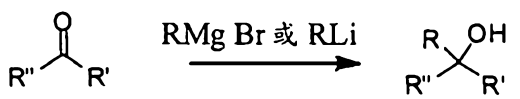
方法N



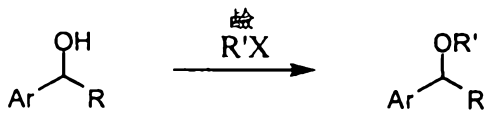
方法O



方法P

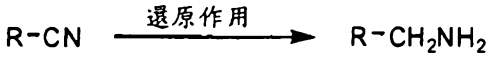


方法Q

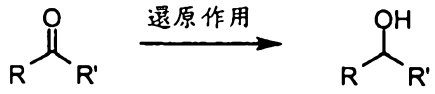


R' =烷基
X =鹵基

方法R



方法S



R' = H或烷基

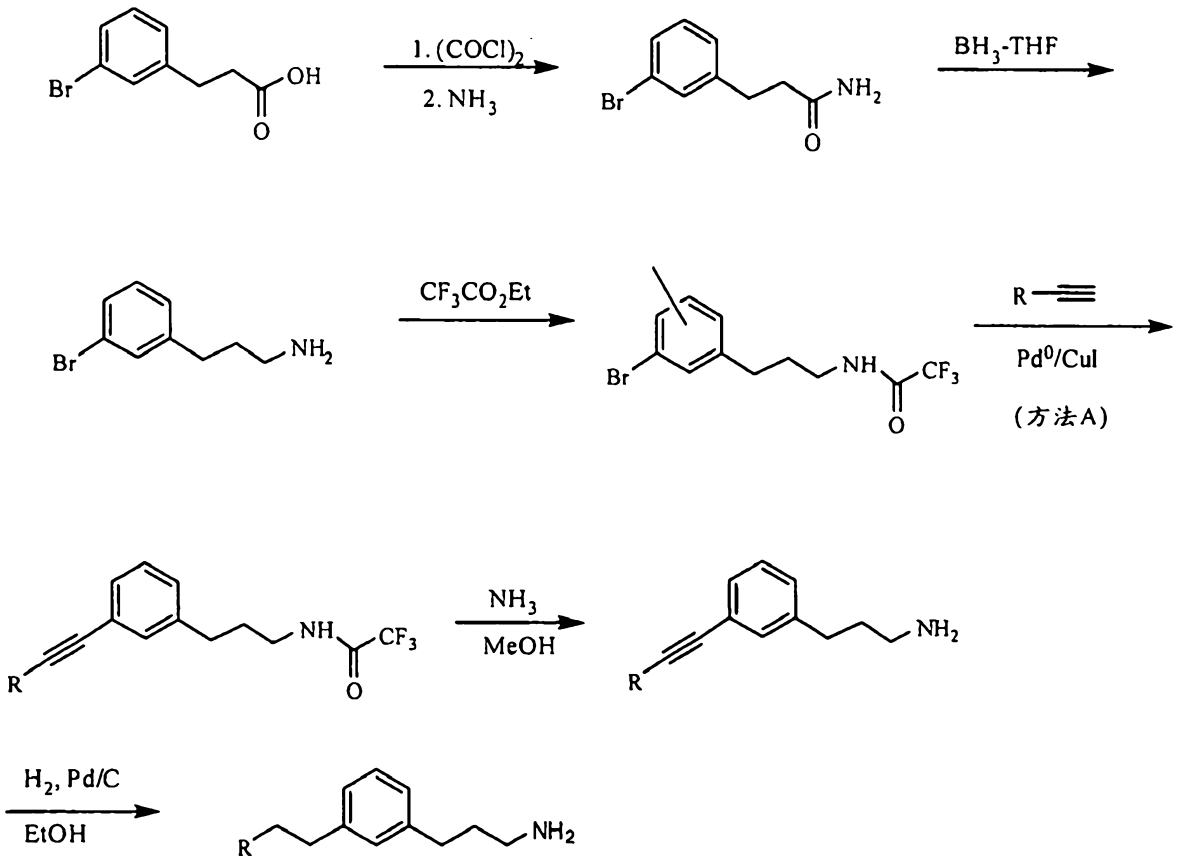
方法T



X = 鹵基

圖式I係說明關於製備式(I)化合物之完整合成順序。

圖式I



在圖式I中，係首先建構側鏈部份基團，並保護胺。然後，乙炔部份基團係根據方法C，經過與末端乙炔之偶合而形成。接著，使偶合產物去除保護，以獲致炔烴。烷基鏈結係經過炔烴之氫化作用(參閱，例如方法A)而形成。其他含氮部份基團可進一步根據此項技藝中已知之方法衍生自末端胺。

除了上文所討論之一般性反應圖式與方法以外，亦提供其他舉例之反應圖式，以說明關於製備具有式(I)化合物結構或任何其亞屬結構包括(Ia)與(Ib)之任何化合物之方法。

IV. 眼科疾病與病症之治療

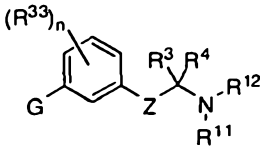
如本文中所述之胺衍生化合物，包括具有如式(I)中所列示之結構及其亞結構之化合物，可藉由抑制視覺循環中之一或多個步驟，用於治療眼科疾病或病症。

於另一項具體實施例中，係為非類視色素化合物，其會抑制造成11-順式視黃醇生產之異構酶反應，其中該異構酶反應係發生在RPE中，且其中該化合物當被投予病患時具有ED_{50}值為1毫克/公斤或較少。於進一步具體實施例中，係為非類視色素化合物，其中ED_{50}值係在對該病患投予單一劑量之化合物歷經約2小時或較久之後度量。於進一步具體實施例中，係為非類視色素化合物，其中非類視色素化合物為烷氧基化合物。於另一項具體實施例中，係為一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患

投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。

於另一項具體實施例中，係為會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物，當於活體外利用會表現RPE65與LRAT之細胞萃取物檢測時，具有IC_{50}為約1 μM或較少，其中該萃取物進一步包含CRALBP，其中該化合物在溶液中係為安定，在室溫下歷經至少約1週。於進一步具體實施例中，化合物會抑制11-順式-視黃醇生產，具有IC_{50}為約0.1 μM或較少。於進一步具體實施例中，化合物會抑制11-順式-視黃醇生產，具有IC_{50}為約0.01 μM或較少。於進一步具體實施例中，會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物為非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在類視色素循環中調制發色團通量之方法，其包括將如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物引進病患中。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予式(G)化合物，或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物：



式 (G)

其中，

Z為鍵結、-C(R^1)(R^2)-、-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-、-X-C(R^{31})(R^{32})-、-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-或-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-；

X為-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-N(R^{30})-、-C(=O)-、-C(=CH_2)-、-C(=N-NR^{35})-或-C(=N-OR^{35})-；

G係選自-C(各)$_2$-C(R^{41})$_2$-R^{40}、-C(R^{42})$_2$-S-R^{40}、-C(R^{42})$_2$-SO-R^{40}、-C(R^{42})$_2$-SO_2-R^{40}、-C(R^{42})$_2$-O-R^{40}、-C(R^{42})$_2$-N(R^{42})-R^{40}、-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}；

R^{40}係選自-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接

之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^5為C_5-C_{15}烷基或碳環基烷基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{13}、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-N$R^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{23}、-C(NH)NH_2、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{22}、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之

碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

於另一項具體實施例中，係為一種在類視色素循環中調制發色團通量之方法，其包括將式(G)化合物引進病患中。於進一步具體實施例中，係為造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法。於進一步具體實施例中，係為造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法，其中脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法，其中脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其中眼科疾病或病症為與老化有關聯之斑點變性或Stargardt氏斑點營養障礙。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其中眼科疾病或病症係選自視網膜脫落、出血視網膜病、色素性視網膜炎、視錐-視網膜桿營養障礙、Sorsby氏基底營養障礙、視覺神經病、炎性視網膜疾病、糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之斑病、視網膜血管堵

塞、早產之視網膜病或絕血再灌注相關之視網膜損傷、增生性玻璃體視網膜病、視網膜營養障礙、遺傳性視覺神經病、Sorsby氏基底營養障礙、葡萄膜炎、視網膜損傷、與阿耳滋海默氏疾病有關聯之視網膜病症、與多發性硬化有關聯之視網膜病症、與巴金生氏病有關聯之視網膜病症、與病毒感染有關聯之視網膜病症、關於光線過度曝露之視網膜病症、近視及與AIDS有關聯之視網膜病症。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法。於進一步具體實施例中，係為如本文中所述在病患中治療眼科疾病或病症，而造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中之方法，其中脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於另一項具體實施例中，係為一種抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之方法，其包括使視網膜與式(G)化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之方法，其包括使視網膜與如本文中所述之非類視色素化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之方法，其包括使視網膜與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物接觸。

於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之方法，其包括使視網膜與式(G)化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一

種在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之方法，其包括使視網膜與如本文中所述之非類視色素化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之方法，其包括使視網膜與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物接觸。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑與式(G)化合物。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於進一步具體實施例中，係為一種在病患眼睛中降低絕血之方法，其中該醫藥組合物係在足以抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應之條件與時間下投予，藉以在眼睛中降低絕血。

於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種在病患眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用之方法，其

包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於進一步具體實施例中，係為一種在病患眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用之方法，其中該醫藥組合物係在足以抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應之條件與時間下投予，藉以在視網膜中抑制新血管生成作用。

於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其包括使視網膜與式(G)化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其包括使視網膜與如本文中所述之非類視色素化合物接觸。於另一項具體實施例中，係為一種在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其包括使視網膜與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物接觸。

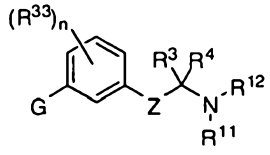
於進一步具體實施例中，係為在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其中視網膜細胞為視網膜神經元細胞。於進一步具體實施例中，係為在視網膜中抑制視網膜細胞變性之方法，其中視網膜神經元細胞為受光體細胞。

於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑與式(G)化合物。於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其中脂褐質為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄

積在病患視網膜中之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述之非類視色素化合物。於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文中所述會抑制11-順式-視黃醇生產之化合物。於另一項具體實施例中，係為一種降低脂褐質色素被蓄積在病患視網膜中之方法，其中脂褐質為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

於另一項具體實施例中，係為一種在類視色素循環中調制發色團通量之方法，其包括將式(G)化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物，引進病患中：



式 (G)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為$-O-$、$-S-$、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、$-C(=O)-$、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^5為C_5-C_{15}烷基或碳環基烷基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{13}、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-C(=O)R^{23}、

-C(NH)NH_2、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-C(=O)R^{22}、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

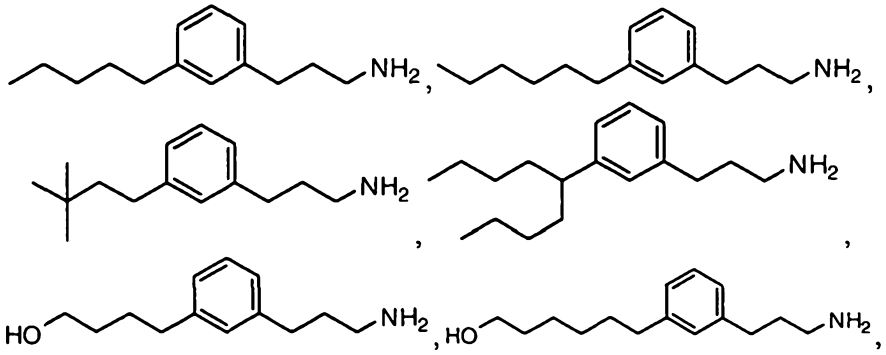
各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

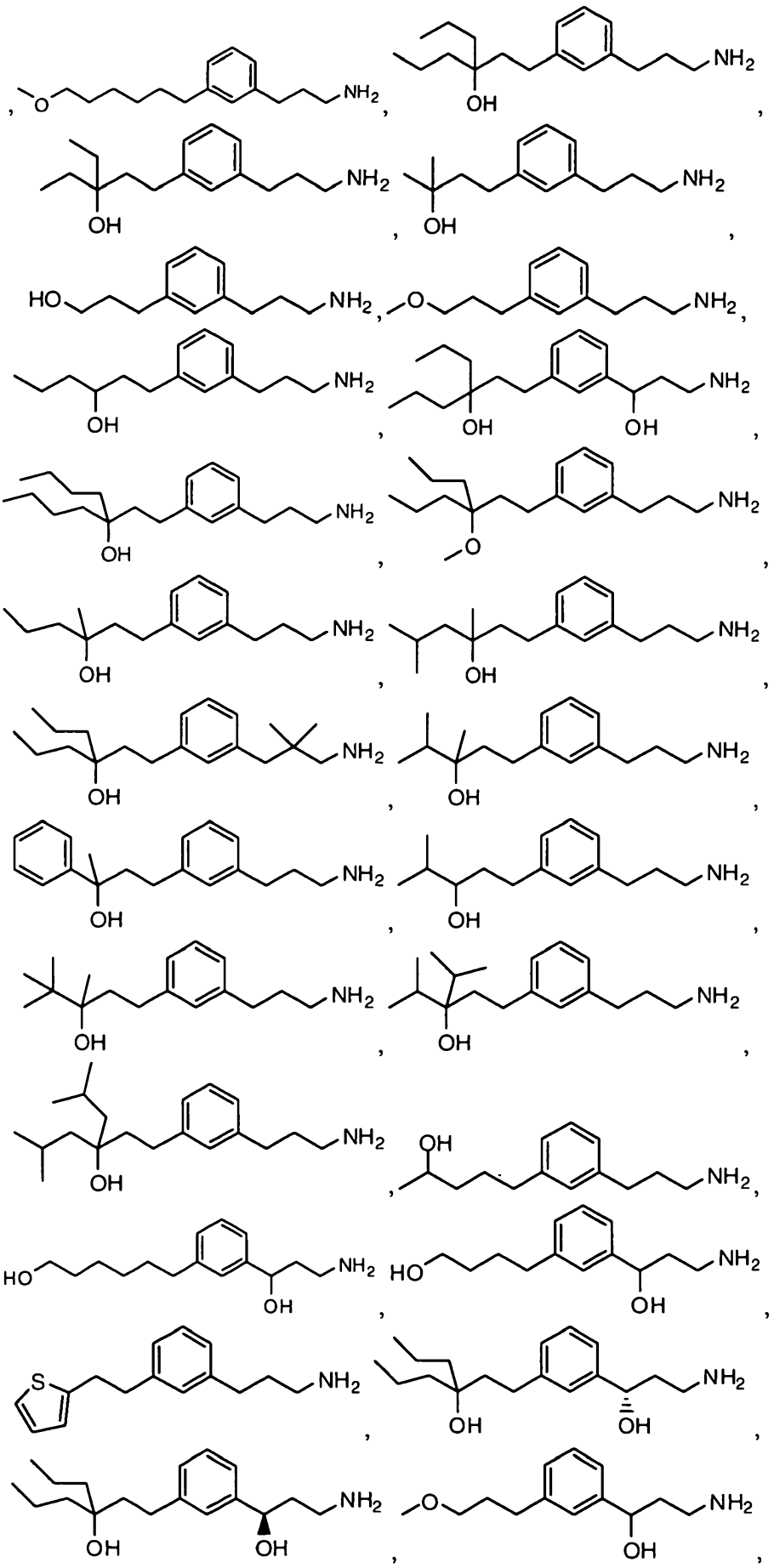
R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

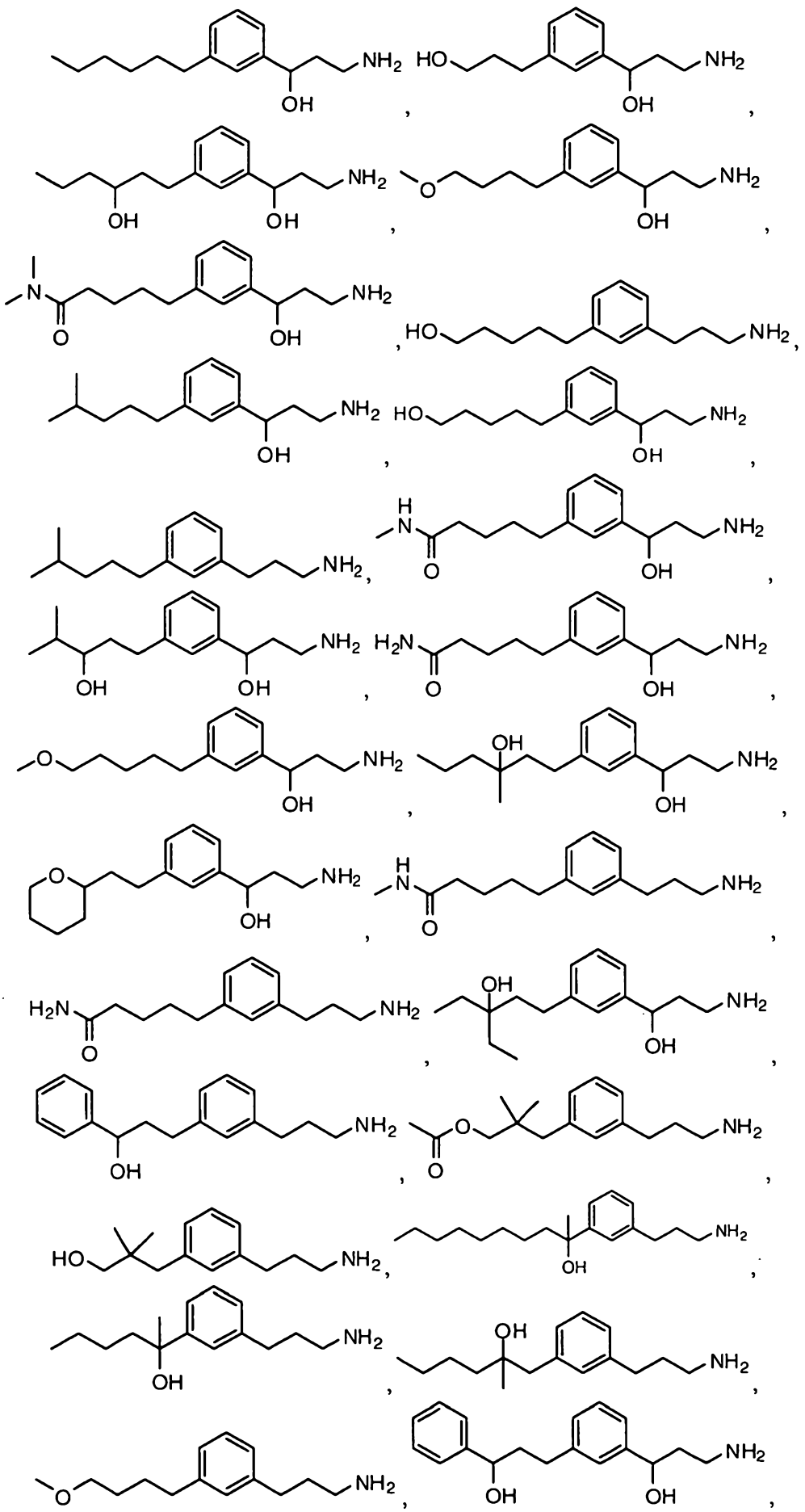
R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

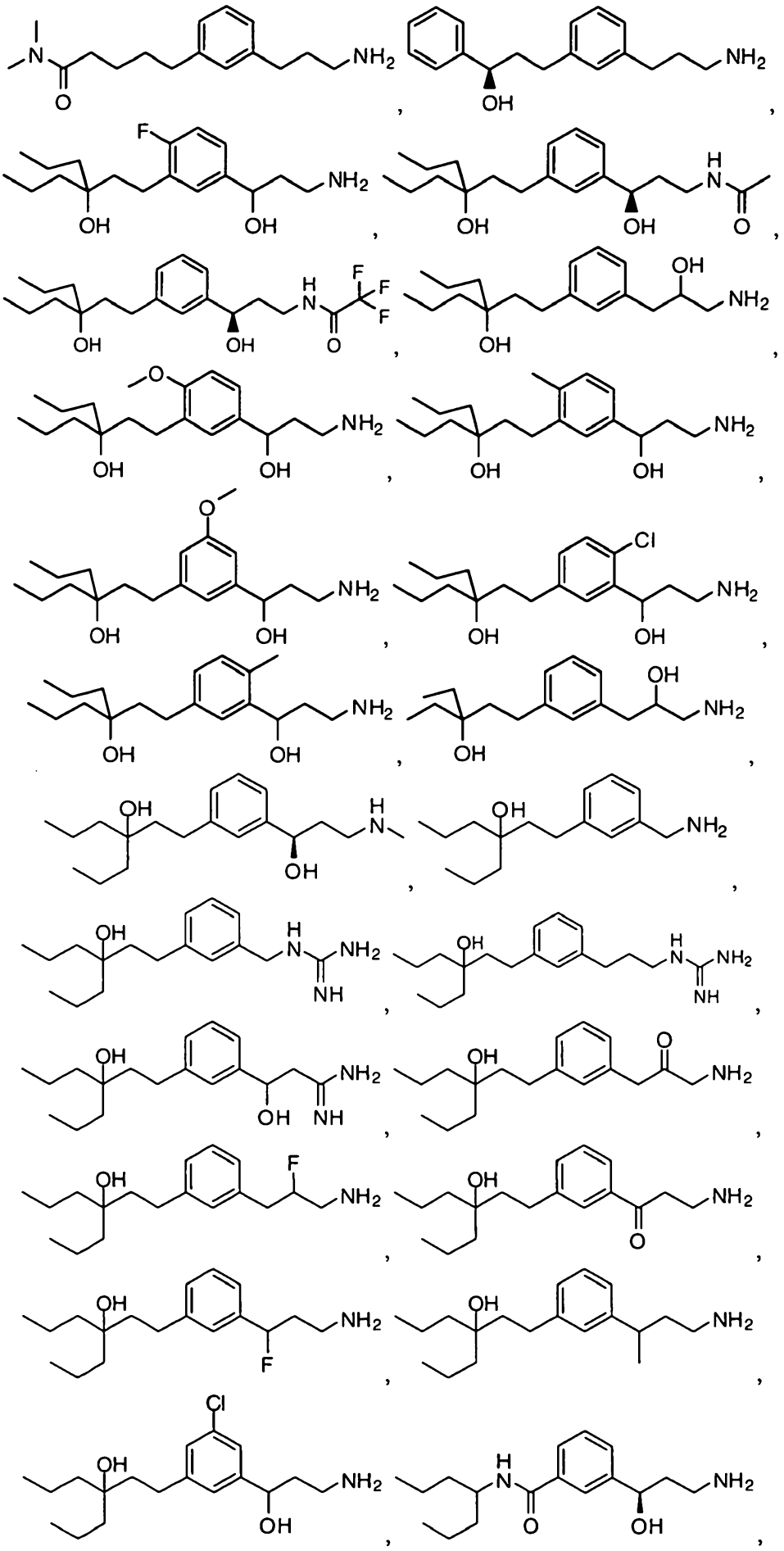
各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4。

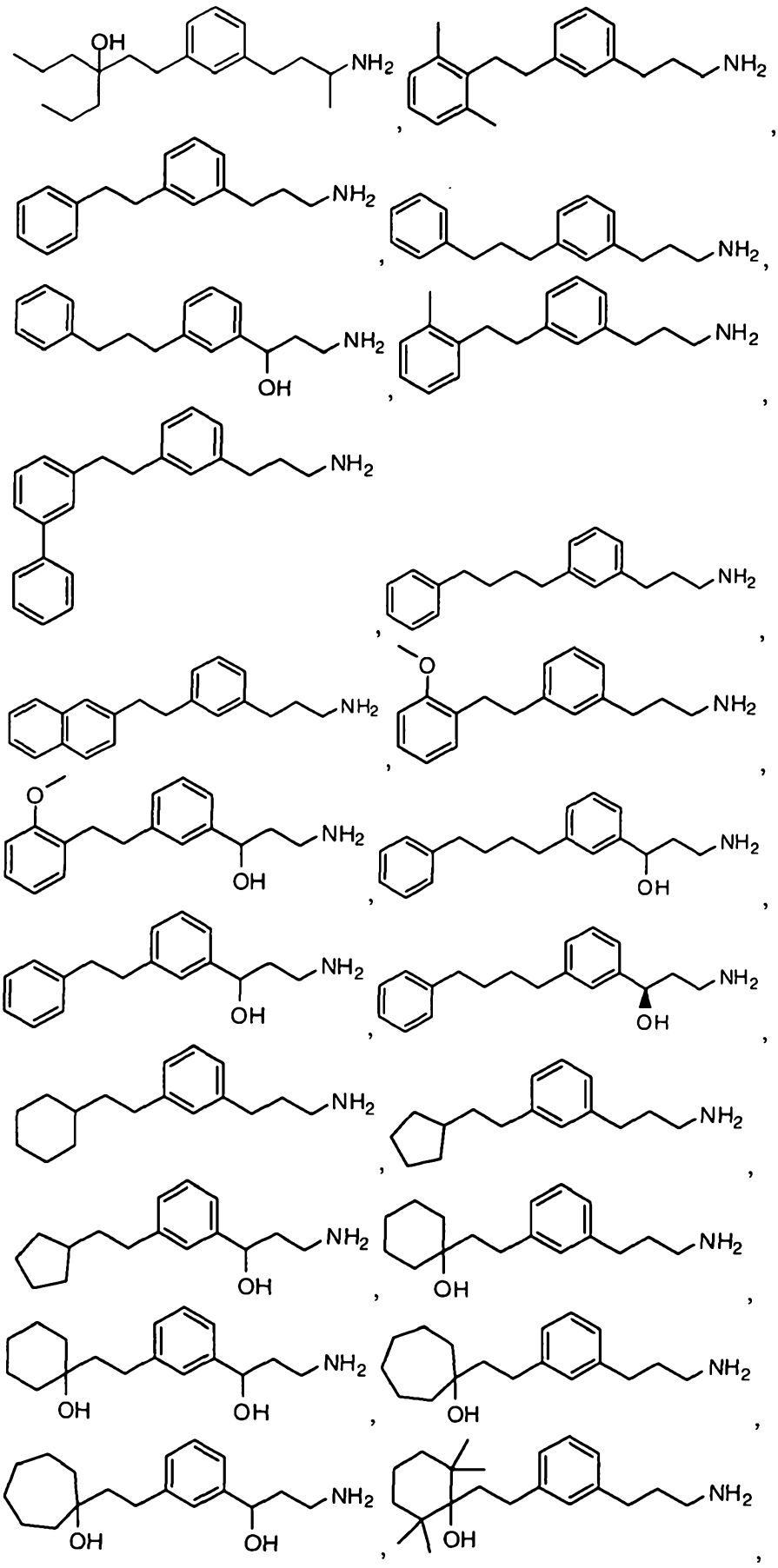
於進一步具體實施例中，係為在病患中治療眼科疾病或病症之方法，其包括對該病患投予式(G)化合物，其中式(G)化合物係選自包括：

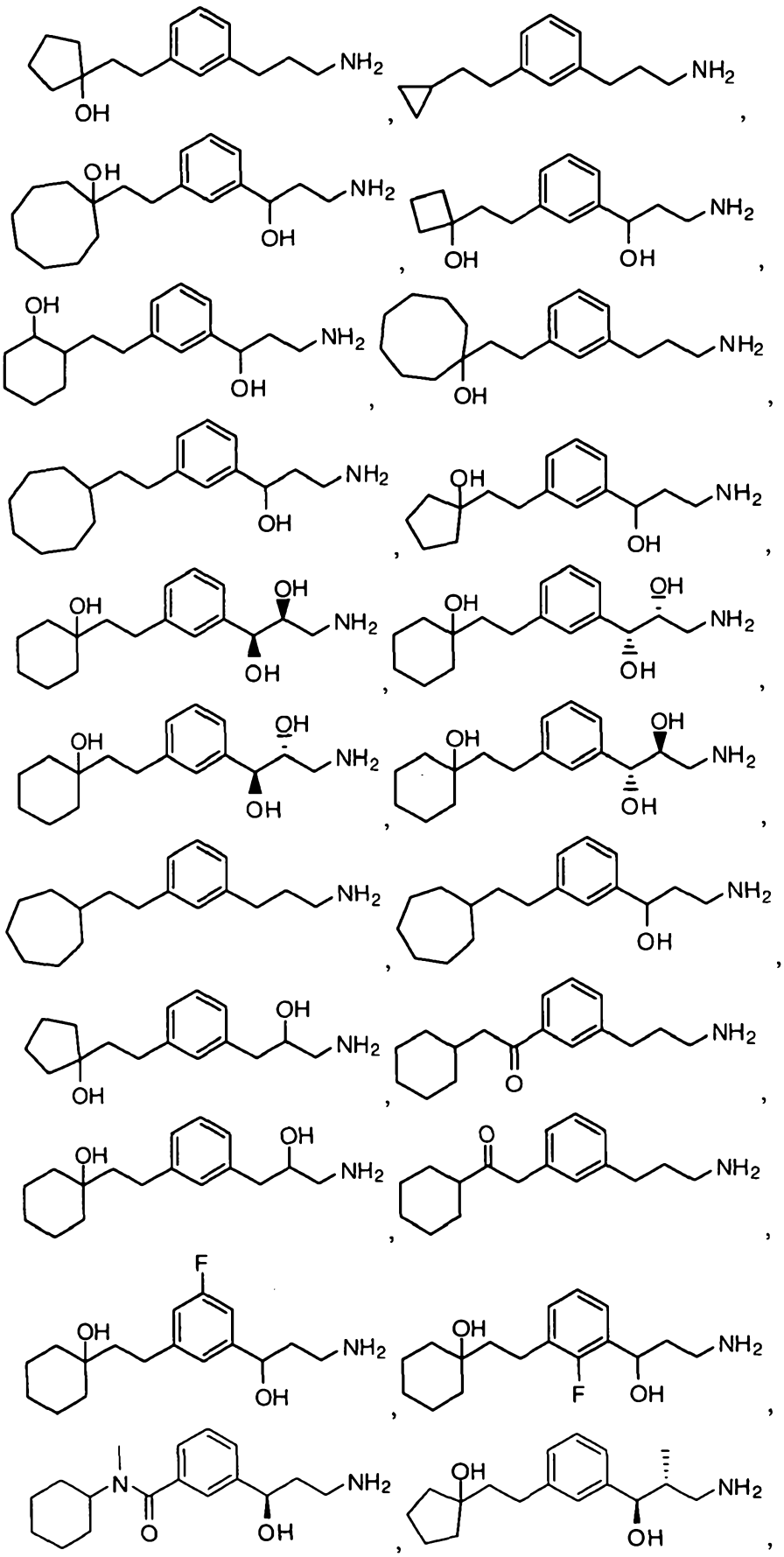


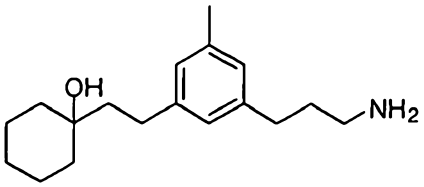
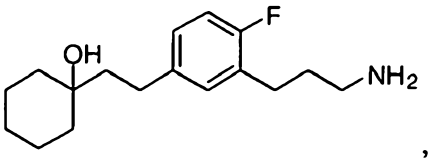
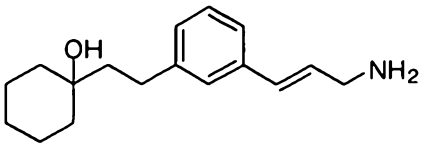
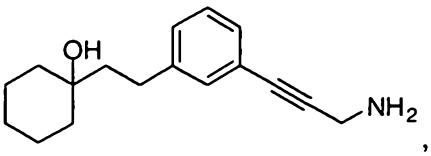
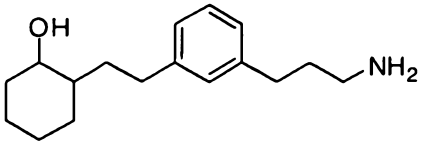
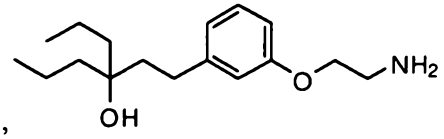
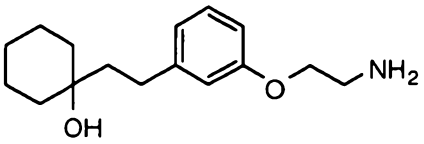
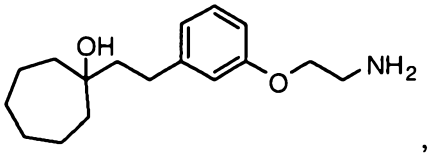
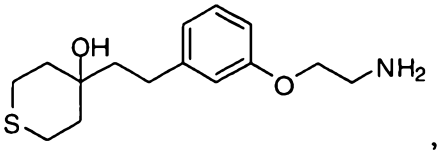
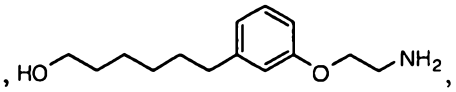
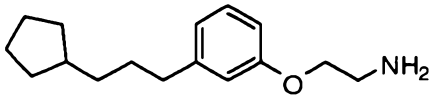
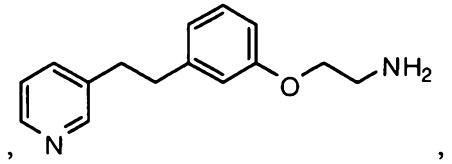
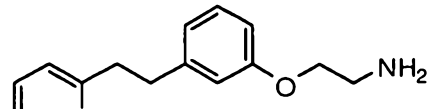


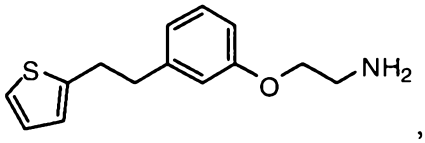
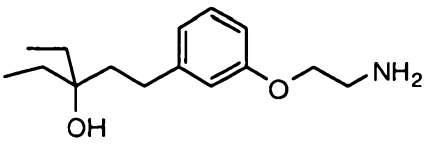
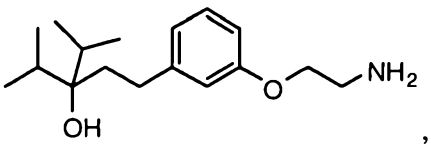
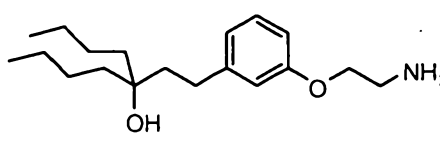
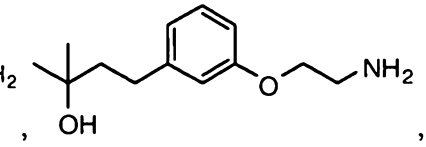
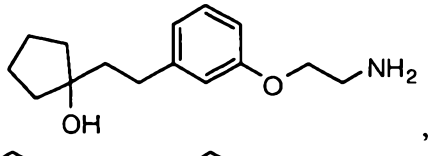
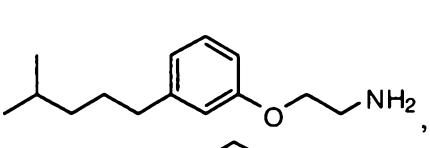
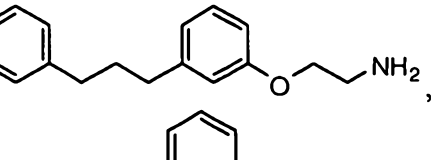
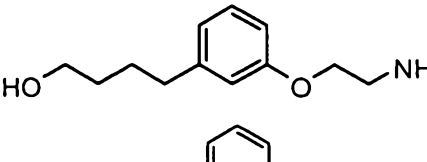
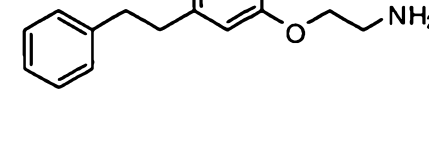
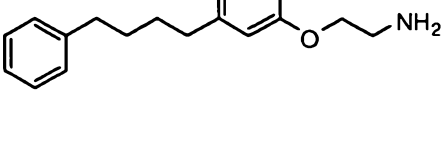


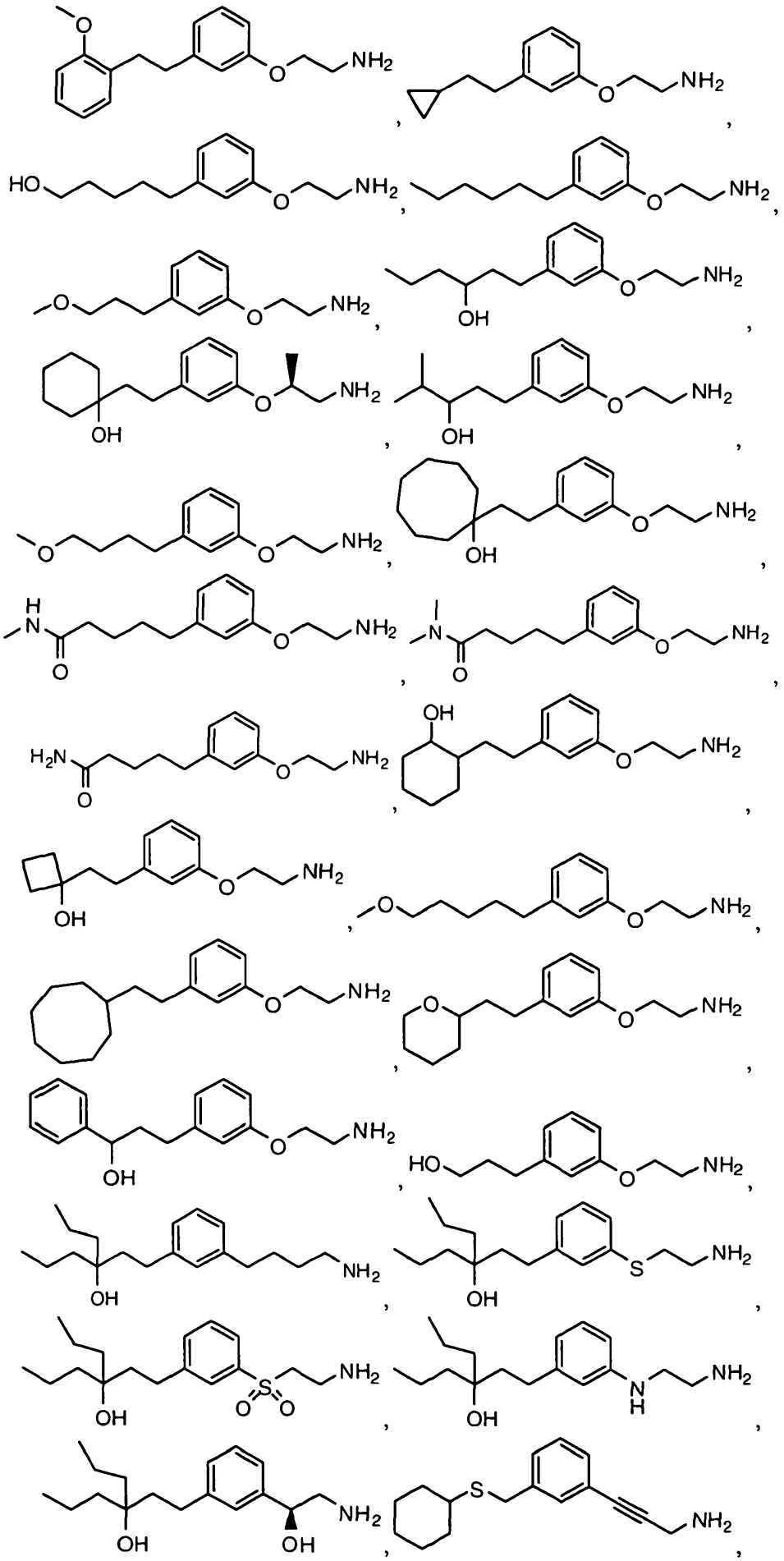


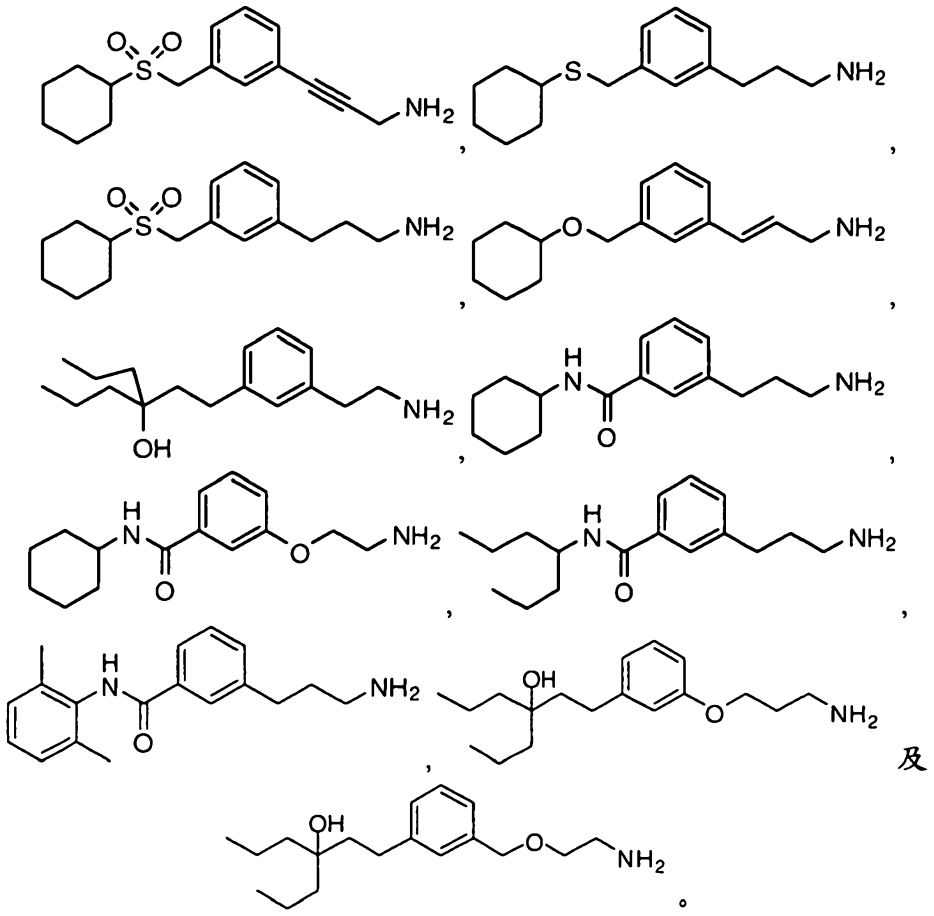






在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係藉由抑制或阻斷視覺循環*反式-順式*異構酶之活性而發揮功能。本文中所述之化合物可抑制、阻斷或以某種方式干擾視覺循環中之異構化作用步驟。在一項特定具體實施例中，該化合物係抑制全*反式*-視黃基酯之異構化作用；在某些具體實施例中，全*反式*-視黃基酯為全*反式*-視黃醇之脂肪酸酯，且該化合物係抑制全*反式*-視黃醇之異構化成11-*順式*-視黃醇。該化合物可結合到至少一種視覺循環異構酶之異構酶活性或以某種方式與其交互作用及將其抑制，其亦可於本文中及在此項技藝中被稱為視黃醛異構酶或異構物水解酶。化合物可阻斷或抑制全*反式*-視黃基酯受質之結合至異構酶。替代或另外，化合物可結合至異構酶之催化位置或

區域，藉以抑制酵素催化全*反式*-視黃基酯受質之異構化作用之能力。迄今，以科學數據為基礎，咸認會催化全*反式*-視黃基酯類之異構化作用之至少一種異構酶係位於RPE細胞之細胞質中。如本文中所討論，視覺循環之各步驟、酵素、受質、中間物及產物尚未被闡明(參閱，例如，Moiseyev等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102：12413-18 (2004)；Chen等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47：1177-84 (2006)；Lamb等人，同前文出處)。

關於測定化合物對異構酶活性之作用之方法可在活體外進行，如本文及此項技藝中所述(Stecher等人，*J Biol Chem* 274：8577-85 (1999)；亦參閱Golczak等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102：8162-67 (2005))。自動物(譬如牛、豬、人類)單離之視網膜色素上皮(RPE)微粒體細胞膜可充作異構酶之來源。胺衍生化合物抑制異構酶之能力亦可藉由活體內老鼠異構酶檢測法測定。已知眼睛之短暫曝露至強光(視覺色素之"光漂白作用"或簡稱為"漂白")會使視網膜中之幾乎所有11-*順式*-視黃醛光異構化。11-*順式*-視黃醛在漂白後之回收可用以估計異構酶於活體內之活性(參閱，例如，Maeda等人，*J. Neurochem* 85：944-956 (2003)；Van Hooser等人，*J Biol Chem* 277：19173-82, 2002)。視網膜電圖測定(ERG)記錄可如前文所述進行(Haeseleer等人，*Nat. Neurosci.* 7：1079-87 (2004)；Sugitomo等人，*J. Toxicol. Sci.* 22補充2：315-25 (1997)；Keating等人，*考証眼科學* 100：77-92 (2000))。亦參閱Deigner等人，*Science*, 244：968-971 (1989)；Gollapalli等人，*Biochim Biophys Acta.* 1651：93-101 (2003)；

Parish 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95：14609-13 (1998)；Radu 等人, *Proc Natl Acad Sci USA* 101：5928-33 (2004))。在某些具體實施例中，可用於治療具有或處於發展本文中所述任一種眼睛與視網膜疾病或病症之危險下之病患之化合物，當在本文中所述或此項技藝中已知之異構酶檢測中度量時，具有IC_{50}含量(50%異構酶活性係被抑制下之化合物濃度)低於約1 μM；在其他具體實施例中，所測得之IC_{50}含量係低於約10 nM；在其他具體實施例中，所測得之IC_{50}含量係低於約50 nM；在某些其他具體實施例中，所測得之IC_{50}含量係低於約100 nM；在其他某些具體實施例中，所測得之IC_{50}含量係低於約10 μM；在其他具體實施例中，所測得之IC_{50}含量係低於約50 μM；在其他某些具體實施例中，所測得之IC_{50}含量係低於約100 μM或約500 μM；在其他具體實施例中，所測得之IC_{50}含量係在約1 μM與10 μM之間；在其他具體實施例中，所測得之IC_{50}含量係在約1 nM與10 nM之間。當被投予病患時，一或多種本發明化合物，當藉由會造成11-*順式*視黃醇生產之異構酶反應之抑制確定時，係顯示ED_{50}值為約5毫克/公斤或較少。在一些具體實施例中，本發明化合物當被投予病患時具有ED_{50}值為約1毫克/公斤。在其他具體實施例中，本發明化合物當被投予病患時具有ED_{50}值為約0.1毫克/公斤。在對病患投予化合物或其醫藥組合物時，ED_{50}值可在約2小時、4小時、6小時、8小時或較久之後度量。

本文中所述之化合物可用於治療具有眼科疾病或病症之

病患，特別是視網膜疾病或病症，譬如與老化有關聯之斑點變性或Stargardt氏斑點營養障礙。於一項具體實施例中，本文中所述之化合物可抑制(意即預防、降低、減緩、消除或降至最低)脂褐質色素與脂褐質相關及/或有關聯分子蓄積在眼睛中之。於另一項具體實施例中，化合物可抑制(意即預防、降低、減緩、消除或降至最低)N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺(A2E)蓄積在眼睛中。眼睛疾病可至少一部份由於眼睛中脂褐質色素蓄積及/或A2E之蓄積所造成。因此，在某些具體實施例中，係提供一些方法，用於抑制或預防脂褐質色素及/或A2E在病患眼睛中之蓄積。此等方法包括對該病患投予組合物，其包含藥學上可接受或適當之賦形劑(意即藥學上可接受或適當之載劑)，與如本文詳述之胺衍生化合物，包括具有如式(I)中所提出之結構及其亞結構之化合物，及本文中所述之特定胺衍生化合物。

脂褐質色素在視網膜色素上皮(RPE)細胞中之蓄積已被連結至會造成失明之視網膜疾病之進展，包括與老化有關聯之斑點變性(De Laey等人，*Retina* 15：399-406 (1995))。脂褐質顆粒為自螢光溶酶體殘留物體(亦稱為老化色素)。脂褐質之主要螢光物種為A2E(發射橘色之螢光團)，其係為藉由全反式視黃醛與磷脂醯乙醇胺(2:1比例)所形成之帶正電荷Schiff-鹼縮合產物(參閱，例如，Eldred等人，*Nature* 361：724-6 (1993)；亦參閱，Sparrow, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100：4353-54 (2003))。咸認許多不消化之脂褐質色素係來自於受光體細胞中；在RPE中之沉積係因RPE使每日被受光體細胞拋棄之膜

質碎屑內部化而發生。咸認此化合物之形成不會藉由催化作用，藉任何酵素而發生，而是A2E係藉由自發性環化反應而形成。此外，A2E具有吡錠雙類視色素結構，其一旦形成，即可不會以酵素方式被降解。脂褐質，且因此是A2E，係伴隨著人類眼睛之老化而蓄積，且亦以斑點變性之幼態形式蓄積，稱為Stargardt氏疾病，及在數種其他先天性視網膜營養障礙中。

A2E可經由數種不同機制誘發對視網膜之傷害。在低濃度下，A2E係在溶酶體中抑制正常蛋白水解(Holz等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40：737-43 (1999))。於較高足夠濃度下，A2E可充作帶正電荷親溶酶體清潔劑，使細胞膜溶解，且可改變溶酶體功能，自粒線體釋出前細胞凋零蛋白質，及最終殺死RPE細胞(參閱，例如，Eldred等人，同前文出處；Sparrow等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40：2988-95 (1999)；Holz等人，同前文出處；Finneman等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99：3842-347 (2002)；Suter等人，*J. Biol. Chem.* 275：39625-30 (2000))。A2E為光毒性，且在RPE細胞中引發藍色光所引致之細胞凋零(參閱，例如，Sparrow等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43：1222-27 (2002))。在曝露至藍色光時，係形成A2E之光氧化產物(例如環氧化物)，其會傷害細胞巨分子，包括DNA (Sparrow等人，*J. Biol. Chem.* 278(20)：18207-13 (2003))。A2E會自行產生單態氧，其會與A2E反應，以在碳-碳雙鍵處產生環氧化物(Sparrow等人，同前文出處)。於A2E之光激發時，氧反應性物種之產生會對細胞造成氧化傷害，經常造成細胞死亡。

一種阻斷A2E形成之間接方法，藉由抑制A2E之直接先質全反式-視黃醛之生物合成，已被描述(參閱美國專利申請案公報2003/0032078)。但是，其中所述方法之實用性係受到限制，因為全反式視黃醛之產生係為視覺循環之重要成份。其他所述之療法包括中和因氧化自由基物種所造成之傷害，利用超氧化物-歧化酶擬似物(參閱，例如，美國專利申請案公報2004/0116403)，及在視網膜細胞中以帶負電荷之磷脂抑制A2E-所引致之細胞色素C氧化酶(參閱，例如，美國專利申請案公報2003/0050283)。

本文中所述之胺衍生化合物可用於預防、降低、抑制或減少A2E與A2E-相關及/或衍生之分子在RPE中之蓄積(意即沉積)。不希望被理論所束縛，由於RPE對於維持受光體細胞之完整性係為重要，故預防、降低或抑制對RPE之傷害可抑制視網膜神經元細胞(特別是受光體細胞)之變性(意即增強存活或增加或延長細胞存活力)。會專一性地結合至A2E、A2E-相關及/或衍生之分子或與其交互作用，或會影響A2E形成或蓄積之化合物，亦可減少、抑制、預防或降低A2E或A2E-相關及/或衍生分子之一或多種毒性作用，其會造成視網膜神經元細胞(包括受光體細胞)傷害、損失或神經變性，或以某種方式降低視網膜神經元細胞存活力。此種毒性作用包括細胞凋零之誘發、單態氧之自行產生與氧反應性物種之產生；單態氧之自行產生，以形成A2E-環氧化物，其會引致DNA損傷，因此傷害細胞DNA，及引致細胞傷害；使細胞膜溶解；改變溶酶體功能；及影響前細

胞凋零蛋白質自粒線體之釋出。

在其他具體實施例中，本文中所述之化合物可用於治療其他眼科疾病或病症，例如青光眼、視錐-視網膜桿營養障礙、視網膜脫落、出血或高血壓視網膜病、色素性視網膜炎、視覺神經病、炎性視網膜疾病、增生性玻璃體視網膜病、遺傳視網膜營養障礙、對視神經之外傷性損傷(譬如因身體損傷、過度光曝露或雷射光)、遺傳性視覺神經病、由於毒性劑所致或因不利藥物反應或維生素缺乏所造成之神經病、Sorsby氏基底營養障礙、葡萄膜炎、與阿耳滋海默氏疾病有關聯之視網膜病症、與多發性硬化有關聯之視網膜病症；與病毒感染(巨細胞病毒或單純皰！疹病毒)有關聯之視網膜病症、與巴金生氏病有關聯之視網膜病症、與AIDS有關聯之視網膜病症或進行性視網膜萎縮或變性之其他形式。在另一項特殊具體實施例中，該疾病或病症係由於機械損傷、化學或藥物所引致之損傷、熱損傷、放射損害、光線損傷、雷射損傷所造成。主題化合物可用於治療遺傳性與非遺傳性視網膜營養障礙兩者。此等方法亦可用於預防眼睛免於環境因素之損傷，譬如光線所引致之氧化視網膜傷害、雷射所引致之視網膜傷害、"閃光彈損傷"或"光眩目"，折射誤差，包括但不限於近視(參閱，例如，Quinn GE等人Nature 1999；399：113-114；Zadnik K等人, Nature 2000；404：143-144；Gwiazda J等人, Nature 2000；404：144)等。

在其他具體實施例中，係於本文中提供一些方法，用於抑制視網膜中之新血管生成作用(包括但不限於新血管青

光眼)，使用任一種或多種如本文詳述之胺衍生化合物，包括具有如式(I)中所提出之結構及其亞結構之化合物，及本文中所述之特定胺衍生化合物。在某些其他具體實施例中，係提供一些方法，用於降低視網膜中之缺氧，使用本文中所述之化合物。此等方法包括對有需要之病患投予組合物，其包含藥學上可接受或適當之賦形劑(意即藥學上可接受或適當之載劑)，與如本文詳述之胺衍生化合物，包括具有如式(I)中所提出之結構及其亞結構之化合物，及本文中所述之特定胺衍生化合物。

僅只是作為解釋而不被任何理論所束縛，且如本文中更詳細地討論者，暗適應之視網膜桿受光體係引起極高代謝需求(意即，能量之支出(ATP消耗)與氧之消耗)。所形成之缺氧可造成及/或加重視網膜變性，其多半係在其中視網膜血管分佈已被危害到之情況下過度增大，包括但不限於一些症狀，譬如糖尿病患者之視網膜病、斑點水腫、糖尿病患者之斑病、視網膜血管閉塞(其包括視網膜靜脈閉塞與視網膜動脈閉塞)、早產之視網膜病、絕血再灌注相關之視網膜損傷以及呈與老化有關聯之斑點變性(AMD)之潮濕形式。再者，視網膜變性與缺氧可能會導致新血管生成作用，其依次可使視網膜變性之程度惡化。本文中所述會調制視覺循環之胺衍生化合物可被投予，以預防、抑制及/或延遲視網膜桿受光體細胞之暗適應，且可因此降低代謝需求，藉以降低缺氧及抑制新血管生成作用。

作為背景，氧係為關於在哺乳動物中保存視網膜功能之

重要新陳代謝產物，而視網膜缺氧可為具有絕血作為成份之許多視網膜疾病與病症中之一項因素。在具有雙血管供應至視網膜之大部份哺乳動物(包括人類)中，內部視網膜之氧合作用係經過視網膜內微血管分佈達成，其與會供應氧至RPE與受光體之脈絡膜血管層比較係為稀少。不同血管供應網絡係產生越過視網膜厚度之不均勻氧張力(Cringle等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43：1922-27 (2002))。越過視網膜層之氧波動係與不同微血管密度，及藉由各種視網膜神經元與神經膠質之耗氧量上之不一致兩者有關。

局部氧張力可顯著地影響視網膜及其微血管分佈，其方式是調節一陣列影響血管劑，包括例如血管內皮生長因子(VEGF)(參閱，例如，Werdich等人, *Exp. Eye Res.* 79：623 (2004)；Arden等人, *Br. J. Ophthalmol.* 89：764 (2005))。咸認視網膜桿受光體具有任何細胞在身體中之最高代謝速率(參閱，例如，Arden等人，同前文出處)。在暗適應期間，視網膜桿受光體係恢復其高細胞質鈣含量，經由cGMP-選通鈣通道，伴隨著鈉離子與水之共同擠出。鈉自該細胞之流出為ATP依賴性過程，以致視網膜神經元在暗視力(意即暗適應)下係消耗高達經估計五倍更多之氧，與明視力(意即光適應)狀態比較。因此，在受光體特徵性暗適應期間，高代謝需求會導致氧含量在暗適應視網膜中之顯著局部降低(Ahmed等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34：516 (1993))。

不被任一理論所束縛，在具有疾病或症狀，譬如其中視網膜血管分佈係已被危害到之中央視網膜靜脈閉塞之病患

視網膜中，視網膜缺氧可進一步增加。漸增之缺氧可增加對視覺威脅、視網膜新血管生成作用之感受性。新血管生成作用為新的功能性微血管網絡以紅血球灌注之形成，且為視網膜變性病症之特徵，包括但不限於糖尿病患者之視網膜病、早產之視網膜病、濕AMD及中樞視網膜靜脈閉塞。預防或抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應，藉以降低能量之支出與氧之消耗(意即降低代謝需求)，可抑制或減緩視網膜變性及/或可促進視網膜細胞(包括視網膜桿受光體細胞與視網膜色素上皮(RPE)細胞)之再生作用，且可降低缺氧，及可抑制新血管生成作用。

於本文中係描述一些方法，用於抑制(意即以生物學上或統計學上顯著之方式降低、預防、減緩或阻滯)視網膜細胞(包括如本文中所述之視網膜神經元細胞與RPE細胞)之變性及/或降低(意即以生物學上或統計學上顯著之方式預防或減緩、抑制、消除)視網膜絕血。亦提供一些方法，用於在眼睛中，特別是在視網膜中抑制(意即以生物學上或統計學上顯著之方式降低、預防、減緩或阻滯)新血管生成作用。此種方法包括使視網膜，且因此使視網膜細胞(包括視網膜神經元細胞，譬如視網膜桿受光體細胞與RPE細胞)與至少一種本文中所述之胺衍生化合物接觸，該化合物係抑制至少一種視覺循環*反式-順式*異構酶(其可包括全*反式*-視黃基酯之異構化作用之抑制)，在可預防、抑制或延遲視網膜桿受光體細胞在視網膜中之暗適應之條件及時間下。如更詳細地於本文中所述者，在特定具體實施例中，接觸視

網膜之化合物係與異構酶或酵素複合物，在視網膜中之RPE細胞內交互作用，且抑制、阻斷或以某種方式干擾異構酶之催化活性。因此，全*反式*-視黃基酯之異構化作用係被抑制或降低。本文中所述之胺衍生化合物或包含該化合物之組合物可被投予已發展出及以眼科疾病或病症作為表象或處於發展眼科疾病或病症之危險下之病患，或呈現或處於呈現症狀譬如視網膜新血管生成作用或視網膜絕血之危險下之病患。

作為背景，視覺循環(亦稱為類視色素循環)係指視黃醇/視黃醛之11-*順式*與全*反式*形式間之酵素與光所媒介轉換系列，其係發生在眼睛之受光體與視網膜色素上皮(RPE)細胞中。在脊椎動物受光體細胞中，光子會造成11-*順式*-亞視黃基發色團之異構化成經偶合至視覺視蛋白受體之全*反式*-亞視黃基。此光異構化作用會觸發視蛋白之構形變化，其依次會引發被稱為光轉導之反應之生物化學鏈(Filipek等人，*Annu. Rev. Physiol.* 65 851-79 (2003))。在光之吸收，及11-*順式*-視黃醛之光異構化成全*反式*視黃醛之後，視覺發色團之再生作用為在恢復受光體至其暗適應狀態上之一個重要步驟。視覺色素之再生作用需要發色團被轉化回復成11-*順式*-組態(回顧於McBee等人，*Prog. Retin. Eye Res.* 20：469-52 (2001)中)。發色團係自視蛋白釋出，且在受光體中被視黃醇脫氫酶還原。全*反式*-視黃醇產物係被捕獲在相鄰視網膜色素上皮(RPE)中，呈不溶性脂肪酸酯形式，於稱為視網膜體之亞細胞結構中(Imanishi等人，*J. Cell Biol.* 164：373-78 (2004))。

在視覺循環期間，於視網膜桿受體細胞中，在視覺色素分子內之11-*順式*視黃醛發色團，其係被稱為視紫質，係吸收光線之光子且係被異構化成全反式組態，藉以活化光轉導階式反應。視紫質為G-蛋白質偶合之受體(GPCR)，其包含藉由胞外與細胞質圈環而互連之七個跨膜螺旋結構。當類視色素之全反式形式仍然共價結合至色素分子時，此色素係被稱為變性視紫質，其係以不同形式(例如變性視紫質I與變性視紫質II)存在。然後，使全反式類視色素水解，且視覺色素係呈脫輔基蛋白，視蛋白之形式，其亦於此項技藝與本文中稱為脫輔基-視紫質。此全反式類視色素係被輸送或查伯酮(chaperone)化離開受光體細胞，且越過胞外空間至RPE細胞，其中類視色素係被轉化成11-*順式*異構物。咸認類視色素在RPE與受光體細胞間之移動係藉由各細胞類型中之不同查伯酮(chaperone)多肽達成。參閱Lamb等人，*視網膜與眼睛研究上之發展*23：307-80 (2004)。

在光狀態下，視紫質係連續地轉變經過三種形式，視紫質、變性視紫質及脫輔基-視紫質。當大部份視覺色素係呈視紫質形式時(意即與11-*順式*視黃醛結合)，視網膜桿受光體細胞係呈"暗適應"狀態。當視覺色素主要係呈變性視紫質形式時(意即與全反式-視黃醛結合)，受光體細胞之狀態係被稱為"光適應"，而當視覺色素為脫輔基-視紫質(或視蛋白)且不再具有經結合之發色團時，受光體細胞之狀態係被稱為"視紫質耗乏"。受光體細胞三種狀態之每一種具有不同能量需要量，且不同含量之ATP與氧係被消耗。在暗

適應狀態中，視紫質對陽離子通道未具有調節作用，其係打開，造成陽離子(Na^+/K^+與Ca^{2+})之流入。於暗狀態期間，為維持此等陽離子在細胞中之適當含量，受光體細胞係主動地經由ATP依賴性泵輸送陽離子離開細胞。因此，此"暗電流"之維持係需要大量之能量，而造成高代謝需求。在光適應狀態中，變性視紫質係觸發酵素階式反應程序，其會造成GMP之水解作用，其依次在受光體細胞膜中關閉陽離子專一通道。於視紫質耗乏之狀態中，發色團係自變性視紫質水解，以形成脫輔基蛋白，視蛋白(脫輔基-視紫質)，其會部份調節陽離子通道，以致視網膜桿受光體細胞，與暗適應狀態中之受光體比較，顯示經減弱之電流，而造成適度代謝需求。

於正常光狀態下，視網膜桿受光體在暗適應狀態中之發生率很小，通常為2%或較少，且細胞主要係呈光適應或視紫質耗乏狀態，其與暗適應狀態中之細胞比較，整體係造成相對較低代謝需求。但是，於夜晚，暗適應受光體狀態之相對發生率係深遠地增加，此係由於光適應之不存在及"暗"視覺循環在RPE細胞中之持續操作所致，其係以11-*順式*-視黃醛補充視網膜桿受光體細胞。此種轉變至視網膜桿受光體之暗適應會造成增加代謝需求(意即，經增加之ATP與氧消耗)，最後導致視網膜缺氧，及血管生成之後續引發。對視網膜之大部份絕血性發作因此係發生在黑暗中，例如在夜晚，於睡覺期間。

不被任何理論所束縛，在"暗"視覺循環期間之治療介入

可預防視網膜缺氧與新血管生成作用，其係因暗適應視網膜桿受光體細胞中之高代謝活性所造成。僅只是作為一項實例，藉由投予任一種本文中所述之化合物，其係為異構酶抑制劑，以改變"暗"視覺循環，視紫質(意即經結合之11-順式視黃醛)可被降低或耗盡，預防或抑制視網膜桿受光體之暗適應。其依次可降低視網膜代謝需求，減弱視網膜絕血與新血管生成作用之夜間危險，且藉以抑制或減緩視網膜變性。

於一項具體實施例中，本文中所述之至少一種化合物(意即具有如式(I)中所列示之結構及其亞結構之化合物，如本文中所述)，其例如係阻斷、降低、抑制或以某種方式，以統計學上或生物學上顯著之方式減弱視覺循環異構酶之催化活性，可預防、抑制或延遲視網膜桿受光體細胞之暗適應，藉以抑制(意即降低、消除、預防、減緩其進展，或以統計學上或生物學上顯著之方式降低)眼睛視網膜之視網膜細胞之變性(或增強視網膜細胞之存活)。於另一項具體實施例中，胺衍生化合物可預防或抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應，藉以降低絕血(意即以統計學上或生物學上顯著之方式減少、預防、抑制、減緩絕血之進展)。於又再另一項具體實施例中，本文中所述之任一種胺衍生化合物可預防視網膜桿受光體細胞之暗適應，藉以在眼睛之視網膜中抑制新血管生成作用。因此，本文係提供一些方法，用於抑制視網膜細胞變性，用於抑制病患眼睛之視網膜中之新血管生成作用，及用於降低病患眼睛中之絕血，其中該

方法係包括在足以防止、抑制或延遲視網膜桿受光體細胞之暗適應之條件與時間下，投予至少一種本文中所述之胺衍生化合物。此等方法與組合物係因此可用於治療眼科疾病或病症，包括但不限於糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之斑病、視網膜血管閉塞、早產之視網膜病或絕血再灌注相關之視網膜損傷。

本文中所述之胺衍生化合物(意即如本文詳述之胺衍生化合物，包括具有如式(I)中所提出之結構及其亞結構之化合物，及本文中所述之特定胺衍生化合物)可預防(意即延遲、減緩、抑制或降低)視覺色素發色團之恢復，其可預防或抑制或阻滯視黃醛之形成，且可增加視黃基酯類之含量，其係擾亂視覺循環，抑制視紫質之再生作用，且其係預防、減緩、延遲或抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應。在某些具體實施例中，當視網膜桿受光體細胞之暗適應係於化合物存在下被預防時，暗適應係實質上被預防，且為視紫質耗乏或光適應之視網膜桿受光體細胞之數目或百分比係被增加，與在藥劑不存在下為視紫質耗乏或光適應之細胞之數目或百分比作比較。因此，在某些具體實施例中，當視網膜桿受光體細胞之暗適應係被預防(意即實質上被預防)時，僅至少2%之視網膜桿受光體細胞為暗適應，類似在正常光狀態期間呈暗適應狀態之細胞之百分比或數目。在其他具體實施例中，於藥劑投藥後，至少5-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%或60-70%之視網膜桿受光體細胞為暗適應。在其他具體實施例中，化合物係用以延遲暗適應，

且於化合物存在下，視網膜桿受光體細胞之暗適應可被延遲30分鐘、一小時、兩小時、三小時或四小時，相較於視網膜桿受光體於化合物不存在下之暗適應。比較上而言，當投予胺衍生化合物以致化合物在光適應狀態期間有效地抑制受質之異構化作用時，此化合物係以使暗適應之視網膜桿受光體細胞之百分比降至最低之方式投予，例如，僅2%, 5%, 10%, 20%或25%之視網膜桿受光體為暗適應(參閱例如，美國專利申請案公報2006/0069078；專利申請案號PCT/US 2007/002330)。

在視網膜中，於至少一種胺衍生化合物存在下，視紫質於視網膜桿受光體細胞中之再生作用可被抑制，或再生作用之速率可至少一部份被降低(意即以統計學上或生物學上顯著之方式抑制、降低或減少)，其方式是預防視黃醛之形成，降低視黃醛之含量，及/或增加視黃基酯類之含量。為測定視紫質於視網膜桿受光體細胞中之再生作用之程度，故視紫質之再生作用之程度(其可被稱為第一階層)可在允許化合物與視網膜間之接觸前(意即在藥劑投藥之前)測定。在一段足供化合物與視網膜及視網膜之細胞交互作用之時間後(意即於化合物投藥後)，可測定視紫質再生作用之程度(其可稱為第二階層)。與第一階層比較，於第二階層上之降低係顯示該化合物會抑制視紫質之再生作用。視紫質產生之含量可在各劑量之後，或在任何數目之劑量後測定，及在整個治療服用法中進行，以特徵鑒定藥劑對視紫質再生作用之影響。

在某些具體實施例中，需要本文中所述治療之病患可具有會造成或致使視網膜桿受光體使視紫質於視網膜中再生之能力減弱之疾病或病症。舉例言之，在患有糖尿病之病患中，視紫質再生作用之抑制(或視紫質再生作用速率之降低)可為徵候性。除了在投予本文中所述胺衍生化合物前後測定視紫質在具有糖尿病之病患中之再生作用程度以外，化合物之作用亦可以下述方式作特徵鑒定，將投予化合物之第一個病患(或第一組或許多病患)與具有糖尿病但其並未接受藥劑之第二個病患(或第二組或許多病患)中之視紫質再生作用之抑制作比較。

於另一項具體實施例中，係提供一種方法，用於預防或抑制視網膜桿受光體細胞(或多個視網膜桿受光體細胞)在視網膜中之暗適應，該方法包括使視網膜與至少一種本文中所述之胺衍生化合物(意即如本文詳述之化合物，包括具有如式(I)中所提出之結構及其亞結構之化合物，及本文中所述之特定胺衍生化合物)，在足以允許藥劑與存在於視網膜細胞(譬如RPE細胞)中之異構酶間之交互作用之條件與時間下接觸。可測定11-*順式*-視黃醛在視網膜桿受光體細胞中，於化合物存在下之第一個含量，且與11-*順式*-視黃醛在視網膜桿受光體細胞中，於化合物不存在下之第二個含量比較。當11-*順式*-視黃醛之第一個含量係低於11-*順式*-視黃醛之第二個含量時，係需要視網膜桿受光體細胞之暗適應之預防或抑制。

抑制視紫質之再生作用亦可包括增加存在於RPE細胞中

之11-*順式*-視黃基酯類於化合物存在下之含量，與存在於RPE細胞中之11-*順式*-視黃基酯類於化合物不存在下(意即在藥劑投藥前)之含量比較。可使用兩光子成像技術以觀看與分析RPE中之視網膜體結構，咸認該結構會儲存視黃基酯類(參閱，例如，Imanishi等人, *J. Cell Biol.* 164：373-83 (2004), Epub 2004年1月26日)。視黃基酯類之第一個含量可在化合物投藥之前測定，而視黃基酯類之第二個含量可在投予第一份劑量或任何後續劑量之後測定，其中與第一個含量比較，於第二個含量上之增加係顯示該化合物會抑制視紫質之再生作用。

視黃基酯類可藉由梯度HPLC，根據此項技藝中所實施之方法分析(參閱，例如，Mata等人, *Neuron* 36：69-80 (2002)；Trevino等人, *J. Exp. Biol.* 208：4151-57 (2005))。為度量11-*順式*與全反式視黃醛，類視色素可在恒定組成HPLC上分析(參閱，例如Trevino等人，同前文出處)之前，藉由甲醛方法(參閱，例如，Suzuki等人, *Vis. Res.* 28：1061-70 (1988)；Okajima與Pepperberg, *Exp. Eye Res.* 65：331-40 (1997))或藉由羥胺方法(參閱，例如，Groenendijk等人, *Biochim. Biophys. Acta.* 617：430-38 (1980))萃取。類視色素可以分光光度測定方式監測(參閱，例如，Maeda等人, *J. Neurochem.* 85：944-956 (2003)；Van Hooser等人, *J. Biol. Chem.* 277：19173-82 (2002))。

於本文中所述用於治療眼科疾病或病症，用於抑制視網膜細胞變性(或增強視網膜細胞存活)，用於抑制新血管生成作用，及用於降低視網膜中之絕血之方法之另一項具體

實施例中，預防或抑制視網膜桿受光體細胞在視網膜中之暗適應係包括增加脫輔基-視紫質（亦稱為視蛋白）在受光體細胞中之含量。視覺色素之總含量約等於視紫質與脫輔基-視紫質之總和，且此總含量保持恒定。因此，預防、延遲或抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應可改變脫輔基-視紫質對視紫質之比例。在特定具體實施例中，藉由投予本文中所述之胺衍生化合物而預防、延遲或抑制暗適應可增加脫輔基-視紫質含量對視紫質含量之比例，相較於藥劑不存在下（例如在藥劑投藥前）之比例。脫輔基-視紫質對視紫質之比例上之增加（意即統計學上或生物學上顯著增加）顯示視紫質耗乏之視網膜桿受光體細胞之百分比或數目係被增加，而為暗適應之視網膜桿受光體細胞之百分比或數目係被降低。脫輔基-視紫質對視紫質之比例可在整個療程中測定，以監測藥劑之作用。

測定或特徵鑒定化合物預防、延遲或抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應之能力，可在動物模式研究中測得。視紫質之含量，及脫輔基-視紫質對視紫質之比例，可在投予藥劑（其可個別稱為第一個含量或第一個比例）之前，然後在投予藥劑之第一個或任何後續劑量（其可個別稱為第二個含量或第二個比例）之後測定，以測定及証實脫輔基-視紫質之含量係大於脫輔基-視紫質在並未接受該藥劑之動物視網膜中之含量。視紫質在視網膜桿受光體細胞中之含量可根據此項技藝中所實施及本文中所提供之方法進行（參閱，例如，Yan 等人 *J. Biol. Chem.* 279：48189-96 (2004)）。

需要此種治療之病患可為人類或可為非人類靈長類動物或其他動物(意即獸醫用途)，其已發展出眼科疾病或病症之徵候，或其係處於發展眼科疾病或病症之危險下。非人類靈長類動物及其他動物之實例包括但不限於農場動物、寵物及動物園動物(例如馬、乳牛、水牛、駱馬、山羊、兔子、貓、狗、黑猩猩、猩猩、大猩猩、猴子、象、熊、大貓等)。

亦於本文中提供者為抑制(降低、減緩、預防)變性及增強視網膜神經元細胞存活(或延長細胞存活力)之方法，其包括對病患投予組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與本文詳述之胺衍生化合物，包括具有式(I)中所提出之任一種結構及其亞結構之化合物，以及本文所述之特定胺衍生化合物。視網膜神經元細胞包括受光體細胞、兩極細胞、水平細胞、神經節細胞及無長突細胞。於另一項具體實施例中，係提供一些方法，用於增強存活或抑制成熟視網膜細胞譬如RPE細胞或Muller神經膠質細胞之變性。在其他具體實施例中，係提供一種在病患眼睛中預防或抑制受光體變性之方法。一種預防或抑制受光體變性之方法可包括在病患眼睛中恢復受光體功能之方法。此種方法包括對該病患投予組合物，其包含如本文中所述之胺衍生化合物，與藥學上或可接受之載劑(意即賦形劑或媒劑)。更明確言之，此等方法包括對病患投予藥學上可接受之賦形劑，與本文中所述之胺衍生化合物，包括具有本文中所述式(I)中所提出之任一種結構或其亞結構之化合物。不希望被理論

所束縛，本文中所述之化合物可抑制類視色素循環(意即視覺循環)之異構化作用步驟，及/或可在眼睛中減緩類視色素循環中之發色團通量。

眼科疾病可至少一部份由於眼睛中之脂褐質色素蓄積及/或N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺(A2E)之蓄積所造成。因此，在某些具體實施例中，係提供一些方法，用於抑制或預防脂褐質色素及/或A2E在病患眼睛中之蓄積。此等方法包括對該病患投予組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如本文詳述之胺衍生化合物，包括具有如式(I)中所提出之結構或其亞結構之化合物。

胺衍生化合物可被投予具有過量之類視色素在眼睛中(例如過量之11-*順式*-視黃醇或11-*順式*-視黃醛)、過量之類視色素廢棄產物或中間物於全*反式*-視黃醛之再循環中或其類似情況之病患。在投予本文中所述任一種化合物期間或之後，本文中所述及此項技藝中所實施之方法可用以測定一或多種內源類視色素在病患中之含量是否被改變(以統計學上顯著或生物學上顯著之方式增加或減少)。視紫質，其係由蛋白質視蛋白與視黃醛(一種維生素A形式)所組成，係位於眼睛視網膜中之受光體細胞之細胞膜內，且催化視覺中之唯一光線敏感性步驟。11-*順式*-視黃醛發色團係位於蛋白質之口袋中，且當光線被吸收時，係被異構化成全*反式*視黃醛。視黃醛之異構化作用會導致視紫質形狀之改變，其係觸發會導致藉由視神經傳送至腦部之神經脈衝之反應之階式反應。

在脊椎動物眼睛中測定內源類視色素含量及此種類視色素之過量或不足之方法，係揭示於例如美國專利申請案公報案號：2005/0159662(其揭示內容係以其全文併於本文供參考)中。在病患中測定內源類視色素含量之其他方法，其可用於測定此種類視色素之含量是否高於正常範圍，且包括例如藉由高壓液相層析法(HPLC)分析得自病患之生物試樣中之類視色素。例如，類視色素含量可在生物試樣中測定，其係為得自病患之血液試樣(其包括血清或血漿)。生物試樣亦可包括玻璃狀流體、水狀液、眼球內流體、視網膜下流體或眼淚。

例如，血液試樣可得自病患，且在此試樣中之不同類視色素化合物及一或多種類視色素化合物含量可藉由正相高壓液相層析法(HPLC)(例如以HP1100 HPLC與Beckman, Ultrasphere-Si, 4.6毫米x 250毫米管柱，使用10%醋酸乙酯/90%己烷，在1.4毫升/分鐘之流率下)分離及分析。類視色素可藉由例如在325毫微米下之偵測，使用二極體陣列偵測器與HP Chemstation A.03.03軟體檢出。在類視色素上之過量可例如藉由將試樣中之類視色素之分佈形態(意即定性，例如特定化合物之同一性，與定量，例如各特定化合物之含量)與得自正常病患之試樣作比較而測得。熟悉此種檢測與技術且係容易地明瞭該適當對照組之熟諳此藝者係被包含在內。

於本文中使用之增加或過度含量之內源類視色素，譬如11-*順式*-視黃醇或11-*順式*-視黃醛，係指內源類視色素之含量高於相同物種之年輕脊椎動物之健康眼睛中所發現者。

胺衍生化合物之投藥係降低或消除對內源類視色素之需要。在某些具體實施例中，內源類視色素之含量可在胺衍生化合物之任一個或多個劑量係被投予病患之前與之後比較，以測定化合物對內源類視色素在病患中之含量之作用。

於另一項具體實施例中，本文中所述用於治療眼科疾病或病症，用於抑制新血管生成作用，及用於在視網膜中降低絕血之方法，係包括投予至少一種本文中所述之胺衍生化合物，藉以達成降低代謝需求，其包括於視網膜桿受光體細胞中達成在ATP消耗上及在耗氧量上之降低。如本文中所述，在暗適應視網膜桿受光體細胞中ATP與氧之消耗係大於在光適應或視紫質耗乏之視網膜桿受光體細胞中；因此，在本文中所述方法中利用該化合物可降低ATP在經預防、抑制或延遲而免於暗適應之視網膜桿受光體細胞中之消耗，與暗適應之視網膜桿受光體細胞(譬如在投予或接觸化合物或從未曝露至該化合物之細胞前之細胞)比較。

可預防或抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應之本文中所述方法可因此降低視網膜中之缺氧(意即以統計學上或生物學上顯著之方式降低)。例如，缺氧之程度(第一階層)可在引發治療服用法之前，意即在化合物(或如本文中所述包含該化合物之組合物)之第一次服藥前測定。缺氧之程度(例如第二階層)可於第一次服藥之後，及/或於任何第二次或後續服藥後測定，以在整個治療服用法中監測及特徵鑒定缺氧。在缺氧之第二個(或任何後續)階層上之減少(降低)，相較於最初投藥前之缺氧程度，係表示該化合物與治

療服用法會預防視網膜桿受光體細胞之暗適應，且可用於治療眼科疾病與病症。氧之消耗、視網膜之氧合作用及/或在視網膜中之缺氧可使用此項技藝中所實施之方法測得。例如，視網膜之氧合作用可藉由度量黃素蛋白在視網膜中之螢光測得(參閱，例如美國專利4,569,354)。另一種舉例之方法係為視網膜氧定量法，其係在接近視神經盤之視網膜之大血管中度量血液氧飽和。在可偵測視網膜血管結構中之變化之前，此種方法可用以確認及測定視網膜缺氧之程度。

生物試樣可為血液試樣(血清或血漿可自其製成)、生物檢體試樣、體液(例如玻璃狀流體、水狀液、眼球內流體、視網膜下流體或眼淚)、組織分離塊、器官培養物或得自病患或生物來源之任何其他組織或細胞製劑。試樣可進一步指其中形態學完整性或物理狀態已被瓦解之組織或細胞製劑，例如藉由解剖、解離、促溶、分級分離、均化、生物化學或化學萃取、粉碎、凍乾、音振或任何其他用以處理衍生自病患或生物來源之試樣之方式。病患或生物來源可為人類或非人類動物、初生細胞培養物(例如視網膜細胞培養物)，或培養修改之細胞系，包括但不限於基因工程之細胞系，其可含有染色體上完整或基因副體重組核酸順序、不滅或可不滅細胞系、體細胞雜種細胞系、經分化或可分化之細胞系、經轉變之細胞系等。成熟視網膜細胞，包括視網膜神經元細胞、RPE細胞及Muller神經膠質細胞可存在於或單離自如本文中所述之生物試樣。例如，成熟視網膜

細胞可得自初生或長期細胞培養物，或可存在於或單離自得自病患(人類或非人類動物)之生物試樣。

3. 視網膜細胞

視網膜為位於眼睛中之玻璃狀體與脈絡膜間之神經組織之薄層。在視網膜中之主要地標為視網膜中央凹、斑點及視神經盤。視網膜係接近後面區段為最厚，而接近周圍變得較薄。斑點係位於後面視網膜中，且含有視網膜中央凹與小凹。小凹含有最高視錐密度之區域，且因此在視網膜中賦予最高視覺敏度。小凹係被包含在視網膜中央凹中，其係被包含在斑點中。

視網膜之末梢部份會增加視野。末梢視網膜係延伸至睫狀體前面，且係被區分成四個區域：接近末梢(最後面)、中末梢、遠末梢及鋸齒緣(最前面)。鋸齒緣表示視網膜之終端。

如此項技藝中所明瞭及於本文中使用之神經元(或神經細胞)一詞，係表示源自神經上皮細胞先質之細胞。成熟神經元(意即完全分化之細胞)顯示數種特定抗原標記物。神經元可於功能性上歸類成四組：(1)傳入神經元(或感覺神經元)，其係傳送訊息至腦部中，提供有知覺認知與運動神經協調；(2)運動神經元，其係傳送指令至肌肉與腺體；(3)中間神經元，其係負責局部電路系統；及(4)投射中間神經元，其係從腦部之一個區域轉換訊息至另一個區域，因此具有長軸索。中間神經元係處理腦部之特定亞區域內之訊息，且具有相對較短軸索。神經元典型上具有四個經界定

之區域：細胞體(或體細胞)；無軸索細胞；樹枝狀突起；及突觸前末端。樹枝狀突起係充作自其他神經細胞之訊息之原始輸入。軸索係將細胞體中所引發之電信號運送至其他神經元或至效應子器官。在突觸前末端處，神經元係傳送訊息至另一個細胞(胞突接合後細胞)，其可為另一個神經元、肌細胞或分泌細胞。

視網膜係由數種類型之神經元細胞所組成。如本文中所述，可於活體外藉此方法培養之視網膜神經元細胞之類型係包括受光體細胞、神經節細胞及中間神經元，譬如兩極細胞、水平細胞及無長突細胞。受光體為特殊化之光反應性神經細胞，且包括兩個主要種類，視網膜桿與視錐。視網膜桿係涉及暗視力或微弱光線視覺，然而明視力或明亮光線視覺係來自於視錐。許多神經變性疾病，譬如會造成失明之AMD，會影響受光體。

自其細胞體延伸，受光體具有兩個形態學上不同之區域，內部與外部節段。外部節段係位於距受光體細胞體最遠處，且含有將入射之光能轉換成電脈衝(光轉導)之視神經盤。外部節段係以極小且脆性纖毛連接至內部節段。外部節段之大小與形狀係在視網膜桿與視錐之間改變，且係依視網膜內之位置而定。參閱Hogan, *人類眼睛組織學：圖解與教科書*(Hogan等人(編著). WB Saunders；Philadelphia, PA (1971))；*眼睛與眼眶*，第8版，Bron等人，(Chapman與Hall, 1997)中之"視網膜"。

神經節細胞為輸出神經元，其係自視網膜中間神經元(包

括水平細胞、兩極細胞、無長突細胞)傳遞訊息至腦部。兩極細胞係根據其形態學命名，且接受來自受光體之輸入，與無長突細胞連接，及以輻向方式傳送輸出至神經節細胞。無長突細胞具有平行於視網膜平面之突，且具有對神經節細胞之典型上抑制之輸出。無長突細胞係經常藉由神經遞質或神經調制劑或肽(譬如卡瑞汀素(calretinin)或卡賓定素(calbindin))進行亞分類，且與彼此，與兩極細胞，及與受光體交互作用。兩極細胞為視網膜中間神經元，其係根據其形態學命名；兩極細胞係接受來自受光體之輸入，且將此輸入傳送至神經節細胞。水平細胞會調制與轉換來自大數目受光體之視覺訊息，且具有水平整合(然而兩極細胞係以輻向方式經過視網膜轉換訊息)。

可存在於本文中所述視網膜細胞培養物中之其他視網膜細胞包括神經膠質細胞，譬如Muller神經膠質細胞，與視網膜色素上皮細胞(RPE)。神經膠質細胞係圍繞神經細胞體與軸索。神經膠質細胞不會運送電脈衝，但有助於維持正常腦部功能。Muller神經膠質，在視網膜內之神經膠質細胞之主要類型，係提供視網膜之結構載體，且係涉及視網膜之新陳代謝作用(例如，幫助離子濃度之調節、神經遞質之降解，及移除某些新陳代謝產物(參閱，例如，Kljavin等人, *J. Neurosci.* 11：2985 (1991)))。Muller氏纖維(亦稱為視網膜之支柱纖維)為視網膜之支柱神經膠質細胞，其係運行經過視網膜之厚度，自內部限制細胞膜至視網膜桿與視錐之底部，其係於此處形成一列接合複合物。

視網膜色素上皮(RPE)細胞係形成視網膜之最外層，藉由Bruch氏膜與富含血管之脈絡膜分離。RPE細胞為吞噬細胞上皮細胞之類型，具有一些巨噬細胞狀之功能，其就位於視網膜受光體下方。RPE細胞之背側表面係緊密地附列於視網膜桿之末端，且當視神經盤自視網膜桿外部節段脫落時，其係被RPE細胞內部化與消化。類似過程係伴隨著視錐盤發生。RPE細胞亦會產生、儲存及輸送多種有助於受光體之正常功能與存活之因子。RPE細胞之另一種功能係為當維生素A在光與暗適應期間，於稱為視覺循環之過程中，在受光體與RPE之間移動時，使維生素A再循環。

本文中所述者為舉例之長期活體外細胞培養系統，允許及促進成熟視網膜細胞(包括視網膜神經元)在培養物中之存活，歷經至少2-4週，超過2個月，或歷經長達6個月。此細胞培養系統可用於確認及特徵鑒定胺衍生化合物，其可用於本文所述之方法中，供治療及/或預防眼科疾病或病症，或供預防或抑制脂褐質及/或A2E在眼睛中之蓄積。視網膜細胞係單離自非胚胎、非生瘤組織，且尚未藉任何方法而不滅，譬如轉變或被致癌病毒感染。此細胞培養系統包含所有主要視網膜神經元細胞類型(受光體、兩極細胞、水平細胞、無長突細胞及神經節細胞)，且亦可包含其他成熟視網膜細胞，譬如視網膜色素上皮細胞與Muller神經膠質細胞。

例如，血液試樣可得自病患，且不同類視色素化合物及一或多種類視色素化合物在試樣中之含量可藉由正相高壓

液相層析法(HPLC)(例如以HP1100 HPLC與Beckman, Ultrasphere-Si, 4.6毫米x 250毫米管柱，使用10%醋酸乙酯/90%己烷，在1.4毫升/分鐘之流率下)分離與分析。類視色素可藉由例如在325毫微米下之偵測，使用二極體陣列偵測器與HP Chemstation. A.03.03軟體檢出。在類視色素上之過量可例如藉由將試樣中類視色素之分佈形態(意即定性，例如特定化合物之同一性，與定量，例如各特定化合物之含量)與得自正常病患之試樣比較而測得。熟悉此種檢測與技術且係容易地明瞭該適當對照組之熟諳此藝者係被包含在內。

於本文中使用之增加或過度含量之內源類視色素，譬如11-*順式*-視黃醇或11-*順式*-視黃醛，係指內源類視色素之含量高於相同物種之年輕脊椎動物之健康眼睛中所發現者。胺衍生化合物之投藥係降低或消除對內源類視色素之需要。

4. 用於測定化合物治療有效性之活體內與活體外方法

於一項具體實施例中，係提供一些方法，使用本文中所述之化合物以增強或延長視網膜細胞存活，包括視網膜神經元細胞存活與RPE細胞存活。亦於本文中提供者為使用本文中所述之化合物抑制或預防視網膜細胞變性之方法，包括視網膜神經元細胞(例如受光體細胞、無長突細胞、水平細胞、兩極細胞及神經節細胞)，及其他成熟視網膜細胞，譬如視網膜色素上皮細胞與Muller神經膠質細胞。在某些具體實施例中，此種方法包括如本文中所述胺衍生化合

物之投藥。此種化合物可用於增強視網膜細胞存活，包括受光體細胞存活與視網膜色素上皮細胞存活，抑制或減緩視網膜細胞之變性，且因此增加視網膜細胞存活力，其可造成減緩或停止眼科疾病或病症或視網膜損傷之進展，其均描述於本文中。

胺衍生化合物對於視網膜細胞存活(及/或視網膜細胞變性)之作用可藉由使用細胞培養模式、動物模式及其他被描述於本文中及由熟諳此藝者所實施之方法測定。作為實例而非限制，此種方法與檢測係包括在Oglivie等人, *Exp. Neurol.* 161：675-856 (2000)；美國專利6,406,840；WO 01/81551；WO 98/12303；美國專利申請案號2002/0009713；WO 00/40699；美國專利6,117,675；美國專利5,736,516；WO 99/29279；WO 01/83714；WO 01/42784；美國專利6,183,735；美國專利6,090,624；WO 01/09327；美國專利5,641,750；美國專利申請案公報案號2004/0147019；及美國專利申請案公報2005/0059148中所述者。

可用於治療眼科疾病或病症(包括視網膜疾病或病症)之本文中所述化合物可抑制、阻斷、減弱或以某種方式干擾視覺循環(於本文及此項技藝中亦稱為類視色素循環)之一或多個步驟。在不希望被特定理論束縛下，胺衍生化合物可抑制或阻斷視覺循環中之異構化作用步驟，例如，藉由抑制或阻斷視覺循環*反式-順式*異構酶之功能活性。本文中所述之化合物可直接或間接抑制全*反式*-視黃醇之異構化成為11-*順式*-視黃醇。化合物可結合至視網膜細胞中之至少一種異構酶，或以某種方式與其交互作用，及抑制其異構

酶活性。本文中所述之任一種化合物亦可直接或間接抑制或降低涉及視覺循環之異構酶之活性。該化合物可阻斷或抑制異構酶結合至一或多種受質之能力，該受質包括但不限於全反式-視黃基酯受質或全反式-視黃醇。替代或另外，該化合物可結合至異構酶之催化位置或區域，藉以抑制酵素催化至少一種受質之異構化作用之能力。以迄今之科學數據為基礎，咸認在視覺循環期間會催化受質之異構化作用之至少一種異構酶，係被定位於RPE細胞之細胞質中。如本文中所討論，視覺循環之各步驟、酵素、受質、中間物及產物尚未被闡明。雖然被稱為RPE65之多肽，其已被發現於被結合在RPE細胞之細胞質與細胞膜中，係被假設具有異構酶活性(且亦已於此項技藝中被指為具有異構水解酶活性)(參閱，例如，Moiseyev等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102： 12413-18 (2004)； Chen等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47： 1177-84 (2006))，其他熟諳此藝者認為RPE65主要是充作供全反式-視黃基酯類用之查伯酮(chaperone)(參閱，例如Lamb等人，同前文出處)。

舉例之方法係被描述於本文中，及由熟諳此藝者實施，以測定視覺循環異構酶於任一種本文中所述化合物存在下之酵素活性程度。會降低異構酶活性之化合物可用於治療眼科疾病或病症。因此，本文係提供一些方法，用於偵測異構酶活性之抑制，其包括使包含異構酶之生物試樣與本文中所述之胺衍生化合物接觸(意即混合、合併或以某種方式允許該化合物與異構酶交互作用)，然後測定異構酶之酵

素活性之程度。熟諳此藝者將明瞭的是，作為對照組，於化合物不存在下或於化合物存在下已知不會改變異構酶酵素活性之異構酶活性程度可經測定，且與化合物存在下之活性程度比較。於化合物存在下降低異構酶活性之程度，與於化合物不存在下之異構酶活性程度比較，顯示該化合物可用於治療眼科疾病或病症，譬如與老化有關聯之斑點變性或Stargardt氏疾病。於化合物存在下降低異構酶活性程度，與於化合物不存在下之異構酶活性程度比較，顯示該化合物亦可使用於本文所述之方法中，供抑制或預防暗適應、抑制新血管生成作用及降低缺氧，且因此可用於治療眼科疾病或病症，例如糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之斑病、視網膜血管堵塞、早產之視網膜病或絕血再灌注相關之視網膜損傷。

本文中所述之胺衍生化合物藉由抑制視紫質之再生作用以抑制或預防視網膜桿受光體細胞暗適應之能力，可藉由活體外檢測及/或活體內動物模式測定。舉例言之，再生作用之抑制可在老鼠模式中測定，其中似糖尿病症狀係以化學方式或在糖尿病老鼠模式中誘發(參閱，例如，Phipps等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47：3187-94 (2006)；Ramsey等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47：5116-24 (2006))。視紫質之含量(第一階層)可在藥劑投藥之前，於動物視網膜中測定(例如分光光度測定方式)，並與藥劑投藥後在動物視網膜中度量之視紫質含量(第二階層)比較。降低視紫質之第二階層，與視紫質之第一階層比較，顯示該藥劑會抑制視紫質之再生

作用。測定視紫質之再生作用是否以統計學上顯著或生物學上顯著之方式被抑制之適當對照組與研究設計，可容易地由熟諳此藝者決定與施行。

用於測定或特徵鑒定任一種本文中所述之化合物對於哺乳動物(包括人類)之視網膜桿受光體細胞中之暗適應與視紫質再生作用之影響之方法與技術，可根據本文中所述且於此項技藝中實施之程序進行。例如，在曝露於光線(意即光漂白作用)後之視覺刺激相對於黑暗中時間之偵測，可在第一劑化合物投藥之前，及在第一劑及/或任何後續劑量後之一個時間下測定。用於測定預防或抑制因視網膜桿受光體細胞之暗適應之第二種方法，包括度量至少一種、至少兩種、至少三種或更多種視網膜電圖成份之幅度，其包括例如a-波與b-波。參閱，例如，Lamb等人，同前文出處；Asi等人，*考証眼科學*79： 125-39 (1992)。

藉由本文中所述胺衍生化合物抑制視紫質之再生作用係包括降低發色團11-*順式*-視黃醛之含量，其係被產生且存在於RPE細胞中，及因此降低11-*順式*-視黃醛之含量，其係存在於受光體細胞中。因此，該化合物，當允許在適當條件下，及在足以防止視網膜桿受光體細胞之暗適應及抑制視網膜桿受光體細胞中視紫質再生作用之時間下接觸視網膜時，係達成視網膜桿受光體細胞中11-*順式*-視黃醛含量上之降低(意即統計學上顯著或生物學上顯著降低)。意即，11-*順式*視黃醛在視網膜桿受光體細胞中之含量，於化合物投藥之前係較大，當與在化合物之第一次及/或任何後續投藥

之後，於受光體細胞中之11-*順式*-視黃醛之含量比較。11-*順式*-視黃醛之第一階層可在化合物投藥之前測定，而11-*順式*-視黃醛之第二階層可於第一劑或任何後續劑量投藥後測定，以監測化合物之作用。與第一階層比較，降低第二階層顯示化合物會抑制視紫質之再生作用，且因此抑制或預防視網膜桿受光體細胞之暗適應。

用於測定或特徵鑒定胺衍生化合物降低視網膜缺氧之能力之舉例方法，包括度量視網膜氧合作用之程度，例如藉由磁共振成像(MRI)以度量氧壓力上之改變(參閱，例如，Luan等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47：320-28 (2006))。一些方法亦可採用，且例行性地於此項技藝中實施，以測定或特徵鑒定本文中所述化合物抑制視網膜細胞變性之能力(參閱，例如，Wenzel等人，*Prog. Retin. Eye Res.* 24：275-306 (2005))。

動物模式可用以特徵鑒定及確認可用以治療視網膜疾病與病症之化合物。一種最近發展之動物模式可用於評估關於斑點變性之治療藥品，其已被Ambati等人(*Nat. Med.* 9：1390-97 (2003)；Epub 2003年10月19日)描述。此動物模式係為目前可用於評估化合物或任何分子供使用於治療(包括預防)視網膜疾病或病症之進展或發展之僅有少數舉例動物模式之一。動物模式，其中使位於受光體外部節段盤邊緣中之ATP-結合卡匣輸送子編碼之ABCR基因，可用以評估化合物之作用。於ABCR基因中之突變係與Stargardt氏疾病有關聯，而於ABCR中之雜合子突變係與AMD有關聯。因此，動物已被產生而具有ABCR功能之部份或全部損失，且可用以

特徵鑒定本文中所述之胺衍生化合物(參閱，例如，Mata等人, *Invest. Ophthalmol. Sci.* 42： 1685-90 (2001)； Weng 等人, *Cell* 98： 13-23 (1999)； Mata 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97： 7154-49 (2000)；美國專利2003/0032078；美國專利6,713,300)。其他動物模式包括利用突變ELOVL4轉基因老鼠以測定脂褐質蓄積、電生理學及受光體變性或其預防或抑制(參閱，例如，Karan 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102： 4164-69 (2005))。

任一種本文中所述化合物之作用可在糖尿病患者之視網膜病動物模式中測定，譬如在Luan等人中所述者，或可在正常動物模式中測定，其中動物已於任一種本文中所述化合物存在與不存在下被光或暗適應。另一種用於測定藥劑降低視網膜缺氧之能力之舉例方法，係藉由羥基探測物之沉積度量視網膜缺氧(參閱，例如，de Gooyer 等人(*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47： 5553-60 (2006))。此種技術可在動物模式中，使用 Rho^-/Rho^- 被剔除之老鼠進行(參閱de Gooyer等人，同前文出處)，其中至少一種本文中所述之化合物係於該至少一種化合物存在與不存在下被投予動物組群，或可在正常野生型動物中進行，其中至少一種本文中所述之化合物係於該至少一種化合物存在與不存在下被投予動物組群。其他動物模式包括測定受光體功能之模式，譬如度量視網膜電圖測定(ERG)振盪電位之大白鼠模式(參閱，例如，Liu 等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47： 5447-52 (2006)； Akula 等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48： 4351-59 (2007)； Liu 等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47： 2639-47 (2006)； Dembinska 等人, *Invest.*

Ophthalmol. Vis. Sci. 43：2481-90 (2002)；Penn 等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35：3429-35 (1994)；Hancock 等人，*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45：1002-1008 (2004))。

測定化合物對於異構酶活性之作用之方法，可於活體外進行，如本文中及此項技藝中所述(Stecher 等人，*J. Biol. Chem.* 274：8577-85 (1999)；亦參閱 Golczak 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102：8162-67 (2005))。單離自動物(譬如牛、豬、人類)之視網膜色素上皮(RPE)微粒體細胞膜可充作異構酶之來源。胺衍生化合物抑制異構酶之能力，亦可藉由活體內老鼠異構酶檢測法測定。已知眼睛短暫曝露至強烈光線(視覺色素之"光漂白作用"或簡稱為"漂白")會使視網膜中之幾乎所有11-*順式*-視黃醛光異構化。11-*順式*-視黃醛於漂白後之回收可用以估計活體內異構酶之活性(參閱，例如，Maeda 等人，*J. Neurochem.* 85：944-956 (2003)；Van Hooser 等人，*J. Biol. Chem.* 277：19173-82, 2002)。視網膜電圖測定(ERG)記錄可按先前所述進行(Haeseleer 等人，*Nat. Neurosci.* 7：1079-87 (2004)；Sugitomo 等人，*J. Toxicol. Sci.* 22 補充 2：315-25 (1997)；Keating 等人，*考証眼科學* 100：77-92 (2000))。亦參閱 Deigner 等人，*Science*, 244：968-971 (1989)；Gollapalli 等人，*Biochim. Biophys. Acta* 1651：93-101 (2003)；Parish 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95：14609-13 (1998)；Radu 等人，*Proc Natl Acad Sci USA* 101：5928-33 (2004)。

細胞培養方法，譬如本文中所述之方法，亦可用於測定本文中所述之化合物對視網膜神經元細胞存活之作用。舉例之細胞培養模式係被描述於本文中，及詳細描述於美國

專利申請案公報案號US 2005-0059148與美國專利申請案公報案號US2004-0147019中(其均以全文併於本文供參考)，其可用於測定如本文中所述之胺衍生化合物增強或延長神經元細胞，特別是視網膜神經元細胞，及視網膜色素上皮細胞存活之能力，以及抑制、預防、減緩或阻滯眼睛或視網膜或其視網膜細胞或RPE之變性，且該化合物可用於治療眼科疾病與病症。

細胞培養模式包括成熟視網膜細胞之長期或延長培養，包括視網膜神經元細胞(例如受光體細胞、無長突細胞、神經節細胞、水平細胞及兩極細胞)。細胞培養系統及用於產生細胞培養系統之方法係提供受光體細胞之長期培養物。細胞培養系統亦可包含視網膜色素上皮(RPE)細胞與Muller神經膠質細胞。

視網膜細胞培養系統亦可包含細胞壓力子。壓力子之施用或存在會影響活體外之成熟視網膜細胞，包括視網膜神經元細胞，以可用於研究視網膜疾病或病症中所發現之疾病病理學之方式。細胞培養模式係提供活體外神經元細胞培養系統，其將可用於確認與生物學測試一般性地適用於治療神經病學疾病或病症及特別是治療眼睛與腦部之變性疾病之胺衍生化合物。維持得自成熟視網膜組織之初生活體外培養細胞(包括視網膜神經元)，於壓力子存在下，歷經長期時間之能力，使得能夠檢視細胞對細胞交互作用，神經活性化合物與物質之選擇與分析，經控制細胞培養系統之使用於活體外CNS與眼科試驗，及分析對於得自一致

視網膜細胞群集之單細胞之作用。

細胞培養系統與視網膜細胞壓力模式包括經培養之成熟視網膜細胞、視網膜神經元及視網膜細胞壓力子，其可用於篩選與特徵鑒定能夠引致或刺激已被被疾病傷害之CNS組織再生作用之胺衍生化合物。細胞培養系統係提供成熟視網膜細胞培養物，其係為成熟視網膜神經元細胞與非神經元視網膜細胞之混合物。細胞培養系統包括所有主要視網膜神經元細胞類型(受光體、兩極細胞、水平細胞、無長突細胞及神經節細胞)，且亦可包括其他成熟視網膜細胞，譬如RPE與Muller神經膠質細胞。藉由摻入此等不同類型之細胞至活體外培養系統中，此系統基本上類似"人工器官"，其係較類同視網膜之天然活體內狀態。

經單離(採集)自視網膜組織且對組織培養物覆蓋之一或多種成熟視網膜細胞類型之存活力，可被保持長期時間，例如從兩週至高達六個月。視網膜細胞之存活力可根據本文中所述及此項技藝中已知之方法測定。一般性地類似神經元細胞之視網膜神經元細胞，不會主動地於活體內分裂細胞，且因此視網膜神經元細胞之細胞分裂未必是存活力指標。細胞培養系統之優點係為培養無長突細胞、受光體及有關聯神經節投射神經元以及其他成熟視網膜細胞歷經長時期之能力，於是提供機會以測定本文中所述之胺衍生化合物治療視網膜疾病之有效性。

視網膜細胞或視網膜組織之生物來源可為哺乳動物(例如人類、非人類靈長類動物、有蹄動物、齧齒動物、犬科

動物、豬、牛或其他哺乳動物來源)、鳥類，或來自其他種屬。可使用得自產後非人類靈長類動物、產後豬或產後雞之視網膜細胞，包括視網膜神經元，但任何成年或產後視網膜組織可適用於此視網膜細胞培養系統。

在某些情況中，細胞培養系統可提供視網膜細胞之強健長期存活，而無需加入經衍生自或經單離或純化自非視網膜組織之細胞。此種細胞培養系統包含僅僅單離自眼睛視網膜之細胞，且因此係實質上不含得自眼睛其他部份或區域而與視網膜分離之細胞類型，譬如睫狀體、虹膜、脈絡膜及玻璃狀體。其他細胞培養方法包括添加非視網膜細胞，譬如睫狀體細胞及/或幹細胞(其可以或可以不為視網膜幹細胞)及/或其他經純化之神經膠質細胞。

本文中所述之活體外視網膜細胞培養系統可充作生理學視網膜模式，其可用以特徵鑒定視網膜生理學之諸方面。此生理學視網膜模式亦可作為較廣義一般神經生物學模式使用。細胞壓力子可被包含在模式細胞培養系統中。細胞壓力子，其如本文中所述係為視網膜細胞壓力子，會不利地影響細胞培養系統中之一或多種不同視網膜細胞類型之存活力或降低其存活力，包括視網膜神經元細胞類型。熟諳此藝者將易於明瞭與瞭解的是，如本文中所述顯示經降低存活力之視網膜細胞，係意謂視網膜細胞存活於細胞培養系統中之時間長度係被減少或降低(降低之生命期限)及/或視網膜細胞顯示生物學或生物化學功能之降低、抑制或不利作用(例如降低或異常新陳代謝作用；細胞凋零之引發

等)，與在適當對照細胞系統(例如本文中所述之細胞培養系統，於細胞壓力子不存在下)中培養之視網膜細胞比較。視網膜細胞之降低存活力可藉由細胞死亡；於細胞結構或形態學上之變更或改變；細胞凋零之誘發及/或進展；視網膜神經元細胞神經變性(或神經元細胞損傷)之引發、增強及/或加速而顯示。

用於測定細胞存活力之方法與技術係詳細描述於本文中，且為熟練技師所熟悉。用於測定細胞存活力之此等方法與技術可用於監測視網膜細胞在細胞培養系統中之健康與狀態，及用於測定本文中所述之胺衍生化合物改變(較佳為增加、延長、增強、改善)視網膜細胞或視網膜色素上皮細胞存活力或視網膜細胞存活之能力。

細胞壓力子添加至細胞培養系統中可用於測定胺衍生化合物消除、抑制、排除或減少壓力子作用之能力。視網膜細胞培養系統可包含細胞壓力子，其係為化學物質(例如A2E、香煙煙霧濃縮物)；生物學物質(例如毒素曝露；β-澱粉狀蛋白；脂多糖)；或非化學物質，譬如物理壓力子、環境壓力子或機械力(例如經增加之壓力或光曝露)(參閱，例如美國專利2005-0059148)。

視網膜細胞壓力子模式系統亦可包含細胞壓力子，譬如但不限於可在疾病或病症中為危險因子或可助長疾病或病症之發展或進展之壓力子，包括但不限於不同波長與強度之光線；A2E；香煙煙霧濃縮物曝露；氧化性壓力(例如與過氧化氫、硝普鹽、Zn++或Fe++之存在或曝露有關聯之壓

力)；經增加之壓力(例如大氣壓力或流體靜壓力)、麩胺酸鹽或麩胺酸鹽催動劑(例如N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)；α-胺基-3-羥基-5-甲基異噁唑-4-丙酸鹽(AMPA)；紅藻胺酸；使君子胺酸；鵝膏蕈胺酸；吡啶-2,3-二羧酸；天冬胺酸鹽；反式-1-胺基環戊基-1,3-二羧酸鹽(ACPD))；胺基酸(例如天冬胺酸鹽，L-半胱胺酸；β-N-甲胺-L-丙胺酸)；重金屬(譬如鉛)；各種毒素(例如粒線體毒素(例如丙二酸鹽，3-硝基丙酸；毒魚藤素，氰化物)；MPTP (1-甲基-4-苯基-1,2,3,6,-四氫吡啶)，其會生物代謝成其活性有毒新陳代謝產物MPP+ (1-甲基-4-苯基吡啶))；6-羥基多巴胺；α-合成核素；蛋白質激酶C活化劑(例如肉豆蔻酸醋酸大戟二萜醇酯)；生物源胺基刺激劑(例如甲基苯異丙胺、MDMA (3-4亞甲二氧基甲基苯異丙胺))；或一或多種壓力子之組合。可使用之視網膜細胞壓力子包括會模擬影響任一種或多種本文中所述成熟視網膜細胞之神經變性疾病者。慢性疾病模式具有特別重要性，因大部份神經變性疾病為慢性。經由使用此活體外細胞培養系統，可確認長期疾病發展過程中之最早期事件，因為長期時間可用於細胞分析。

視網膜細胞壓力子可改變(意即以統計學上顯著方式增加或減少)視網膜細胞之存活力，譬如藉由改變視網膜細胞包括視網膜神經元細胞與RPE細胞之存活，或藉由改變視網膜神經元細胞及/或RPE細胞之神經變性。較佳情況是，視網膜細胞壓力子會不利地影響視網膜神經元細胞或RPE細胞，以致視網膜神經元細胞或RPE細胞之存活係被降低

或不利地影響(意即於細胞存活期間內之時間長度係於壓力子存在下而被減少)或細胞之神經變性(或神經元細胞損傷)係被增加或增強。壓力子僅可影響視網膜細胞培養物中之單一視網膜細胞類型，或壓力子可影響二、三、四或更多不同細胞類型。例如，壓力子可改變受光體細胞之存活力與存活期，但不會影響所有其他主要細胞類型(例如神經節細胞、無長突細胞、水平細胞、兩極細胞、RPE及Muller神經膠質)。壓力子可縮短視網膜細胞之存活時間(於活體內或活體外)，增加視網膜細胞之神經變性之速度或程度，或以一些其他方式不利地影響視網膜細胞之存活力、形態學、成熟或生命期限。

細胞壓力子(於胺衍生化合物存在與不存在下)對視網膜細胞在細胞培養系統中之存活力之作用，可針對一或多種不同視網膜細胞類型測定。細胞存活力之測定可包括評估視網膜細胞之結構及/或功能，不斷地在隔一定時間下，歷經一段時間長度，或於製成視網膜細胞培養物之後，在特定時間點下。一或多種不同視網膜細胞類型或一或多種不同視網膜神經元細胞類型之存活力或長期存活，可在觀察形態學或結構改變之前，根據一或多個生物化學或生物學參數檢驗，該參數係為經降低存活力之指標，譬如細胞凋零，或代謝功能上之降低。

化學、生物或物理細胞壓力子，當此壓力子在本文中所述關於維持長期細胞培養物之條件下被添加至細胞培養物中時，可降低存在於細胞培養系統中之一或多種視網膜細

胞類型之存活力。或者，可調整一或多種培養條件，以致壓力子對視網膜細胞之作用可更容易地被發現。例如，當細胞係被曝露至特定細胞壓力子時，牛胎兒血清之濃度或百分比可被降低或自細胞培養物消除(參閱，例如美國專利2005-0059148)。或者，在含有血清之培養基中，於維持細胞之特定濃度下所培養之視網膜細胞，可突然地被曝露至未含有任何血清含量之培養基。

可使視網膜細胞培養物曝露至細胞壓力子，歷經一段時間，此時間係經測定以降低視網膜細胞培養系統中之一或多種視網膜細胞類型之存活力。於單離自視網膜組織之後，在覆蓋視網膜細胞時，可使細胞立即曝露至細胞壓力子。或者，在建立培養物之後，或隨後之任何時間，可使視網膜細胞培養物曝露至壓力子。當兩種或多種細胞壓力子被加入視網膜細胞培養系統中時，可將各壓力子同時添加至細胞培養系統中，且歷經相同時間長度，或可個別地在不同時間點下添加，歷經相同時間長度，或在視網膜細胞系統培養期間，歷經不同時間長度。胺衍生化合物可在使視網膜細胞培養物曝露至細胞壓力子之前添加，可共同地與細胞壓力子一起添加，或可在視網膜細胞培養物曝露至壓力子之後添加。

受光體可使用會專一性地結合至受光體專一之蛋白質(譬如視蛋白、末梢素(peripherin)等)之抗體確認。在細胞培養物中之受光體亦可利用全神經元標記物被確認為免疫細胞化學方式標識細胞之形態學子集，或可於存活培養物之

增強對比影像中以形態學方式確認。外部節段可於形態學上被偵測為對受光體之附件。

包含受光體之視網膜細胞亦可藉由功能性分析進行偵測。例如，電生理學方法與技術可用於度量受光體對光線之回應。受光體係在對光線之分級回應上顯示特定動力學。鈣敏感性染料亦可在含有活性受光體之培養物內用以偵測對光線之分級回應。關於分析引致壓力之化合物或潛在神經治療劑，可將視網膜細胞培養物處理供免疫細胞化學用，且受光體及/或其他視網膜細胞可以手動方式或藉由電腦軟體，使用顯微照相術與成像技術計數。此項技藝中已知之其他免疫檢測(例如ELISA、免疫沾吸、流動細胞計數法)亦可用於確認及特徵鑒定本文中所述細胞培養物模式系統之視網膜細胞與視網膜神經元細胞。

視網膜細胞培養物壓力模式亦可藉由吾人感興趣之生物活性劑，譬如，如本文中所述之胺衍生化合物，用於確認直接與間接藥理劑作用兩者。例如，於一或多種視網膜細胞壓力子存在下被添加至細胞培養系統中之生物活性劑，可以會增強或降低其他細胞類型存活之方式刺激一種細胞類型。細胞/細胞交互作用與細胞/胞外成份交互作用在明瞭疾病與藥物功能之機制上可為重要的。例如，一種神經元細胞類型可分泌會影響另一種神經元細胞類型之生長或存活之營養因子(參閱，例如WO 99/29279)。

於另一項具體實施例中，係將胺衍生化合物摻入包含本文中所述視網膜細胞培養物壓力模式系統之篩選檢測中，

以測定化合物是否會增加或延長多個視網膜細胞之存活力及/或達何種含量或程度(意即以統計學上顯著或生物學上顯著之方式增加)。熟諳此藝者將易於明瞭且瞭解的是，如本文中所述，會顯示經增加存活力之視網膜細胞係意謂視網膜細胞存活於細胞培養系統中之時間長度係經增加(經增加之生命期限)，及/或視網膜細胞維持生物或生物化學功能(正常新陳代謝作用與細胞器功能；缺乏細胞凋零等)，與在適當對照細胞系統(例如本文中所述於化合物不存在下之細胞培養系統)中培養之視網膜細胞比較。視網膜細胞之經增加存活力可藉由以下顯示，經延遲之細胞死亡或經降低之死亡或瀕臨死亡細胞數目；結構及/或形態學之維持；細胞凋零之缺乏或經延遲之引發；視網膜神經元細胞神經變性之延遲、抑制、經減緩之進展及/或消除，或延遲或消除或預防神經元細胞損傷之作用。關於測定視網膜細胞之存活力，而因此視網膜細胞是否顯示經增加存活力之方法與技術，係更詳細地於本文中描述，且係為熟諳此藝者所已知。

在某些具體實施例中，係提供一種方法，用於測定胺衍生化合物是否會增強受光體細胞之存活。一種方法包括使如本文中所述之視網膜細胞培養系統與胺衍生化合物，在足以允許視網膜神經元細胞與化合物間之交互作用之條件與時間下接觸。經增強之存活(經延長之存活)可根據本文中所述及此項技藝中已知之方法度量，包括偵測視紫質之表現。

胺衍生化合物增加視網膜細胞存活力及/或增強、促進或延長細胞存活率(意即，延長其中視網膜細胞(包括視網膜神經元細胞)為存活之時期)及/或損害、抑制或阻止變性之能力，作為本文所述壓力之直接或間接結果，可藉由熟諳此藝者已知數種方法之任一種測定。例如，於化合物不存在與存在下，在細胞形態學上之改變可藉由目視檢查測定，譬如藉由光學顯微術、同焦顯微鏡術或此項技藝中已知之其他顯微鏡術方法。細胞之存活亦可藉由計數例如存活及/或不可存活細胞而測得。免疫化學或免疫組織學技術(譬如經固定之細胞染色或流動細胞計數法)可用以確認與評估細胞骨骼結構(例如利用對細胞骨骼蛋白質為專一之抗體，該蛋白質譬如神經膠質原纖維酸性蛋白質、纖維網蛋白、肌動蛋白、維美亭(vimentin)、微管蛋白或其類似物)，或評估如本文中所述細胞標記物之表現。胺衍生化合物對細胞完整性、形態學及/或存活之作用，亦可藉由度量神經元細胞多肽(例如細胞骨骼多肽)之磷醯化作用狀態而測得(參閱，例如Sharma等人, *J. Biol. Chem.* 274： 9600-06 (1999)；Li等人, *J. Neurosci.* 20： 6055-62 (2000))。細胞存活率，或者細胞死亡，亦可根據本文中所述及此項技藝中已知用於度量細胞凋零之方法(例如附加素V結合、DNA斷裂檢測、半胱天冬酶活化作用、標記物分析(例如聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP))等)測定。

在脊椎動物眼睛例如哺乳動物眼睛中，A2E之形成係為光線依賴性過程，且其蓄積會導致眼睛中之許多負面作

用。其包括視網膜色素上皮(RPE)細胞膜之去安定化作用、細胞對藍光傷害之敏化作用及磷脂之減弱降解。A2E(與A2E相關分子)藉由分子氧(環氧乙烷類)之氧化作用之產物係顯示會在經培養之RPE細胞中引致DNA傷害。所有此等因素會導致逐漸降低視覺敏度，且最後導致視覺喪失。若在視覺過程期間降低視黃醛之形成為可能，則此降低會導致經降低量之A2E在眼睛中。不希望被理論所束縛，A2E之經降低蓄積可在RPE與視網膜中減少或延遲變性過程，且因此可在乾燥AMD與Stargardt氏疾病中減緩或預防視覺喪失。

於另一項具體實施例中，係提供一些方法，用於治療及/或預防變性疾病與病症，包括神經變性視網膜疾病與眼科疾病，及如本文中所述之視網膜疾病與病症。需要此種治療之病患可為人類或非人類靈長類動物或其他已發展出變性視網膜疾病之病徵，或處於發展出變性視網膜疾病危險之動物。如本文中所述，係提供一種方法，用於治療(其包括預防或預防)眼科疾病或病症，其方式是對病患投予一種組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與胺衍生化合物(例如具有式(I)結構及其亞結構之化合物)。如本文中所述，係提供一種方法，用於增強神經元細胞之存活，該細胞譬如視網膜神經元細胞，包括受光體細胞，及/或抑制視網膜神經元細胞之變性，其方式是投予包含胺衍生化合物之本文中所述醫藥組合物。

於胺衍生化合物存在下，一或多種視網膜細胞類型之經增強存活(或長期或延長存活)係顯示該化合物可為有效藥

劑，用於治療變性疾病，特別是視網膜疾病或病症，且包括神經變性視網膜疾病或病症。細胞存活率與經增強之細胞存活率可根據本文中所述及熟練技師所已知之方法測定，包括存活力檢測與偵測視網膜細胞標記物蛋白質之表現之檢測。關於測定受光體細胞之經增強存活，可偵測例如視蛋白，包括藉由視網膜桿表現之蛋白質視紫質。

於另一項具體實施例中，病患正被治療關於Stargardt氏疾病或Stargardt氏斑點變性。在Stargardt氏疾病中，其係與ABCA4(亦稱為ABCR)輸送子中之突變型有關聯，全反式-視黃醛之蓄積已被提出係負責脂褐質色素A2E之形成，其係對視網膜細胞為有毒，且造成視網膜變性，及因此是視覺喪失。

於又另一項具體實施例中，病患正被治療關於與年齡有關聯之斑點變性(AMD)。在不同具體實施例中，AMD可為濕-或乾形式。在AMD中，視覺喪失主要係當稍後在疾病中之併發症無論是在斑點或斑點萎縮下造成新血管生長時發生。在不期望被任何特定理論束縛下，全反式-視黃醛之蓄積已被提出係負責脂褐質色素、N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺(A2E)及A2E相關分子之形成，其係對RPE與視網膜細胞為有毒，且會造成視網膜變性，及因此是視覺喪失。

本文中所述之化合物與方法可對其用於治療、治癒、預防、改善徵候，或減緩、抑制或停止其進展之神經變性視網膜疾病或病症，係為會導致或其特徵為視網膜神經元細胞損失之疾病或病症，其係為視覺減弱之原因。此種疾病或病症包括但不限於與老化有關聯之斑點變性(包括斑點

變性之乾形式與濕形式)及Stargardt氏斑點營養障礙。

如本文中所述與老化有關聯之斑點變性係為會影響斑點(視網膜之中央區域),且會造成中樞視覺之衰退與喪失之病症。與老化有關聯之斑點變性典型上係發生於超過55歲之個體中。與老化有關聯之斑點變性之病因學可包括環境影響與基因成份兩者(參閱,例如Lyengar等人, *Am. J. Hum. Genet.* 74: 20-39 (2004) (Epub 2003年12月19日); Kenealy等人, *Mol. Vis.* 10: 57-61 (2004); Gorin等人, *Mol. Vis.* 5: 29 (1999))。斑點變性較少發生於較年輕個體中,包括兒童與嬰兒,且此等病症通常係由於基因突變所造成。幼年斑點變性之類型包括Stargardt氏疾病(參閱,例如Glazer等人, *Ophthalmol. Clin. North Am.* 15: 93-100, viii (2002); Weng等人, *Cell* 98: 13-23 (1999)); Doyne氏蜂窩視網膜營養障礙(參閱,例如Kermani等人, *Hum. Genet.* 104: 77-82 (1999)); Sorsby氏基底營養障礙、Malattia Levintinese、黃斑底及正染色體顯性出血斑點營養障礙(亦參閱Seddon等人, *Ophthalmology* 108: 2060-67 (2001); Yates等人, *J. Med. Genet.* 37: 83-7 (2000); Jaakson等人, *Hum. Mutat.* 22: 395-403 (2003))。RPE之地理學上萎縮為非新血管乾型與老化有關聯之斑點變性之已進展形式,且與脈絡膜血管層、RPE及視網膜之萎縮有關聯。

Stargardt氏斑點變性,一種隱性遺傳疾病,係為兒童之遺傳失明疾病。在Stargardt氏疾病中之原發性病理學缺陷亦為毒性脂褐質色素(譬如A2E)在視網膜色素上皮(RPE)細胞中之蓄積。此蓄積顯示係負責在Stargardt氏病患中所發現之受

光體死亡與嚴重視覺喪失。本文中所述之化合物可藉由抑制視覺循環中之異構酶，減緩11-*順式*-視黃醛(11cRAL或視黃醛)之合成與視紫質之再生作用。視紫質之光活化作用會造成其釋出全*反式*-視黃醛，其係在A2E生物合成中構成第一種反應物。以胺衍生化合物之治療可在Stargardt氏與AMD病患中抑制脂褐質蓄積，且因此延遲視覺喪失之展開，而未具有會阻止以胺衍生化合物治療之毒性作用。本文中所述之化合物可用於有效治療與脂褐質蓄積有關聯之視網膜或斑點變性之其他形式。

胺衍生化合物對病患之投藥，可預防脂褐質色素A2E(與A2E相關分子)之形成，其係對視網膜細胞為有毒，且會造成視網膜變性。在某些具體實施例中，胺衍生化合物之投藥可減少廢棄產物之生產，例如脂褐質色素A2E(與A2E相關分子)，改善AMD(例如乾形式)與Stargardt氏疾病之發展，及降低或減緩視覺喪失(例如脈絡膜新血管生成作用及/或脈絡膜與視網膜之萎縮)。在先前研究中，使用13-*順式*-視黃酸(Accutane®或異崔替諾因(Isotretinoin))，一種常用於治療痤瘡之藥物與11-*順式*-視黃醇脫氫酶之抑制劑，已被投予病患，以預防A2E在RPE中之蓄積。但是，在此種已提出治療中之一項主要缺點是13-*順式*-視黃酸可容易地異構化成為全*反式*-視黃酸。全*反式*-視黃酸為極有效之形成畸胎化合物，其會不利地影響細胞增生與發展。視黃酸亦會蓄積在肝臟中，且可為肝病中之一種助長因素。

在又其他具體實施例中，胺衍生化合物係被投予在眼睛

中具有ABCA4輸送子上之突變之病患，譬如人類。胺衍生化合物亦可被投予老化中之病患。當於本文中使用時，老化中之人類病患典型上為至少45，或至少50，或至少60，或至少65歲。在Stargardt氏疾病中，其係與ABCA4輸送子中之突變有關聯，全反式-視黃醛之蓄積已被提出係負責脂褐質色素A2E(與A2E相關分子)之形成，其係對視網膜細胞為有毒，且會造成視網膜變性，及因此是視覺喪失。不希望被理論所束縛，本文中所述之胺衍生化合物可為涉及視覺循環之異構酶之強抑制劑。以如本文中所述之胺衍生化合物治療病患，可預防或減緩A2E(與A2E相關分子)之形成，且可具有對於正常視覺之保護性質。

在其他某些具體實施例中，一或多種本文中所述之化合物可用於治療其他眼科疾病或病症，例如青光眼、視網膜脫落、出血視網膜病、色素性視網膜炎、炎性視網膜疾病、增生性玻璃體視網膜病、視網膜營養障礙、遺傳性視覺神經病、Sorsby氏基底營養障礙、葡萄膜炎、視網膜損傷、視覺神經病，及與其他神經變性疾病有關聯之視網膜病症，譬如阿耳滋海默氏病、多發性硬化、巴金生氏病或會影響腦細胞之其他神經變性疾病，與病毒感染或其他症狀譬如AIDS有關聯之視網膜病症。視網膜病症亦包括對視網膜之光線傷害，其係與增加之光線曝露有關聯(意即過度曝露至光線)，例如於手術期間之意外強烈或密集光線曝露；強烈、密集或長期陽光曝露，譬如在沙漠或雪覆蓋之地帶；於戰爭期間，例如當觀察閃光或爆炸，或來自雷射裝置等。

視網膜疾病可具有變性或非變性之性質。變性視網膜疾病之非限制性實例包括與老化有關聯之斑點變性及Stargardt氏斑點營養障礙。非變性視網膜疾病之實例包括但不限於出血視網膜病、色素性視網膜炎、視覺神經病、炎性視網膜疾病、糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之斑病、視網膜血管堵塞、早產之視網膜病或絕血再灌注相關之視網膜損傷、增生性玻璃體視網膜病、視網膜營養障礙、遺傳性視覺神經病、Sorsby氏基底營養障礙、葡萄膜炎、視網膜損傷、與阿耳滋海默氏疾病有關聯之視網膜病症、與多發性硬化有關聯之視網膜病症、與巴金生氏病有關聯之視網膜病症、與病毒感染有關聯之視網膜病症、與光線過度曝露有關聯之視網膜病症及與AIDS有關聯之視網膜病症。

在其他某些具體實施例中，至少一種本文中所述之化合物可用於治療、治癒、預防、改善某些眼科疾病與病症之徵候，或減緩、抑制或停止其進展，該疾病與病症包括但不限於糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之斑病、糖尿病斑點水腫、視網膜絕血、絕血-再灌注有關聯之視網膜損傷及視網膜血管閉塞(包括靜脈閉塞與動脈閉塞)。

糖尿病患者之視網膜病為在人類中失明之主要原因，且為糖尿病之併發症。糖尿病患者之視網膜病係發生於當糖尿病傷害視網膜內部之血管時。非增生性視網膜病為常見，經常為溫和之形式，其通常不會干擾視覺。異常係被限制於視網膜，且視覺只有在涉及斑點時才會被減弱。若留置未經治療，則視網膜病可進展至增生性視網膜病，其

為糖尿病患者之視網膜病之較嚴重形式。增生性視網膜病係發生於當新血管在視網膜中及其周圍增生時。因此，可發生流血至玻璃狀體中、視網膜之腫脹及/或視網膜脫落，而導致失明。

可使用本文中所述方法與組合物治療之其他眼科疾病與病症，包括與視網膜中之絕血有關聯、因其所惡化或造成之疾病、病症及症狀。視網膜絕血包括內部視網膜與外部視網膜之絕血。視網膜絕血可發生自無論是脈絡膜或視網膜血管疾病，譬如中央或分枝視網膜視覺閉塞、膠原血管疾病及血小板減少紫癜病。視網膜脈管炎與閉塞係伴隨著Eales疾病與系統性紅斑狼瘡而見及。

視網膜絕血可與視網膜血管閉塞有關聯。在美國，分枝與中央視網膜靜脈閉塞兩者係為糖尿病患者之視網膜病後之第二種最常見視網膜血管疾病。約7%至10%之在一個眼睛中具有視網膜靜脈閉塞疾病之病患，最後會具有兩側疾病。視野喪失一般係發生自斑點水腫、絕血，或藉由血管內皮生長因子釋出所引致之視神經盤或視網膜新血管生成作用所續發之玻璃狀體出血。

在視網膜動脈與靜脈交叉位置處(其中動脈與靜脈共有一個共用動脈外膜護套之區域)之小動脈硬化，會藉由交叉動脈造成視網膜靜脈壁之挾縮。此挾縮會造成血栓形成及接著為靜脈之閉塞。經阻斷之靜脈可導致斑點水腫，及在藉由靜脈排乾之區域中，於血液-視網膜障壁中之降解所續發之出血，在靜脈流動中伴隨著擾流之循環瓦解，內皮傷

害及絕血。臨床上，絕血性視網膜之區域係顯現為羽毛狀白色斑點，稱為原棉點。

具有大量絕血之分枝視網膜靜脈閉塞會造成相應於所涉及視網膜四分體位置之急性中央與中央旁視野喪失。由於絕血所致之視網膜新血管生成作用可導致玻璃狀體出血與亞急性或急性視覺喪失。

可發生兩種類型之中央視網膜靜脈閉塞，絕血性與非絕血性，依廣範圍視網膜絕血是否存在而定。即使在非絕血性類型中，斑點仍然可為絕血性。大約25%中央視網膜靜脈閉塞為絕血性。中央視網膜靜脈閉塞之診斷經常可以特徵檢眼鏡發現物為基礎而施行，包括在所有四分體中之視網膜出血、擴張與扭曲靜脈及原棉點。斑點水腫與視網膜中央凹絕血可導致視覺喪失。細胞外液會增加組織間隙壓力，其可造成視網膜微血管閉合之區域(意即斑狀絕血性視網膜變白)或睫狀體與網膜動脈之閉塞。

患有絕血性中央視網膜靜脈閉塞之病患較可能呈現視覺喪失之突然展開，且具有視覺敏度低於20/200、相對傳入瞳孔缺陷、大量視網膜內出血及於螢光素血管X射線檢法上之廣泛非灌注。絕血性中央視網膜靜脈閉塞之天然病史係伴隨著不良結果：最後，大約三分之二具有絕血性中央視網膜靜脈閉塞之病患將具有眼科新血管生成，而三分之一將具有新血管青光眼。後述症狀為嚴重類型之青光眼，其可導致快速視野與視覺喪失、角膜之上皮水腫伴隨著續發性上皮侵蝕及易罹患細菌角膜炎、嚴重疼痛、噁心與嘔吐，

及最後是眼球癆(球之萎縮，未具有光線知覺)。

當於本文中使用時，病患(或患者)可為任何哺乳動物，包括人類，其可具有或患有神經變性疾病或症狀，包括眼科疾病或病症，或其可無可測得之疾病。因此，此治療可被投予具有現有疾病之病患，或此治療可為預防性，被投予處於發展該疾病或症狀之危險之病患。治療或處理係指在治療或改善損傷、病理學疾病或症狀上成功之任何標記，包括任何客觀或主觀參數，譬如減輕；緩解；縮小病徵，或使得損傷、病理學疾病或症狀較為病患所容許；減緩變性或衰退之速率；使得變性之最後點較不致衰弱；或改善病患之身體或精神福利。

病徵之治療或改善可以客觀或主觀參數為基礎；包括身體檢查之結果。因此，"治療"一詞包括本文中所述化合物或藥劑之投藥，以治療疼痛、痛覺過敏、感覺異常或感受傷害事件，及預防或延遲、減輕或遏制或抑制與疼痛、痛覺過敏、感覺異常、感受傷害事件或其他病症有關聯之徵候或症狀之發展。"治療作用"一詞係指在病患中之疾病、疾病徵候或疾病後遺症之降低、消除或預防。治療亦包括復原或改善脊椎動物視覺系統中之視網膜神經元細胞功能(包括受光體功能)，例如視覺敏度與視野測試等，當長時間度量時(例如當於數週或數月內度量時)。治療亦包括使疾病進展安定化(意即使眼科疾病及有關聯徵候之進展減緩、降至最低或停止)，及使脊椎動物視覺系統之其他變性降至最低。治療亦包括預防，且係指胺衍生化合物對病患

之投藥，以預防病患之脊椎動物視覺系統之變性或進一步變性或衰退或進一步衰退，及預防或抑制疾病及/或相關徵候與後遺症之發展。

由熟諳醫學與眼科學技藝者所實施以測定與評估疾病狀態及/或監測與評估治療服用法之各種方法與技術，包括例如螢光素血管照片、基底照相術、脈絡膜循環系統之吲哚花青綠色染料追蹤、檢眼鏡法、光學相干性局部X射線檢法(OCT)及視覺敏度測試。

螢光素血管照片係涉及以靜脈內方式注射螢光素染料，然後觀察染料之任何滲漏，因其會經過眼睛循環。吲哚花青綠色染料之靜脈內注射亦可用以測定是否危害到眼睛中之血管，特別是在脈絡膜循環系統中，其係正好在視網膜後面。基底照相術可用於檢查視神經、斑點、血管、視網膜及玻璃狀體。微動脈瘤在糖尿病患者之視網膜病中為可見之損傷，其可於疾病早期，在數值基底影像中檢出(參閱，例如美國專利申請案公報2007/0002275)。檢眼鏡可用以檢查視網膜與玻璃狀體。檢眼鏡法經常係以擴張之瞳孔進行，以允許在眼睛內部之最良好觀察。可使用兩種類型之檢眼鏡：直接與間接。直接檢眼鏡一般係用以觀察視神經與中央視網膜。末梢或整個視網膜可利用間接檢眼鏡觀察。光學相干性局部X射線檢法(OCT)會產生身體組織之高解析度、高速、非侵入性、橫截面影像。OCT為非侵入性，且提供偵測組織中之顯微早期瓦解跡象。

病患或患者係指本文中所述之組合物可被投予之任何脊

椎動物或哺乳動物患者或病患。"脊椎動物"或"哺乳動物"術語包括人類與非人類靈長類動物，以及實驗動物，譬如兔子、大白鼠及老鼠，及其他動物，譬如家庭寵物(譬如貓、狗、馬)、農場動物及動物園動物。需要使用本文中所述方法治療之病患可根據醫學技藝中所接受之篩檢方法確認，其係被採用以測定危險因子或與本文中所述眼科疾病或症狀有關聯之病徵，或測定病患中之現存眼科疾病或症狀之狀態。此等及其他例行方法係允許臨床家選擇需要使用本文中所述方法與配方治療之病患。

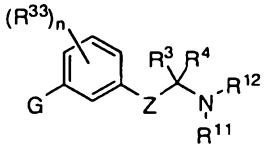
V. 醫藥組合物

在某些具體實施例中，胺衍生化合物可以純化學品投予。在其他具體實施例中，胺衍生化合物可與醫藥載劑(於本文中亦稱為藥學上可接受之賦形劑(意即藥學上適當及可接受之載劑、稀釋劑等，其係為無毒性惰性物質，其不會干擾活性成份之活性))合併，以所選擇之投藥途徑及標準醫藥實務為基礎作選擇，例如在*Remington：製藥科學與實務*(Gennaro, 第21版, Mack出版公司, (Easton, PA) (2005))中所述者，其揭示內容係據此以其全文併於本文供參考。

因此，本文中所提供者為一種醫藥組合物，其包含一或多種胺衍生化合物，或本文中所述化合物之立體異構物、互變異構物、前體藥物，其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、酸性鹽水合物、N-氧化物或同形結晶形式，伴隨著一或多種藥學上可接受之載劑，及視情況選用之其他治療及/或預防成份。若載劑可與組合物之其他成份相容，

且不會有害於該組合物之接受者(意即病患)，則載劑(或賦形劑)係為可接受或適當。藥學上可接受或適當組合物包括眼科學上適當或可接受之組合物。

於一項具體實施例中，係為一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與式(A)化合物，或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之溶劑合物、水合物、鹽、N-氧化物或前體藥物：



式 (A)

其中，

Z為鍵結、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$、$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$或$-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$；

X為-O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$、$-N(R^{30})-$、-C(=O)-、$-C(=CH_2)-$、$-C(=N-NR^{35})-$或$-C(=N-OR^{35})-$；

G係選自$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-S-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-O-R^{40}$、$-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$、$-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$；

R^{40}係選自$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$、芳基或雜芳基；

各R^{41}係獨立選自氫、羥基、OR^6、烷基，或兩個R^{41}基團一起可形成酮基；

各R^{42}係獨立選自氫或烷基；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、$-OR^6$或$-NR^7R^8$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫、C_1-C_5烷基或氟烷基；

R^{36}與R^{37}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^{36}與R^{37}一起形成酮基；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^{36}與R^1一起形成直接鍵結，且R^{37}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^3與R^4各獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或C-連接之雜環基；或R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起形成碳環基或雜環基；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^7與R^8各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-$C(=O)R^{13}$、SO_2R^{13}、CO_2R^{13}或$SO_2NR^{24}R^{25}$；或R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^{19}、-$NR^{20}R^{21}$或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各獨立選自氫、烷基、碳環基、-$C(=O)R^{23}$、-$C(NH)NH_2$、SO_2R^{23}、CO_2R^{23}或$SO_2NR^{28}R^{29}$；或R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

各R^{13}, R^{22}及R^{23}係獨立選自烷基、雜烷基、烯基、芳基、芳烷基、碳環基、雜芳基或雜環基；

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}及R^{35}各獨立為氫或烷基；

R^{20}與R^{21}各獨立選自氫、烷基、碳環基、雜環基、-$C(=O)R^{22}$、SO_2R^{22}、CO_2R^{22}或$SO_2NR^{26}R^{27}$；或R^{20}與R^{21}和彼等所連接

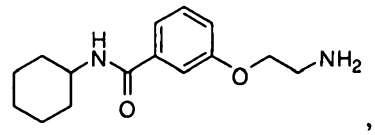
之氮原子一起形成N-雜環基；且

各R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}及R^{29}係獨立選自氫、烷基、烯基、氟烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基；

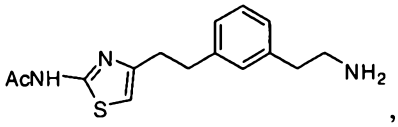
R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、烷基、鹵基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成碳環基或雜環；

R^{18}係選自氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

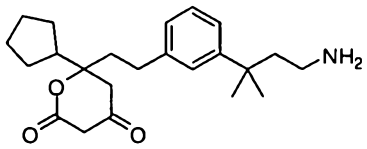
各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1, 2, 3或4；其條件是，G不為未經取代之正烷基，且其條件是，式A化合物不為：



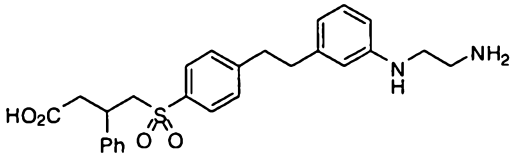
，



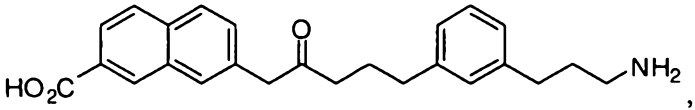
，



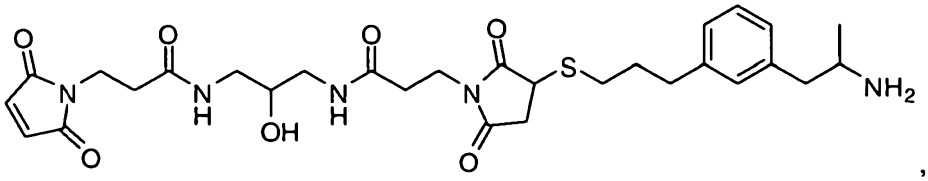
，



，

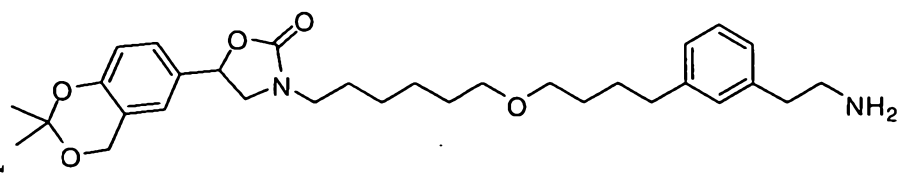


，



，

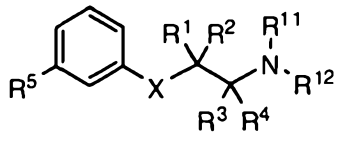
或



。

不同具體實施例係進一步提供醫藥組合物，其包含藥學

上可接受之賦形劑，與式(I)化合物：



式 (I)

為互變異構物或互變異構物之混合物，或為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、N-氧化物或前體藥物，其中：

R^1與R^2各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基、-OR^6或-NR^7R^8；或R^1與R^2形成酮基；

R^3與R^4各為相同或不同，且獨立為氫或烷基；

R^5為C_5-C_{15}烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳烷基或碳環基烷基；

R^6為氫或烷基；

R^7與R^8各為相同或不同，且獨立為氫、烷基、碳環基或-C(=O)R^{13}；或

R^7與R^8和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；

X為-C(R^9)(R^{10})-或-O-；

R^9與R^{10}各為相同或不同，且獨立為氫、鹵素、烷基、氟烷基、-OR^6、-NR^7R^8或碳環基；或R^9與R^{10}形成酮基；

R^{11}與R^{12}各為相同或不同，且獨立為氫、烷基或-C(=O)R^{13}；或

R^{11}與R^{12}和彼等所連接之氮原子一起形成N-雜環基；且

R^{13}為烷基、烯基、芳基、碳環基、雜芳基或雜環基。

醫藥組合物(例如用於口服投藥，或藉由注射傳輸，或合併之裝置，或供作為眼藥水之應用)可呈液體或固體之形

式。液體醫藥組合物可包含例如下列之一或多種：無菌稀釋劑，譬如注射用水，鹽水溶液，較佳為生理食鹽水，林格氏溶液，等滲氯化鈉，可充作溶劑或懸浮媒質之不揮發油，聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶劑；抗細菌劑；抗氧化劑；螯合劑；緩衝劑及調整滲透性之作用劑，譬如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可被裝在由玻璃或塑膠製成之安瓿瓶、用後即棄注射器或多重劑量小玻瓶中。生理食鹽水係常作為賦形劑使用，且可注射醫藥組合物或以眼睛方式傳輸之組合物較佳為無菌。

至少一種胺衍生化合物可被投予人類或其他非人類脊椎動物。在某些具體實施例中，化合物為實質上純，因其含有小於約5%，或小於約1%，或小於約0.1%之其他有機小分子，譬如污染中間物之或副產物，其係在例如合成方法之一或多個步驟中產生。在其他具體實施例中，可投予一或多種胺衍生化合物之組合。

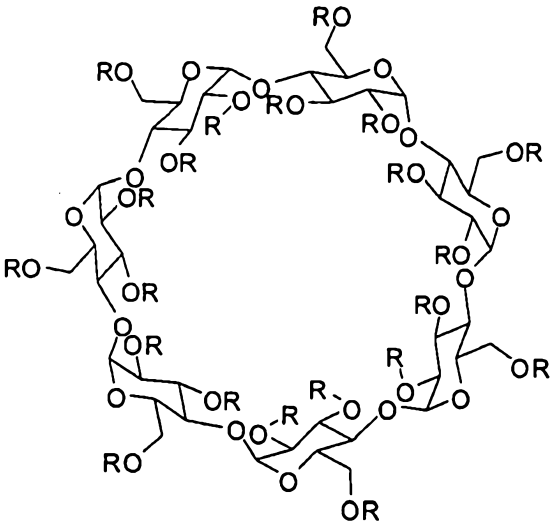
胺衍生化合物可藉任何適當方式傳輸至病患，包括例如以口服方式、非經腸方式、眼球內方式、靜脈內方式、腹膜腔內方式、鼻內方式(或對例如鼻子、喉嚨及枝氣管之黏膜之其他傳輸方法)，或藉由局部投予眼睛，或藉由眼球內或眼周圍裝置。局部投藥之模式可包括例如眼藥水、眼球內注射或眼周圍注射。眼周圍注射典型上係涉及合成異構化作用抑制劑，意即如本文中所述胺衍生化合物之注射，在結合膜下或進入Tennon氏空間中(位於覆蓋在眼睛上之纖維組織下方)。眼球內注射典型上係涉及胺衍生化合物之注

射至玻璃狀體中。在某些具體實施例中，投藥為非侵入性，譬如藉由眼藥水或口服劑型，或以合併之裝置。

胺衍生化合物可使用藥學上可接受(適當)載劑或媒劑，以及於此項技藝中例行性地使用之技術調配以供投藥。藥學上可接受或適當載劑包括眼科學上適當或可接受之載劑。載劑係根據胺衍生化合物之溶解度經選擇。適當眼科學組合物包括可以局部方式投予眼睛者，譬如藉由眼藥水、注射或其類似方法。在眼藥水之情況中，配方亦可視情況包含例如眼科學上可相容之作用劑，譬如等滲劑，譬如氯化鈉、濃甘油等；緩衝劑，譬如磷酸鈉、醋酸鈉等；界面活性劑，譬如聚氧化乙烯花楸聚糖單油酸酯(亦被稱為聚花楸酸酯80)、多氧基硬脂酸酯40、聚氧化乙烯氫化蓖麻油等；安定化作用劑，譬如檸檬酸鈉、乙底酸鈉等；防腐劑，譬如氯化苄烷氧銨、對羥基苯甲酸酯類等；及其他成份。防腐劑可例如在約0.001至約1.0%重量/體積之含量下採用。配方之pH值經常係在對眼科學配方為可接受之範圍內，譬如在約pH 4至8，或pH 5至7，或pH 6至7，或pH 4至7，或pH 5至8，或pH 6至8，或pH 4至6，或pH 5至6，或pH 7至8之範圍內。

在其他具體實施例中，本文中所述之組合物進一步包含環糊精。環糊精為含有6、7或8個哌喃葡糖單位之環狀寡醣，個別被稱為α-環糊精、β-環糊精或γ-環糊精。已發現環糊精係特別可用於醫藥配方。環糊精具有親水性外部，其會提昇水溶性，與疏水性內部，其係形成孔穴。在含水環

境中，其他分子之疏水性部份經常進入環糊精之疏水性孔穴，以形成包藏化合物。此外，環糊精亦能夠與不在疏水性孔穴內部之分子之其他類型非鍵結交互作用。環糊精對於各哌喃葡糖單位具有三個自由態羥基，或18個羥基在α-環糊精上，21個羥基在β-環糊精上，及24個羥基在γ-環糊精上。一或多個此等羥基可與多種試劑之任一種反應，以形成極多種環糊精衍生物。環糊精之一些較常見衍生物為羥丙基醚類、磺酸酯類及磺酸基烷基醚類。下文所示者係為β-環糊精與羥丙基-β-環糊精(HPβCD)之結構。



環糊精在醫藥組合物中之用途係為此項技藝中所習知，如環糊精與環糊精衍生物係經常用以改良藥物之溶解度。包藏化合物係涉及經提昇溶解度之許多情況；但是，在環糊精與不溶性化合物間之其他交互作用亦可改良溶解度。羥丙基-β-環糊精(HPβCD)係可以不含熱原產物市購而得。其係為易於溶解在水中之非吸濕性白色粉末。HPβCD為熱安定性，且不會在中性pH下降解。

已揭示利用環糊精之眼用配方。例如，美國專利5,227,372

係揭示關於在眼睛組織中保持眼科學藥劑之方法。美國專利申請案公報2007/0149480係陳述使用環糊精以製備具有不良水溶解度之小分子激酶抑制劑之眼用配方。

使用於本文所揭示組合物與方法中之環糊精之濃度可根據生理化學性質、藥物動力學性質、副作用或不利事件、配方考量或與治療活性劑或其鹽或前體藥物有關聯之其他因素而改變。其他賦形劑在組合物中之性質亦可為重要。因此，根據本文中所揭示組合物與方法所使用環糊精之濃度或量可以改變。在某些組合物中，環糊精之濃度為10%至25%。

對注射而言，胺衍生化合物可被提供於注射級鹽水溶液中，以可注射微脂粒溶液、緩慢釋出聚合體系統或其類似形式提供。眼球內與眼周圍注射係為熟諳此藝者所已知，且係被描述於許多刊物中，包括例如Spaeth編著，*眼科手術：實施原理*, W. B. Sanders公司, Philadelphia, Pa., 85-87, 1990。

對於包含至少一種本文中所述化合物之組合物經由黏膜途徑之傳輸，其包括傳輸至鼻通路、喉嚨及氣道，該組合物可以氣溶膠之形式傳輸。化合物可呈液體或粉末形式，供黏膜內傳輸。例如，組合物可經由使用適當推進劑譬如烴推進劑(例如丙烷、丁烷、異丁烯)之加壓氣溶膠容器傳輸。組合物可經由非加壓傳輸系統譬如霧化罐或霧化器傳輸。

適當口服劑型包括例如片劑、丸劑、小藥囊，或硬或軟明膠、甲基纖維素或另一種容易溶於消化道中之適當物質

之膠囊。可使用適當無毒性固體載劑，其包括例如醫藥級之甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石粉、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂等(參閱，例如*Remington：製藥科學與實務*(Gennaro, 第21版, Mack出版公司, (Easton, PA) (2005))。

本文中所述之胺衍生化合物可經調配，供持續或緩慢釋出。此種組合物可一般性地使用習知技術製成，且藉由例如口腔、眼周圍、眼球內、直腸或皮下植入投藥，或藉由植入於所要之標的位置處。持續釋出配方可含有一種藥劑，被分散於載劑基質中，及/或被包含在藉由速率控制薄膜所圍繞之儲器內。供使用於此種配方內之賦形劑為生物可相容，且亦可為生物可降解；配方較佳係提供相對較恒定含量之活性成份釋出。被包含在持續釋出配方內之活性化合物量，係依植入位置、釋出之速率與預期延續時間及欲被治療或預防之症狀性質而定。

經由眼科途徑所投予藥物或組合物之系統藥物吸收作用係為熟諳此藝者所已知(參閱，例如Lee等人, *Int. J. Pharm.* 233：1-18 (2002))。於一項具體實施例中，胺衍生化合物係藉由局部眼睛傳輸方法傳輸(參閱，例如*Curr. Drug Metab.* 4：213-22 (2003))。組合物可呈眼藥水、油膏劑或軟膏或其類似物之形式，譬如水性眼藥水、水性眼用懸浮液、非水性眼藥水及非水性眼用懸浮液、凝膠、眼用軟膏等。關於製備凝膠，可使用例如羧基乙烯基聚合體、甲基纖維素、海藻酸鈉、羥丙基纖維素、乙烯順丁烯二酐聚合體等。

包含至少一種本文中所述胺衍生化合物之組合物之劑量可以不同，依病患(例如人類)之狀況而定，意即疾病之階段、一般健康狀態、年齡及熟諳醫學技藝者用以決定劑量之其他因素。當組合物係作為眼藥水使用時，例如每單位劑量一至數滴，較佳為1或2滴(每1滴約50微升)，可每日施用約1至約6次。

醫藥組合物可以適於欲被治療(或預防)疾病之方式投藥，如由熟諳醫學技藝者所決定者。適當劑量及投藥之適當期間與頻率係藉由一些因素決定，譬如病患之症狀、病患疾病之類型與嚴重性、活性成份之特定形式及投藥方法。一般而言，適當劑量與治療服用法係提供組合物，其量足以提供治療及/或預防利益(例如經改良之臨床結果，譬如較頻繁之完全或部份緩解或較久之無疾病及/或整個存活期，或病徵嚴重性之減輕)。對於預防用途，劑量應足以預防、延遲與視網膜神經元細胞之神經變性及/或其他成熟視網膜細胞譬如RPE細胞之變性有關聯疾病之展開，或縮小其嚴重性。最適宜劑量一般可使用實驗模式及/或臨床試驗測定。最適宜劑量可依病患之身體質量、體重或血容量而定。

胺衍生化合物之劑量可依臨床狀態、病患之症狀與年齡、劑型等而適當地選擇。在眼藥水之情況中，胺衍生化合物可以例如每單一劑量約0.01毫克，約0.1毫克，或約1毫克，至約25毫克，至約50毫克，至約90毫克投予。眼藥水可每天投予一或多次，按需要而定。在注射之情況中，適

當劑量可為例如約0.0001毫克，約0.001毫克，約0.01毫克，或約0.1毫克，至約10毫克，至約25毫克，至約50毫克，或至約90毫克之胺衍生化合物，每週一至七次。在其他具體實施例中，約1.0至約30毫克之胺衍生化合物可每週投予一至七次。

口服劑量範圍典型上可涵蓋1.0至1000毫克，每天一至四次或更多。舉例之供口服投藥之服藥範圍為10至250毫克，每天一至三次。若組合物為液體配方，則此組合物包含在每單位體積載劑特定質量或重量(例如1.0至1000毫克)下之至少0.1%活性化合物，例如約2%至約60%。

在某些具體實施例中，至少一種本文中所述之胺衍生化合物可於會抑制或預防視網膜桿受光體細胞之暗適應之條件與時間下投予。在某些具體實施例中，化合物係在睡覺前至少30分鐘(半小時)、60分鐘(一小時)、90分鐘(1.5小時)或120分鐘(2小時)投予病患。在某些具體實施例中，化合物可在病患睡覺前之夜晚投予。在其他具體實施例中，光刺激可於白天期間或在正常光條件下被阻斷或移除，其方式是將病患安置在其中光被移除之環境中，譬如將病患安置在變暗之房間中，或藉由施用眼罩覆蓋在病患之眼睛上。當光刺激係以此種方式或藉由意欲被涵蓋在此項技藝中之其他方式移除時，藥劑可在睡覺之前投予。

可被投予以預防或抑制視網膜桿受光體細胞之暗適應之化合物劑量，可依臨床狀態、病患之症狀與年齡、劑型等而經適當地選擇。在眼藥水之情況中，化合物(或包含此化

合物之組合物)可以例如每單一劑量約0.01毫克，約0.1毫克，或約1毫克，至約25毫克，至約50毫克，至約90毫克投予。在注射之情況中，適當劑量可為例如約0.0001毫克，約0.001毫克，約0.01毫克，或約0.1毫克，至約10毫克，至約25毫克，至約50毫克，或至約90毫克化合物，每週投予一至七天間之任何天數，在睡覺之前或在將病患移離所有光源之前。在某些其他具體實施例中，關於化合物藉由眼藥水或注射之投藥，劑量係在1-10毫克(化合物)/公斤(病患體重)之間(意即例如對於體重80公斤之病患，每劑量總計80-800毫克)。在其他具體實施例中，約1.0至約30毫克化合物可每週投予一至七次。口服劑量範圍典型上可涵蓋約1.0至約1000毫克，每週投予一至七天間之任何天數。舉例之供口服投藥之服藥範圍為約10至約800毫克，每天一次，在睡覺之前。在其他具體實施例中，組合物可藉由玻璃狀體內投藥而被釋出。

亦提供製造本文中所述化合物與醫藥組合物之方法。包含藥學上可接受之賦形劑或載劑及至少一種本文中所述胺衍生化合物之組合物可以下述方式製成，根據本文中所述或此項技藝中所實施之任一種方法合成該化合物，然後以藥學上可接受之載劑調配該化合物。組合物之調配係為適當，且係依數種因素而定，包括但不限於化合物之傳輸途徑、劑量及安定性。

在明白本揭示內容之後，其他具體實施例與用途將為熟諳此藝者所顯而易見。提供下述實例，僅只是作為各種具

體實施例之說明例，而不應被解釋為以任何方式限制本發明。

雖然本發明之較佳具體實施例已被顯示且描述於本文中，但對於熟諳此藝者顯而易見的是，此種具體實施例係僅以實例方式提供。許多變型、改變及取代現在將對熟諳此藝者，在未偏離本發明下發生。應明瞭的是，本文中所述本發明具體實施例之各種替代方式可被採用於實施本發明。所意欲的是下述請求項係界定本發明之範圍，且在此等請求項及其等效事物範圍內之方法與結構於是係被涵蓋。

【實施方式】

實例

除非另有指明，否則試劑與溶劑係以自市售供應商剛收到時之情況使用。關於對水份及/或氧敏感之合成轉變，係使用無水溶劑與經烘箱乾燥過之玻璃器具。急驟式管柱層析與薄層層析法(TLC)係於矽膠上進行，除非另有指明。質子與碳核磁共振光譜係以Varian VnmrS 400，在對於質子為400 MHz及對於碳為100 MHz下，或以Bruker AMX 500或300光譜儀，在對於質子為500或300 MHz及對於碳為125或75 MHz下獲得，如所指出者。光譜係以ppm (δ)表示，而偶合常數*J*係以赫茲報告。對於質子光譜，無論是使用四甲基矽烷作為內標準，或使用溶劑吸收峰作為參考吸收峰。對於碳光譜，係使用溶劑吸收峰作為參考值。對掌性HPLC分析係使用具有二極體陣列偵測之Chiralpak IA管柱(4.6毫米x 250毫

米，5 μ)，進行。流率為1毫升/分鐘。

分析HPLC方法

HPLC分析係使用Hypersil BDS C18管柱(250 x 4.6毫米，Phenomenex)，伴隨著在254毫微米下偵測，使用標準溶劑梯度液程序(方法1)獲得。

分析HPLC方法1：

時間（分鐘）	流量（毫升/分鐘）	%A	%B
0.0	1.0	70.0	30.0
15.0	1.0	0.0	100.0
20.0	1.0	0.0	100.0

A = 具有0.05%三氟醋酸之水

B = 具有0.05%三氟醋酸之乙腈

分析HPLC方法2：

時間（分鐘）	流量（毫升/分鐘）	%A	%B
0.0	1.0	90.0	10.0
10.0	1.0	5.0	95.0

A = 具有0.05%三氟醋酸之水

B = 具有0.05%三氟醋酸之乙腈

管柱 = Gemini C18, 4.6x150毫米，5 μ

預備HPLC方法

預備HPLC係使用YMC ODA-A管柱(500毫米x30毫米x 10 μ)，於環境溫度下，伴隨著在220毫微米下偵測，使用5毫升之注射體積及標準溶劑梯度液程序(方法1P或2P)進行。

預備 HPLC 方法 1P：

時間（分鐘）	流量（毫升/分鐘）	%A	%B
0.0	30	90	10
5.0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	20	80

A = 具有 0.05% 三氟醋酸之水

B = 具有 0.05% 三氟醋酸之乙腈

***預備 HPLC 方法 2P：**

時間（分鐘）	流量	%A	%B
0.0	30	90	10
5.0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	20	80

A = 水

B = 乙腈

預備 HPLC 方法 3P：

時間（分鐘）	流量（毫升/分鐘）	%A	%B
0.0	30	50	50
5.0	30	50	50
25	30	0	100
35	30	0	100

A = 具有 0.05% 三氟醋酸之水

B = 具有 0.05% 三氟醋酸之乙腈

關於試樣製備之溶劑：甲醇，乙腈，乙腈：甲醇 (1:1)

預備 HPLC 方法 3P：

時間（分鐘）	流量（毫升/分鐘）	%A	%B
0.0	30	90	10
5.0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	20	80

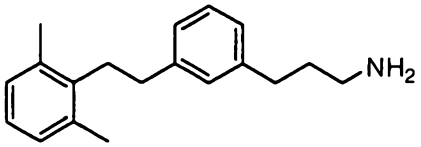
A = 水

B = 乙腈

關於試樣製備之溶劑：甲醇，乙腈，乙腈：甲醇(1:1)

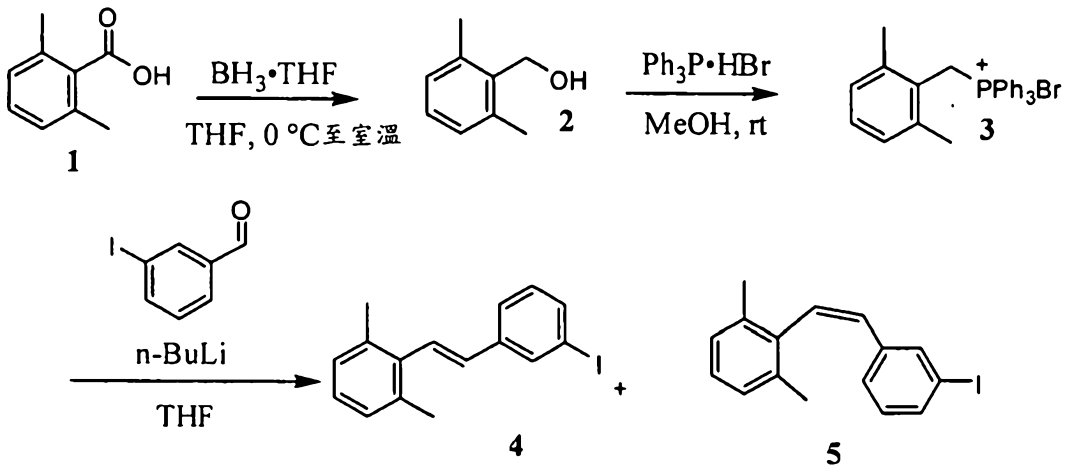
實例 1

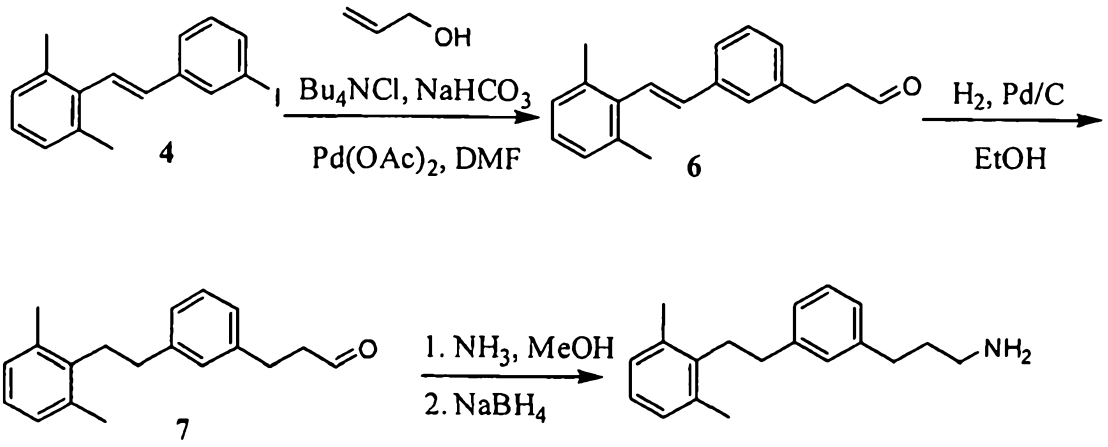
3-(3-(2,6-二甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(2,6-二甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺係按照圖式 1 中所示之方法製成。

圖式 1





步驟**1**：於2,6-二甲基苯甲酸(**1**)(10.0克，66.6毫莫耳)在THF(100毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下，逐滴添加硼烷-THF複合物(80毫升在THF中之1M溶液，80.0毫莫耳)，歷經20分鐘，然後，使反應混合物溫熱至室溫。64小時後，藉由緩慢添加MeOH(70毫升)使反應混合物淬滅，並在減壓下濃縮所形成之溶液。使殘留物懸浮於EtOAc(300毫升)中，且以水與鹽水洗滌。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得醇**2**，為白色固體。產量(9.10克，>99%)：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03-7.13 (m, 3H), 4.74 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H)；ESI MS m/z 119 $[M+H-H_2O]^+$.

步驟**2**：於三苯膦氫溴酸鹽(22.0克，64.0毫莫耳)在MeOH(80毫升)中之經攪拌溶液內，添加醇**2**(8.72克，64.0毫莫耳)在MeOH(70毫升)中之溶液，並將反應混合物在室溫下攪拌48小時。在減壓下濃縮反應溶液，且將殘留物以丙酮(20毫升)與乙醚(50毫升)之混合物研製。藉真空過濾收集沉澱物，以乙醚(30毫升)與己烷(30毫升)洗滌，及在減壓下濃縮，以提供三苯膦鹽**3**，為白色固體。產量(23.0克，78%)：熔點240-246℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.95 (m, 15H), 7.15 (dt, J =

7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H)； ESI MS m/z 381 $[M-Br]^+$ ； HPLC (方法 1) 97.0% (AUC), t_R = 13.78 分鐘.

步驟 **3**：於三苯膦鹽 **3** (8.76 克，19.0 毫莫耳) 在 THF (60 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，在 -78℃ 下添加正-丁基鋰 (7.8 毫升，在己烷中之 2.5M 溶液，19.5 毫莫耳)，並使反應混合物溫熱至室溫。30 分鐘後，使反應混合物再一次冷卻至 -78℃，添加 3-碘基苯甲醛 (4.41 克，19.0 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之溶液，且使反應混合物溫熱至室溫。1 小時後，以飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 毫升) 使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取。在減壓下濃縮合併之有機層，且使與所形成之殘留物溶於 MeOH (70 毫升) 中。使 MeOH 溶液於己烷與水之間作分液處理。將合併之有機物質以 70% MeOH-水 (100 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化 (100% 己烷)，獲得*反式*-烯烴 **4** (2.12 克，33%)，為白色固體，與*順式*-烯烴 **5** (1.15 克，18%)，為無色油。**4**：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 5H), 6.49 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 6H). 5：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H).

步驟 **4**：於*反式*-烯烴 **4** (1.86 克，5.60 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 $NaHCO_3$ (1.49 克，17.7 毫莫耳)、四丁基氯化銨 (1.58 克，5.70 毫莫耳) 及烯丙醇 (0.683 克，11.8 毫

莫耳)。將反應燒瓶以氮滌氣10分鐘，然後添加$Pd(OAc)_2$(0.029克，0.130毫莫耳)。再以氮滌氣10分鐘後，將溶液於氮氣及室溫下攪拌。18小時後，以EtOAc(50毫升)稀釋溶液，且將所形成之混合物以水、5% LiCl水溶液及鹽水洗滌。使有機物質以$MgSO_4$脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得暗色油。藉急驟式層析純化(0至20% EtOAc-己烷梯度液)，提供醛**6**，為無色油。產量1.05克(71%)：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 5H), 6.57 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.84 (m, 2H), 2.37 (s, 6H).

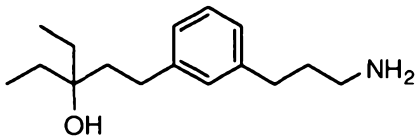
步驟5：於氮氣下，在帕爾燒瓶中，於醛**6** (0.200克，0.76毫莫耳)在EtOH (15毫升)中之溶液內，添加10% Pd/C (50%潤濕，0.020克)。將燒瓶以氫氣加壓至30 PSI，並使混合物振盪1.5小時。於矽藻土上過濾反應混合物，將濾餅以EtOH (50毫升)洗滌，及使濾液在減壓下濃縮成黃色殘留物。藉急驟式層析純化(0至20% EtOAc-己烷)，獲得醛**7**，為黃色油。產量(0.100克，50%)：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 5H), 2.88-2.95 (m, 4H), 2.71-2.78 (m, 4H), 2.32 (s, 6H).

步驟6：於醛**7** (0.100克，0.38毫莫耳)在MeOH (5毫升)中之經攪拌溶液內，添加MeOH中之7M NH_3 (1毫升)與一小匙粉末狀分子篩。將燒瓶以塞子塞住，並攪拌1.5小時，此時添加$NaBH_4$ (0.022克，0.58毫莫耳)。將溶液再攪拌3小時，於矽藻土上過濾，將濾餅以MeOH (50毫升)沖洗，及在減壓下濃

縮濾液。所形成之殘留物藉急驟式層析之純化(5% 7M NH_3 在 MeOH-CH_2Cl_2 中)，獲得3-(3-(2,6-二甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺，為自由態鹼。產量(0.050克，50%)。使自由態鹼藉下述程序轉化成HCl鹽：於3-(3-(2,6-二甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺(0.050克，0.17毫莫耳)在乙醚(2毫升)中之經攪拌溶液內，添加醚中之1N HCl (0.2毫升，0.2毫莫耳)。在攪拌1小時後，藉過濾收集固體，及在真空下乾燥，而得實例**1**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.022克，42%)：熔點106-108℃；^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 4H), 2.89-2.92 (m, 4H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.93 (t, J = 7.7 Hz, 2H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 143.8, 141.7, 139.3, 127.1, 129.7, 129.6, 129.1, 127.6, 127.0, 126.9；ESI MS m/z 268 $[M+H]^+$；HPLC (方法1) 98.9% (AUC), t_R = 11.77分鐘. 對$C_{19}H_{25}N$ [M+H]之HRMS計算值：268.2065, 實測值：268.2064.

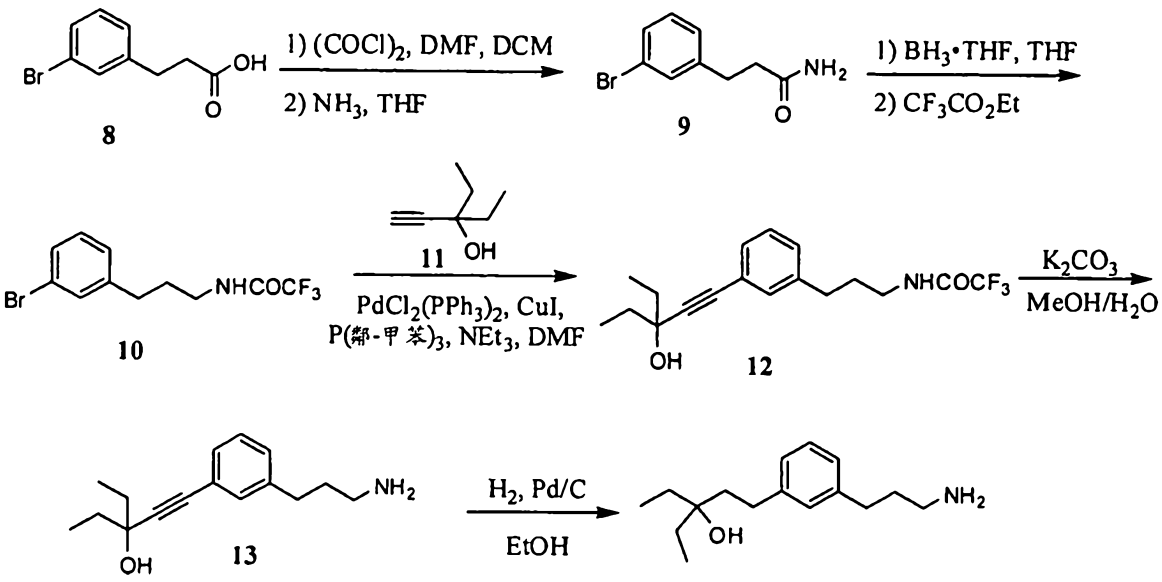
實例2

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇係按照圖式2中所示之方法製成：

圖式2



步驟1：於3-(3-溴苯基)丙酸(**8**) (25.0克，109.1毫莫耳)在CH_2Cl_2(150毫升)中之經攪拌溶液內，添加氯化草醯(27.7克，218.3毫莫耳)，接著為DMF (2滴)。將溶液於室溫下攪拌過夜。使混合物在減壓下濃縮，而得粗製氯化醯，將其直接使用於下一反應。

步驟2：使粗製氯化醯溶於無水THF (150毫升)中，並在冰浴中冷卻。使氨氣起泡進入溶液中，歷經3-4分鐘，並使混合物溫熱至室溫，且攪拌過夜。在減壓下濃縮混合物，並使殘留物於飽和$NaHCO_3$水溶液與EtOAc之間作分液處理。使合併之有機物質以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得醯胺**9**，為白色固體。產量(23.9克，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (s, 1H), 7.35 (dt, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

步驟3：於醯胺**9** (23.85克，104.6毫莫耳)在THF (250毫升)中之經冰冷攪拌溶液內，添加BH_3-THF (209毫升在THF中之

1.0M溶液，209毫莫耳)。使溶液溫熱至室溫，並攪拌18小時。藉由緩慢添加6N HCl使反應淬滅，直到達成pH 1為止。將溶液於室溫下攪拌4小時，然後添加50% NaOH水溶液，調整pH值至>10，以EtOAc萃取溶液，且將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得粗製3-(3-溴苯基)丙-1-胺，將其直接使用於下一反應。

步驟4：將粗製3-(3-溴苯基)丙-1-胺(約104.6毫莫耳)與三氟醋酸乙酯(30毫升)一起攪拌過夜。在減壓下濃縮混合物。藉急驟式層析純化(20% EtOAc-己烷)，獲得三氟乙醯胺**10**。產量(21.1克，62%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H).

步驟5：於N-(3-(3-溴苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(**10**) (0.930克，3毫莫耳)與3-乙基戊-1-炔-3-醇(**11**) (0.670克，6毫莫耳)在三乙胺(4毫升)與DMF (12毫升)中之經脫氣溶液內，添加$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.053克，0.075毫莫耳)、P(鄰-甲苯)$_3$ (0.046克，0.15毫莫耳)及CuI (0.014克，0.075毫莫耳)。使所形成之混合物脫氣，並於氬氣及90℃下攪拌6小時。使混合物冷卻至室溫，然後於減壓下濃縮，且以EtOAc (100毫升)與水(70毫升)稀釋。在激烈振盪後，分離液層。將有機層以炭處理，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發。藉急驟式層析純化(7至60% EtOAc-己烷梯度液)，獲得N-(3-(3-(3-乙基-3-羥基戊基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(**12**)，為黃色油。產量(0.663克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.17-7.28 (m,

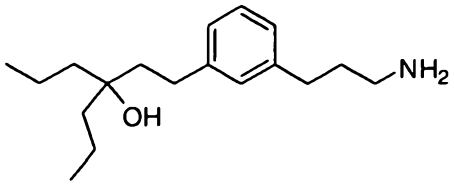
4H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.67 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟 6：使 N-(3-(3-(3-乙基-3-羥基戊基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (**12**) (0.660 克，1.93 毫莫耳) 溶於 MeOH (15 毫升) 中，並添加 K_2CO_3 水溶液 (0.42 克/3 毫升)。將所形成之混合物在 45 ℃下攪拌 4 小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物在減壓下濃縮，然後於 EtOAc (50 毫升) 與水 (50 毫升) 之間作分液處理。使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化 (80 至 100% (9:1 EtOAc:MeOH 中之 7M NH_3)：己烷梯度液)，獲得 1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-乙基戊-1-炔-3-醇 (**13**)，為淡黃色油。產量 (0.421 克，89%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.26 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.55-1.65 (m, 6H), 1.39 (br s, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

步驟 7：將 1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-乙基戊-1-炔-3-醇 (**13**，0.130 克，0.53 毫莫耳) 在 EtOH 中之經脫氣溶液與催化量之 10% Pd/C，在氫大氣 (大氣壓力) 下一起攪拌 16 小時。經過 0.45 微米膜濾器過濾，及在減壓下濃縮，獲得實例 **2**，為透明油。產量 (0.120 克，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 3H), 3.91 (br s, 1H), 2.45-2.56 (m, 6H), 1.50-1.62 (m, 4H), 1.40 (br s, 2H), 1.38 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

實例 3

4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)庚-4-醇係按照實例2中所使用之方法製成。

步驟1：於N-(3-(3-溴苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(**10**) (2.29克，7.4毫莫耳)與4-乙炔基庚-4-醇(2.4克，18.5毫莫耳)在三乙胺(2毫升)與DMF (18毫升)中之經脫氣溶液內，添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.130克，0.185毫莫耳)、P(鄰-甲苯)$_3$(0.113克，0.37毫莫耳)及CuI (0.070克，0.37毫莫耳)。使所形成之混合物脫氣，並於氬氣及90℃下攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫，並經過矽藻土藉過濾移除固體。使濾液於乙醚與水之間作分液處理，且將合併之有機物質以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(6至50% EtOAc-己烷梯度液)，獲得N-(3-(3-(3-乙基-3-羥基戊基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(**12**)，為琥珀色油。產量(2.6克，95%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.67 (m, 8H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

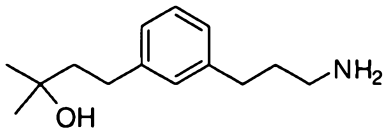
步驟2：於2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺(2.6克，7.0毫莫耳)在MeOH (50毫升)中之溶液內，添加濃NH_4OH水溶液(約25毫升)，並將溶液於室溫下攪拌過夜。添加更多濃NH_4OH水溶液(5毫升)，且將混合物攪拌過夜。藉由在減壓下濃縮移除揮發性物質，並以EtOAc萃取殘留物兩次。將有機溶液以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4

脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(0至20%(20% 7M NH_3在MeOH-EtOAc中)-EtOAc梯度液)，獲得4-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)庚-4-醇，為透明油。產量(1.58克，83%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.26 (m, 4H), 5.12 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t obs, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42-1.63 (m, 12H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟3：4-(3-(3-胺基丙基)苯乙烯基)庚-4-醇之氫化作用係按照實例2中所使用之方法，惟使反應進行，歷經2小時，獲得實例**3**，為透明油。產量(0.2516克，50%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 3H), 2.55-2.67 (m, 6H), 1.77 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (dt, J = 8.0, 4.4 Hz, 2H), 1.43-1.49 (m, 4H), 1.31-1.42 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2, 6H).

實例4

4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基丁-2-醇之製備



4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基丁-2-醇係按照實例2中所使用之方法製成。

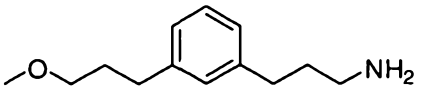
步驟1：於70℃下，2-甲基丁-3-炔-2-醇與THF中之溴化物**10**之偶合，未使用三-鄰-甲苯基膦，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺。產量(0.5克，81%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇。使產物藉急驟式層析純化(80%至100% (10% 7N NH_3-MeOH在EtOAc中)-己烷梯度液)，獲得淡黃色油。產量(0.212克，62%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.26 (m, 4H), 5.41 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.36 (br s, 2H).

步驟 3：4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇之氫化作用係按照實例**2**所使用之方法，惟使反應進行3.5小時，獲得實例**4**。產量(0.0488克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 3H), 4.19 (br s, 1H), 2.45-2.57 (m, 6H), 1.55-1.62 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H), 1.12 (s, 6H).

實例 5

3-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙-1-胺係按照實例**4**中所使用之方法製成。

步驟 1：3-甲氧基丙-1-炔與溴化物**10**之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯基)-丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量(0.193克，32%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H).

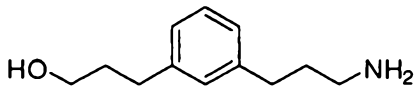
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得3-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯基)丙-1-

胺，為透明油。產量(0.069克，54%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19-7.28 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.48-2.51 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.36 (br s, 2H).

步驟3：按照用以製備實例**4**之方法，3-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯基)丙-1-胺之氫化作用，獲得實例**5**。產量(0.018克)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 3H), 3.28 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.45-2.57 (m, 6H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.59 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 1.50 (br s, 2H).

實例6

3-(3-(3-胺基丙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-(3-(3-胺基丙基)苯基)丙-1-醇係按照實例**4**中所使用之方法製成。

步驟1：丙-2-炔-1-醇與溴化物**10**之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量(0.148克，26%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (br s, 1H), 7.19-7.29 (m, 4H), 5.28 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 7.6 Hz, 2H).

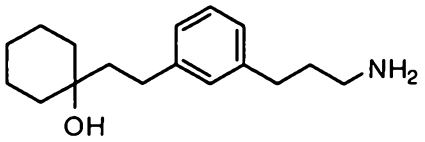
步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得3-(3-(3-胺基丙基)苯基)丙-2-炔-1-醇，為透明油。產量(0.073克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17-7.27 (m, 4H), 5.28 (br s, 1H), 4.27 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 4H).

步驟3：按照用以製備實例**4**之方法，3-(3-(3-胺基丙基)苯

基)丙-2-炔-1-醇之氫化作用，獲得實例**6**，為透明油。產量(0.018克)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 3H), 4.41 (br s, 1H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45-2.56 (m, 6H), 1.55-1.70 (m, 6H).

實例7

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環己醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環己醇係按照實例**4**中所使用之方法製成，惟在胺之去除保護之前，進行氫化作用。

步驟1：於溴化物**10** (2.0克，6.45毫莫耳)與1-乙炔基環己醇(1.2克，9.67毫莫耳)在三乙胺(40毫升)中之溶液內，添加CuI (0.0246克，0.129毫莫耳)。使混合物以氬脫氣2-3分鐘，然後添加$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.0905克，0.129毫莫耳)。使反應混合物再一次以氬脫氣，接著於氬氣及70℃下攪拌過夜。於冷卻至室溫後，在減壓下濃縮混合物，且懸浮於EtOAc-己烷(50%，50毫升)中。藉過濾移除固體，及在減壓下濃縮濾液。藉急驟式層析純化，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為透明油。產量(1.74克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15-1.83 (m, 12H).

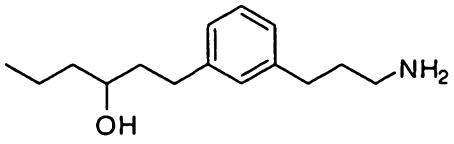
步驟2：使2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺(0.51克，1.44毫莫耳)在MeOH (15毫升)中之溶液

以氬脫氣2分鐘。於此溶液中，添加10% Pd/C (0.075克)，並將混合物於H_2及40 PSI下，在帕爾振盪器上放置過夜。藉過濾移除固體，及使濾液在減壓下濃縮，而得粗產物，為透明油。將此化合物使用於下一合成步驟，無需純化。產量(0.509克，99%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.51-2.57 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.15-1.59 (m, 12H).

步驟3：2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺係按照實例2中所使用之方法去除保護，惟使用5當量之K_2CO_3，並將反應混合物在55℃下加熱3小時。藉急驟式層析純化(10% 7M NH_3在MeOH-CH_2Cl_2中)，獲得實例**7**，為白色固體。產量(0.840克，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 3H), 3.96 (br s, 1H), 2.49-2.57 (m, 4H), 1.16-1.63 (m, 18H).

實例8

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-3-醇係按照實例**4**中所使用之方法製成。

步驟1：己-1-炔-3-醇與溴化物**10**之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.271克，41%)。

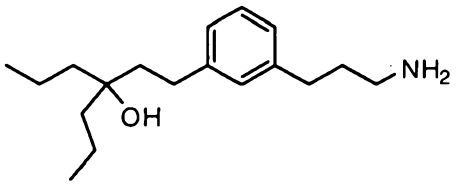
步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺

之去除保護，獲得1-(3-(3-胺基丙基)苯基)己-1-炔-3-醇。產量(0.086克，45%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.26 (m, 4H), 5.36 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 6.4, 5.2 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 1.38-1.64 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟3：按照用以製備實例**4**之方法，1-(3-(3-胺基丙基)苯基)己-1-炔-3-醇之氫化作用，獲得實例**8**。產量(0.0296克)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 3H), 4.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.45-2.67 (m, 6H), 1.23-1.62 (m, 10H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

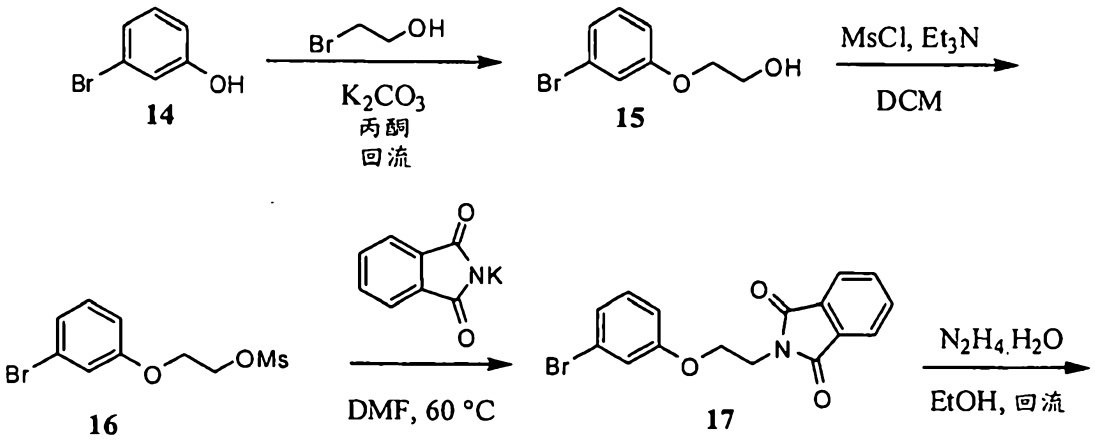
實例9

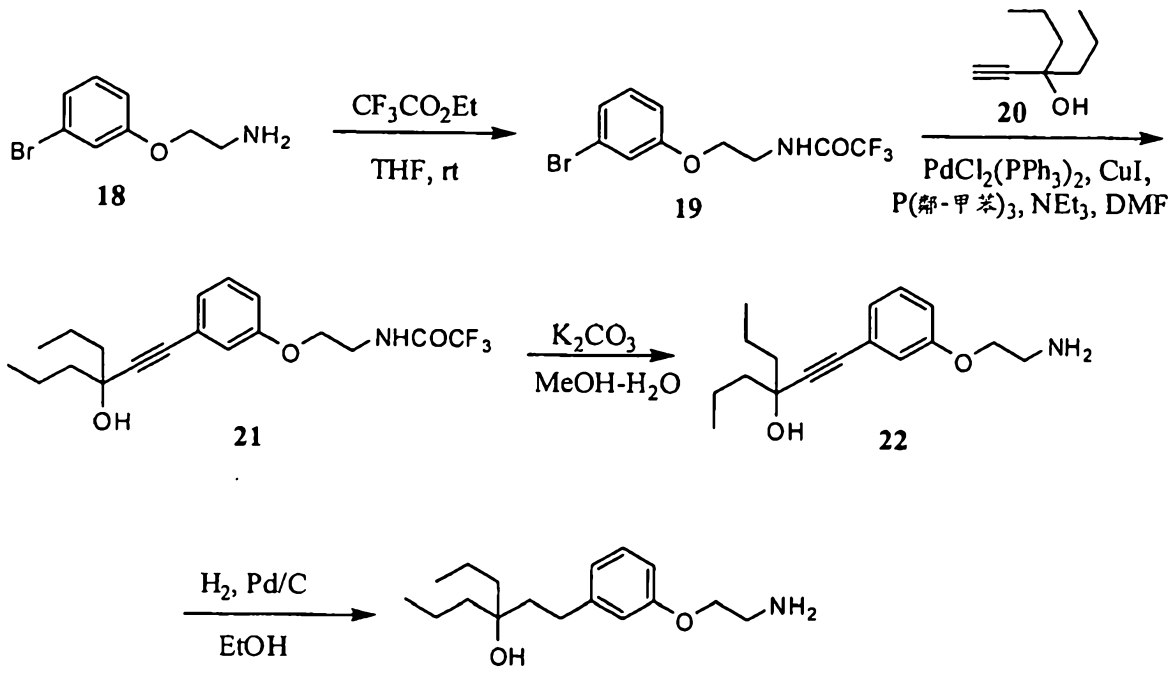
4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式3中所示之方法製成：

圖式3





步驟 1：於 3-溴酚 (**14**) (36.38 克，210.3 毫莫耳) 在丙酮 (175 毫升) 中之溶液內，添加 K_2CO_3 (0.033 克，237 毫莫耳) 與 2-溴基乙醇 (20 毫升，283.3 毫莫耳)。將反應混合物於回流及氬氣下加熱 4 天。於冷卻至室溫後，將混合物過濾，並使濾液在減壓下濃縮。使殘留物溶於乙醚 (150 毫升) 中，且將溶液以水、10% NaOH 水溶液、5% NaOH 水溶液、水及鹽水連續洗滌。使溶液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得 2-(3-溴基苯氧基)乙醇 (**15**)，為淡褐色油。產量 (21.07 克，46%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 7.8, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.11 (t, J = 12.3 Hz. 1H).

步驟 2：於 2-(3-溴基苯氧基)乙醇 (**15**) (16.06 克，74.0 毫莫耳) 與三乙胺 (9.12 克，90.13 毫升) 在無水 CH_2Cl_2 (120 毫升) 中之冰冷混合物內，在氬氣下慢慢添加不含溶劑之氯化甲烷磺醯 (6 毫升，77.2 毫莫耳)。將反應混合物在 0℃ 下攪拌 15 分鐘。

在減壓下濃縮混合物，並使殘留物於EtOAc與水之間作分液處理。將合併之有機物質以水與鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得甲烷磺酸2-(3-溴基苯氧基)乙酯(**16**)，為褐色油。將此產物使用於下一反應，無需進一步純化。產量(21.32克，98%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.39 (ddd, J = 7.6, 2.5, 1.8 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.08 (s, 3H).

步驟3：於甲烷磺酸酯**16** (24.05克，81.5毫莫耳)在無水DMF (160毫升)中之溶液內，添加鄰苯二甲醯亞胺鉀(15.53克，83.8毫莫耳)，並將反應混合物在60℃下攪拌14小時。在減壓下濃縮混合物，且使殘留物於己烷-EtOAc (7:1)與水之間作分液處理。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水與己烷過度洗滌，接著在真空中乾燥，而得N-(2-(3-溴基苯氧基)乙基)鄰苯二甲醯亞胺(**17**)，為白色絨毛狀結晶(22.05克)。為收集第二批次之結晶，使濾液之有機層在減壓下濃縮。使殘留物懸浮於10% EtOAc-己烷中。將溶液以水洗滌，並藉過濾收集沉澱物，以水，然後以己烷過度洗滌，及在真空中乾燥，而得鄰苯二甲醯亞胺**17** (5.65克)。合併之產量(21.18克，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 3H), 6.80 (ddd, J = 8.0, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

步驟4：於鄰苯二甲醯亞胺**17** (22.82克，65.9毫莫耳)在無水EtOH (200毫升)中之懸浮液內，添加肼水合物(6毫升，123.7毫莫耳)，並將反應混合物於回流及氬氣下加熱1.5小

時。於冷卻至室溫後，將混合物過濾，及在減壓下濃縮濾液。使殘留物再懸浮於己烷(100毫升)中，並藉過濾移除固體。在減壓下濃縮濾液。然後，使殘留物溶於EtOH中，及在減壓下濃縮。以甲苯重複此程序，獲得胺**18**，為濃稠黃色油。產量(10.63克，75%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06-7.15 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 8.0, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.09 Hz, 2H), 1.43 (s, 2H).

步驟5：於胺**18** (10.63克，49.2毫莫耳)在無水THF (80毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸乙酯(12毫升，100.6毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮溶液，且使殘留物溶於50% EtOAc-己烷中。經過一層矽膠過濾溶液，及以50% EtOAc-己烷溶離。在減壓下濃縮，獲得溴化物**19**，為淡黃色油，其係在靜置時結晶成淡黃色固體。產量(13.69克，89%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 6.83 (ddd, J = 7.6, 2.5, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.09 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.78 (dt, J = 5.5 Hz, 2H).

步驟6：按照實例2中所述之程序，使溴化物**19**與炔醇**20**偶合，惟使反應進行20小時，獲得炔烴**21**，為黃色油。產量(0.89克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 4.09 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (dt, J = 5.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.67-1.73 (m, 4H), 1.57-1.61 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

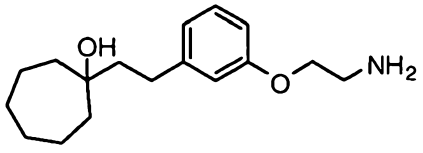
步驟7：根據實例**2**中所述之程序，使炔烴**21**去除保護，

惟與5當量之K_2CO_3在室溫下一起進行反應7小時，接著藉急驟式層析純化(溶離劑90% EtOAc：(7M NH_3在MeOH中)，獲得胺**22**三氟醋酸鹽，為乳黃色固體。產量(5克，76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.42-1.60 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H)；^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 159.28, 130.47, 124.49, 124.26, 117,34, 115.80, 94.78, 83,15, 71.03, 70.26, 44.86, 41.60, 17.96, 15.01. ESI MS m/z 276.39 $[M+H]^+$, 258.38 $[M+H-H_2O]^+$.

步驟8：胺**22**之氫化作用係按照用以製備實例2之方法進行。使粗產物在10% MeOH-CH_2Cl_2中之溶液(5毫升)經過矽藻土/矽膠/砂過濾。將漏斗中之固體以更多10% MeOH-CH_2Cl_2沖洗，然後在減壓下濃縮濾液，獲得實例**9**，為無色油。產量(0.201克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72-6.80 (m, 3H), 3.98 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58-2.62 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 7H), 1.32-1.37 (m, 4H), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

實例10

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環庚醇之製備



1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環庚醇係按照實例**9**中所使用之方法製成：

步驟1：按照實例**2**中所述之程序，使溴化物**19**與1-乙炔

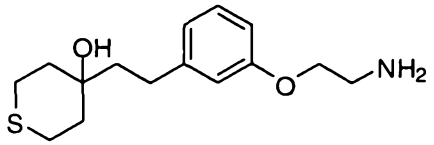
基環庚醇偶合，惟使用1.5當量之炔烴與三乙胺，並將反應物加熱2小時。使反應混合物冷卻至室溫後，使其在EtOAc與水之間作分液處理，然後，經過矽藻土過濾合併之有機物質。使濾液以Na_2SO_4脫水乾燥，且以活性炭處理。在過濾之後，於減壓下濃縮溶液。藉急驟式層析純化(10至50% EtOAc-己烷梯度液)，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-((1-羥基環庚基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為橘色油。產量(1.078克，60%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.2 (br s, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.43 (br s, 1H), 2.05-2.11 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 8H).

步驟2：於2,2,2-三氟-N-(2-(3-((1-羥基環庚基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺(1.07克，2.9毫莫耳)在MeOH (20毫升)中之溶液內，添加飽和K_2CO_3水溶液(約10毫升)。將反應混合物激烈攪拌，並在50℃下加熱2小時。藉由在減壓下濃縮，移除揮發性物質後，使混合物在EtOAc與水中分配。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10% 7M NH_3在MeOH-EtOAc中)，獲得1-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)乙炔基)環庚醇，為淡黃色固體。(產量0.70克，88%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.07 (br s, 2H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.59-1.74 (m, 11H).

步驟3：按照用以製備實例**2**之方法，1-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)乙炔基)環庚醇之氫化作用，獲得實例**10**，為無色油。產量(0.186克，52%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.10 (br s, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 4H), 1.36-1.65 (m, 8H).

實例11

4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)四氫-2H-硫代哌喃-4-醇之製備



4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)四氫-2H-硫代哌喃-4-醇係按照實例**2**與**9**中所使用之方法製成。

步驟1：4-乙炔基四氫-2H-硫代哌喃-4-醇與溴化物**19**之偶合係按照實例2中所使用之方法進行，惟使反應在THF中，於60℃下進行過夜。藉急驟式層析純化(1:2 EtOAc：庚烷)，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-((4-羥基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量(0.822克，72%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.79 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.73-2.92 (m, 4H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H).

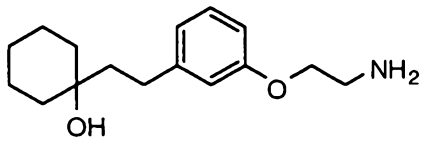
步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-((4-羥基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護係按照用於製備實例**9**之方法進行，惟使用2當量之K_2CO_3，並將反應物在50℃下

加熱2小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物於EtOAc與水之間作分液處理。將合併之有機物質以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH 85:14:1)，獲得4-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)乙炔基)四氫-2H-硫代哌喃-4-醇，為白色非晶質固體。產量(0.41克，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23-7.28 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 3H), 5.69 (br s, 1H), 3.90 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.09 (dt, J = 13.0, 4.6 Hz, 2H), 1.80 (五重峰, J = 6.6 Hz, 2H), 1.60 (br s, 2H).

步驟3：4-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)乙炔基)四氫-2H-硫代哌喃-4-醇之氫化作用係按照用以製備實例**2**之方法進行，惟使用EtOAc-MeOH (90%)作為反應溶劑。單離實例**11**，為無色油。產量(0.179克，98%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.34-6.88 (m, 3H), 4.26 (br s, 1H), 3.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57-2.88 (m, 4H), 2.53-2.56 (m, 2H), 2.32-2.37 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.42-1.62 (m, 6H).

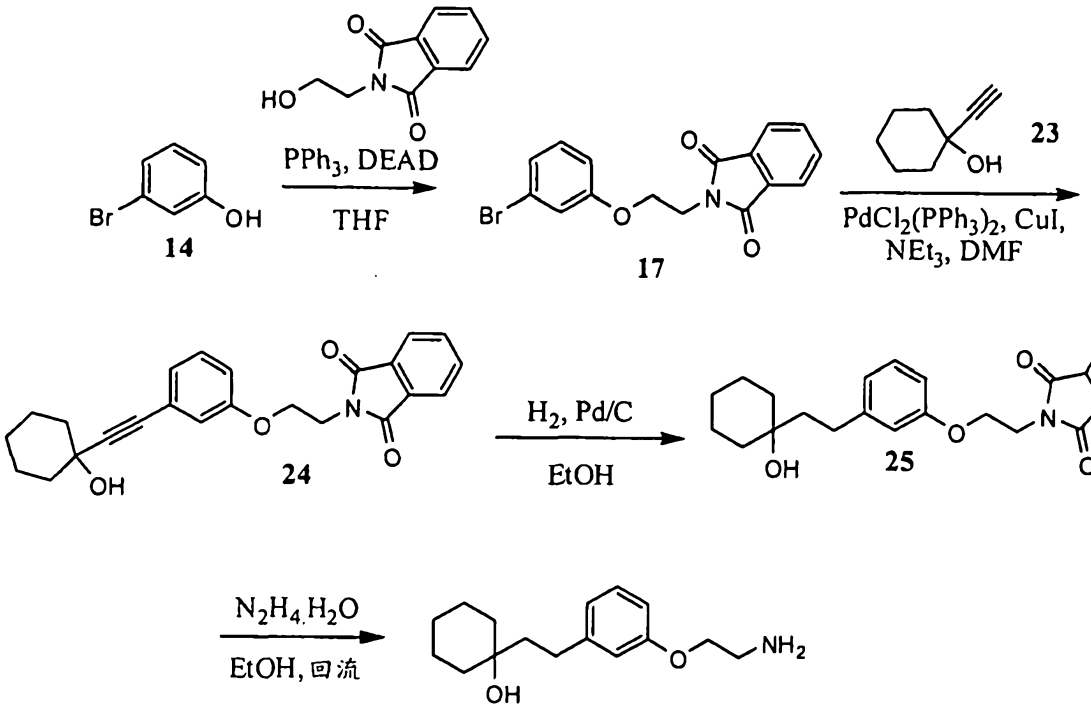
實例12

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環己醇之製備



1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環己醇係按照圖式4中所示之方法製成：

圖式4



步驟1：於3-溴酚(**14**) (2.0克，11.56毫莫耳)、N-(2-羥乙基)鄰苯二甲醯亞胺(2.21克，11.6毫莫耳)及三苯膦(3.03克，11.6毫莫耳)在無水THF (25毫升)中之冰冷溶液內，慢慢添加偶氮二羧酸二乙酯(2.57克，12.7毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。於減壓下濃縮後，添加50% EtOAc-己烷(100毫升)，且使混合物溫熱至60℃。於冷卻至室溫後，藉過濾移除固體，及在減壓下濃縮濾液。藉急驟式層析純化(10% EtOAc-己烷)，獲得溴化物**17**，為白色固體。產量(1.92克，48%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82-7.88 (m, 4H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.87-6.90 (m, 1H), 4.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

步驟2：按照實例**7**中所使用之方法，溴化物**17**與1-乙炔基環己醇之偶合，接著藉急驟式層析純化(20% EtOAc-己烷)，獲得化合物**24**，為淡黃色油。產量(1.22克，57%)：^{1}H NMR

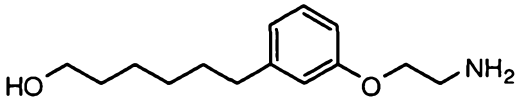
(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82-7.88 (m, 4H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 5.38 (br s, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 4H), 1.22-1.94 (m, 1H).

步驟3：按照實例**7**中所使用之方法，化合物**24**之氫化作用，獲得醇**25**。產量(0.512克，定量)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81-7.88 (m, 4H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64-6.71 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.47-2.53 (m, 4H), 1.15-1.56 (m, 10H).

步驟4：醇**25**之去除保護係按照實例**9**中所使用之方法進行，惟使用5當量之肼水合物，並將反應物在70℃下加熱4小時。於冷卻至室溫後，藉過濾移除固體，及在減壓下濃縮濾液。藉急驟式層析純化(10% 7M NH_3在MeOH-CH_2Cl_2中)，獲得實例**12**。產量(0.341，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.75 (m, 3H), 3.96 (br s, 1H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.52-2.56 (m, 2H), 1.16-1.60 (m, 12H).

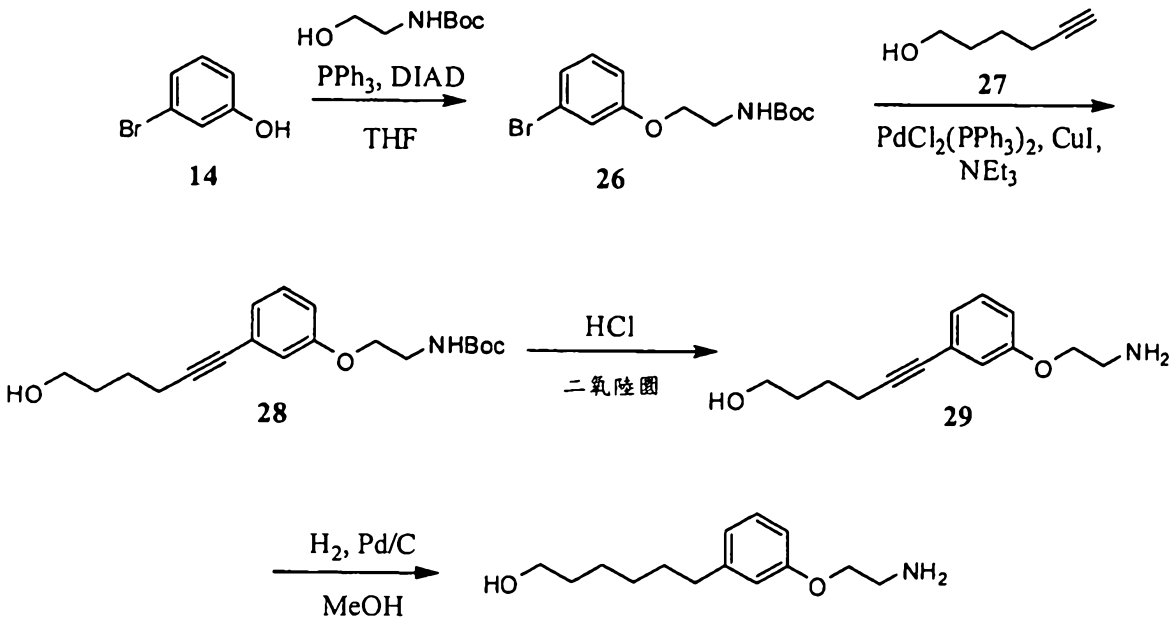
實例13

6-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己烷-1-醇之製備



6-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己烷-1-醇係按照圖式5中所示之方法製成：

圖式5



步驟1：於3-溴酚(**14**)(5.0克，28.9毫莫耳)在THF(100毫升)中之溶液內，添加2-羥乙基胺基甲酸第三-丁酯(9.3克，161毫莫耳)與PPh_3(30克，115毫莫耳)。於室溫下，逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(22.6毫升，115.6毫莫耳)在THF(40毫升)中之溶液。將反應物在50℃下攪拌過夜。於冷卻至室溫後，在減壓下濃縮混合物。使殘留物溶於EtOAc中，以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉管柱層析純化(6% EtOAc-己烷)，提供溴化物**26**，為無色油。產量(8.34克，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.81-6.84 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

步驟2：於溴化物**26**(0.600克，1.89毫莫耳)與醇**27**(0.241毫升，2.27毫莫耳)在Et_3N(20毫升)中之經脫氣溶液(以N_2氣泡)內，添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.040克，0.056毫莫耳)與CuI(0.011克，0.056毫莫耳)。將混合物在70℃下加熱過夜。於冷卻至

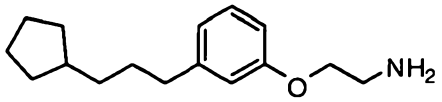
室溫後，在減壓下濃縮混合物，溶於EtOAc中，及過濾。將濾液以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(20% EtOAc-己烷)，提供炔烴**28**，為褐色油。產量(0.500克，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 2H), 2.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.66-1.79 (m, 4H), 1.58 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

步驟3：使炔烴**28** (500毫克，1.52毫莫耳)溶於HCl-二氧陸圜(12毫升飽和溶液)中，並於室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮混合物，接著使用方法2P，藉預備之HPLC純化，獲得胺**29**鹽酸鹽，為褐色固體。產量(0.161克，40%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (br s, 3H), 7.22-7.27 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 3H), 4.14 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14-3.15 (m, 2H), 2.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.51-1.53 (m, 4H).

步驟4：在氮氣下，於胺**29**鹽酸鹽(0.100克，0.42毫莫耳)在MeOH中之經攪拌溶液內，添加5% Pd/C (30% w/w，0.023克)。使混合物以氫起泡，接著於50℃及氫下攪拌2小時。於冷卻至室溫後，經過矽藻土藉過濾移除固體。將濾餅以另外之MeOH沖洗，及在減壓下濃縮濾液。單離實例**13**鹽酸鹽，為乳黃色固體。產量(0.048克，47%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78-6.83 (m, 3H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.24-1.42 (m, 4H).

實例 14

2-(3-(3-環戊基丙基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(3-環戊基丙基)苯氧基)乙胺係按照實例 13 中所使用之方法製成。

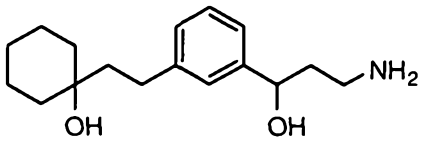
步驟 1：丙-2-炔基環戊烷與溴化物 **26** 之偶合，並藉急驟式層析純化(15% EtOAc-己烷)，獲得 2-(3-(3-環戊基丙-1-炔基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯，為白色固體。產量(0.500 克，77%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91-7.21 (m, 3H), 6.80-6.84 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.40 (m, 2H).

步驟 2：2-(3-(3-環戊基丙-1-炔基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯以二氧陸圜中之 HCl 之去除保護，獲得 2-(3-(3-環戊基丙-1-炔基)苯氧基)乙胺，為白色固體。產量(0.160 克，45%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20-7.24 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 3H), 4.00 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.00 (br s, 2H), 3.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 (五重峰, J = 7.2, 1H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.44-1.62 (m, 4H), 1.20-1.31 (m, 2H).

步驟 3：按照用以製備實例 13 之方法，2-(3-(3-環戊基丙-1-炔基)苯氧基)乙胺之氫化作用，獲得實例 **14** 三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.063 克，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br s, 3H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74-6.79 (m, 3H), 4.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.42-2.53 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 3H), 1.38-1.58 (m, 6H), 1.22-1.28 (m, 2H), 0.92-1.04 (m, 2H).

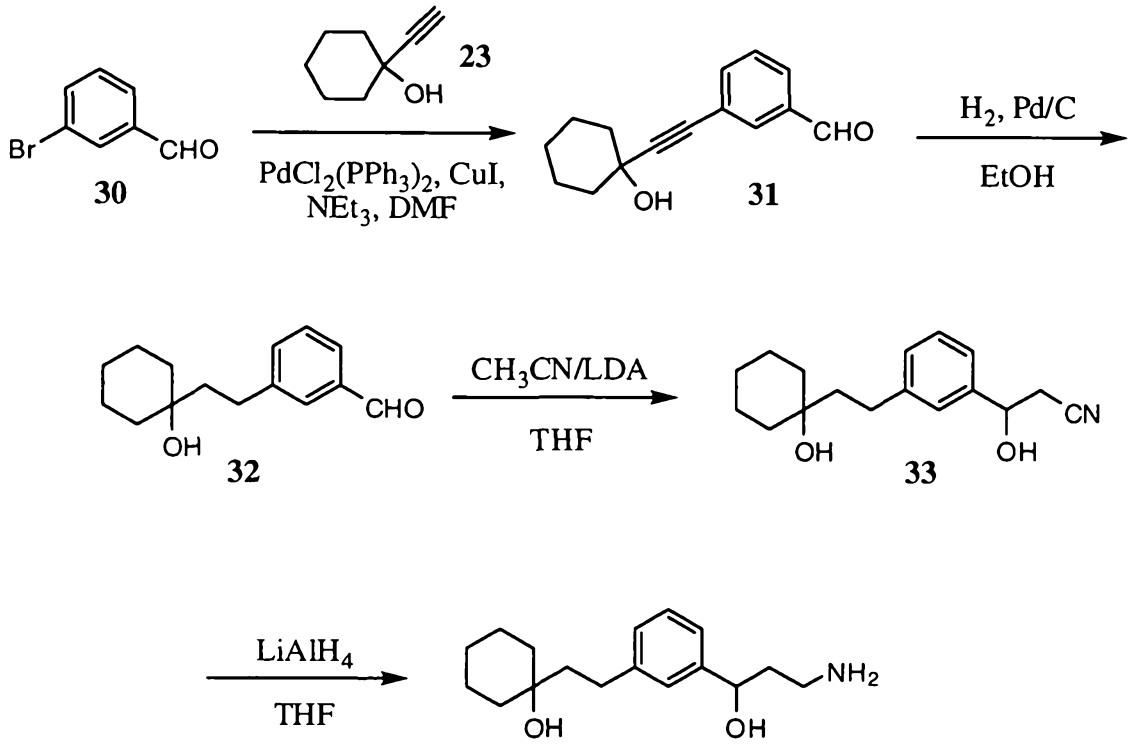
實例 15

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環己醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環己醇係按照圖式6中所示之方法製成：

圖式6



步驟1：按照實例**7**中所使用之方法，使3-溴基苯甲醛與炔醇**23**偶合，惟將反應物加熱2小時。使反應混合物冷卻至室溫後，使其在減壓下濃縮，並於EtOAc與水之間作分液處理。使有機物質以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(30% EtOAc-己烷)，獲得炔烴**31**。產量(3.52克，53%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 1.19-1.87 (m, 10H).

步驟2：按照實例**2**中所使用之方法，使炔醇**31**氫化，惟使用EtOAc作為溶劑，並使反應進行3小時。藉急驟式層析純化(20% EtOAc-己烷)，獲得醛**32**，為無色油。產量(2.82克，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.68-2.72 (m, 2H), 1.19-1.63 (m, 12H).

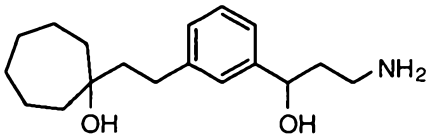
步驟3：於LDA (13.3毫升在庚烷/THF/乙苯中之2M溶液，26.51毫莫耳)在無水THF (50毫升)中之-78℃溶液內，慢慢添加乙腈(1.33毫升，25.31毫莫耳)，並將混合物攪拌15分鐘。經由注射器添加醛**32** (2.8克，12.05毫莫耳)在THF (30毫升)中之溶液。於慢慢溫熱至室溫後，以飽和NH_4Cl水溶液(30毫升)使反應混合物淬滅。使混合物於EtOAc與水之間作分液處理，使有機物質以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮溶液。藉急驟式層析純化(40% EtOAc-己烷)，獲得氰醇**33**，為淡黃色油。產量(2.21克，67%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.07-7.24 (m, 4H), 5.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 2.74-2.88 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 1.14-1.61 (m, 12H).

步驟4：於氰醇**33** (2.2克，8.05毫莫耳)在無水THF (50毫升)中之冰冷溶液內，經由注射器慢慢添加$LiAlH_4$(10.0毫升在THF中之2M溶液，20毫莫耳)。在添加期間，形成沉澱物，並添加另外之THF (100毫升)。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，歷經2小時，然後慢慢添加固體$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$，直到氣體釋出停止。藉過濾移除固體，接著，使濾液以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10% 7M NH_3

在 MeOH-CH_2Cl_2 中），獲得實例 **15**，為油狀物，其係在靜置時固化。產量 (1.15 克，52%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99-7.12 (m, 3H), 4.59-4.62 (m, 1H), 3.98 (br s, 1H), 2.49-2.67 (m, 4H), 1.16-1.63 (m, 17H).

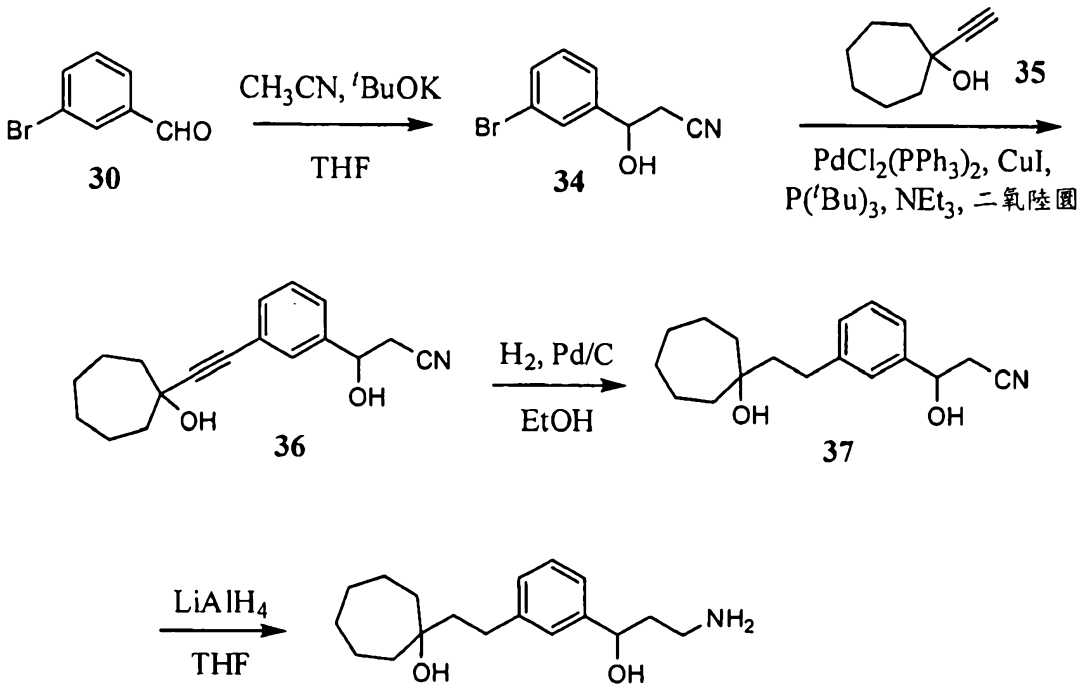
實例 16

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環庚醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環庚醇係按照圖式 7 中所示之方法製成：

圖式 7



步驟 1：於第三-丁醇鉀 (703 毫升在 THF 中之 1.0M 溶液，703 毫莫耳) 之 -50℃ 溶液中，經由注射器添加乙腈 (27.73 克，675.6 毫莫耳)，歷經 5 分鐘。將混合物在 -50℃ 下攪拌 30 分鐘，然後添加 3-溴基苯甲醛 (**22**) (100 克，540.5 毫莫耳) 在 THF (50 毫

升)中之溶液，歷經5分鐘。將混合物攪拌30分鐘，接著使其溫熱至0℃。以飽和NH_4Cl水溶液(250毫升)使反應混合物淬滅，且分離液層。將有機物質以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得3-(3-溴苯基)-3-羥基丙烷腈(**34**)，為淡黃色油。將此物質使用於下一合成步驟，無需進一步純化。產量(117.6克，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.6, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H).

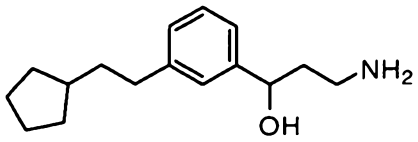
步驟2：於腈**34** (2.15克，9.5毫莫耳)、1-乙炔基環庚醇(**35**) (2.62克，19毫莫耳)及$P(t\text{-}Bu)_3$(0.95毫升在二氧陸圜中之1M溶液，0.95毫莫耳)在二異丙基胺(6毫升)與二氧陸圜(30毫升)中之溶液內，添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.33克，0.47毫莫耳)與CuI (0.090克，0.47毫莫耳)。使混合物脫氣(氬/真空)，然後在45℃下加熱過夜。於冷卻至室溫後，在減壓下濃縮混合物。藉急驟式層析純化(1:2至1:1 EtOAc-己烷)兩次，獲得炔烴**36**，為淡黃色油。產量(2.35克，87%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.46 (m, 4H), 4.99-5.04 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 2H), 1.56-2.13 (m, 12H).

步驟3：按照實例**2**中所使用之方法，使炔烴**36**氫化，惟使用EtOAc作為溶劑，並將反應物攪拌1.5小時。使用產物二醇**37**，無需純化。產量(1.26克，97%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11-7.26 (m, 4H), 4.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 4H), 1.32-1.72 (m, 12H).

步驟4：按照實例15中所使用之方法，使二醇37還原。以NaOH (0.3毫升50% w/w溶液)使反應淬滅，然後過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10% MeOH-CH_2Cl_2，接著為MeOH/CH_2Cl_2中之10至20% 7MNH_3)，獲得實例16，為無色油，其係在靜置時固化成白色固體。產量(約0.149克，67%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.25 (br s, 2H), 2.56-2.66 (m, 4H), 1.26-1.64 (m, 16H).

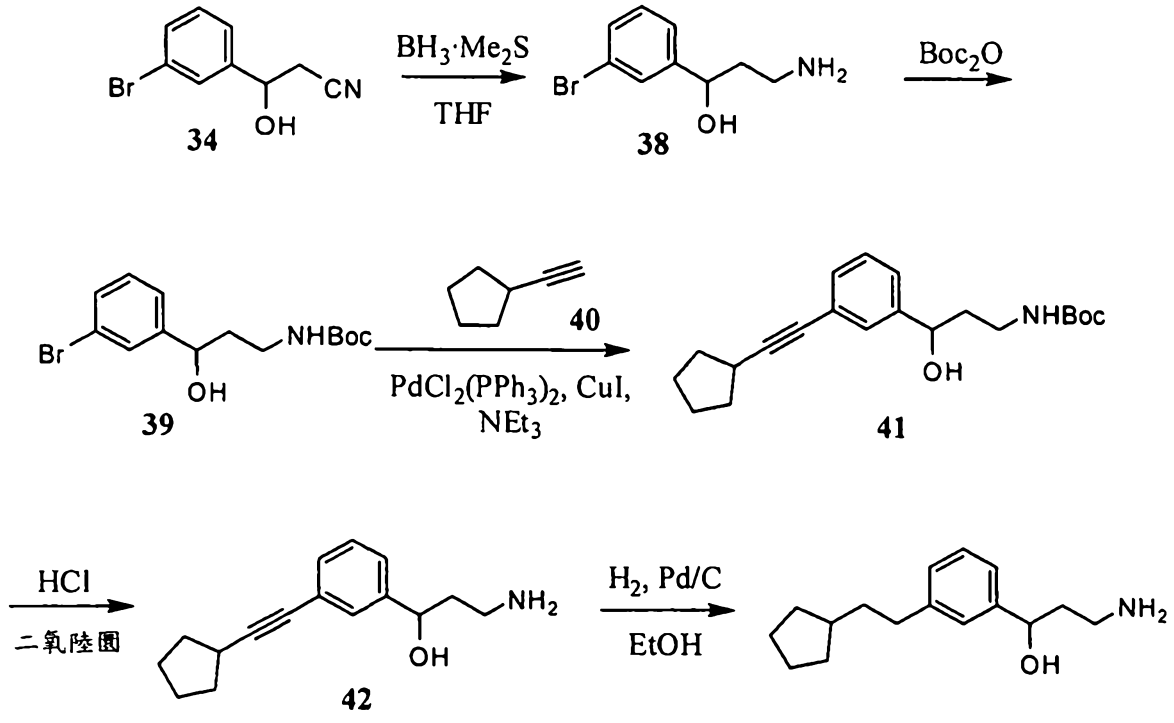
實例17

3-胺基-1-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-醇係按照圖式8中所示之方法製成：

圖式8



步驟 **1**：於 3-(3-溴苯基)-3-羥基丙烷腈 (**34**) (117.5 克，519.8 毫莫耳) 在 THF (300 毫升) 中之溶液內，在氬氣下，經由添液漏斗添加硼烷-硫化二甲烷複合物 (68 毫升；10.0M，在 BH_3 中，675.7 毫莫耳)，歷經 30 分鐘。將反應混合物於回流下加熱 2.5 小時。於冷卻至室溫後，藉由添加 HCl-MeOH (350 毫升 1.25M 溶液) 使反應淬滅，歷經 30 分鐘。在減壓下濃縮混合物，然後添加水，並以 50% NaOH 水溶液調整混合物至 pH~12。以 CH_2Cl_2 萃取含水混合物，且使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於 10% MeOH-CH_2Cl_2 中，並經過矽膠墊，以 10% MeOH-CH_2Cl_2，接著以 MeOH/CH_2Cl_2 中之 10% 7M NH_3 溶離，獲得胺 **38**。將此物質使用後續合成步驟，無需進一步純化。產量 (106 克，87%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (m, 1H), 7.37 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 4.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 1.61 (q, J = 6.8 Hz, 2H).

步驟 **2**：於胺 **38** (5.628 克，26.0 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中之溶液內，添加 Et_3N (5.43 毫升，39.0 毫莫耳) 與二碳酸二-第三-丁酯 (8.52 克，39.0 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，然後於減壓下濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 中，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化 (13% EtOAc-己烷)，提供 3-(3-溴苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三-丁酯 (**39**)，為濃稠褐色油。產量 (4.0 克，48%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (br s, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 1.77-1.87 (m,

2H), 1.46 (s, 9H).

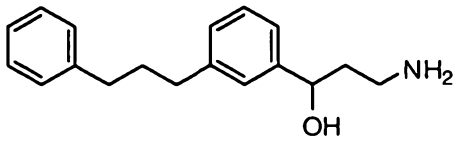
步驟3：按照實例**13**之合成中所使用之方法，乙炔基環戊烷(**40**)與3-(3-溴苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三-丁酯(**39**)之偶合，獲得3-(3-(環戊基乙炔基)苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三-丁酯(**41**)，為褐色油。產量(0.386克，92%)。

步驟4：按照實例**13**中所使用之方法，3-(3-(環戊基乙炔基)苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三-丁酯(**41**)之去除保護，並藉預備之HPLC純化(方法1P)，獲得化合物**42**三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.15克，74%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.31 (m, 4H), 4.85 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.11-3.17 (m, 2H), 2.69 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 1.56-2.02 (m, 10H).

步驟5：使化合物**42**三氟醋酸鹽藉由實例**13**中所使用之方法氫化，惟使反應在室溫下進行過夜。單離實例**17**三氟醋酸鹽，為白色黏性固體。產量(0.094克，84%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (br s, 3H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 5.48 (br s, 1H), 4.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.63-1.84 (m, 5H), 1.38-1.58 (m, 6H), 1.02-1.14 (m, 2H).

實例18

3-胺基-1-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-醇係按照實例**17**中所使用之方法製成：

步驟1：丙-2-炔基苯與溴化物**39**之偶合，獲得3-羥基-3-(3-(3-

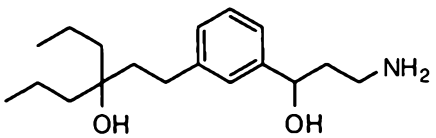
苯基丙-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.404克，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.45 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.20-7.29 (m, 3H), 4.87 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

步驟2：3-羥基-3-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，接著藉預備之HPLC純化(方法1P)，獲得3-胺基-1-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙-1-醇三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.114克，27%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (br s, 2H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.16-7.23 (m, 4H), 4.79 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.02-3.16 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H).

步驟3：使3-胺基-1-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙-1-醇三氟醋酸鹽藉由實例**13**中所使用之方法氫化，惟使反應在50℃下進行1小時，獲得實例**18**三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(33%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (br s, 3H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.09-7.21 (m, 6H), 5.52 (br s, 1H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.67-2.89 (m, 2H), 2.52-2.64 (m, 4H), 1.78-1.91 (m, 4H).

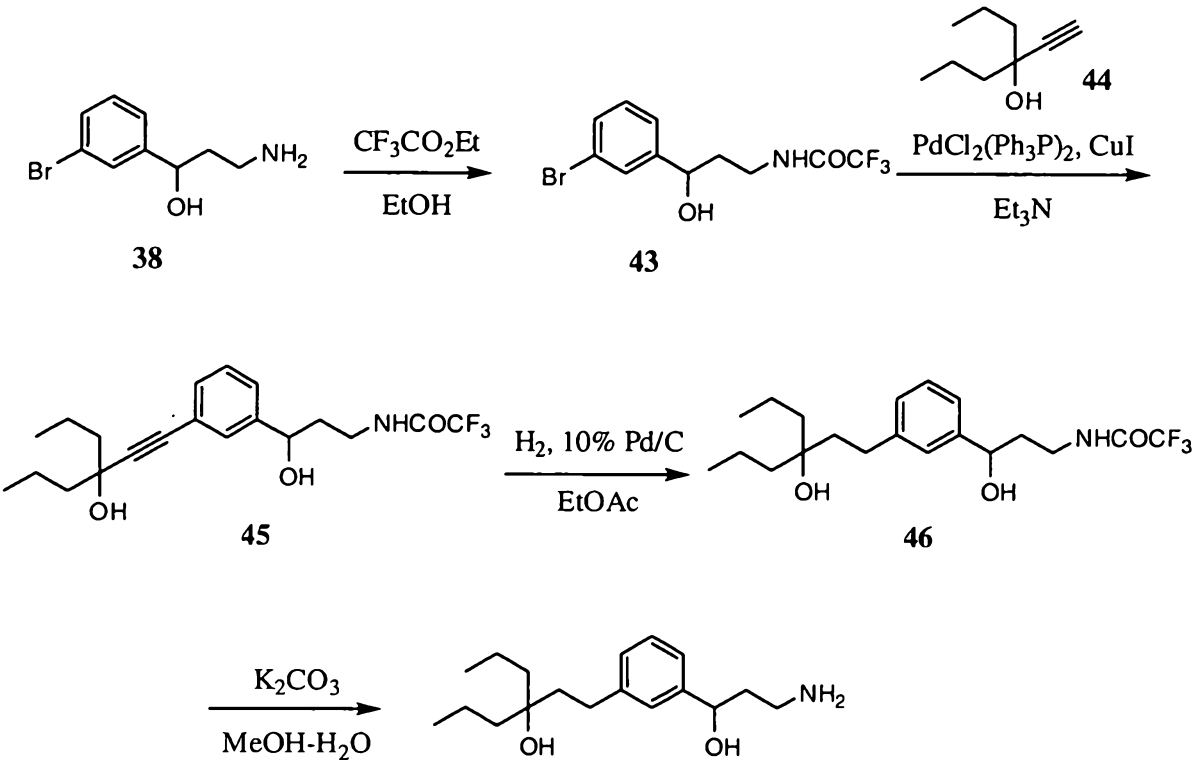
實例19

4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式9中所示之方法製成：

圖式9



步驟1：於胺**38**(1.70克，7.39毫莫耳)在EtOH(10毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸乙酯(10毫升)。將混合物攪拌4小時，然後於減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(20% EtOAc-己烷)，獲得芳基溴化物**43**，為透明油。產量(0.820克，34%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 5.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H).

步驟2：4-乙炔基庚-4-醇(**44**)與溴化物**43**之偶合係按照用以製備實例**7**之方法進行。藉急驟式層析純化(40% EtOAc-己烷)，獲得炔烴**45**，為透明油。產量(0.520克，54%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 1H), 5.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.59 (dt, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H),

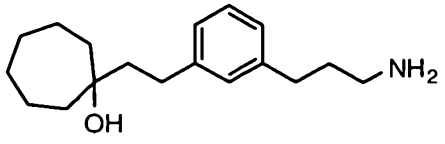
3.25 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 (五重峰, J = 8.0 Hz, 2H), 1.44-1.63 (m, 8H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟3：炔烴**45**之氫化作用係按照實例**2**中所使用之方法進行，惟所使用之反應溶劑為EtOAc，且反應時間為2小時。單離醇**46**，為油狀物，並使用於下一步驟無需純化。產量(0.519克，定量)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44-2.50 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.19-1.33 (m, 10H), 0.82 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

步驟4：於醇**46** (0.510克，1.31毫莫耳)在10% H_2O-MeOH (20毫升)中之溶液內，添加K_2CO_3 (0.905克，6.55毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮混合物，然後於EtOAc與水之間作分液處理。使合併之有機物質以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10% 7M NH_3在MeOH/CH_2Cl_2中)，獲得實例**19**，為透明油。產量(0.202克，53%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 3.96 (br s, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 4H), 1.22-1.36 (m, 10H), 0.84-0.86 (m, 6H).

實例20

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環庚醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環庚醇係按照用以製備實例**7**之方法製成：

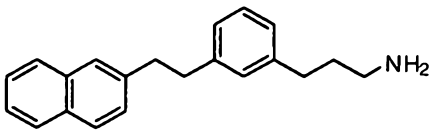
步驟1：按照用以製備實例**7**之方法，1-乙炔基環庚醇與溴化物**10**之偶合。藉急驟式層析純化(20% EtOAc-己烷)，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基環庚基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量(1.78克，60%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 3.16 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 4H), 1.45-1.63 (m, 8H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基環庚基)乙炔基)-苯基)丙基)乙醯胺之去除保護係按照用以製備實例**2**之方法進行，惟使用5當量之K_2CO_3，並將反應物在室溫下攪拌過夜。藉急驟式層析純化(10% 7M NH_3在MeOH/CH_2Cl_2中)，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(2-(1-羥基環庚基)乙基)苯基)丙基)乙醯胺，為透明油。產量(0.635克，86%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.32 (m, 4H), 5.13 (s, 1H), 4.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 12H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

步驟3：按照用以製備實例**7**之方法，2,2,2-三氟-N-(3-(3-(2-(1-羥基環庚基)乙基)苯基)丙基)乙醯胺之氫化作用，獲得實例**19**，為無色油。產量(0.305克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 3H), 4.01 (br s, 1H), 2.47-2.58 (m, 4H), 1.32-1.62 (m, 20H).

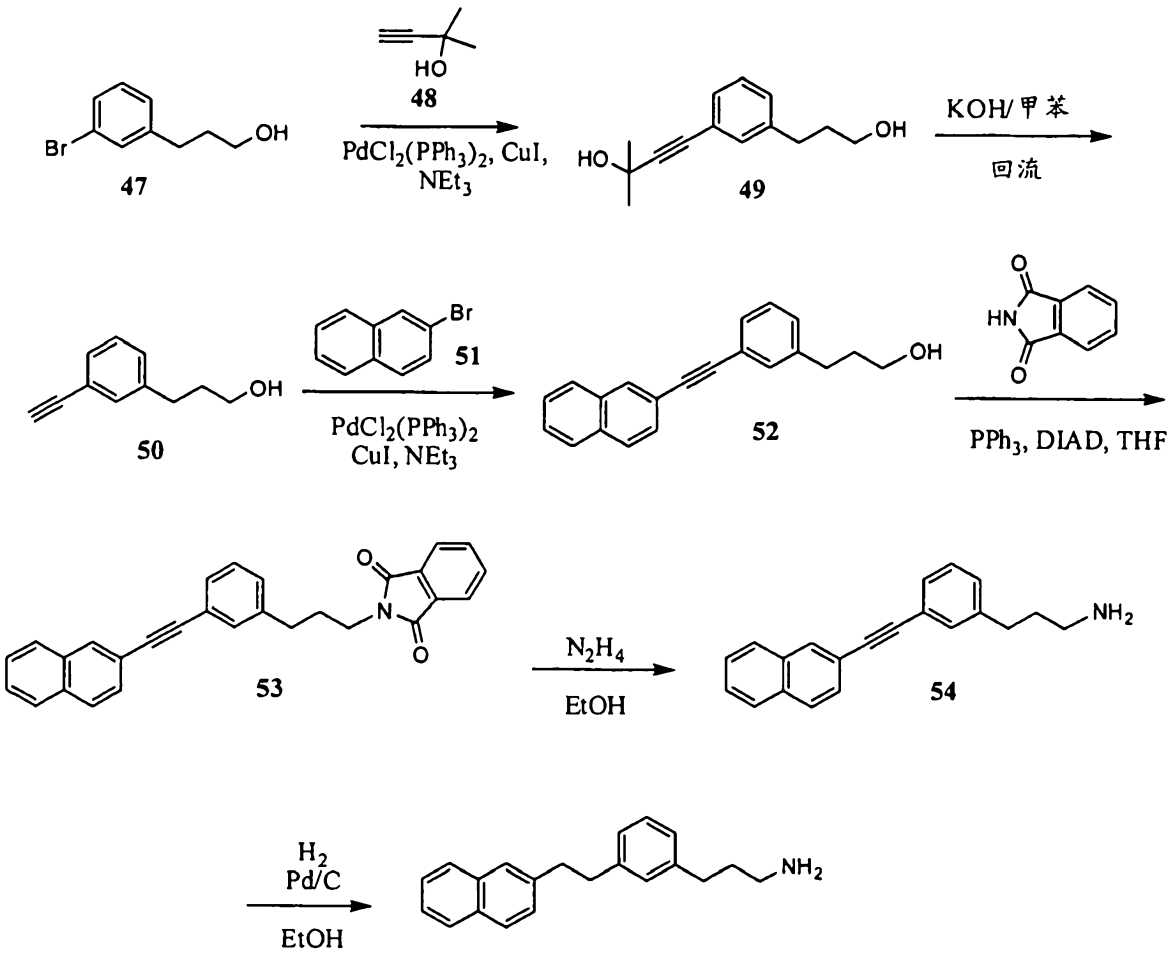
實例21

3-(3-(2-(萘-2-基)乙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(2-(萘-2-基)乙基)苯基)丙-1-胺係按照圖式10中所示之方法製成：

圖式10



步驟1：於3-(3-溴苯基)丙-1-醇(**47**) (0.95克，4.5毫莫耳)與2-甲基-3-丁炔-2-醇(**48**) (1.6毫升，16毫莫耳)在三乙胺(25毫升)中之經脫氣溶液內，添加$PdCl_2(PPh_3)_3$ (0.095克，0.14毫莫耳)與CuI (0.027克，0.14毫莫耳)。使所形成之混合物脫氣，並於氬氣及70℃下攪拌15小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物在減壓下濃縮，且以EtOAc (50毫升)稀釋。藉過濾移除微量固體，接著，將濾液以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水

乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10至100% EtOAc-己烷梯度液)，獲得4-(3-(3-羥丙基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(**49**)，為淡褐色油：產量(0.78克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18-7.29 (m, 4H), 5.46 (s, 1H), 4.48 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.38 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.46 (s, 6H).

步驟2：於4-(3-(3-羥丙基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(**49**) (0.750克，3.4毫莫耳)在甲苯(50毫升)中之溶液內，添加粉末狀KOH (0.390克，7毫莫耳)。將所形成之混合物於回流下加熱45分鐘。於冷卻至室溫後，使反應混合物在減壓下濃縮至10-15毫升體積，並於EtOAc與水之間作分液處理。將合併之有機物質以水與鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(15% EtOAc-己烷)，獲得3-(3-乙炔基苯基)丙-1-醇(**50**)，為淡褐色油。產量(0.272克，49%)。

步驟3：於醇**50** (0.5克，3.12毫莫耳)與2-溴基萘(**51**) (0.54克，2.60毫莫耳)在Et_3N (13毫升)中之經脫氣溶液內，添加$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.055克，0.078毫莫耳)與CuI (0.015克，0.078毫莫耳)。將反應混合物在70℃下攪拌過夜。於冷卻至室溫後，在減壓下濃縮混合物。使殘留物溶於EtOAc中，並濾出固體。將濾液以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(8% EtOAc-己烷)，提供醇**52**，為褐色油。產量(0.40克，45%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (br s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.77

(br s, 1H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H).

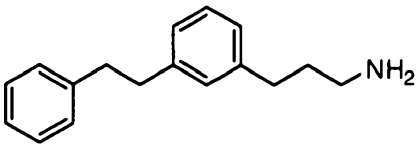
步驟4：於醇**52** (0.35克，1.22毫莫耳)在THF (20毫升)中之溶液內，添加鄰苯二甲醯亞胺(0.18克，1.28毫莫耳)與PPh_3 (0.40克，1.52毫莫耳)。使反應混合物冷卻至0℃，並逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(0.32克，1.61毫莫耳)在THF (5毫升)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌1小時。在減壓下濃縮混合物，且添加20% EtOAc-庚烷。使混合物音振10分鐘，然後濾出沉澱物。在減壓下濃縮濾液。藉急驟式層析純化(10% EtOAc-己烷)，獲得炔烴**53**，為黃色固體。產量(0.40克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 4H), 7.76 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H).

步驟5：於炔烴**53** (0.40克，0.96毫莫耳)在EtOH (4毫升)中之溶液內，添加肼水合物(0.17毫升，2.89毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌過夜。添加乙醚，並藉過濾移除固體。在減壓下濃縮濾液。使用方法2P，藉預備之HPLC純化，獲得胺**54**，為白色固體。產量(0.12克，44%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.80-7.95 (m, 3H), 7.69 (br s, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.87 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H).

步驟6：按照實例13中所使用之方法，炔烴54之氫化作用，獲得實例21三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.019克，23%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81-7.88 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (br s, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.02-3.06 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.6,2H), 1.81 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H).

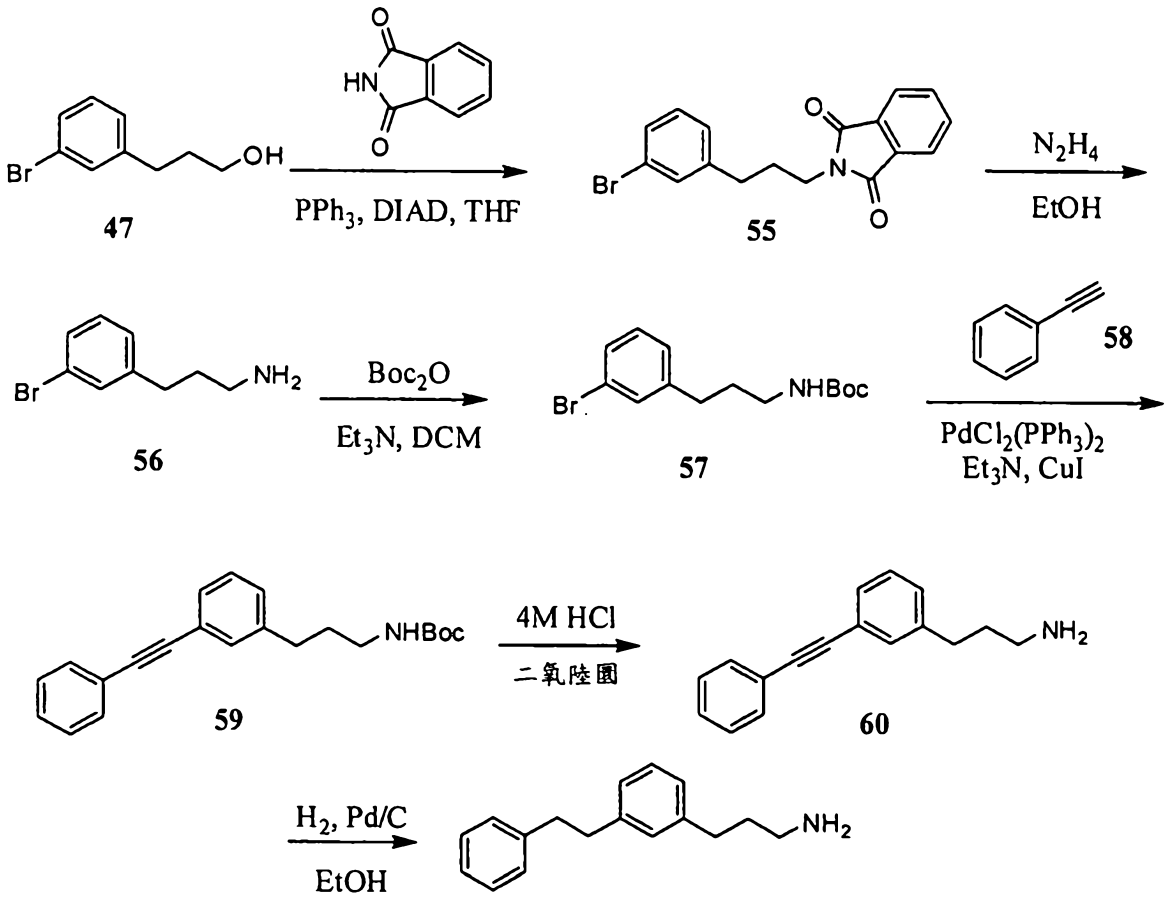
實例22

3-(3-苯乙基苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-苯乙基苯基)丙-1-胺係按照圖式11中所示之方法製成：

圖式11



步驟1：醇**47**與鄰苯二甲醯亞胺之偶合係按照實例**13**中所述之程序進行，惟使反應在室溫下進行。藉急驟式層析純化(6% EtOAc-己烷)，獲得鄰苯二甲醯亞胺**55**，為乳黃色固體。產量(8.6克，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81-7.87 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H).

步驟2：鄰苯二甲醯亞胺**55**之去除保護係按照實例**21**中所使用之方法，惟將反應混合物於回流下加熱1.5小時，獲得胺**56**，為黃色油。將此化合物取至下一合成步驟，無需純化。產量(5.4克，98%)。

步驟3：按照實例**17**中所使用之方法，胺**56**以二碳酸二-第三-丁酯之保護，獲得胺基甲酸酯**57**，為淡黃色油。將胺基甲酸酯**57**使用於下一合成步驟，無需進一步純化。產量(6.97克，86%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 3.15 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.79 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

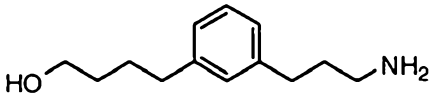
步驟4：苯乙炔(**58**)與溴化物**57**之偶合係按照實例**13**中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(5% EtOAc-己烷)，獲得3-(3-(苯基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯(**59**)，為褐色油。產量(0.32克，50%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, J = 7.2, 2 Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 2.63 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

步驟5：3-(3-(苯基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯(**59**)之去除保護係按照實例**13**之製備中所使用之程序進行。自乙醚研製，獲得3-(3-(苯基乙炔基)苯基)丙-1-胺鹽酸鹽(**60**)，為灰白色固體。產量(0.19克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (br s, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.21-7.46 (m, 6H), 7.21-7.30 (m, 2H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H).

步驟6：3-(3-(苯基乙炔基)苯基)丙-1-胺之氫化作用係按照用以製備實例**18**之方法進行。使用方法1P，使此化合物藉預備之HPLC純化，獲得實例**23**三氟醋酸鹽，為乳黃色固體。產量(0.080克，36%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (br s, 2H), 7.24-7.28 (3H), 7.16-7.20 (m, 3H), 6.93-7.03 (m, 3H), 2.85-2.87 (m, 5H (表觀低整合)), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.94 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H)；^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 142.20, 141.71, 139.72, 128.62, 128.46, 128.44, 128.30, 126.55, 125.88, 125.77, 39.35, 37.84, 37.79, 32.28, 28.90.

實例23

4-(3-(3-胺基丙基)苯基)丁-1-醇之製備



4-(3-(3-胺基丙基)苯基)丁-1-醇係按照關於實例2之製備所使用之方法製成：

步驟1：丁-3-炔-1-醇與溴化物**10**之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(4-羥基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量(0.9克，62%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H),

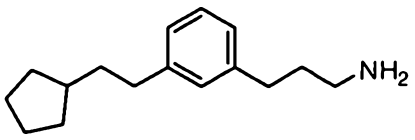
7.15-7.26 (m, 4H), 4.86 (br s, 1H), 3.56 (app t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47-2.56 (m, 4H), 1.76 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(4-羥基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護係按照實例**2**中所使用之方法，惟使產物藉急驟式層析純化(CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH 85:14:1)，獲得4-(3-(3-胺基丙基)苯基)丁-3-炔-1-醇，為透明油。產量(0.236克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12-7.24 (m, 4H), 3.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47-2.57 (m, 6H), 1.59 (五重峰, J = 6.9 Hz, 2H).

步驟3：按照用以製備實例18之方法，4-(3-(3-胺基丙基)苯基)丁-3-炔-1-醇之氫化作用，獲得實例**23**三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.040克，56%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (br s, 3H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 3.27-3.41 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45-2.62 (m, 4H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.39-1.46 (m, 2H).

實例24

3-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-胺係按照關於實例**22**之製備所使用之方法製成：

步驟1：乙炔基環戊烷與溴化物**57**偶合按照實例**22**中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(6% EtOAc-己烷)，獲得3-(3-(環戊基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.70克，84%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.06-7.33

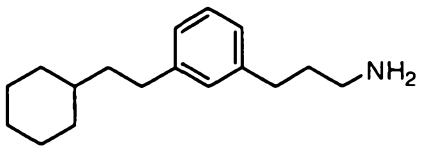
(m, 4H), 2.85 (五重峰, J = 7.4 Hz, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.82 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 4H), 1.45 (m, 9H).

步驟2：3-(3-(環戊基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，在藉預備之HPLC純化(方法1P)之後，獲得3-(3-(環戊基乙炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.22克，30%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (br s, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 2.85 (五重峰, J = 7.6 Hz, 1H), 2.75 (br s, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.82 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 4H).

步驟3：按照用以製備實例**18**之方法，3-(3-(環戊基乙炔基)苯基)丙-1-胺之氫化作用，獲得實例**24**三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(80毫克，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (br s, 3H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00-7.15 (m, 3H), 2.78 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.54-2.62 (m, 4H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.42-1.64 (m, 7H), 1.18-1.15 (m, 2H).

實例25

3-(3-(2-環己基乙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(2-環己基乙基)苯基)丙-1-胺係按照關於實例**22**之製備所使用之方法製成：

步驟1：乙炔基環己烷與溴化物**57**之偶合係按照實例**22**中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(5% EtOAc-己烷)，

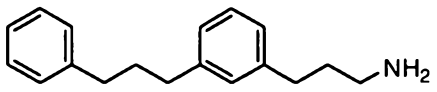
獲得3-(3-(環己基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.50克，57%)。

步驟2：3-(3-(環己基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，接著藉預備之HPLC純化(方法1P)，獲得3-(3-(環己基乙炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽，為乳黃色固體。產量(0.21克，40%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (br s, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.82 (五重峰, J = 7.2 Hz, 4H), 1.67-1.68 (m, 2H), 1.32-1.52 (m, 6H).

步驟3：3-(3-(環己基乙炔基)苯基)丙-1-胺之氫化作用係按照用以製備實例**18**之方法進行。使用方法1P，藉預備之HPLC純化，獲得實例**24**三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.050克，33%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (br s, 3H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 4H), 1.63-1.76 (m, 5H), 1.43-1.49 (m, 2H), 1.13-1.29 (m, 6H), 0.87-0.96 (m, 2H).

實例26

3-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-胺係按照關於實例**22**之製備所使用之方法製成：

步驟1：丙-2-炔基苯與溴化物**57**之偶合係按照實例**22**中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(6% EtOAc-己烷)，獲得3-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色

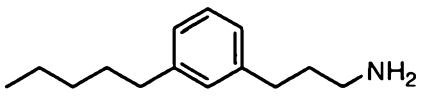
油。產量(0.85克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.43 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10-7.28 (m, 5H), 4.52 (br s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.14-3.16 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

步驟2：3-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，接著藉預備之HPLC純化(方法-001P)，獲得3-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.45克，51%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (br s, 2H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.20-7.22 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H).

步驟3：按照用以製備實例**18**之方法，3-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽之氫化作用，獲得實例**26**，使用方法1P，使其HPLC純化，獲得實例**26**三氟醋酸鹽，為無色油。產量(0.180克，88%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (br s, 3H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.01-7.05 (m, 3H), 2.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.56-2.62 (m, 6H), 1.88-1.91 (m, 4H).

實例27

3-(3-戊基苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-戊基苯基)丙-1-胺係按照關於實例**22**之製備所使用之方法製成：

步驟1：1-戊-1-炔與溴化物**57**之偶合係按照實例**22**中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(5% EtOAc-己烷)，獲得

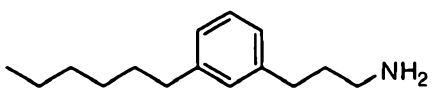
3-(3-(戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.35克，58%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07-7.33 (m, 4H), 4.52 (br s, 1H), 3.14-3.15 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.79 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

步驟2：3-(3-(戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，接著藉預備之HPLC純化(方法1P)，獲得3-(3-(戊-1-炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.17克，32%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (br s, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.82 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

步驟3：按照用以製備實例**18**之方法，3-(3-(戊-1-炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽之氫化作用，獲得實例**27**，使其HPLC純化，獲得實例**27**三氟醋酸鹽，為乳黃色固體。產量(0.050克，20%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (br s, 3H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46-2.56 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.22-1.34 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

實例28

3-(3-己基苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-己基苯基)丙-1-胺係按照關於實例**22**之製備所使用之方法製成：

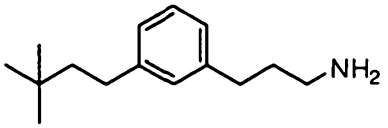
步驟1：己-1-炔與溴化物**57**之偶合係按照實例**22**中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(5% EtOAc-己烷)，獲得3-(3-(己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.64克，64%)。

步驟2：3-(3-(己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，接著藉預備之HPLC純化(方法4P)，獲得3-(3-(己-1-炔基)苯基)丙-1-胺鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.17克，33%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (br s, 2H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.82 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.52 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

步驟3：按照用以製備實例**18**之方法，3-(3-(己-1-炔基)苯基)丙-1-胺鹽酸鹽之氫化作用，獲得實例**28**鹽酸鹽，為無色油。產量(0.085克，98%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (br s, 3H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 3H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46-2.56 (m, 2H), 1.82 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 6H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

實例29

3-(3-(3,3-二甲基丁基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(3,3-二甲基丁基)苯基)丙-1-胺係按照關於實例**22**之製備所使用之方法製成：

步驟1：3,3-二甲基丁-1-炔與溴化物**57**之偶合係按照實例

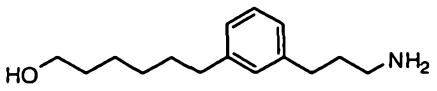
22中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(6% EtOAc-己烷)，獲得3-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.43克，54%)。

步驟2：3-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，在藉預備之HPLC純化(方法1P)之後，獲得3-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽，為淡黃色固體。產量(0.08克，18%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (br s, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 2.75-2.77 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H).

步驟3：按照用以製備實例18之方法，3-(3-(己-1-炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽之氫化作用，獲得實例29三氟醋酸鹽，為乳黃色固體。產量(0.040克，50%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (br s, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.99-7.28 (m, 3H), 2.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 0.95 (s, 9H).

實例30

6-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-1-醇之製備



6-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-1-醇係按照關於實例22之製備所使用之方法製成：

步驟1：己-5-炔-1-醇與溴化物57之偶合係按照實例22中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(30% EtOAc-己烷)，獲得3-(3-(6-羥己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為白色

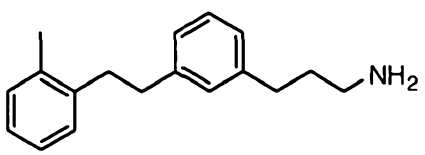
固體。產量(0.350克，66%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.23 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.72 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.63-1.83 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

步驟2：3-(3-(6-羥己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，在使用方法1P，藉預備之HPLC純化之後，獲得3-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.140克，34%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dm, J = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.6, 2H), 2.43 (t, J = 6.4, 2H), 2.06 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H).

步驟3：按照實例**18**中所使用之程序，使6-(3-(3-胺基丙基)苯基)己-5-炔-1-醇三氟醋酸鹽氫化，獲得實例**30**三氟醋酸鹽，為白色固體。產率(33%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (br s, 3H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95-7.20 (m, 3H), 4.38 (br s, 1H), 3.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 4H).

實例31

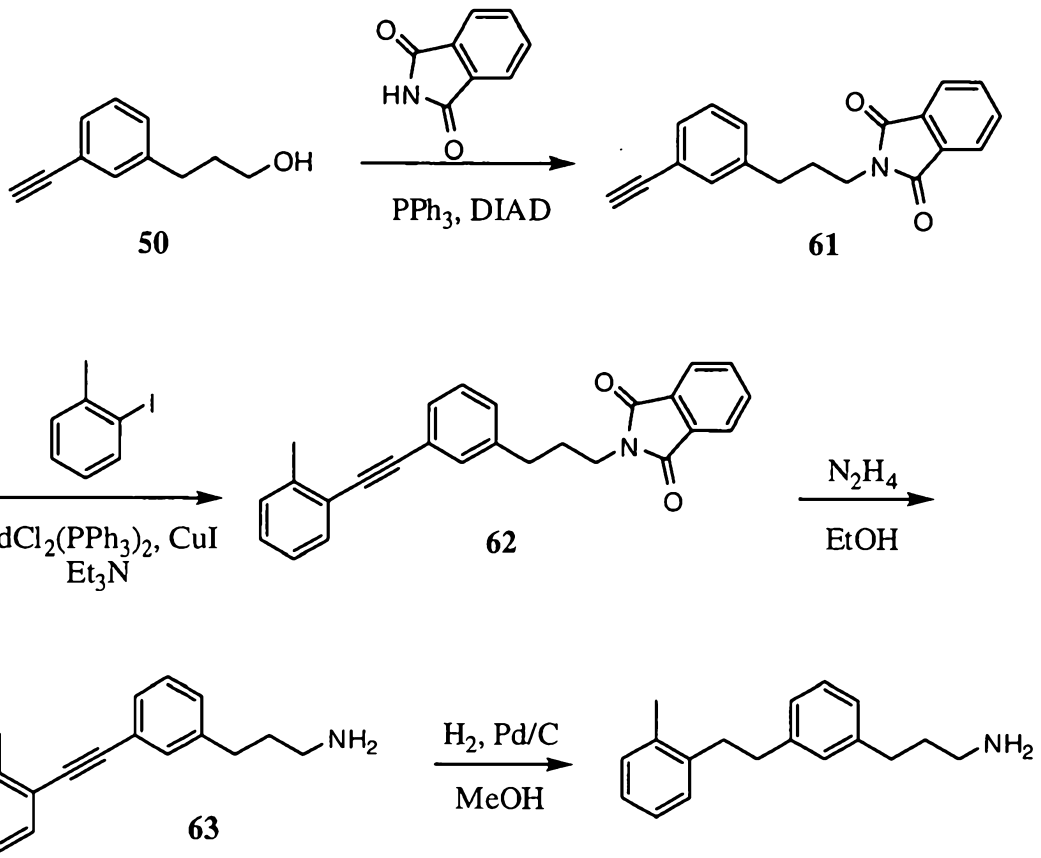
3-(3-(2-甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(2-甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺係按照圖式12中所示之方

法製成：

圖式 12



步驟 1：按照實例 **21** 中所述之程序，醇 **50** 與鄰苯二甲醯亞胺之偶合，獲得炔烴 **61**，為黃色固體。產量 (6.0 克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.02 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H).

步驟 2：於炔烴 **61** (0.6 克，2.07 毫莫耳) 與 2-碘甲苯 (0.543 克，2.49 毫莫耳) 在三乙胺 (25 毫升) 中之經脫氣溶液內，添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.0435 克，0.062 毫莫耳) 與 CuI (0.0117 克，0.062 毫莫耳)。將反應物在 70℃ 下攪拌過夜。於冷卻至室溫後，在減壓下濃縮混合物。使殘留物溶於 EtOAc 中，並藉過濾移除

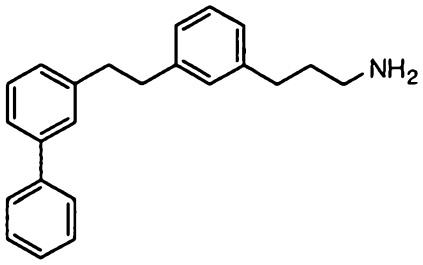
固體。將濾液以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(15% EtOAc-己烷)，提供炔烴**62**，為褐色油。產量(0.48克，61%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 5H), 3.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 2H).

步驟3：於EtOH (25毫升)中之炔烴**62** (0.48克，1.26毫莫耳)內，添加肼水合物(0.23毫升，3.79毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將乙醚添加至反應混合物中。濾出所形成之固體，及在減壓下濃縮濾液。藉預備之HPLC純化(方法2P)，獲得胺**63**，為淡黃色油。產量(80毫克，25%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.53 (m, 8H), 2.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.65-1.72 (m, 2H).

步驟4：按照實例17中所使用之方法，使3-(3-(鄰-甲苯基乙炔基)苯基)丙-1-胺氫化，獲得實例**31**，使其HPLC純化，獲得實例**31**三氟乙醯胺，為白色半固體。產量(0.021克，30%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (br s, 3H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99-7.13 (m, 7H), 2.72-2.83 (m, 6H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.74-1.81 (m, 2H).

實例32

3-(3-(2-(聯苯-3-基)乙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(2-(聯苯-3-基)乙基)苯基)丙-1-胺係按照關於實例**21**之製備所使用之方法製成：

步驟1：醇**50**與3-溴基聯苯基之偶合係按照實例21中所述之方法進行，獲得3-(3-(聯苯-3-基乙炔基)苯基)丙-1-醇。藉急驟式層析純化(5% EtOAc-己烷)，獲得褐色油。產量(0.560克，67%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 5.2 Hz, 1H).

步驟2：3-(3-(聯苯-3-基乙炔基)苯基)丙-1-醇與鄰苯二甲醯亞胺之偶合係按照實例21中所述之方法進行。藉急驟式層析純化(6% EtOAc-己烷)，獲得2-(3-(3-(聯苯-3-基乙炔基)苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮。產量(0.320克，42%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.32-7.57 (m, 8H), 7.18-7.25 (m, 2H), 3.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H).

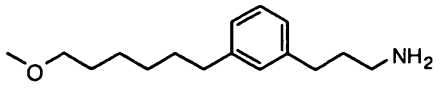
步驟3：按照實例21中所述之方法，2-(3-(3-(聯苯-3-基乙炔基)苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮之去除保護，接著藉預備之HPLC純化(方法1P)，獲得3-(3-(聯苯-3-基乙炔基)苯基)丙-1-

胺三氟醋酸鹽，為白色黏性固體。產量(0.16克，52%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br s, 1H), 7.71-7.15 (m, 3H), 7.67 (br s, 2H), 7.38-7.55 (m, 8H), 7.28-7.30 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H).

步驟4：使用實例**13**中之方法，使3-(3-(聯苯-3-基乙炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽氫化，獲得實例**32**三氟醋酸鹽，為白色固體。產量(0.019克，23%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58-7.60 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 4H), 7.30-7.34 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 3H), 2.84-2.93 (m, 6H), 2.48-2.53 (m, 2H), 1.52-1.11 (m, 2H).

實例33

3-(3-(6-甲氧基己基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(6-甲氧基己基)苯基)丙-1-胺係按照關於實例**22**之製備所使用之方法製成：

步驟1：按照關於實例**13**之製備所使用之方法，使芳基溴化物**57**與6-甲氧基己-1-炔偶合。藉急驟式層析純化(10% EtOAc-己烷)，獲得3-(3-(6-甲氧基己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.20克，36%)。

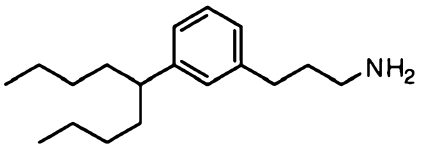
步驟2：按照實例**13**中所使用之方法，使3-(3-(6-甲氧基己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯去除保護，惟在反應中使用CH_2Cl_2作為共溶劑(HCl-二氧陸圜溶液：CH_2Cl_2 7:5)。藉預備之HPLC純化(方法2P)，獲得3-(3-(6-甲氧基己-1-炔基)苯基)丙-1-胺鹽酸鹽，為灰白色固體。產量(0.050克，30%)：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (br s, 3H), 7.10-7.24 (m, 4H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H).

步驟3：使用實例**17**中之方法，使3-(3-(6-甲氧基己基)苯基)丙-1-胺鹽酸鹽氫化，獲得實例**33**鹽酸鹽，為白色半固體。產量(0.025克，82%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br s, 3H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 3H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 4H), 1.25-1.33 (m, 4H).

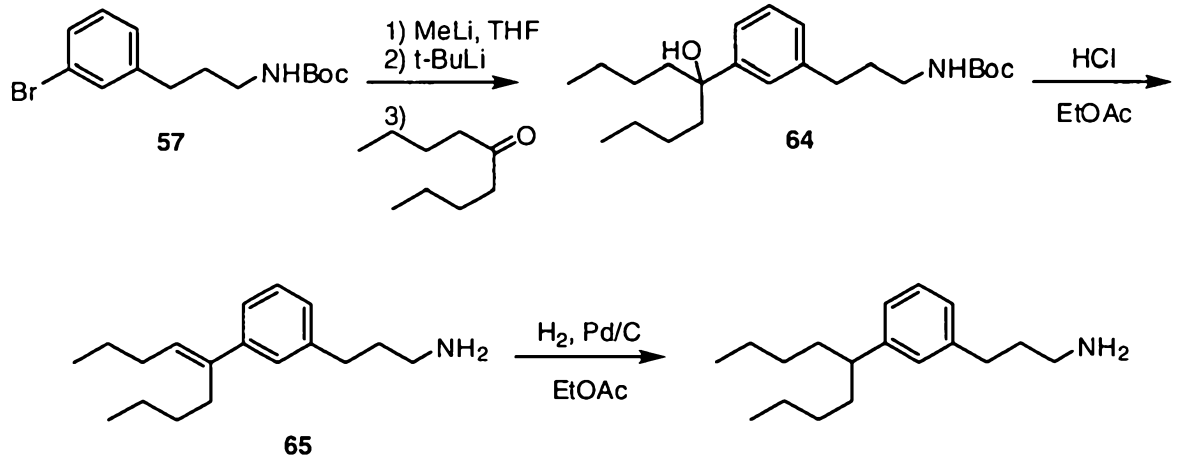
實例34

3-(3-(辛-4-基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(辛-4-基)苯基)丙-1-胺係按照圖式13中所示之方法製成：

圖式13



步驟1：於化合物**57** (0.650克，2.07毫莫耳，粗製)在無水

THF (20 毫升) 中之 -78℃ 溶液內，添加 MeLi (1.36 毫升在乙醚中之 1.6M 溶液，2.17 毫莫耳)，並將混合物攪拌 10 分鐘。添加第三-丁基鋰 (2.5 毫升在戊烷中之 1.7M 溶液，4.24 毫莫耳)，且將反應混合物於 -78℃ 下攪拌 45 分鐘。將 5-壬酮 (0.324 克，2.28 毫莫耳) 添加至混合物中。使混合物溫熱至室溫後，藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (15 毫升) 使反應淬滅，並以 1M HCl 調整 pH 值至 5。將混合物以 EtOAc 萃取，且使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得醇 **64**，為油狀物。產量 (0.090 克，12%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.19 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.92 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.59-1.74 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.15-1.23 (m, 6H), 0.84-0.91 (m, 2H), 0.77 (t, J = 8.0 Hz. 6H).

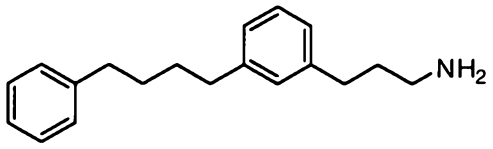
步驟 2：將醇 **64** (0.081 克，0.215 毫莫耳) 在 HCl (2 毫升在 EtOAc 中之 4.2M 溶液，8.4 毫莫耳) 中之溶液，於室溫下攪拌過夜。於減壓下濃縮後，獲得烯烴 **65** 鹽酸鹽，為油狀物，及使用之而無需純化。(產量 0.066 克，定量)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br s, 3H), 7.11-7.37 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.77-2.80 (m, 2H), 2.64 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.15 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.44 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.17-1.27 (m, 4H), 0.93 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

步驟 3：化合物 **65** 之氫化作用係按照實例 **2** 中所使用之方法進行，惟使用 EtOAc 作為溶劑。藉急驟式層析純化 (10% 7M

NH_3 在 MeOH-CH_2Cl_2 中），獲得實例**34**，為油狀物。產量(0.013克，30%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 3H), 2.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.41-2.48 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.48-1.67 (m, 4H), 1.44 (br s, 2H), 1.05-1.34 (m, 8H), 0.84 (t, J = 8.0 Hz, 6H).

實例35

3-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-胺係按照實例**22**中所使用之方法製成。

步驟1：按照實例**22**中所使用之方法，使芳基溴化物**57**與丁-3-炔基苯偶合。藉急驟式層析純化(10% EtOAc-己烷)，獲得3-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.40克，82%)。

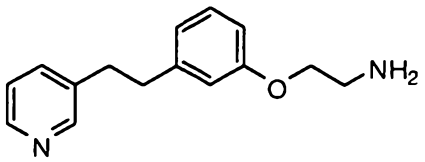
步驟2：按照實例**22**中所使用之方法，使3-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯去除保護，獲得3-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯基)丙-1-胺鹽酸鹽，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (br s, 3H), 7.14-7.28 (m, 9H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H).

步驟3：按照實例**17**中所使用之方法，使3-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯基)丙-1-胺鹽酸鹽氫化，惟反應為時間為2小時，獲得實例**35**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.040克，49%)：^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br s, 3H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12-7.19 (m, 4H), 6.98-6.99 (m, 3H), 2.73 (t, J = 7.6, 2H), 2.56-2.59 (m, 6H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.54-1.55 (m, 4H).

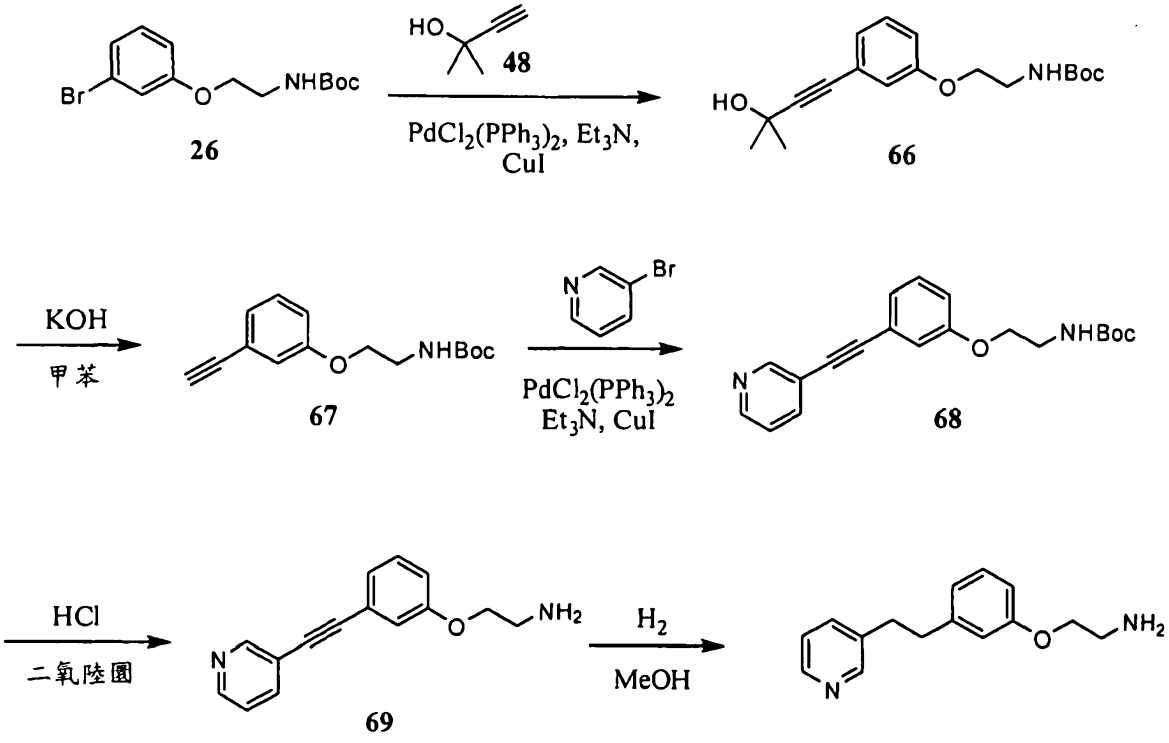
實例 36

2-(3-(2-(吡啶-3-基)乙基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(2-(吡啶-3-基)乙基)苯氧基)乙胺係按照圖式 14 中所示之方法製成：

圖式 14



步驟 1：按照實例 13 中所使用之方法，溴化物 **26** 與 2-甲基丁-3-炔-2-醇 (**48**) 之偶合，獲得炔烴 **66**，為淺黃色固體。產量 (0.90 克，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz,

1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51-3.52 (m, 2H), 1.62, (s, 6H), 1.56 (s, 9H).

步驟2：按照實例21中所使用之方法，炔烴**66**以KOH之處理，獲得炔烴**67**，為褐色油。產量(0.20克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 6.90 (ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

步驟3：按照實例13中所使用之方法，炔烴**67**與3-溴基吡啶之偶合，獲得炔烴**68**，為褐色油。產量(0.340克，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)

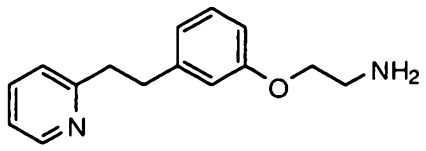
步驟4：按照實例13中所使用之方法，炔烴**68**以HCl-二氧陸圜之去除保護，獲得胺**69**鹽酸鹽，為灰白色固體。產量(0.230克，83%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (br s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (br s, 3H), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 2H).

步驟5：胺**69**鹽酸鹽之氫化作用係按照實例35中所使用之方法進行。在攪拌2小時後，藉過濾移除固體。在減壓下濃縮濾液，並使殘留物溶於濃氫氧化銨中。將水溶液以CH_2Cl_2萃取。使合併之有機物質在減壓下濃縮，獲得實例36，為

無色油。產量(0.080克，39%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.6, 4.8, 1H), 7.14 (t, J = 8.0, 1H), 6.71-6.77 (m, 3H), 3.85 (t, J = 5.6, 2H), 2.82-2.84 (m, 6H).

實例37

2-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基)苯氧基)乙胺係按照實例36中所使用之方法製成：

步驟1：炔烴**67**與2-溴基吡啶之偶合係按照實例13中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(20% EtOAc-己烷)，獲得2-(3-(吡啶-2-基乙炔基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.50克，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.21 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 6.93 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.03 (t, J = 5.2, 2H), 3.54-3.56 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

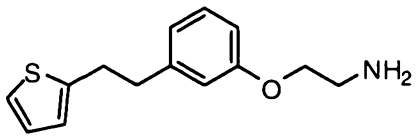
步驟2：按照實例13中所使用之方法，2-(3-(吡啶-2-基乙炔基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯以HCl-二氧陸圜之去除保護，獲得2-(3-(吡啶-2-基乙炔基)苯氧基)乙胺鹽酸鹽，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (dt, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (br s, 3H), 7.92 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.6, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d,

J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.18 (dt, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H).

步驟3：2-(3-(吡啶-2-基乙炔基)苯氧基)乙胺鹽酸鹽之氫化作用係按照實例17中所使用之方法，惟反應時間為3小時，獲得實例37鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.150克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (br s, 4H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.6, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

實例38

2-(3-(2-(噻吩-2-基)乙基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(2-(噻吩-2-基)乙基)苯氧基)乙胺係按照實例36中所使用之方法製成：

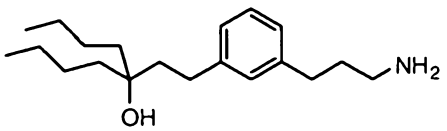
步驟1：炔烴**67**與2-溴基噻吩之偶合係按照實例13中所使用之方法進行。藉急驟式層析純化(5% EtOAc-己烷)，獲得2-(3-(噻吩-2-基乙炔基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.605克，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.04 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

步驟2：按照實例13中所使用之方法，2-(3-(噻吩-2-基乙炔基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯以HCl-二氧陸圜之去除保護，獲得2-(3-(噻吩-2-基乙炔基)苯氧基)乙胺鹽酸鹽，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (br s, 3H), 7.66 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.2, 2H).

步驟3：按照實例13中所使用之方法，2-(3-(噻吩-2-基乙炔基)苯氧基)乙胺鹽酸鹽之氫化作用，獲得實例38鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.15克，95%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (br s, 3H), 7.27 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.81-6.84 (m, 3H), 6.77 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

實例39

5-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)壬-5-醇之製備



5-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)壬-5-醇係按照實例**2**中所使用之方法製成。

步驟1：3-乙炔基壬-5-醇與溴化物**10**之偶合，獲得N-(3-(3-(3-丁基-3-羥基庚-1-炔基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為褐色油。產量(0.346克，22%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (m,

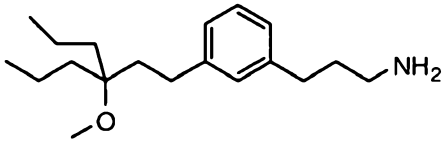
2H), 1.43-1.62 (m, 14H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟2：N-(3-(3-(3-丁基-3-羥基庚-1-炔基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，獲得5-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)壬-5-醇，為淡黃色油。產量(0.219克，84%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.26 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.25-1.62 (m, 14H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟3：5-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)壬-5-醇之氫化作用，獲得實例**39**，為無色油。產量(0.133克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 2.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.56-2.65 (m, 4H), 1.68-1.80 (m, 4H), 1.45-1.52 (m, 4H), 1.24-1.38 (m, 11H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 6H). ESI MS m/z 306.7 $[M+H]^+$, 288.6 $[M+H-H_2O]^+$.

實例40

3-(3-(3-甲氧基-3-丙基己基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(3-甲氧基-3-丙基己基)苯基)丙-1-胺係按照實例**2**中所使用之方法製成。

步驟1：4-乙炔基-4-甲氧基庚烷與溴化物**10**之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-甲氧基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量(0.596克，93%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.64 (t, J = 8.4 Hz,

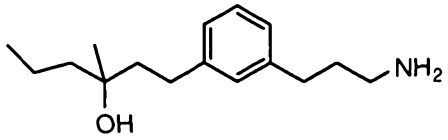
4H), 1.34-1.44 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-甲氧基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得3-(3-(3-甲氧基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙-1-胺，為透明油。產量(0.341克，93%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.18 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.56-1.66 (m, 6H), 1.32-1.44 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟3：3-(3-(3-甲氧基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙-1-胺之氫化作用，獲得實例40，為無色油。產量(0.188克，71%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-7.04 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.48-2.55 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 1.41-1.48 (m, 4H), 1.24-1.35 (m, 4H), 1.20 (br s, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ESI MS m/z 292.5 [M+H]+.

實例41

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-甲基己烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-甲基己烷-3-醇係按照實例**2**中所使用之方法製成。

步驟1：3-甲基己-1-炔-3-醇與溴化物**10**之偶合，獲得被炔烴二聚體污染之2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺。產量(0.699克，>100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76

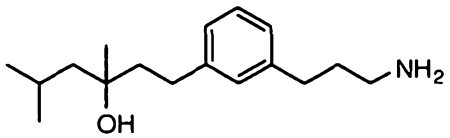
(五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48-1.61 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，接著藉急驟式層析純化(72:8:20 至 90:10:0 EtOAc/7M NH_3 在 MeOH/己烷中)，獲得 1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-甲基己-1-炔-3-醇，為黃色油。產量(0.371 克，76%，兩個步驟)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 5.29 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41-1.62 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (br s, 2H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

步驟 3：1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-甲基己-1-炔-3-醇之氫化作用，獲得實例 **41**，為淡黃色油。產量(0.260 克，77%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 3H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58-2.66 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.26-1.35 (br s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ESI MS m/z 250.5 $[M+H]^+$, 232.4 $[M+H-H_2O]^+$.

實例 42

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,5-二甲基己烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,5-二甲基己烷-3-醇係按照實例 **2** 與 **3** 中所使用之方法製成。

步驟 1：按照實例 **3** 中所述之方法(惟在脫氣後，添加炔醇)，3,5-二甲基己-1-炔-3-醇與溴化物 **10** 之偶合，獲得 2,2,2-

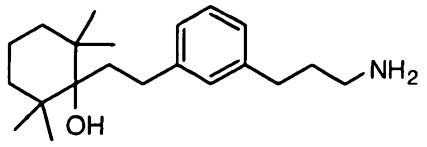
三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3,5-二甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.287克，40%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (br s, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.76 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3,5-二甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護係按照實例**3**之方法，惟將反應混合物在室溫下攪拌過夜，獲得1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,5-二甲基己-1-炔-3-醇，為透明油。產量(0.141克，72%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.27 (m, 4H), 5.25 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93 (五重峰, J = 6.4 Hz, 1H), 1.60 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (br s, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

步驟3：按照實例**2**之方法，1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,5-二甲基己-1-炔-3-醇之氫化作用，接著急驟式層析(5% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)，獲得實例**42**，為無色油。產量(0.048克，41%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57-2.68 (m, 4H), 1.70-1.88 (m, 5H), 1.36-1.52 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 0.97 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 6H). ESI MS m/z 264.5 $[M+H]^+$, 246.5 $[M+H-H_2O]^+$.

實例43

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)-2,2,6,6-四甲基環己醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)-2,2,6,6-四甲基環己醇係按照實例**2**與**4**中所使用之方法製成。

步驟1：按照實例**4**中所使用之方法，1-乙炔基-2,2,6,6-四甲基環己醇與溴化物**10**之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基-2,2,6,6-四甲基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡褐色泡沫物。產量(0.192克，84%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 4.92 (s, 1H), 3.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22-1.50 (m, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.04 (s, 6H).

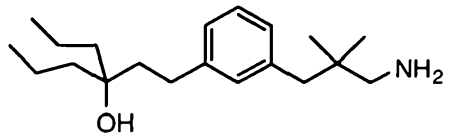
步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基-2,2,6,6-四甲基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護係按照實例**4**中所述之程序進行，惟使產物藉急驟式層析純化(10% 7M NH_3在MeOH-EtOAc中)，獲得1-((3-(3-胺基丙基)-苯基)乙炔基)-2,2,6,6-四甲基環己醇，為白色固體。產量(0.016克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.27 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26-1.66 (m, 10H), 1.14 (s, 6H), 1.04 (s, 6H).

步驟3：按照關於實例**2**所使用之方法，1-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)-2,2,6,6-四甲基環己醇之氫化作用，獲得實例**43**，為無色油。產量(0.075克，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H), 2.60-2.77 (m, 6H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.54-1.69 (m, 3H), 1.49 (br s, 3H), 1.36-1.44

(m, 1H), 1.11-1.22 (m, 2H), 1.05 (s, 6H), 1.01 (s, 6H). ESI MS m/z 318.7 $[M+H]^+$, 300.7 $[M+H-H_2O]^+$.

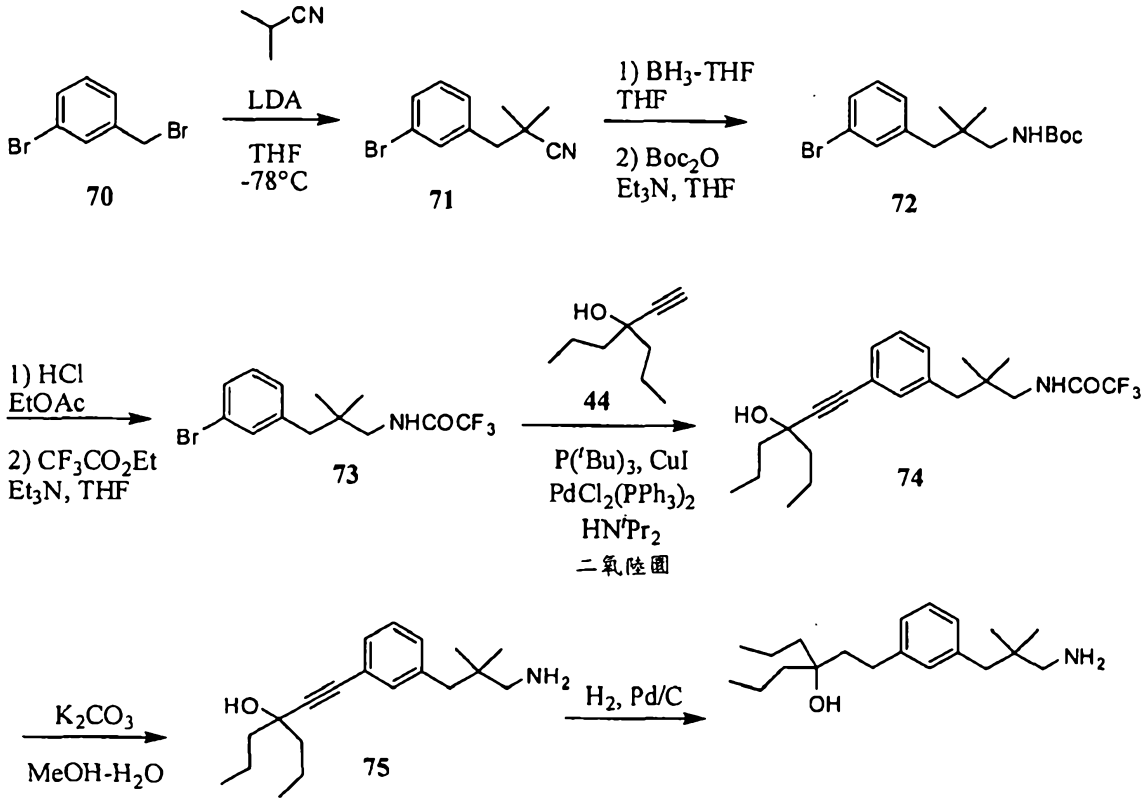
實例 44

4-(3-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式 15 中所示之方法製成：

圖式 15



步驟 1：在氬氣下，於經烘箱乾燥之燒瓶中，添加異丁腈(2.15 毫升，24.0 毫莫耳)與無水 THF (60 毫升)，並冷卻至 -78 ℃。以數液份添加鋰二異丙基胺之溶液(12 毫升在庚烷/THF/乙苯中之 2.0M 溶液，24 毫莫耳)，歷經 20 分鐘，然後，將反應物攪拌 25 分鐘。添加 3-溴基溴化苄 (**70**) (3.98 克，15.92 毫莫

耳)，且移除冷浴。再攪拌2小時後，緩慢添加水使反應淬滅，接著添加EtOAc。使水層以氯化鈉部份飽和。分離液層，並以EtOAc萃取水層兩次。將合併之有機物質以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得腈**71**，為橘色油，稍後其係固化(4.16克，定量產量)。將此物質使用於下一合成步驟，無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.45 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

步驟2：於粗製3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基丙烷腈(**71**) (3.0克，12.6毫莫耳)在無水THF (20毫升)中之冰冷混合物內，慢慢添加BH_3-THF (20毫升在THF中之1M溶液，20毫莫耳)。使反應物慢慢溫熱，並攪拌19小時。逐滴添加6M HCl使反應淬滅，接著攪拌1.5小時。在減壓下移除揮發性物質。以乙醚萃取水層兩次，然後添加EtOAc，且以5M KOH水溶液使混合物呈鹼性，分離液層，並以EtOAc萃取水層兩次。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基丙-1-胺，為淡黃色油(2.3克)。將此物質取至下一步驟，無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.35 (m, 1H), 7.30 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 0.84 (s, 6H).

步驟3：使粗製3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基丙-1-胺(2.3克)溶於THF (40毫升)中。添加二碳酸二-第三-丁酯(2.3克，10.5毫莫耳)，接著為三乙胺(2.8毫升，20.1毫莫耳)，並將混合物攪拌1.5小時。在減壓下濃縮反應混合物，且使產物藉急驟式

層析純化(0-35% EtOAc-己烷梯度液)，獲得芳基溴化物**72**，為無色油。產量(3.3克，77%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 2.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.85 (s, 6H).

步驟4：使3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基丙基胺基甲酸第三-丁酯(**72**) (3.2克，9.35毫莫耳)溶於EtOAc (55毫升)中，並添加HCl-EtOAc溶液(~4.2M，20毫升，84毫莫耳)。將反應物以針頭抽氣，且於室溫下攪拌2.5小時。然後，將反應物以己烷稀釋，及在燒結玻璃漏斗上收集白色固體。使母液在減壓下濃縮，懸浮於~5-10% EtOAc-己烷中，並收集白色固體，且與第一份批料合併。使固體在真空烘箱中，於室溫下過夜乾燥，獲得純3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽，為白色固體。產量(1.52克)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (br s, 2H), 7.37 (dq, J = 1.2與8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 8.0,1.6 Hz, 1H), 2.83-2.84 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.09 (s, 6H).

步驟5：使3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽(1.52克，5.45毫莫耳)溶於無水THF (50毫升)中。慢慢添加Et_3N (1.5毫升，10.76毫莫耳)，以產生白色漿液。添加三氟醋酸乙酯(2毫升，16.8毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌15.5小時。添加另外之三氟醋酸乙酯(~0.75毫升，6.2毫莫耳)與三乙胺(0.75毫升，5.4毫莫耳)，且將混合物攪拌4小時。在減壓下濃縮反應混合物。使產物溶於EtOAc中，並將溶液以飽和

$NaHCO_3$水溶液(2x)與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得N-(3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(**73**)，為黃色油。產量(1.84克，58%產率，歷經兩個步驟)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.16 (br s, 1H),3.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

步驟6：按照實例**16**中所述之方法，使N-(3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(**73**) (0.489克，1.45毫莫耳)與4-乙炔基庚-4-醇(**44**) (0.28克，2.0毫莫耳)偶合，並使產物藉急驟式層析純化(0至50% EtOAc-己烷梯度液)，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)-2,2-二甲基丙基)乙醯胺(**74**)，為黃色油。產量(0.350克，61%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.25 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.58-1.71 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.85 (s, 6H).

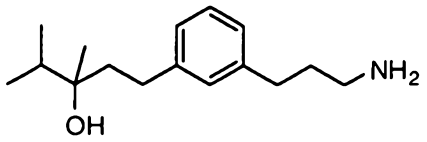
步驟7：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)-2,2-二甲基丙基)乙醯胺(**74**) (0.345克，0.87毫莫耳)之去除保護係按照實例**2**中所述之方法進行，並使產物藉急驟式層析純化(90至100% EtOAc-己烷，接著為MeOH-EtOAc中之10% 3.5M NH_3)，獲得炔烴**75**，為油狀物，伴隨著經回收之起始物質。產量(0.0847克，32%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19-7.24 (m, 3H), 7.11-7.13 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.56-1.72 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.85 (s, 6H).

步驟8：按照關於實例**2**所使用之方法，炔烴**75**之氫化作用，獲得實例**44**，為淡黃色油。產量(0.077克，99%)：^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.43 (br s, 2H), 1.21-1.34 (m, 8H), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 0.71 (s, 6H). ESI MS m/z 306.4 $[M+H]^+$

實例 45

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4-二甲基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4-二甲基戊烷-3-醇係按照實例 **2** 中所使用之方法製成。

步驟 1：3,4-二甲基戊-1-炔-3-醇與溴化物 **10** 之偶合，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3,4-二甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為琥珀色油。產量 (0.98 克，89%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 3.27-3.31 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.90 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

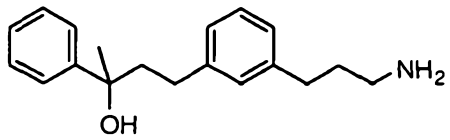
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3,4-二甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得 1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4-二甲基戊-1-炔-3-醇，為黃色油。產量 (0.456 克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 4H), 1.85 (五重峰, J = 6.8 Hz, 1H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

步驟 3：1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4-二甲基戊-1-炔-3-醇之氫化作用，獲得實例 45，為無色油。產量 (0.384 克，84%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 2.71 (t, J

= 7.2 Hz, 2H), 2.58-2.69 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 5H), 1.50 (br s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 6H). ESI MS m/z 250.5 $[M+H]^+$, 232.5 $[M+H-H_2O]^+$.

實例 46

4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-苯基丁-2-醇之製備



4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-苯基丁-2-醇係按照實例 **2** 與 **4** 中所使用之方法製成。

步驟 1：2-苯基丁-3-炔-2-醇與溴化物 **10** 之偶合，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-苯基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (br s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (s, 3H).

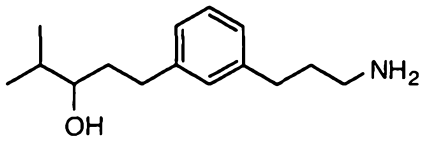
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-苯基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得 4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-苯基丁-3-炔-2-醇，為黃色油。產量 (0.122 克，27%，歷經兩個步驟)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60-7.63 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 7H), 6.16 (br s, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.34 (br s, 2H).

步驟 3：4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-苯基丁-3-炔-2-醇之氫化作用，獲得實例 **46**，為無色油。產量 (0.073 克，71%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.42 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.14-7.29 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H),

2.46-2.57 (m, 3H), 2.29-2.38 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 5H), 1.51 (s, 3H). ESI MS m/z 284.5 $[M+H]^+$, 266.5 $[M+H-H_2O]^+$.

實例 47

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-4-甲基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-4-甲基戊烷-3-醇係按照實例 **2** 與 **4** 中所使用之方法製成。

步驟 1：4-甲基戊-1-炔-3-醇與溴化物 **10** 之偶合，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為被炔烴二聚體污染之黃色油，將其使用於下一步驟，無需純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 5.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.16 (dt, J = 6.8, 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.81 (m, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

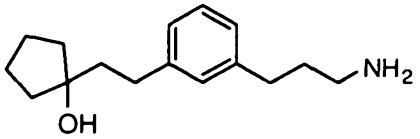
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得 1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-4-甲基戊-1-炔-3-醇，為黃色油。產量 (10.174 克，47%，兩個步驟)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.27 (m, 4H), 4.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

步驟 3：1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-4-甲基戊-1-炔-3-醇之氫化作用，獲得實例 **47**，為無色油。產量 (0.091 克，58%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 3H), 3.37

(ddd, J = 8.8, 4.8, 3.2 Hz, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55-2.65 (m, 3H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.52 (br s, 3H), 0.90 (dd, J = 1.2, 6.8 Hz, 6H). ESI MS m/z 236.4 $[M+H]^+$.

實例 48

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環戊醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環戊醇係按照實例 **2** 與 **4** 中所使用之方法製成。

步驟 1：1-乙炔基環戊醇與溴化物 **10** 之偶合，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基環戊基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油，將其使用於下一步驟，無需純化：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 8H).

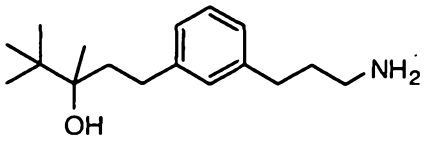
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基環戊基)-乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得 1-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)環戊醇，為黃色油。產量 (0.478 克，62%，歷經兩個步驟)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.34 (m, 4H), 2.59-2.64 (m, 4H), 1.97-2.00 (m, 4H), 1.71-1.87 (m, 6H).

步驟 3: 1-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)環戊醇之氫化作用，獲得實例 **48**，為無色油。產量 (0.261 克，75%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 2.69-2.76 (m, 4H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.56-1.72 (m, 6H), 1.37 (br s, 3H). ESI MS m/z 248.5 $[M+H]^+$,

230.4 $[M+H-H_2O]^+$.

實例 49

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4,4-三甲基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4,4-三甲基戊烷-3-醇係按照實例 **2** 中所使用之方法製成。

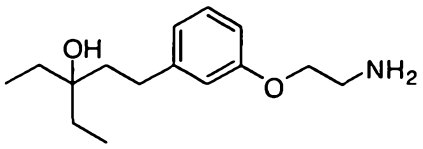
步驟 1：3,4,4-三甲基戊-1-炔-3-醇與溴化物 **10** 在 DMF 與三乙胺之 1:1 混合物中之偶合，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3,4,4-三甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為橘色油。產量 (0.84 克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.86 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.09 (br s, 9H).

步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3,4,4-三甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得 1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4,4-三甲基戊-1-炔-3-醇，為黃色油。產量 (0.493 克，83%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), 7.15-7.24 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

步驟 3：1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3,4,4-三甲基戊-1-炔-3-醇之氫化作用，獲得實例 **49**，為無色油。產量 (0.388 克，82%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 2.70-2.79 (m, 3H), 2.58-2.68 (m, 3H), 1.67-1.87 (m, 4H), 1.31 (br s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.94 (s, 9H). ESI MS m/z 264.6 $[M+H]^+$, 246.5 $[M+H-H_2O]^+$.

實例 50

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇係按照實例 **9** 中所使用之方法製成，惟在胺之去除保護之前，進行氫化作用。

步驟 1：3-乙基戊-1-炔-3-醇與溴化物 **19** 之 Sonogashira 偶合，接著急驟式層析 (5-50% EtOAc/己烷梯度液)，獲得 N-(2-(3-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為琥珀色油。產量 (2.1 克，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.96 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 4.08 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.54-1.65 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

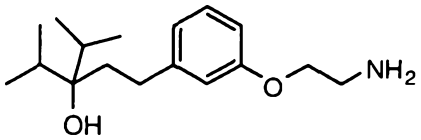
步驟 2：N-(2-(3-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之氫化作用，接著急驟式層析 (5-20% EtOAc/己烷梯度液)，獲得 N-(2-(3-(3-乙基-3-羥基戊基)苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為淡黃色蠟狀固體。產量 (2.06 克，97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68-6.76 (m, 3H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.53 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.36 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 0.78 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

步驟 3：N-(2-(3-(3-乙基-3-羥基戊基)苯氧基)-乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，接著急驟式層析 (10% (7N NH_3/MeOH)/二

氯甲烷)，獲得實例**50**，為黃色油。產量(0.557克，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64-6.73 (m, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.85 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.43 (br s, 2H), 1.36 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 0.78 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

實例51

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊烷-3-醇係按照實例**9**中所使用之方法製成。

步驟1：3-異丙基-4-甲基戊-1-炔-3-醇與溴化物**19**之偶合係按照實例**9**中所述之方法，惟使反應進行20小時，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥基-3-異丙基-4-甲基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為油狀物，其係在靜置時固化。產量(0.94克，46%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.10 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (dt, J = 5.1 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

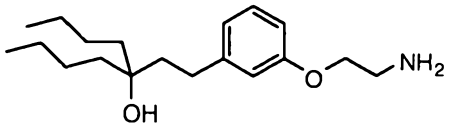
步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥基-3-異丙基-4-甲基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊-1-炔-3-醇，為白色固體。產量(0.529克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.87-6.88 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.7 Hz,

2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.47 (br s, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.29, 130.48, 124.58, 124.32, 117.46, 115.72, 92.60, 84.54, 76.74, 71.04, 41.62, 34.95, 18.98, 17.21. ESI MS m/z 276.39 $[M+H]^+$, 258.37 $[M+H-H_2O]^+$.

步驟3：1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊-1-炔-3-醇之氫化作用，獲得實例**51**，為無色油。產量(0.238克，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69-6.80 (m, 3H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.43 (br s, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 12H). ESI MS m/z 280.6 $[M+H]^+$, 262.5 $[M+H-H_2O]^+$.

實例52

5-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)壬-5-醇之製備



5-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)壬-5-醇係按照實例**9**中所使用之方法製成。

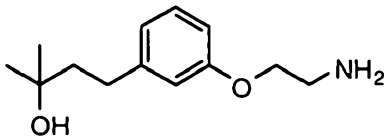
步驟1：5-乙炔基壬-5-醇與溴化物**19**之偶合，獲得N-(2-(3-(3-丁基-3-羥基庚-1-炔基)苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺。產量(1.06克，75%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.6與1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 4.10 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (dt, J = 5.3 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.70-1.75 (m, 4H), 1.50-1.58 (m, 4H), 1.34-1.43 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟2：N-(2-(3-(3-丁基-3-羥基庚-1-炔基)-苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，獲得5-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)-乙炔基)壬-5-醇，為無色油，其係在靜置時固化。產量(0.695克，92%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.52-1.60 (m, 6H), 1.40-1.49 (m, 4H), 1.25-1.34 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.28, 130.49, 124.50, 124.26, 117.35, 115.76, 94.87, 83.08, 71.03, 70.27, 42.19, 41.60, 26.85, 23.15, 14.74. ESI MS m/z 304.42 $[M+H]^+$, 286.42 $[M+H-H_2O]^+$.

步驟3：5-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)乙炔基)壬-5-醇之氫化作用，獲得實例**52**，為無色油。產量(0.154克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69-6.81 (m, 3H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.56-2.63 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 4H), 1.36-1.42 (br s, 3H), 1.24-1.36 (m, 8H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 6H). ESI MS m/z 308.6 $[M+H]^+$, 290.6 $[M+H-H_2O]^+$.

實例53

4-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-2-甲基丁-2-醇之製備



4-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-2-甲基丁-2-醇係按照實例**9**中所使用之方法製成。

步驟1：2-甲基丁-3-炔-2-醇與溴化物**10**之偶合係按照實例**9**中所述之方法，惟使反應進行19小時，獲得2,2,2-三氟

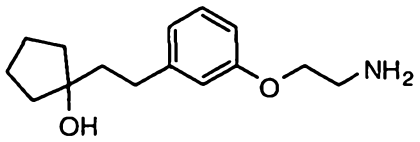
-N-(2-(3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺。產量(0.667克，70%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.6 與 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.09 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.80 (dt, J = 5.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.61 (s, 6H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得4-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇，為白色固體。產量(0.240克，52%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.45 (br s, 2H), 1.44 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.27, 130.45, 124.38, 124.20, 117.21, 116.00, 96.57, 80.99, 71.03, 64.27, 41.59, 32.28. ESI MS m/z 220.31 $[M+H]^+$, 202.28 $[M+H-H_2O]^+$；HPLC (方法A) t_R = 2.79 分鐘.

步驟3：4-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇之氫化作用，獲得實例**53**，為無色油。產量(0.143克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70-6.82 (m, 3H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.63-2.70 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). ESI MS m/z 224.4 $[M+H]^+$, 206.3 $[M+H-H_2O]^+$.

實例54

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環戊醇之製備



1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環戊醇係按照實例**9**中所使用之方法製成。

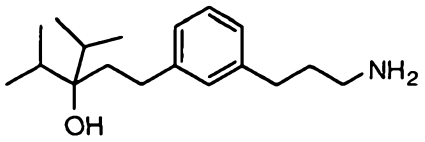
步驟1：1-乙炔基環戊醇與溴化物**19**之偶合係按照實例**9**中所述之方法，惟使反應進行19.5小時，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-((1-羥基環戊基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量(1.055克，92%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 4.09 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.78 (dt, J = 5.1 Hz, 2H), 2.00-2.09 (m, 4H), 1.76-1.93 (m, 5H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-((1-羥基環戊基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得1-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)乙炔基)環戊醇，為油狀物，其係在靜置時固化。產量(0.502克，66%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H), 5.28 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.82-1.89 (m, 4H), 1.63-1.74 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.27, 130.45, 124.50, 124.18, 117.20, 115.93, 95.65, 81.97, 73.44, 71.01, 42.66, 41.58, 23.75. ESI MS m/z 246.33 $[M+H]^+$, 228.30 $[M+H-H_2O]^+$；HPLC (方法A) t_R = 4.19分鐘.

步驟3：1-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)乙炔基)環戊醇之氫化作用，獲得實例**54**，為無色油。產量(0.353克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68-6.81 (m, 3H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.40-1.72 (m, 9H). ESI MS m/z 250.4 $[M+H]^+$, 232.4 $[M+H-H_2O]^+$.

實例 55

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊烷-3-醇係按照實例 **2** 與 **13** 中所使用之方法製成。

步驟 1：按照實例 **13** 中所使用之方法，3-異丙基-4-甲基戊-1-炔-3-醇與溴化物 **10** 之偶合，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-異丙基-4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量 (1.375 克，66%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.86 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

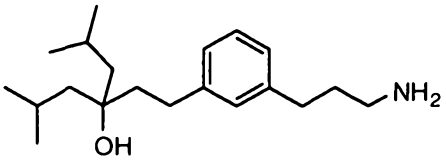
步驟 2：按照實例 **2** 中所使用之方法，2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-異丙基-4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，接著急驟式層析 (9:1 CH_2Cl_2 : 7M NH_3 在 MeOH 中)，獲得 1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊-1-炔-3-醇，為透明油。產量 (0.835 克，82%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.26 (m, 4H), 4.82 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 1.86 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 1.59 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 1.56 (寬廣 s, 2H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

步驟 3：按照實例 **2** 中所使用之方法，1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-異丙基-4-甲基戊-1-炔-3-醇之氫化作用，獲得實例 **55**，

為無色油。產量(0.538克，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-7.60 (m, 3H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58-2.65 (m, 4H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 4H), 1.30-1.40 (br s, 3H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 12H). ESI MS m/z 278.6 $[M+H]^+$, 260.5 $[M+H-H_2O]^+$.

實例56

4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)-2,6-二甲基庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)-2,6-二甲基庚-4-醇係按照實例**55**中所使用之方法製成。

步驟1：4-乙炔基-2,6-二甲基庚-4-醇與溴化物**10**之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-異丁基-5-甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量(1.25克，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.14-7.28 (m, 4H), 5.02 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.75 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47-1.56 (m, 4H), 0.86-0.98 (m, 12H).

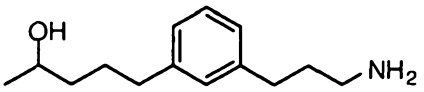
步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-異丁基-5-甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得4-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)-2,6-二甲基庚-4-醇，為透明油。產量(0.73克，77%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.22-7.26 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 5.04 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.47-1.62 (m, 6H), 0.98 (m, 6H), 0.96 (m, 6H).

步驟3：4-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)-2,6-二甲基庚-4-醇之

氫化作用，獲得實例**56**，為無色油。產量(0.559克，77%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.65 (m, 4H), 1.72-1.88 (m, 6H), 1.40-1.48 (m, 7H), 0.98 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 12H). ESI MS m/z 306.7 $[M+H]^+$, 288.6 $[M+H-H_2O]^+$.

實例57

5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊烷-2-醇之製備



5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊烷-2-醇係按照實例**2**、**13**及**23**中所使用之方法製成。

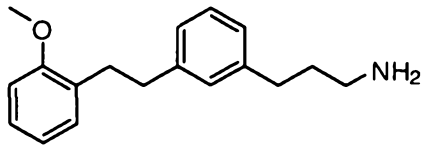
步驟1：戊-4-炔-2-醇與溴化物**10**之偶合係按照實例**13**中所使用之方法，惟使反應在室溫下進行，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(4-羥基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量(0.95克，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 2H), 1.76 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

步驟2：按照實例**23**中所述之方法，2,2,2-三氟-N-(3-(3-(4-羥基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊-4-炔-2-醇，為透明油。產量(0.34克，94%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.25 (m, 1H), 7.23 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.4, 7.4, 0.6 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 4.04 (dq, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.51-2.64 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.65 (br s, 3H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

步驟3：按照實例**2**中所使用之方法，5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊-4-炔-2-醇之氫化作用，獲得實例**57**，為無色油。產量(0.173克，64%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15-7.22 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 3H), 3.80 (五重峰, J = 6.4 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55-2.65 (m, 4H), 1.57-1.82 (m, 4H), 1.52 (br s, 3H), 1.40-1.54 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ESI MS m/z 222.5 $[M+H]^+$.

實例58

3-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯基)丙-1-胺係按照實例**22**中所使用之方法製成，惟在胺之去除保護之前，進行氫化作用。

步驟1：溴化物**57**與2-乙炔基甲苯醚之Sonogashira反應係藉由實例**22**中所使用之方法進行，惟使用二異丙基胺代替三乙胺，並將反應混合物於回流下加熱。獲得3-(3-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.42克，72%)：MS：366 $[M+1]^+$.

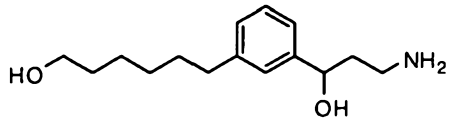
步驟2：3-(3-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，獲得3-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為灰白色固體。產量(0.242克，85%)：MS：370 $[M+1]^+$.

步驟3：3-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例**58**，為黃色油。產量(0.192克，78%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz,

1H), 7.0-7.07 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.74-2.84 (m, 6H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)： 157.5, 142.4, 141.2, 130.0, 129.8, 128.8, 128.7, 127.8, 126.5, 126.2, 120.6, 111.1, 55.8, 38.8, 35.9, 32.3, 32.2, 29.2. MS： 270 $[M+1]^+$.

實例 59

6-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)己烷-1-醇之製備



6-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)己烷-1-醇係按照實例**17**中所使用之方法製成。

步驟1：己-5-炔-1-醇與溴化物**39**之偶合，獲得3-羥基-3-(3-(6-羥己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.405克，77%)。

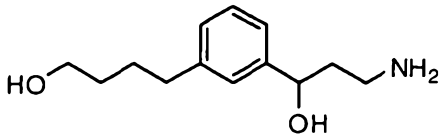
步驟2：3-羥基-3-(3-(6-羥己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，接著藉預備之HPLC純化(方法2P)，獲得6-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)己-5-炔-1-醇鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.12克，32%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (br s, 2H), 7.25-7.35 (m, 4H), 5.51 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.40-3.44 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.41-2.44 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 4H).

步驟3：按照實例**13**中所使用之方法，6-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)己-5-炔-1-醇鹽酸鹽之氫化作用，接著藉預備之HPLC純化(方法1P)，獲得實例**59**三氟醋酸鹽，為白色固體。

產量(21毫克，14%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (br s, 3H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.63 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 11.1, 6.1 Hz, 2H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.7, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.27-1.40 (m, 6H).

實例60

4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)丁-1-醇之製備



4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)丁-1-醇係按照實例**19**中所使用之方法製成，惟在氫化作用之前進行胺去除保護。

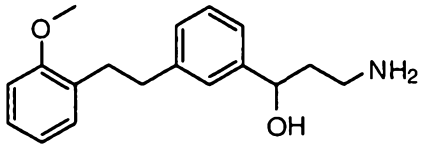
步驟1：溴化物**19**與丁-3-炔-1-醇之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-羥基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.908克，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 7.23-7.36 (m, 3H), 4.84-4.87 (m, 1H), 3.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H).

步驟2：將2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-羥基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，碳酸鉀(1.6克，11.5毫莫耳)及水(3毫升)在MeOH (15毫升)之混合物，於回流下加熱4小時。使反應物質在減壓下濃縮至乾涸，在藉急驟式層析，以15% MeOH-NH_3 (9.5:0.5)-DCM純化後，獲得4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)丁-3-炔-1-醇，為淡黃色油。產量(0.38克，60%)。將此化合物以本身使用於下一轉變。

步驟 3：使 4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)丁-3-炔-1-醇 (**5**) 在 2-PrOH (10 毫升) 中之溶液脫氣，並以氮滌氣。於其中添加 Pd/C (0.08 克，10%)。將燒瓶抽氣，且充填氫。在重複此程序三次後，將反應混合物於 H_2 氣瓶下，在室溫下攪拌。約 72 小時後，使此混合物經過矽藻土過濾，及在減壓下濃縮，而產生黃色油。使粗產物藉急驟式層析純化 (0-15% MeOH-NH_3 (9.5:0.5)-DCM 梯度液)，獲得實例 **60**，為黃色油。產量 (0.14 克，37%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 (t, J = 7.6, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55-1.68 (m, 4H), 1.44-1.46 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.0, 141.8, 127.7, 126.4, 125.6, 123.0, 71.4, 60.5, 42.4, 38.9, 35.1, 32.1, 27.5. MS：224 $[M+1]^+$.

實例 61

3-胺基-1-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯基)丙-1-醇係按照實例 **19** 中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物 **43** 與 1-乙炔基-2-甲氧基苯之 Sonogashira 反應，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量 (1.12 克，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.28-7.37 (m, 3H), 6.90-6.96 (m, 2H), 4.84-4.87 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.39-3.42

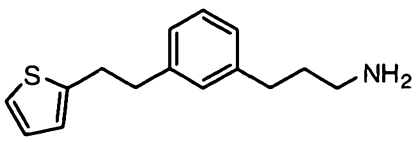
(m, 1H), 2.32 (bs, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(1.1克，粗製)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (bs, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 4.83-4.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.17 (bs, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H). 將此化合物以本身使用於下一轉變。

步驟3：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(2-甲氧基苯乙基)-苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得暗色油，其係在藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-NH_3(9.5:0.5)-DCM梯度液)時，產生實例**61**，為淡綠色油。產量(0.616克，75%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04-7.23 (m, 6H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.78 (s, 4H), 2.66-2.73 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157.1, 145.7, 141.6, 129.6, 129.3, 128.0, 127.3, 126.7, 125.5, 123.1, 120.2, 110.6, 70.5, 55.3, 37.6, 35.6, 31.8. MS：286 $[M+1]^+$.

實例62

3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙基)苯基)丙-1-胺係按照實例**31**中所使用之方法製成。

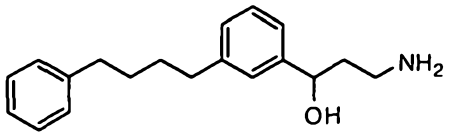
步驟1：使炔烴**61**與2-溴基噻吩偶合，並藉急驟式層析純化(15% EtOAc-己烷)，獲得2-(3-(3-(噻吩-2-基乙炔基)苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮，為黃色固體。產量(0.490克，50%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H).

步驟2：使2-(3-(3-(噻吩-2-基乙炔基)苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮去除保護，並將反應混合物以乙醚稀釋，且藉過濾移除沉澱物。在減壓下濃縮濾液，及重複乙醚沉澱作用步驟。藉預備之HPLC純化(方法1P)，獲得3-(3-(噻吩-3-基乙炔基)苯基)丙-1-胺三氟醋酸鹽，為乳黃色固體。產量(0.210克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (br s, 3H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H).

步驟3：氫化作用，接著藉預備之HPLC純化(方法1P)，獲得實例**62**三氟醋酸鹽，為灰白色固體。產量(170毫克，29%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (br s, 3H), 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.0, 3.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.71-2.79 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.79 (五重峰, J = 7.7 Hz, 2H).

實例 63

3-胺基-1-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-醇係按照實例**19**中所使用之方法製成，惟在氫化作用之前，進行胺去除保護。

步驟1：按照實例**19**中所使用之方法，芳基溴化物**43**與丁-3-炔基苯之偶合，並藉急驟式層析純化(20% EtOAc-己烷)，獲得2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.340克，52%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.36 (m, 7H), 7.24-7.27 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.41 (ddd, J = 17.6, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H).

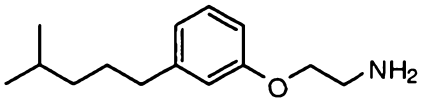
步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護係按照實例**19**中所使用之方法進行，惟將反應物加熱過夜。藉預備之HPLC純化(方法004P)，獲得3-胺基-1-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯基)丙-1-醇，為褐色固體。產量(0.085克，33%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.34 (m, 9H), 4.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.74 (m, 4H), 1.68 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 0.86-0.92 (m, 1H).

步驟3：於室溫下，2-PrOH中之3-胺基-1-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-醇(**6**)之還原作用，歷經14小時，於處理後，獲得黃色油。使粗產物藉急驟式層析純化(0-15% MeOH-NH_3 (9.5:0.5)-DCM梯度液)。接著，使其溶於2-PrOH (10毫升)中，

並與二氧陸圜中之HCl (1毫升，4M)一起攪拌一小時。使混合物在減壓下濃縮至乾涸。藉急驟式層析純化(0-15% MeOH-DCM梯度液)，獲得實例**63**，為白色半固體。產量(0.13克，19%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20-7.26 (m, 3H), 7.09-7.15 (m, 5H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.53-1.55 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.3, 142.2, 142.0, 128.3, 128.1, 126.9, 125.6, 125.5, 123.0, 69.7, 36.7, 36.4, 35.0, 34.9, 30.7. MS：284 $[M+1]^+$.

實例64

2-(3-(4-甲基戊基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(4-甲基戊基)苯氧基)乙胺係按照實例**9**中所使用之方法製成，惟在胺之去除保護之前，進行氫化作用。

步驟1：溴化物**19**與4-甲基-1-戊炔之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-甲基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.955克，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.27 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.0 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

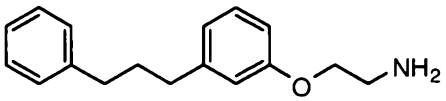
步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-甲基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-甲基戊基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.815克，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.25 (m, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70-6.73 (m, 2H), 4.10 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz,

2H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.30-1.38 (m, 3H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

步驟3：5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊醯胺之去除保護，獲得實例**64**，為黃色油。產量(0.415克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19-7.23 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 3H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.50-1.60 (m, 3H), 1.14-1.20 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157.9, 144.1, 129.3, 121.2, 114.6, 111.8, 64.6, 38.5, 38.0, 35.4, 28.7, 27.3, 22.5. MS： 222 $[M+1]^+$.

實例65

2-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯氧基)乙胺之製備



3-(3-(3-苯基丙基)苯氧基)乙胺係按照實例**9**中所使用之方法製成。

步驟1：溴化物**19**與3-苯基-1-丙炔之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量(1.1克，粗製)。將粗製物質直接使用於進一步去除保護反應。

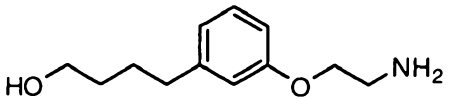
步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得2-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯氧基)乙胺，為褐色油。產量(0.74克，94%)。將粗製物質直接使用於進一步還原反應。

步驟3：2-(3-(3-苯基丙-1-炔基)苯氧基)乙胺之還原作用，獲得實例**65**，為褐色油。產量(0.078克，23%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.30 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 4H), 6.77-6.83 (m, 3H),

4.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.56-2.60 (m, 4H), 1.82-1.90 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.5, 144.1, 142.3, 129.8, 128.8, 128.7, 126.2, 121.7, 115.1, 112.4, 65.2, 39.1, 35.2, 33.0. MS： 256 $[M+1]^+$.

實例 66

4-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)丁-1-醇之製備



4-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)丁-1-醇係按照實例**64**中所使用之方法製成。

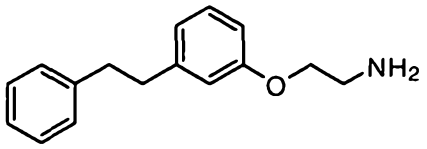
步驟 1：溴化物**19**與丁-3-炔-1-醇之 Sonogashira 反應，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-羥基丁-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量 (0.9 克，93%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.25 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (bs, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76-3.85 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-羥基丁-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-羥丁基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量 (0.42 克，63%)。MS： 304 [M-1].

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-羥丁基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**66**，為黃色油。產量 (0.121 克，44%)： ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.18 (m, 1H), 6.71-6.76 (m, 3H), 3.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.38-1.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.1, 144.4, 129.6, 121.0, 115.0, 112.0, 70.4, 61.0, 41.4, 35.5, 32.6, 27.8. MS： 210 $[M+1]^+$.

實例 67

2-(3-苯乙基苯氧基)乙胺醇之製備



2-(3-苯乙基苯氧基)乙胺係按照實例 **64** 中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物 **19** 與乙炔基苯之 Sonogashira 反應，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(苯基乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量 (0.755 克，70%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (bs, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.0 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H).

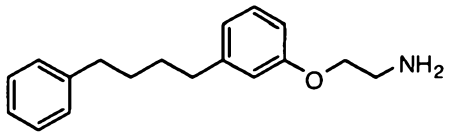
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(苯基乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-苯乙基苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量 (0.61 克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (bs, 1H), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.15-7.20 (m, 2H), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 4H).

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-苯乙基苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例 **67**，為灰白色固體。產量 (0.205 克，41%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.28 (m, 6H), 6.83-6.85 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.83-2.87 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157.8, 143.2, 141.4, 129.3, 128.3, 128.2, 125.8, 121.3, 114.7, 112.1, 64.6, 38.2, 37.0, 36.9.

MS： 242 $[M+1]^+$.

實例 68

2-(3-(4-苯基丁基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(4-苯基丁基)苯氧基)乙胺係按照實例**9**中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物**19**與丁-3-炔基-苯之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為透明油。產量(2.8克粗製物)。將粗製物質直接使用於進一步去除保護反應。

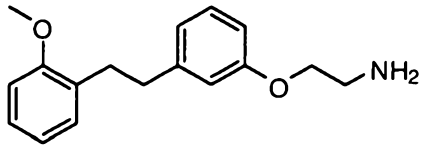
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得2-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯氧基)乙胺，為黃色油。產量(0.700克，35%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.33 (m, 4H), 7.20-7.26 (m, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 3.89 (t, J = 5.6, 2H), 2.80-2.88 (m, 4H), 2.69 (t, J = 7.2, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.5, 140.5, 129.7, 128.6, 128.2, 126.2, 124.2, 123.5, 116.6, 114.9, 90.0, 81.1, 70.3, 40.9, 34.3, 20.9. MS： 266 $[M+1]^+$.

步驟 3：2-(3-(4-苯基丁-1-炔基)苯氧基)乙胺之還原作用，獲得實例**68**，為黃色油。產量(0.178克，89%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12-7.27 (m, 6H), 6.76-6.80 (m, 3H), 4.09 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.49-2.57 (m, 4H), 1.53-1.58 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157.9, 143.9, 142.1, 129.3, 128.3, 128.2,

125.6, 121.2, 114.6, 111.8, 64.5, 38.5, 34.9, 30.6, 30.5. MS： 270 $[M+1]^+$.

實例69

2-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯氧基)乙胺係按照實例**64**中所使用之方法製成。

步驟1：溴化物**19**與2-乙炔基-甲苯醚之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.4克，62%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 4.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.60 (m, 2H).

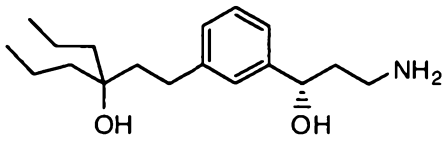
步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.253克，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73-6.86 (m, 4H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.75-2.83 (m, 4H).

步驟3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-甲氧基苯乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**69**，為黃色油。產量(0.122克，66%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.74-6.79 (m, 3H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H),

2.76-2.84 (m, 4H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.8.157.5, 144.0, 130.0, 129.7, 129.6, 127.7, 121.3, 120.6, 115.0, 112.3, 111.1, 68.1, 55.8, 40.6, 35.9, 32.0. MS： 272 $[M+1]^+$.

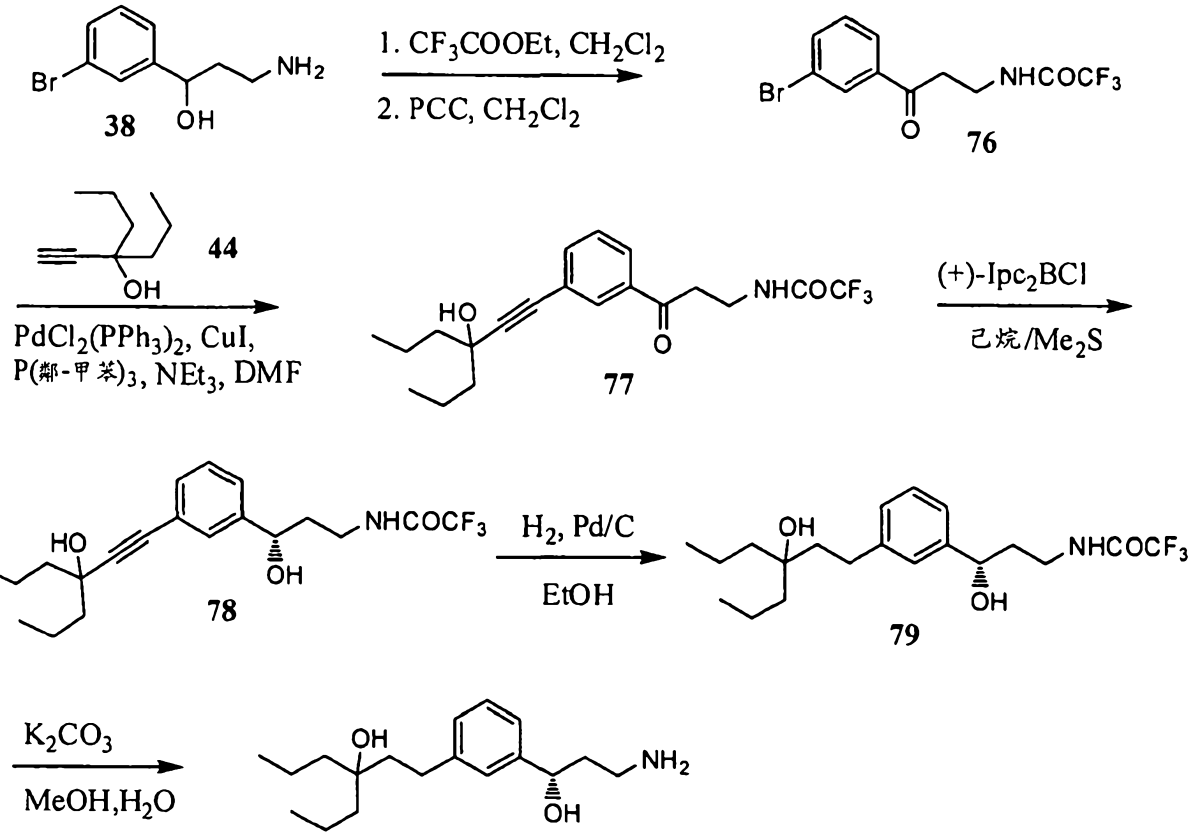
實例 70

(S)-4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



(S)-4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式 16 中所示之方法製成。

圖式 16



步驟 1：於羥基胺 **38** (37.61 克，163.4 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (250 毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸乙酯(28 毫升，209.6 毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。然後添加矽藻

土(70克)，接著為氯鉻酸吡錠(75.65克，350.9毫莫耳)與CH_2Cl_2(200毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時，於減壓下移除溶劑，獲得褐色固體，將其轉移於玻璃濾器中，且以MTBE：己烷(1:1)廣泛地洗滌。在減壓下濃縮濾液，及使殘留物自己烷：EtOAc (95:5)結晶，獲得酮**76**，為白色固體。產量(26.52克，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (寬廣 t, 1H), 8.06 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

步驟2: 4-乙炔基庚-4-醇(**44**)與溴化物**76**之偶合係按照用以製備實例**2**之方法進行，惟將反應物在+80℃下攪拌3小時。藉急驟式層析純化(10%至70% EtOAc-己烷梯度液)，獲得炔烴**77**，為暗黃色油。產量(3.15克，定量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (寬廣 t, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.51 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.40-1.64 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟3： (+)-二異松樟苯基氯基硼烷((+)-Ipc_2B-Cl)溶液之製備：於(+)-α-蒎烯(26.38克，193.6毫莫耳)在己烷(18毫升)中之冰冷溶液內，在氬氣下，添加單氯基硼烷-硫化甲烷複合物(9.5毫升，91.12毫莫耳)，歷經5分鐘。將混合物攪拌5分鐘，然後，使其溫熱至室溫。將反應混合物在30℃下加熱3小時。所形成之溶液為大約1.67M。

於酮**77** (14.34克，37.4毫莫耳)與二異丙基乙胺(6.5毫升，37.31毫莫耳)在無水THF(60毫升)中之0℃溶液內，在氬氣下添加(+)-Ipc_2B-Cl溶液(55毫升上文製成之1.67M溶液，91.12毫

莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌5分鐘，然後在室溫下3.5小時。使反應混合物再一次冷卻至0℃，並小心添加飽和$NaHCO_3$水溶液(80毫升)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，接著放置至-20℃過夜。分離液層，以MTBE萃取水層，將合併之有機層以$NaHCO_3$，然後以鹽水洗滌，接著在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10%至100% EtOAc-己烷梯度液)，獲得(S)-炔烴**78**，為帶黃色油。產量(10.55克，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (寬廣 s, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 5.36 (寬廣 s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 4.7, 7.6 Hz, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.40-1.61 (m, 8H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

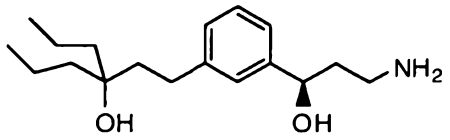
步驟4：使(S)-炔烴**78**經由實例**13**中所使用之方法氫化，惟使反應在室溫下進行2小時。藉急驟式層析純化(20%至80% EtOAc-己烷梯度液)，獲得烷**79**，為黃色油。(產量5.13克，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (寬廣 s, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.25 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 8H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 6H).

步驟5：三氟乙醯胺**79**之去除保護係按照用以製備實例**9**之方法進行，惟使用3當量之K_2CO_3，並將反應物在+40℃下攪拌4小時。藉急驟式層析純化(50%至100%之20% 7M NH_3在MeOH/EtOAc-己烷梯度液中)，獲得實例**70**，為淡黃色油。產量(3.18克，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (t, J = 7.6

Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 5.3, 7.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.48-2.52 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 4H), 1.20-1.35 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 6H). 對掌性 HPLC 95.3% (AUC), t_R = 22.2 分鐘.

實例 71

(R)-4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



(R)-4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇係按照實例 **70** 中所使用之方法製成。

步驟 1：酮 **77** 以 (-)-Ipc_2B-Cl 之還原作用，獲得 (R)-2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為無色油。產量 (9.53 克，69%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (寬廣 s, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 5.36 (寬廣 s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 4.7, 7.6 Hz, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.40-1.61 (m, 8H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

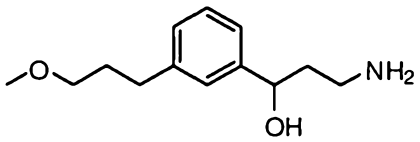
步驟 2：(R)-2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己 1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之氫化作用，獲得 (R)-2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量 (4.81 克，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (寬廣 s, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.25 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.20-1.36

(m, 8H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 6H).

步驟 3：(R)-2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例 **71**，為黃色油。產量(2.87 克，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 5.3, 7.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.44-2.66 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 4H), 1.20-1.35 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 6H). RP-HPLC (方法 2) t_R = 6.21 分鐘，96.5% (AUC)；ESI MS m/z 294.51 $[M+H^+]^+$. 對掌性 HPLC 95.1% (AUC), t_R = 16.6 分鐘

實例 72

3-胺基-1-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙-1-醇係按照實例 **19** 中所使用之方法製成。

步驟 1：**43** 與甲基炔丙基醚之 Sonogashira 反應，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.401 克，82%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.37 (bs, 1H), 1.94-1.99 (m, 2H).

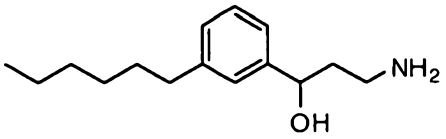
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原作用，產生 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.298 克，

73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (s, 1H), 7.13-7.24 (m, 3H), 4.84-4.88 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H).

步驟3：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得黃色凝膠，其係在藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-NH_3(9.5:0.5)-DCM梯度液)時，產生實例**72**，為黃色半固體。產量(0.597克，82%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66-1.79 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.1, 142.0, 128.5, 127.3, 126.0, 123.5, 71.6, 70.8, 58.3, 38.7, 37.7, 32.2, 31.4. MS：224 [M+1].

實例73

3-胺基-1-(3-己基苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-己基苯基)丙-1-醇係按照實例**19**中所使用之方法製成。

步驟1：**43**與1-己炔之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(己-1-炔基)苯基)-3-羥丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(1.53克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 4.88 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 2.0, 1H) 1.93-1.99 (m, 2H), 1.45-1.61 (m, 4H),

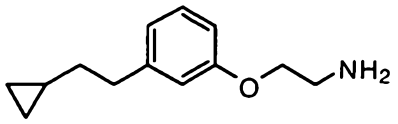
0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟 2：使 2,2,2-三氟-N-(3-(3-(己-1-炔基)苯基)-3-羥丙基)乙醯胺在 EtOAc (20 毫升)中之溶液脫氣，並以氮滌氣。於其中添加 Pd/C (0.2 克，10%)。將燒瓶抽氣，且充填氫。在重複此程序三次後，將反應混合物於 H_2 氣瓶下攪拌 14 小時，接著，使此混合物經過矽藻土床過濾，及在減壓下濃縮，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-(3-己基苯基)-3-羥丙基)乙醯胺，為黃色油。產量 (0.93 克，75%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (bs, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 4.86-4.88 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.56-1.60 (m. 4H), 1.30-1.35 (m, 4H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

步驟 3：將 2,2,2-三氟-N-(3-(3-己基苯基)-3-羥丙基)乙醯胺，碳酸鉀 (1.55 克，11.2 毫莫耳)與水 (4 毫升)在 2-PrOH (20 毫升)中之混合物，於回流下加熱過夜。使反應物質在減壓下濃縮至乾涸，而產生黃色油。使此粗產物溶於甲醇 (5 毫升)中，並於其中添加二氧陸圜中之 HCl (1 毫升，4M)。將混合物攪拌約 30 分鐘，接著，使其在減壓下濃縮至乾涸。藉急驟式層析純化 (0-10% MeOH-DCM 梯度液)，獲得實例 **73** 鹽酸鹽，為淡黃色半固體。產量 (0.174 克，21%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (bs, 3H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.27 (m, 6H), 0.85 (t, J = 6.8, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.3, 142.2, 128.1, 126.9, 125.5, 122.9, 69.7, 36.7, 36.4, 35.3, 31.1, 31.0, 28.4, 22.1. MS： 236 $[M+1]^+$.

實例 74

2-(3-(2-環丙基乙基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(2-環丙基乙基)苯氧基)乙胺係按照實例**64**中所使用之方法製成。

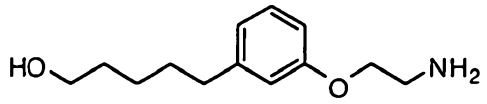
步驟 1：溴化物**19**與環丙基乙炔之Sonogashira反應，獲得N-(2-(3-(2-環丙基乙炔基)苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為透明油。產量(2.0克，71%)：使粗製物質直接氫化。

步驟 2：N-(2-(3-(環丙基乙炔基)苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之還原作用，獲得N-(2-(3-(2-環丙基乙基)苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為黃色油。產量(0.205克，45%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (bs, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.72-6.80 (m, 3H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.42-1.48 (m, 2H), 0.62-0.70 (m, 1H), 0.37-0.40 (m, 2H), 0.02-0.10 (m, 2H). MS： 300 [M-1].

步驟 3：N-(2-(3-(2-環丙基乙基)苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，獲得實例**74**，為綠色油。產量(0.121克，87%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13-7.19 (m, 1H), 6.71-6.77 (m, 3H), 3.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.43-1.50 (m, 2H), 0.64-0.72 (m, 1H), 0.47-0.50 (m, 2H), 0.02-0.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.6, 143.7, 129.1, 120.5, 114.5, 111.6, 69.8, 40.9, 36.0, 35.4, 10.6, 4.4. MS： 206 $[M+1]^+$.

實例 75

5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)戊烷-1-醇之製備



5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)戊烷-1-醇係按照實例 **64** 中所使用之方法製成。

步驟 1：將溴化物 **19** (2.5 克，8 毫莫耳)、戊炔-1-醇 (1.34 克，16 毫莫耳) 在三乙胺 (6 毫升，60 毫莫耳) 與 DMF (18 毫升) 中之混合物，以氮滌氣 10 分鐘。接著添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.28 克，0.4 毫莫耳)、P(鄰-甲苯)$_3$ (0.122 克，0.4 毫莫耳) 及 CuI (0.076 克，0.4 毫莫耳)，並將燒瓶以氮再一次滌氣，且將所形成之混合物在 90℃ 下加熱過夜。然後，將其倒入水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化 (0 至 30% EtOAc-己烷梯度液)，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(5-羥基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量 (1.61 克，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.24 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 0.8, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (bs, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 4H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H).

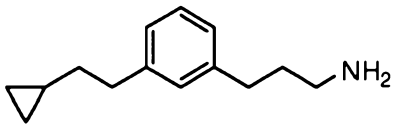
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(5-羥基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(5-羥基戊基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量 (0.513 克，72%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.20 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 3H), 4.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52-3.59 (m, 2H), 3.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 2H). MS：318

[M-1].

步驟3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(5-羥基戊基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**75**，為黃色油。產量(0.175克，49%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.19 (m, 1H), 6.71-6.76 (m, 3H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.22-1.30 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.5, 144.0, 129.2, 120.7, 114.6, 111.6, 68.4, 60.7, 40.3, 35.3, 32.4, 30.8, 25.2. MS：224 $[M+1]^+$.

實例76

3-(3-(2-環丙基乙基)苯基-丙-1-胺之製備



3-(3-(2-環丙基乙基)苯基-丙-1-胺係按照關於實例**13**與**22**所使用之方法製成，惟在胺之去除保護之前，進行氫化作用。

步驟1：於3-(3-溴苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯(**57**)(1.0克，3.1毫莫耳)與環丙基乙炔(2.9毫升，3.4毫莫耳，在甲苯中之70%溶液)在二異丙基胺(4毫升)中之經脫氣溶液內，添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.120克，0.17毫莫耳)、三-鄰-甲苯基膦(0.048克，0.16毫莫耳)及CuI (0.026克，0.16毫莫耳)。使所形成之混合物脫氣，並於氮氣及90℃下攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫，及在減壓下濃縮。使殘留物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以無水Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10-40%醋酸乙酯-己烷梯度液)，獲得3-(3-(環丙基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁

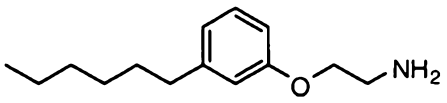
酯。產量(0.756克，79%)。將此炔烴使用於去除保護，無需進一步純化。

步驟2：按照實例**22**中所使用之方法，3-(3-(環丙基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，獲得3-(3-(2-環丙基乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.404克，98%)：MS：304 $[M+1]^+$.

步驟3：按照實例**13**中所使用之方法，3-(3-(2-環丙基乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之BOC去除保護，獲得實例**76**，為黃色油。產量(0.19克，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17-7.21 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 3H), 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58-2.66 (m, 4H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.42-1.48 (m, 2H), 0.64-0.71 (m, 1H), 0.36-0.41 (m, 2H), 0.01-0.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)：142.7, 141.1, 128.8, 128.7, 126.5, 126.0, 38.8, 36.6, 35.8, 32.3, 29.3, 11.1, 4.9. MS：204 $[M+1]^+$.

實例77

2-(3-己基苯氧基)乙胺之製備



2-(3-己基苯氧基)乙胺係按照實例**9**中所使用之方法製成。

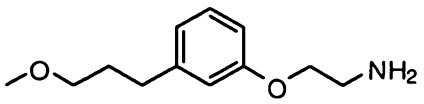
步驟1：溴化物**19**與1-己炔之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(己-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為透明油。產量(1.8克，72%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19-7.23 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.80 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(己-1-炔基)苯氧基)-乙基)乙醯胺之去除保護，獲得2-(3-(己-1-炔基)苯氧基)乙胺，為黃色油。產量(0.620克，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20-7.25 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 3H), 3.91 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.9, 130.1, 124.8, 124.1, 117.2, 115.3, 90.9, 80.9, 70.3, 41.1, 30.7, 21.9, 18.7, 13.9.ESI MS m/z 218 $[M+1]^+$.

步驟 3：2-(3-己-1-炔基-苯氧基)-乙胺之還原作用，獲得實例 77，為黃色油。產量(0.154克，57%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13-7.18 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 3H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.20-1.28 (m, 6H), 1.52 (t, J = 7 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.1, 144.4, 129.6, 121.0, 114.9, 112.0, 69.9, 35.7, 31.6, 31.3, 28.8, 22.5, 14.6. MS：222 $[M+1]^+$.

實例 78

2-(3-(3-甲氧基丙基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(3-甲氧基丙基)苯氧基)乙胺係按照實例 64 中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物 19 與 3-甲氧基-丙炔之 Sonogashira 反應，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為透明油。產量(0.51克，21%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz,

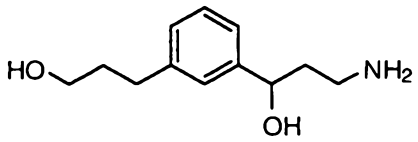
1H), 6.71 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).

步驟 **2**：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-甲氧基丙基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.355克，76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.22 (m, 1H), 6.74-6.79 (m, 3H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H).

步驟 **3**：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-甲氧基丙基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例 **78**，為黃色油。產量(0.125克，52%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (bs, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 3H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44-1.54 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.4, 144.0, 129.8, 121.7, 115.1, 112.4, 71.6, 64.6, 58.3, 38.8, 32.2, 31.2. MS：210 $[M+1]^+$.

實例 79

3-胺基-1-(3-(3-羥丙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(3-羥丙基)苯基)丙-1-醇係按照實例 **17** 中所使用之方法製成，惟在胺之去除保護之前，進行氫化作用。

步驟 **1**：溴化物 **39** 與炔丙醇之Sonogashira反應，獲得3-羥基-3-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.880克，94%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H),

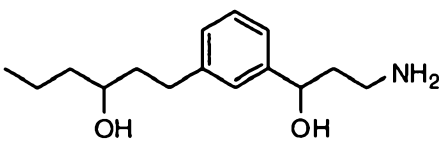
7.28-7.36 (m, 3H), 4.85-4.87 (bs, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.44 (bs, 1H), 3.12-3.17 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

步驟2：3-羥基-3-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原反應，獲得3-羥基-3-(3-(3-羥丙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.731克，82%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.46 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.32-3.44 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64-1.73 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

步驟3：3-羥基-3-(3-(3-羥丙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，造成其鹽酸鹽。使粗產物接受急驟式層析(0-15% MeOH-NH_3 (9.5:0.5)-DCM梯度液)，獲得實例**79**，為淡黃色半固體。產量(0.364克，61%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.62-2.64 (m, 2H), 2.54-2.56 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.7, 142.5, 128.5, 127.4, 126.0, 123.4, 70.1, 60.5, 37.1, 36.8, 34.8, 32.2. MS：210 $[M+1]^+$.

實例80

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)己烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)己烷-3-醇係按照實例**19**中所使

用之方法製成。

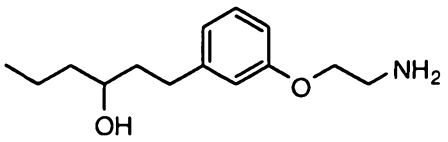
步驟1： **43** (3克，9.2毫莫耳)與己-1-炔-3-醇之Sonogashira反應，產生2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(2.31克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 2.0, 5.6 Hz, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.53-1.57 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟2： 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原反應，產生2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥己基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.911克，83%)。將此化合物以本身使用於下一轉變。

步驟3： 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥己基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，並藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-NH_3 (9.5:0.5)-DCM梯度液)，獲得實例**80**，為黃色油(HCl鹽並未在此情況中製成)。產量(0.325克，49%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39 (bs, 1H), 2.55-2.70 (m, 4H), 1.53-1.65 (m, 4H), 1.26-1.39 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.4, 142.1, 127.8, 126.4, 125.6, 122.9, 71.3, 68.7, 42.3, 38.9, 31.6, 18.4, 14.1. MS：252 $[M+1]^+$.

實例81

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己烷-3-醇之製備



1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己烷-3-醇係按照實例**9**中所使用之方法製成。

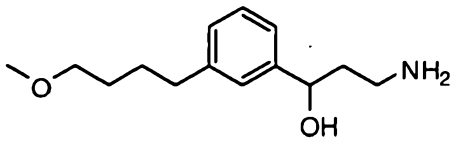
步驟1：溴化物**19**與4-甲基-戊-1-炔-3-醇之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥己-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為透明油。產量(3克，粗製)：將粗製物質直接使用於進一步去除保護反應。

步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥己-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己-1-炔-3-醇，為黃色油。產量(1.858克，88%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23-7.29 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 3H), 4.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.86 (bs, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.0, 130.3, 124.0, 117.1, 115.8, 92.8, 833, 70.4, 61.0, 41.2, 40.1, 18.6, 14.2. ESI MS m/z 234 $[M+1]^+$.

步驟3：1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己-1-炔-3-醇之還原作用，獲得實例**81**，為黃色油。產量(0.55克，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13-7.18 (m, 1H), 6.71-6.76 (m, 3H), 4.36-4.42 (m, 1H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H), 0.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.6, 144.2, 129.2, 120.5, 114.5, 111.5, 69.5, 68.7, 40.8, 39.3, 39.0, 31.6, 18.4, 14.1. MS： 238 $[M+1]^+$

實例 82

3-胺基-1-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙-1-醇係按照實例 **19** 中所使用之方法製成。

步驟 1：**43** 與 4-甲氧基丁-1-炔之 Sonogashira 反應，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量 (0.351 克，81%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 4.83-4.85 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.38 (bs, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H).

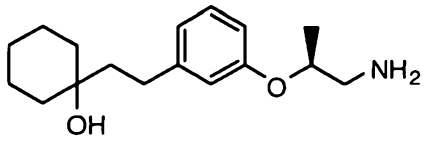
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原作用，產生 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量 (0.332 克，94%)。將此化合物以本身使用於下一轉變。MS：334 $[M+1]^+$.

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，且藉急驟式層析後續純化 (0-10% (MeOH-NH_3 (9.5:0.5))-DCM)，獲得實例 **82**，為淡綠色油。產量 (0.156 克，61%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 3.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.6, 142.2, 128.3, 127.0, 126.0,

123.5, 72.2, 71.4, 58.3, 41.4, 38.7, 35.5, 29.1, 28.1. MS： 238 $[M+1]^+$.

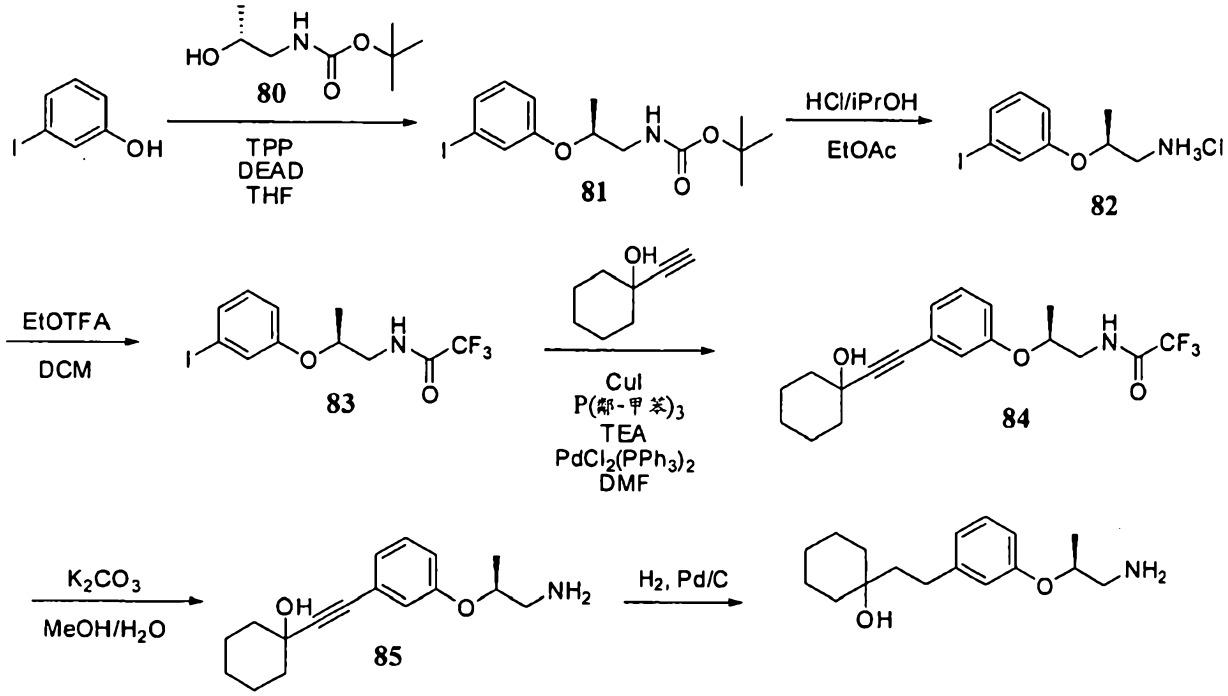
實例 83

(S)-1-(3-(1-胺基丙-2-基氧基)苯乙基)環己醇之製備



(S)-1-(3-(1-胺基丙-2-基氧基)苯乙基)環己醇係按照圖式 17 中所示之方法製成。

圖式 17



步驟 1：於 0℃ 及氬氣下，將偶氮二羧酸二乙酯 (17.4 克，100 毫莫耳) 慢慢添加至 3-碘酚 (18.5 克，84 毫莫耳)、醇 **80** (14.73 克，84 毫莫耳) 及三苯膦 (26.2 克，100 毫莫耳) 在 THF (200 毫升) 中之溶液內。使反應物溫熱，並於室溫下攪拌 2 小時，加熱至 80℃，歷經 6 小時，然後於減壓下濃縮。將殘留物以乙醚研製，且藉過濾移除所形成之白色固體。使濾液於減壓下濃縮，並使殘留物在醋酸乙酯與 1N NaOH 中分配。合併

有機物質，以鹽水洗滌，及在減壓下濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析純化(5-20%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得胺基甲酸酯**81**，為不純黃色油，使其繼續進行下一步驟，無需進一步純化。產量(17.3克，54%)。

步驟2：將HCl (12毫升在iPrOH中之4.8M溶液，56毫莫耳)添加至胺基甲酸酯**81** (10克，28毫莫耳)在醋酸乙酯(25毫升)中之溶液內。於攪拌1小時後，過濾反應混合物，及使固體在減壓下乾燥，獲得其鹽酸鹽**82**，為白色固體，使其繼續進行下一步驟，無需純化或分析。產量(2.9克，30%)。

步驟3：胺鹽酸鹽**82**以三氟醋酸乙酯之保護係根據實例**9**中所使用之方法，惟使用1當量之TEA，並使反應在二氯甲烷中進行，獲得三氟醯胺**83**，為黃色油。產量(3.4克，定量)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.33 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

步驟4：使三氟醯胺**83** (500毫克，1.34毫莫耳)、1-乙炔基環己醇(250毫克，2.01毫莫耳)、碘化銅(25毫克，0.13毫莫耳)、三-鄰-甲苯基膦(40毫克，0.13毫莫耳)、TEA (0.279毫升，2.01毫升)及雙-氯-三苯膦鈀(91毫克，0.13毫莫耳)在DMF (13毫升)中之混合物脫氣，置於氬大氣下，並在90℃下攪拌過夜。過濾反應混合物，且使濾液在EtOAc/水中分配。合併有機層，並以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(10-30% EtOAc/己烷梯度液)，獲得炔烴**84**，為黃色玻璃態油。產量(0.322克，

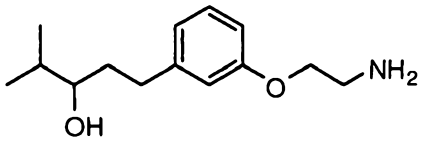
65%)。%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 1.85-2.04 (m, 3H), 1.50-1.80 (m, 8H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

步驟5：根據實例**2**中所使用之方法，炔烴**84**之去除保護，獲得胺**85l**，為黃色油。產量(0.200克，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 2.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.85-2.02 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 11H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI MS m/z 274.3 $[M+H]^+$.

步驟6：根據實例**2**中所使用之方法，胺**85**之氫化作用，接著急驟式層析(2% (7N NH_3/CH_3OH)/CH_2Cl_2)，獲得實例**83**，為無色油。產量(0.045克，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64-7.73 (m, 3H), 4.27 (dddd, J = 6.0 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.30-1.60 (m, 12H), 1.15-1.30 (m, 4H). ESI MS m/z 278.4 $[M+H]^+$, 260.3 $[M+H-OH]^+$.

實例84

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-4-甲基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-4-甲基戊烷-3-醇係按照實例**9**中所使用之方法製成。

步驟1：溴化物**19**與4-甲基-戊-1-炔-3-醇之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥基-4-甲基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.51克，21%)：^{1}H NMR (400 MHz,

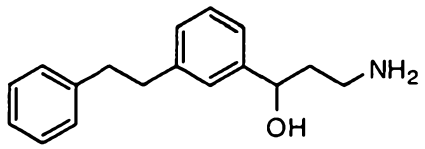
$CDCl_3$) δ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.08-7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 1.6, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 6H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥基-4-甲基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-4-甲基戊-1-炔-3-醇，為黃色油。產量(0.160克，47%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.30 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 3H), 4.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.87 (bs, 2H), 1.77-1.83 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.5, 129.8, 123.7, 116.7, 115.2, 91.0, 83.6, 69.9, 66.3, 40.7, 34.3, 18.3, 17.7. ESI MS m/z 234 $[M+1]^+$.

步驟2：使1-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-4-甲基戊-1-炔-3-醇(0.56克，2.4毫莫耳)在EtOH (30毫升)中之溶液脫氣，並以氮滌氣。於其中添加Pd/C (0.05克，10%)。將燒瓶抽氣，且以氫滌氣三次。然後，將此懸浮液於室溫及氫氣瓶下攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，並以乙醇洗滌濾餅。使濾液濃縮，而得實例**1**。產量(0.38,66%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.18 (m, 1H), 6.71-6.76 (m, 3H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.12-3.17 (m, 1H), 2.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.46-2.50 (m, 1H), 1.46-1.64 (m, 3H), 0.8 (t, J = 5.6 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.0, 144.8, 129.7, 121.1, 115.0, 112.0, 74.2, 69.6, 41.1, 36.2, 33.7, 32.4, 19.4, 18.0. MS：238 [M+1]+.

實例85

3-胺基-1-(3-苯乙基苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-苯乙基苯基)丙-1-醇係按照實例**79**中所使用之方法製成。

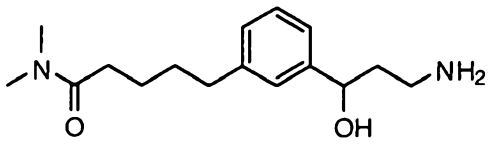
步驟1： **39**以乙炔基苯之Sonogashira反應，獲得3-羥基-3-(3-(苯基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.911克，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.55 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 4.87 (bs, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.41 (bs, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

步驟2： 3-羥基-3-(3-(苯基乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，獲得3-羥基-3-(3-苯乙基苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.824克，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.29 (m, 3H), 7.16-7.21 (m, 5H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.10 (bs, 1H), 2.91 (s, 4H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

步驟3： 3-羥基-3-(3-苯乙基苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例**85**，為灰白色半固體。產量(0.391克，59%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11-7.29 (m, 9H), 4.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.79-2.86 (m, 6H), 1.79-1.84 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.7, 142.0, 141.8, 128.8, 128.7, 128.5, 127.5, 126.3, 126.0, 123.6, 70.2, 37.7, 37.6, 37.1, 36.8. MS： 256 $[M+1]^+$.

實例86

5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺之製備



5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺係按照實例**19**中所使用之方法製成。

步驟1：**43**與戊-4-炔酸二甲基醯胺之Sonogashira反應，產生5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)-N,N-二甲基戊-4-炔醯胺，為暗黃色油。產量(0.33克，48%)。此化合物具有一部份微量起始物質，且使用之無需進一步純化。

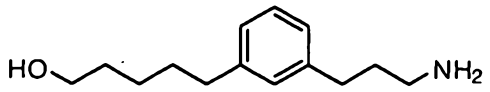
步驟2：5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)-N,N-二甲基戊-4-炔醯胺在EtOH中之還原反應，獲得5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺，為黃色油。產量(0.63克，99%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (bs, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.85 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 4H).

步驟3：於室溫下，5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺在MeOH-H_2O系統中之去除保護反應，歷經16小時，獲得黃色油，其係在藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-NH_3(9.5:0.5)-DCM梯度液)時，產生實例**86**，為淡黃色油。產量(0.24克，54%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 4H), 2.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.44-1.56 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 171.8, 146.4, 141.7, 127.8, 126.4, 125.5,

123.0, 71.3, 42.1, 36.7, 35.1, 34.7, 32.2, 30.6, 24.3. MS： 279 $[M+1]^+$.

實例 87

5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊烷-1-醇之製備



5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊烷-1-醇係按照實例 **76** 中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物 **57** 與 4-戊炔-1-醇之 Sonogashira 反應，獲得 3-(3-(5-羥基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量 (0.653 克，59%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.23 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 3.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

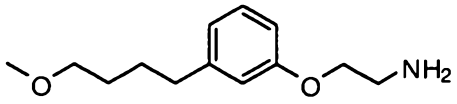
步驟 2：3-(3-(5-羥基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，獲得 3-(3-(5-羥基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量 (0.628 克，95%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.21 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 3H), 4.54 (bs, 1H), 3.71 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 4H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.37-1.42 (m, 2H).

步驟 3：3-(3-(5-羥基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之 BOC-去除保護，獲得實例 **8**，為褐色油。產量 (0.19 克，43%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12-7.17 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 3H), 3.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49-2.57 (m, 6H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.27-1.33 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)： 142.6, 142.5, 128.8, 128.5, 126.0, 61.1, 41.4, 35.7, 35.2, 33.0,

32.8, 31.4, 25.7. MS： 222 $[M+1]^+$.

實例 88

2-(3-(4-甲氧基丁基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(4-甲氧基丁基)苯氧基)乙胺係按照實例**64**中所使用之方法製成。

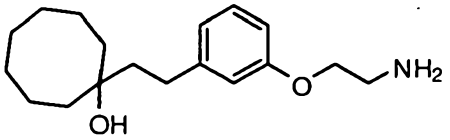
步驟 1：溴化物**19**與4-甲氧基丁-1-炔之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.45克，45%)：將此物質直接使用於去除保護反應。

步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-甲氧基丁基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.34克，75%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.20 (m, 1H), 6.71-6.78 (m, 3H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 2H). MS： 318 [M-1].

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(4-甲氧基丁基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**88**，為黃色油。產量(0.18克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.20 (m, 1H), 6.71-6.78 (m, 3H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.0, 144.2, 129.7, 121.1, 115.0, 112.1, 72.1, 69.1, 58.3, 40.9, 35.4, 29.1, 27.9. MS： 224 $[M+1]^+$

實例 89

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環辛醇之製備



1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環辛醇係按照實例 **64** 中所使用之方法製成。

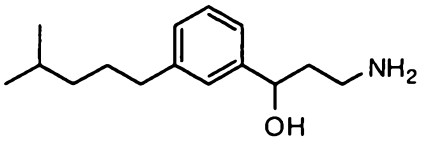
步驟 1：溴化物 **19** 與 1-乙炔基環辛醇之 Sonogashira 反應，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(1-羥基環辛基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為透明油。產量 (1.3 克，72%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 6H), 1.48-1.72 (m, 11H).

步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-((1-羥基環辛基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(1-羥基環辛基)乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量 (0.36 克，78%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.18 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 3H), 4.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 2H), 1.30-1.71 (m, 16H). MS：386 [M-1].

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(1-羥基環辛基)乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例 **89**，為黃色油。產量 (0.097 克，37%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.18 (m, 1H), 6.70-6.76 (m, 3H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 1.31-1.70 (m, 16H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.5, 144.9, 129.2, 120.6, 114.5, 111.4, 72.6, 68.6, 43.5, 40.4, 35.6, 29.3, 27.9, 24.6, 22.0. MS：292 $[M+1]^+$.

實例 90

3-胺基-1-(3-(4-甲基戊基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(4-甲基戊基)苯基)丙-1-醇係按照實例 **63** 中所使用之方法製成。

步驟 1： **43** 以 4-甲基-戊-1-炔之 Sonogashira 反應，產生 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為深褐色油。產量 (0.94 克，94%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.30 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28 (bs, 1H), 1.87-1.99 (m, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

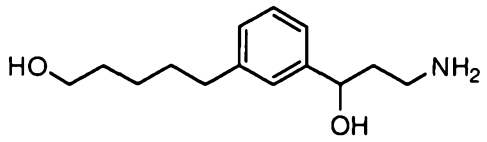
步驟 2： 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得 3-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)丙-2-炔-1-醇，為黃色油。產量 (0.508 克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 5.12 (bs, 2H), 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.67-1.72 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.8, 130.0, 128.9, 128.8, 125.7, 123.4, 89.6, 82.1, 70.7, 40.6, 38.3, 28.1, 28.0, 22.3. ESI MS m/z 232 $[M+1]^+$.

步驟 3： 將 3-胺基-1-(3-(4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙-1-醇 (0.3 克，1.3 毫莫耳) 與二氧陸圜中之 HCl (1 毫升，4M) 在 2-PrOH 中之混合物，於室溫下攪拌 30 分鐘。於減壓下移除溶劑，並使如此獲得之鹽酸鹽溶於 EtOH (10 毫升) 中。將燒瓶以氮滌

氣後，添加Pd/C (0.040克，10%)。將燒瓶抽氣，且以氫再充填，然後，將其在H_2氣瓶下攪拌約14小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，及使濾液在減壓下蒸發至乾涸。使所得之產物藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-DCM梯度液)，而產生實例**90**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.231克，65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 3H), 1.13 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.7, 142.6, 128.5, 127.3, 125.9, 123.4, 70.2, 38.5, 37.1, 36.8, 36.0, 29.4, 27.7, 23.0. MS： 236 $[M+1]^+$.

實例91

5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)戊烷-1-醇之製備



5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)戊烷-1-醇係按照實例**63**中所使用之方法製成。

步驟1： **43**與戊-4-炔-1-醇之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(5-羥基戊-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量(1.46克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 4.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (bs, 1H) 1.93-1.99 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H).

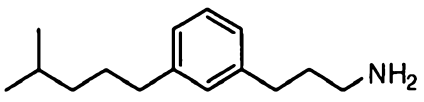
步驟2： 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(5-羥基戊-1-炔基)苯基)丙

基)乙醯胺之去除保護，獲得5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)戊-4-炔-1-醇，為黃色油。產量(0.64克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H) 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 147.2, 129.8, 129.0, 128.7, 125.7, 123.3, 90.6, 81.1, 71.1, 59.9, 41.8, 38.9, 32.0, 15.7； ESI MS m/z 234 $[M+1]^+$.

步驟3：使5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)戊-4-炔-1-醇在IPA (20毫升)中之溶液脫氣，並以氮滌氣。於其中添加Pd/C (0.2克，10%)。將燒瓶抽氣，且充填氫。在重複此程序三次後，將混合物於H_2氣瓶下攪拌約14小時，接著，使其經過矽藻土過濾，及在減壓下濃縮。在藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-NH_3 (9.5:0.5)-DCM梯度液)時，獲得實例**91**，為黃色油。產量(0.208克，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.39 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.8, 142.0, 127.9, 126.7, 125.5, 122.9, 70.6, 60.6, 37.7, 35.3, 32.3, 31.0, 25.2. MS： 238 $[M+1]^+$.

實例92

3-(3-(4-甲基戊基)苯基-丙-1-胺之製備



3-(3-(4-甲基戊基)苯基-丙-1-胺係按照實例**76**中所使用之方法製成。

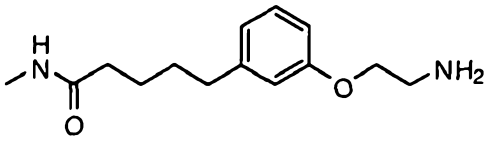
步驟**1**：溴化物**57** (0.5克，1.5毫莫耳)與4-甲基-1-戊炔(0.2毫升，2.4毫莫耳)之Sonogashira偶合，獲得3-(4-甲基戊-1-炔基)苯基胺基甲酸第三-丁酯。產量(0.35克，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.28 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (bs, 1H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

步驟**2**：3-(3-(4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，獲得3-(3-(4-甲基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.309克，88%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.21 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 3H), 3.12-3.18 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.18-1.26 (m, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

步驟**3**：3-(3-(4-甲基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之BOC-去除保護，獲得實例**92**鹽酸鹽，為灰白色固體。產量(0.1克，53%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18-7.22 (m, 1H), 7.0-7.03 (m, 3H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 3H), 1.14-1.20 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)： 142.4, 140.7, 128.3, 128.2, 125.9, 125.5, 38.3, 38.1, 35.4, 31.8, 28.8, 28.7, 27.2, 22.5. MS： 220 $[M+1]^+$.

實例**93**

5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-N-甲基戊醯胺之製備



5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-N-甲基戊醯胺係按照實例**64**中所使用之方法製成。

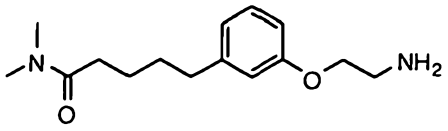
步驟1：溴化物**19**與戊-4-炔酸N-甲基醯胺之Sonogashira反應，獲得N-甲基-5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊-4-炔醯胺，為褐色油。產量(0.45克，58%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (bs, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (bs, 1H), 4.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.76-3.81 (m, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

步驟2：N-甲基-5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊-4-炔醯胺之還原作用，獲得N-甲基-5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊醯胺，為黃色油。產量(0.22克，47%)：MS：345 [M-1]。將此產物以本身使用於下一轉變。

步驟3：N-甲基-5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊醯胺之去除保護，獲得5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-N-甲基戊醯胺。5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-N-甲基戊醯胺以二氧陸圜中之HCl (4M)之處理，獲得實例**93**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.08克，44%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18-7.23 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 3H), 4.12 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.50-2.53 (m, 5H), 2.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.43-1.52 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172.4, 157.8, 143.8, 129.3, 121.2, 114.7, 111.8, 64.0, 38.2, 35.1, 34.8, 30.5, 25.4, 24.9. MS：251 $[M+1]^+$.

實例 94

5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺之製備



5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺係按照實例 64 中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物 19 與戊-4-炔酸 N,N-二甲基醯胺之 Sonogashira 反應，獲得 N,N-二甲基-5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊-4-炔醯胺，為褐色油。產量(0.9 克，50%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18-7.23 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

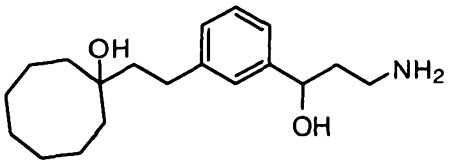
步驟 2：N,N-二甲基-5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊-4-炔醯胺之還原作用，獲得 N,N-二甲基-5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊醯胺，為黃色油。產量(0.4 克，88%)：MS：361 $[M+1]^+$.此產物為純足夠，以本身使用於下一轉變。

步驟 3：N,N-二甲基-5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊醯胺之去除保護，獲得實例 94，為黃色油。產量(0.18 克，61%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.21 (m, 1H), 6.74-6.79 (m, 3H), 4.0 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.44-1.50 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)

δ 172.3, 158.7, 144.3, 129.7, 121.4, 115.1, 112.1, 67.6, 37.2, 35.4, 35.2, 32.6, 30.9, 24.7. MS： 265 $[M+1]^+$

實例 95

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環辛醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環辛醇係按照實例**19**中所使用之方法製成。

步驟 1：**43**以3-甲基己-1-炔-3-醇之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.908克，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 4.83-4.86 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.60 (bs, 1H), 2.11 (bs, 1H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.54-1.57 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

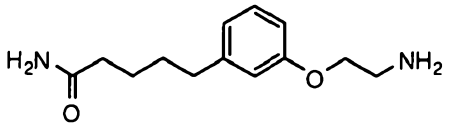
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原作用，產生2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-甲基己基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.99克，90%)。將此化合物以本身使用於下一轉變。

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-甲基己基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得黃色油，其係在藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-NH_3(9.5:0.5)-DCM梯度液)時，產生實例**95**，為透明油。產量(0.597克，82%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d,

J = 7.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.70-2.73 (m, 2H), 2.55-2.58 (m, 2H), 1.69-1.74 (dd, J = 6.4 Hz, 12.8 Hz, 2H), 1.55-1.58 (m, 2H), 1.17-1.37 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.0, 142.8, 128.0, 126.7, 125.4, 122.8, 70.6, 70.5, 44.1, 43.9, 37.7, 30.0, 26.8, 16.8, 14.8. MS： 266 [M+1].

實例 96

5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)戊醯胺之製備



5-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)戊醯胺係按照實例 **64** 中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物 **19** 與戊-4-炔酸醯胺之 Sonogashira 反應，獲得 5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊-4-炔醯胺，為透明油。產量(0.8 克，50%)：將此化合物使用於下一步驟，無需進一步純化。

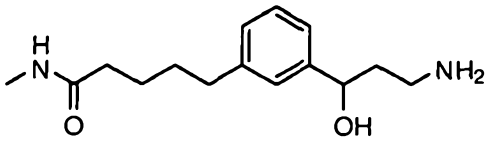
步驟 2：5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊-4-炔醯胺之還原作用，獲得 5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊醯胺，為黃色油。產量(0.6 克，54%)： MS： 331 [M-1].

步驟 3：5-(3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙氧基)苯基)戊醯胺之去除保護，獲得實例 **96**，為黃色油。產量(0.2 克，47%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.20 (m, 1H), 6.73-6.77 (m, 3H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44-1.54 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 174.7, 158.5, 144.3, 129.7, 121.6, 115.1, 112.2, 65.5, 39.2, 35.4, 31.0,

25.2. MS： 237 $[M+1]^+$.

實例 97

5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺之製備



5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺係按照實例 **19** 中所使用之方法製成。

步驟 1： **43** 與 N-甲基戊-4-炔醯胺之 Sonogashira 反應，獲得 5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)-N-甲基戊-4-炔醯胺，為褐色油。產量 (0.661 克，60%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.0 (bs, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.66 (bs, 1H), 4.83-4.85 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H).

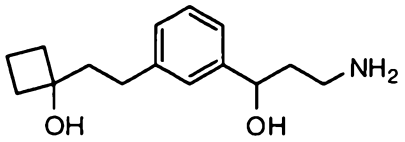
步驟 2： 5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)-N-甲基戊-4-炔醯胺之還原作用，使用 EtOH 作為溶劑，產生 5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)-N-甲基戊醯胺，為黃色油。產量 (0.911 毫克，83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.0 (bs, 1H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.56 (bs, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.96-2.0 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 4H).

步驟 3：於室溫下，5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)-N-甲基戊醯胺在 MeOH-H_2O 系統中之去除保護，歷經

16小時，獲得黃色油，其係在藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-NH_3(9.5:0.5)-DCM梯度液)時，產生實例**97**，為黃色半固體。產量(0.325克，49%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172.9, 146.9, 142.1, 128.3, 126.9, 126.2, 123.6, 71.8, 42.7, 35.6, 35.5, 31.2, 25.9, 25.5. MS：265 $[M+1]^+$.

實例98

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環丁醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環丁醇係按照實例**79**中所使用之方法製成。

步驟1： **39**與1-乙炔基-環丁醇之Sonogashira反應，產生3-羥基-3-(3-(2-(1-羥基環丁基)乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(1.5克，70%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 4.85 (bs, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.14-3.16 (m, 1H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.30-2.49 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

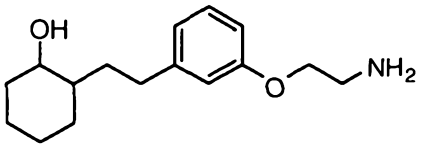
步驟2： 3-羥基-3-(3-((1-羥基環丁基)乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯在EtOH中之還原作用，歷經72小時，獲得3-羥基-3-(3-(2-(1-羥基環丁基)乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.694克，92%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.24-7.26 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 4.73 (bs, 1H), 4.68-4.75 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.56-1.93 (M.4H), 1.45 (s, 9H).

步驟3：將3-羥基-3-(3-(2-(1-羥基環丁基)乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯與二氧陸圜中之HCl (2毫升，4M)在醋酸乙酯中之混合物，於室溫下攪拌20小時。使混合物在減壓下濃縮至乾涸。藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-DCM梯度液)，獲得實例**98**鹽酸鹽，為淡黃色半固體。產量(0.235克，47%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67-7.71 (bs, 3H), 7.23 (t, J = 7.6,1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (bs, 1H), 4.63-4.66 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 4H), 1.81-1.85 (m, 2H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.44-1.49 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.7, 143.2, 128.5, 127.4, 125.9, 123.2, 73.7, 70.2, 42.0, 37.2, 36.9, 36.1, 30.1, 12.3. MS： 250 $[M+1]^+$.

實例99

2-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環己醇之製備



2-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環己醇係按照實例**9**中所使用之方法製成。

步驟1：溴化物**19**與2-乙炔基環己醇之Sonogashira偶合，接著急驟式層析(5-50% EtOAc/己烷梯度液)，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-((2-羥基環己基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色

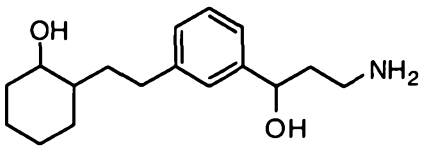
油。產量(0.88克，31%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.90-6.98 (br s, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 2H), 3.74 (app q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.48-3.56 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.14-1.40 (m, 4H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-((2-羥基環己基)-乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，接著藉急驟式層析純化(10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)，獲得2-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)乙炔基)環己醇，為白色固體。產量(0.29克，45%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.08 (br s, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.55-2.00 (br s, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.16-1.40 (m, 3H).

步驟3：2-((3-(2-胺基乙氧基)苯基)乙炔基)環己醇之氫化作用，接著急驟式層析(10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)，獲得實例**99**，為黃綠色油。產量(0.99克，67%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.69-6.73 (m, 1H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.66-2.79 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.53 (br s, 3H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.11-1.34 (m, 4H), 0.91-1.03 (m, 1H).

實例100

2-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環己醇之製備



2-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環己醇係按照實例**63**中所使用之方法製成。

步驟1：溴化物**43**與2-乙炔基環己醇之Sonogashira偶合，接著急驟式層析(5-50% EtOAc/己烷梯度液)，獲得2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-((2-羥基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(1.9克，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.41 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 4H), 4.84 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.18 (br s, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 1.66-1.84 (m, 2H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.16-1.40 (m, 3H).

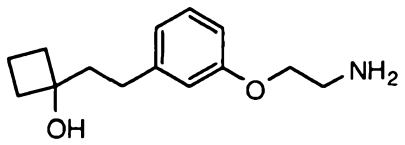
步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-((2-羥基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，接著急驟式層析(10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)，獲得2-((3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)乙炔基)環己醇，為淡黃色玻璃態固體。產量(0.402克，29%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.46 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 4.92 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.01 (br s, 4H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.64-1.81 (m, 3H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.14-1.40 (m, 3H).

步驟3：2-((3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)乙炔基)環己醇之氫化作用，接著急驟式層析(10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)，獲得實例**100**，為黃色油。產量(0.153克，67%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19-7.26 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 4.88-

4.93 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.60-2.88 (m, 5H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.54-1.96 (m, 6H), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.10-1.33 (m, 4H), 0.91-1.02 (m, 1H).

實例 101

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環丁醇之製備



1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環丁醇係按照實例**64**中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物**19**與1-乙炔基-環丁醇之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(1-羥基環丁基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.85克，39%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.30 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 3H), 4.09-4.13 (m, 4H), 3.54-3.58 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H).

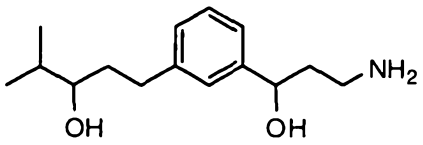
步驟 2：使2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(1-羥基環丁基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺(0.45克，1.9毫莫耳)在EtOH (20毫升)中之溶液脫氣，並以氮滌氣。於其中添加Pd/C (0.09克，10%)，並將燒瓶抽氣，且充填氫。將所形成之反應混合物於室溫及氫氣瓶下攪拌過夜。接著經過矽藻土墊過濾。將濾餅以乙醇洗滌，及使濾液濃縮，以獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(1-羥基環丁基)乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.3克，66%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20-7.25 (m, 1H), 6.87 (d, J =

7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76-3.81 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 4H), 1.92-1.96 (m, 2H), 1.22-1.26 (m, 2H).

步驟 3：於 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(1-羥基環丁基)乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺(0.3 克，0.9 毫莫耳)在 MeOH-水(6:0.5)毫升中之經攪拌溶液內，添加 K_2CO_3(0.187 克，1.4 毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌過夜，接著於減壓下移除溶劑。使殘留物於 DCM 與水之間作分液處理，且將合併之有機物質以水洗滌，接著以 Na_2SO_4 脫水乾燥。在減壓下濃縮濾液，獲得實例 **101**，為褐色油。產量(0.12 克，56%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17-7.22 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 4H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.4, 145.1, 129.8, 121.7, 115.1, 112.2, 73.7, 64.6, 41.8, 38.8, 36.1, 30.1, 12.3. MS：236 $[M+1]^+$.

實例 102

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-4-甲基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-4-甲基戊烷-3-醇係按照實例 **79** 中所使用之方法製成。

步驟 1：**39** 與 4-甲基-戊-1-炔-3-醇之 Sonogashira 反應，產生 3-羥基-3-(3-(3-羥基-4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為深褐色油。產量(1.73 克，81%)：^{1}H NMR (400 MHz,

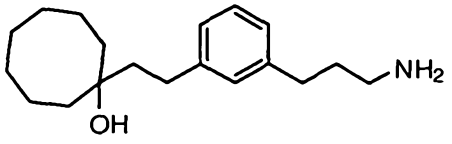
$CDCl_3$) δ 7.44 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 4.86 (bs, 1H), 4.72 (bs, 1H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 1.78-2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟2：3-羥基-3-(3-(3-羥基-4-甲基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，造成3-羥基-3-(3-(3-羥基-4-甲基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.847克，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.35-3.40 (bs, 1H), 3.15-3.18 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.8, 6H).

步驟3：3-羥基-3-(3-(3-羥基-4-甲基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例**102**鹽酸鹽，為淡黃色半固體。產量(0.205克，30%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.14-3.18 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.77-2.80 (m, 1H), 1.81-1.85 (m, 2H), 1.48-1.61 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.7, 143.0, 128.5, 127.4, 126.0, 125.9, 123.3, 74.3, 70.2, 36.8, 36.4, 33.7, 32.5, 19.4, 18.0. MS： 252 $[M+1]^+$.

實例103

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環辛醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環辛醇係按照實例**57**中所使用之方法製成，惟在胺之去除保護之前，進行氫化作用。

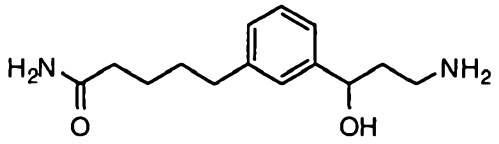
步驟1：溴化物**10**與1-乙炔基-環辛醇之Sonogashira偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(2-(1-羥基環辛基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺。產量(0.344克，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.29 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 6.23 (bs, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 1.48-2.07 (m, 18H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-((1-羥基環辛基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-(2-(1-羥基環辛基)乙基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.895克，98%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19-7.24 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.32-1.87 (m, 16H).

步驟7：2,2,2-三氟-N-(3-(3-(2-(1-羥基環辛基)乙基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**103**，為黃色油。產量(0.277克，42%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12-7.16 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 3H), 2.50-2.56 (m, 6H), 1.32-1.70 (m, 18H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 143.3, 142.1, 128.2, 128.1, 125.6, 125.4, 72.6, 43.7, 40.9, 35.7, 34.5, 32.5, 29.3, 28.0, 24.7, 22.0. MS：290 $[M+1]^+$.

實例104

5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)戊醯胺之製備



5-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)戊醯胺係按照實例**19**中所使用

之方法製成。

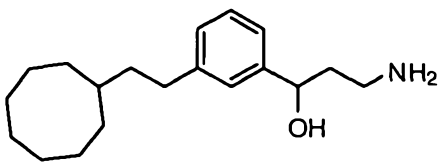
步驟1：**43**與戊-4-炔醯胺之Sonogashira反應，獲得5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)戊-4-炔醯胺，為褐色油。產量(0.6克，57%)。將此化合物以本身使用於下一轉變。MS：343 $[M+1]^+$.

步驟2：5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)戊-4-炔醯胺之還原作用，產生5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)戊醯胺，為黃色油。產量(0.51克，83%)。亦將此化合物以本身使用於下一轉變。MS：347 $[M+1]^+$.

步驟3：5-(3-(1-羥基-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯基)戊醯胺之去除保護，且藉急驟式層析後續純化(0-10% (MeOH-NH_3 (9.5:0.5))-DCM梯度液)，獲得實例**104**，為透明油。產量(0.125克，35%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.79-1.85 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 174.7, 145.7, 142.5, 128.5, 127.4, 125.9, 123.4, 70.3, 37.1, 37.0, 35.5, 35.4, 31.2, 25.2. MS：251 $[M+1]^+$.

實例105

3-胺基-1-(3-(2-環辛基乙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(2-環辛基乙基)苯基)丙-1-醇係按照實例**79**中所使用之方法製成。

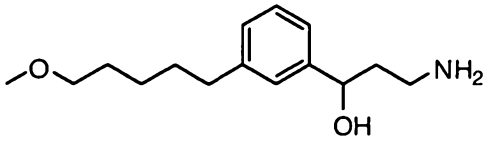
步驟1：**39**與乙炔基環辛烷之Sonogashira反應，產生3-(3-(2-環辛基乙炔基)苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三-丁酯，為淡黃色油，產量(470毫克，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 4.86 (bs, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.23 (bs, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 6H), 1.53-1.60 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (m, 2H).

步驟2：3-(3-(環辛基乙炔基)苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，獲得3-(3-(2-環辛基乙基)苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.232克，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.07 (bs, 1H), 2.58-2.62 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.63-1.68 (m, 4H), 1.49-1.57 (m, 5H), 1.46-1.48 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.28-1.33 (m, 2H).

步驟3：3-羥基-3-(3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得半固體產物，使其藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-DCM梯度液)，獲得實例**105**鹽酸鹽，為灰白色固體。產量(0.194克，40%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (bs, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 2H), 2.56-2.58 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 7H), 1.40-1.47 (m, 9H), 1.28-1.33 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.7, 142.9, 128.5, 127.3, 125.9, 123.3, 70.2, 37.2, 36.9, 36.8, 33.7, 32.2, 27.3, 26.3, 25.4. MS： 290 $[M+1]^+$.

實例 106

3-胺基-1-(3-(5-甲氧基戊基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(5-甲氧基戊基)苯基)丙-1-醇係按照實例**79**中所使用之方法製成。

步驟1： **39**與5-甲氧基戊-1-炔之Sonogashira反應，獲得3-羥基-3-(3-(5-甲氧基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為褐色油。產量(0.347克，66%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 4.83-4.85 (bs, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (bs, 1H), 2.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80-2.02 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

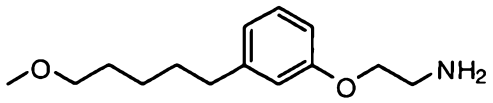
步驟2： 3-羥基-3-(3-(5-甲氧基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，產生3-羥基-3-(3-(5-甲氧基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.299克，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91-2.94 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 4H), 1.33 (s, 9H), 1.23-1.28 (m, 2H).

步驟3： 3-羥基-3-(3-(5-甲氧基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，且藉急驟式層析後續純化(0-10% MeOH-NH_3 (9.5:0.5)-DCM)，獲得實例**106**，為透明油。產量(0.178克，72%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58-4.61

(m, 1H), 3.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.53-2.55 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 4H), 1.23-1.28 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.4, 141.7, 127.7, 126.4, 125.6, 123.0, 71.8, 71.4, 57.7, 42.5, 38.9, 35.2, 30.8, 28.8, 25.4. MS： 252 $[M+1]^+$.

實例 107

2-(3-(5-甲氧基戊基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(5-甲氧基戊基)苯氧基)乙胺係按照實例**64**中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物**19**與5-甲氧基戊-1-炔之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(5-甲氧基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.305克，29%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.27 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H).

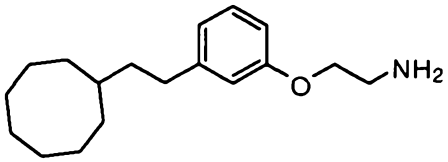
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(5-甲氧基戊-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(5-甲氧基戊基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.265克，87%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.20 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 3H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48-1.60 (m, 4H), 1.26-1.32 (m, 2H).

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(5-甲氧基戊基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**107**，為黃色油。產量(0.115克，62%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.18 (m, 1H), 6.71-6.75 (m,

3H), 3.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.47-1.60 (m, 4H), 1.26-1.32 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.3, 144.4, 129.7, 121.7, 115.1, 112.2, 72.3, 64.5, 58.2, 38.7, 35.6, 31.1, 29.3, 25.8. MS： 238 $[M+1]^+$

實例 108

2-(3-(2-環辛基乙基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(2-環辛基乙基)苯氧基)乙胺係按照實例**64**中所使用之方法製成。

步驟1：溴化物**19**與乙炔基環辛烷之Sonogashira反應，獲得N-(2-(3-(環辛基乙炔基)苯氧基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為褐色油。產量(0.505克，50%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.27 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 4.09 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 2.79-2.84 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 4H), 1.47-1.58 (m, 8H).

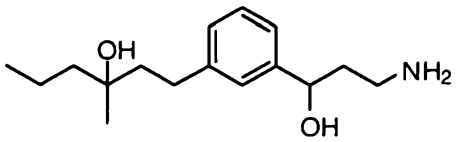
步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-((1-羥基環辛基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(1-羥基環辛基)乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.215克，70%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.19 (m, 1H), 6.74-6.78 (m, 3H), 4.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 1.22-1.68 (m, 17H). MS： 372 $[M+1]^+$.

步驟3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(1-羥基環辛基)乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**108**，為黃色油。產量(0.07

克，45%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13-7.18 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 3H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.22-1.66 (m, 17H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.3, 144.8, 129.8, 121.7, 115.1, 112.3, 64.6, 40.6, 38.8, 36.7, 33.6, 32.2, 27.3, 26.3, 25.4. MS：276 $[M+1]^+$

實例 109

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-3-甲基己烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-3-甲基己烷-3-醇係按照實例 **19** 中所使用之方法製成。

步驟 1：43 與 3-甲基己-1-炔-3-醇之 Sonogashira 反應，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量 (0.908 克，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 4.83-4.86 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.60 (bs, 1H), 2.11 (bs, 1H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.54-1.57 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

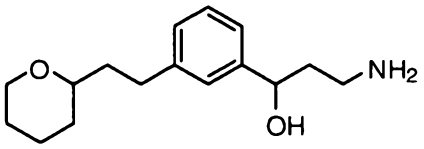
步驟 2： 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-甲基己-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原作用，產生 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-甲基己基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量 (0.99 克，90%)。將此化合物以本身使用於下一轉變。

步驟 3： 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-甲基己基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得黃色油，其係在藉急驟式層

析純化(0-10% MeOH-NH_3(9.5:0.5)-DCM梯度液)時，產生實例**109**，為透明油。產量(0.597克，82%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.70-2.73 (m, 2H), 2.55-2.58 (m, 2H), 1.69-1.74 (dd, J = 6.4 Hz, 12.8 Hz, 2H), 1.55-1.58 (m, 2H), 1.17-1.37 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.0, 142.8, 128.0, 126.7, 125.4, 122.8, 70.6, 70.5, 44.1, 43.9, 37.7, 30.0, 26.8, 16.8, 14.8. MS： 266 [M+1].

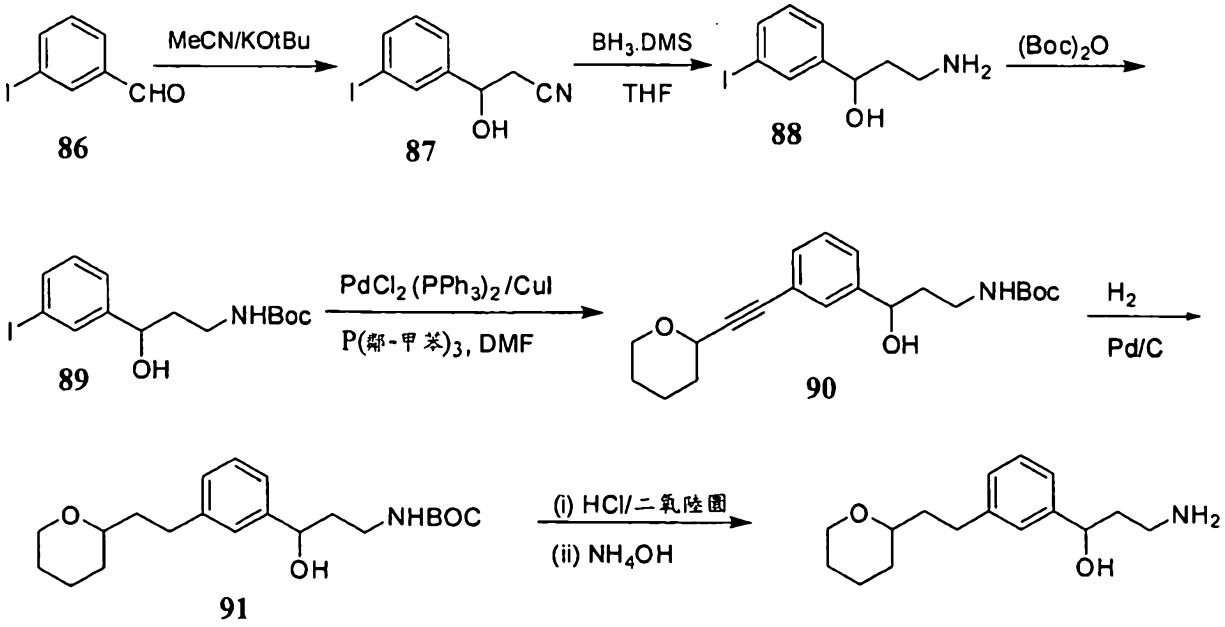
實例110

3-胺基-1-(3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯基)丙-1-醇係按照圖式18及用於實例**3**、**13**、**16**及**17**中所示之方法製成。

圖式18



步驟1：根據關於實例**16**所使用之方法，將乙腈添加至3-

碘基苯甲醛(**86**)中，產生3-羥基-3-(3-碘苯基)丙腈(**87**)，為黃色油。產量(2.58克，55%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 2.80 (d, J = 6.4, 2H), 2.40 (bs, 1H).

步驟2：根據實例**17**中所使用之方法，**87**之腈還原作用，產生3-胺基-1-(3-碘苯基)丙-1-醇(**88**)，為淡黃色油。產量(2.63克，定量產率)。將此化合物以本身使用於下一轉變。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6, 1H), 7.33 (d, J = 7.6, 1H), 7.06 (t, J = 8.0, 1H), 4.92 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.09-3.14 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 1H).

步驟3：按實例**17**，胺**88**之BOC保護，獲得3-羥基-3-(3-碘苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯(**89**)，為黃色油。產量(1.39克，40%)。將此化合物以本身使用於下一轉變。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6, 1H), 7.33 (d, J = 7.6, 1H), 7.07 (t, J = 8.0, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

步驟4：根據實例**3**中之方法，**89**與2-乙炔基四氫-2H-哌喃之Sonogashira反應，產生3-羥基-3-(3-((四氫-2H-哌喃-2-基)乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯(**90**)，為深褐色油。產量(1.21克，83%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 4.87 (bs, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 1H), 1.91-1.93 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

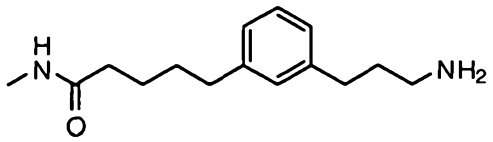
步驟5：根據關於實例**13**所使用之方法，3-羥基-3-(3-((四氫

-2H-哌喃-2-基)乙炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，獲得3-羥基-3-(3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯(**91**)，為黃色油。產量(0.592克，粗製)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98-4.0 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.14-3.32 (m, 3H), 2.60-2.76 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 4H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.20-1.33 (m, 3H).

步驟6：根據實例**13**中所使用之方法，**91**之去除保護，獲得粗產物，使其藉急驟式層析純化(0-10% MeOH-DCM梯度液)，獲得實例**110**鹽酸鹽，為灰白色固體。產量(0.194克，40%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 3H), 1.43-1.51 (m, 3H), 1.16 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.8, 142.4, 128.5, 127.3, 125.9, 123.4, 76.6, 70.1, 67.9, 38.4, 37.1, 36.8, 31.9, 31.7, 26.2, 23.5. MS：264 $[M+1]^+$.

實例111

5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N-甲基戊醯胺之製備



5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N-甲基戊醯胺係按照實例**76**中所使用之方法製成。

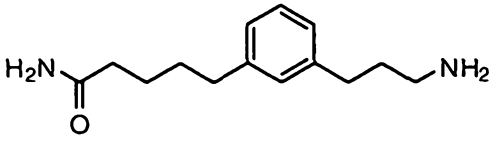
步驟 1：溴化物 **57** 與 N-甲基戊-4-炔醯胺之 Sonogashira 偶合，獲得 3-(3-(5-(甲胺基)-5-酮基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯。產量 (1.03 克，粗製)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.68 (bs, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

步驟 2: 5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N-甲基戊-4-炔醯胺之還原作用，獲得 3-(3-(5-(甲胺基)-5-酮基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量 (0.55 克，88%)：MS：349 $[M+1]^+$.

步驟 3：3-(3-(5-(甲胺基)-5-酮基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之 BOC 去除保護，獲得 5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N-甲基戊醯胺鹽酸鹽，將產物藉由以濃氨調整 pH 單離，並以 DCM 萃取。將有機層以水洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化 (0-(9.5-0.5) MeOH-NH_3)-DCM 梯度液)，獲得實例 **111**，為褐色油。產量 (0.107 克，27%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13-7.18 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 3H), 2.48-2.56 (m, 9H), 2.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)：172.8, 142.5, 142.4, 128.8, 128.6, 126.1, 41.2, 35.6, 34.6, 32.9, 31.2, 25.8, 25.4. MS：249 $[M+1]^+$.

實例 112

5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊醯胺之製備



5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊醯胺係按照實例**111**中所使用之方法製成。

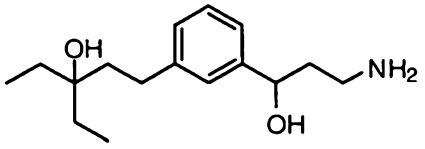
步驟1：溴化物**57**與戊-4-炔醯胺之Sonogashira偶合，獲得3-(3-(5-胺基-5-酮基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯。產量(0.967克，粗製)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.70 (m, 1H), 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.60-5.80 (m, 2H), 4.53 (bs, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

步驟2：5-(3-(3-胺基丙基)苯基)戊-4-炔醯胺之還原作用，獲得3-(3-(5-胺基-5-酮基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.310克，83%)：MS：335 $[M+1]^+$。此化合物為純足夠，以使用於下一轉變。

步驟3：3-(3-(5-胺基-5-酮基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之BOC去除保護，獲得實例**112**，為灰白色固體。產量(0.08克，38%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.19 (m, 1H), 6.97-7.0 (m, 3H), 2.50-2.60 (m, 6H), 2.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)：174.2, 142.0, 141.9, 128.3, 128.1, 125.6, 40.7, 34.9, 34.0, 32.4, 30.7, 24.8. MS：235 $[M+1]^+$.

實例113

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇係按照實例**63**中所使用之方法製成。

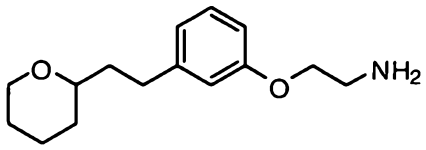
步驟1：溴化物**43**與3-乙基戊-1-炔-3-醇之Sonogashira偶合，獲得N-(3-(3-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺。產量(0.825克，77%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 4.83-4.87 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

步驟2：N-(3-(3-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，獲得1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)己-1-炔-3-醇，為黃色油。產量(0.52克，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.74-2.82 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)：146.5, 130.1, 128.9, 126.0, 125.0, 123.0, 100.0, 94.0, 83.3, 75.0, 71.0, 70.2, 34.5, 9.2. ESI MS m/z 262 $[M+1]^+$.

步驟3：1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯基)-3-乙基戊-1-炔-3-醇之還原作用，獲得實例**113**，為黃色油。產量(0.15克，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17-7.21 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.37 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 0.81 (t, J = 7.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)：146.5, 142.7, 127.9, 126.4, 125.4, 122.9, 72.4, 71.3, 42.0, 40.1, 38.8, 30.4, 29.6, 7.9. MS：266 $[M+1]^+$

實例 114

2-(3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯氧基)乙胺之製備



2-(3-(2-四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯氧基)乙胺係按照實例 **64** 中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物 **19** 與 2-乙炔基四氫-2H-哌喃之 Sonogashira 反應，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-((四氫-2H-哌喃-2-基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量 (0.753 克，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.32 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.11 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H). 1.46-1.66 (m, 4H).

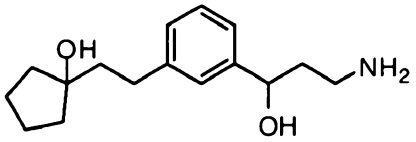
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-((四氫-2H-哌喃-2-基)乙炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量 (0.315 克，77%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.20 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 3H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 2.51-2.68 (m, 2H), 1.52-1.78 (m, 4H), 1.38-1.48 (m, 4H),

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例 **114**，為黃色油。產量 (0.141 克，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19-7.23 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 3H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83-3.86 (m, 1H),

3.24-3.30 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 3H), 2.50-2.70 (m, 2H), 1.50-1.74 (m, 4H), 1.36-1.46 (m, 3H), 1.10-1.20 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.4, 144.3, 129.3, 121.6, 115.0, 112.4, 76.6, 67.9, 64.5, 38.7, 38.2, 31.9, 31.6, 26.2, 23.5. MS： 250 $[M+1]^+$.

實例 115

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環戊醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環戊醇係按照實例**19**中所使用之方法製成。

步驟1：溴化物**43**與1-乙炔基環戊醇之Sonogashira反應，產生2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-((1-羥基環戊基)乙炔基)苯基)丙基)-乙醯胺，為褐色油。產量(0.55克，55%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 4.85-4.87 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H), 1.76-2.08 (m, 10H).

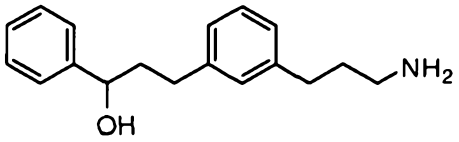
步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-((1-羥基環戊基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(2-(1-羥基環戊基)乙基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.248克，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.31 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 4.86-4.90 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 2.76-2.80 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.96-2.02 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 4H), 1.60-1.72 (m, 5H).

步驟3：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(2-(1-羥基環戊基)乙基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**115**，為黃色油。產

量 (0.12 克 ， 68%) 。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.24 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 4.61 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 4H), 1.40-1.60 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.9, 143.4, 128.5, 127.3, 125.8, 123.2, 80.6, 70.6, 44.1, 38.6, 37.4, 31.3, 24.0. MS： 264 $[M+1]^+$

實例 116

3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-苯基丙-1-醇之製備



3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-苯基丙-1-醇係按照實例 **103** 中所使用之方法製成。

步驟 1： 溴化物 **10** 與 1-苯基丙-2-炔-1-醇之 Sonogashira 反應 ， 獲得 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺 ， 為褐色油 。 產量 (0.408 克 ， 80%) 。 將此化合物以本身使用於下一轉變 。

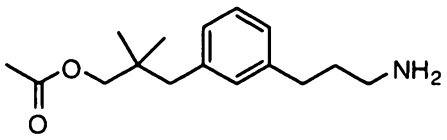
步驟 2： 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原作用 ， 產生 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-苯基丙基)苯基)丙基)乙醯胺 ， 為黃色油 。 產量 (0.365 克 ， 91%) 。 將此化合物以本身使用於下一轉變 。

步驟 3： 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-苯基丙基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護 ， 且藉急驟式層析後續純化 (0-10% MeOH-NH_3 (9.5:0.5)-DCM 梯度液) ， 獲得實例 **116** ， 為淡黃色油 。 產量 (0.20 克 ， 74%)： ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30-7.33 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J =

8.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52-4.63 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.6, 145.7, 142.4, 128.6, 128.5, 127.4, 127.1, 126.2, 125.9, 123.4, 72.2, 70.3, 41.6, 37.1, 32.1. MS： 286 $[M+1]^+$.

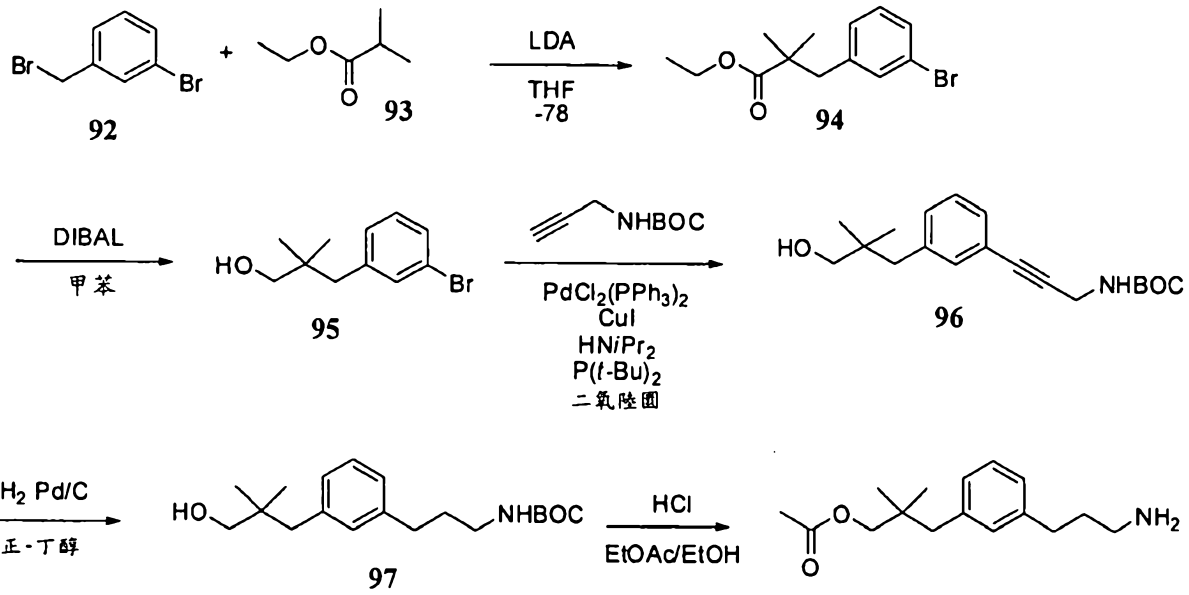
實例 117

3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2,2-二甲基醋酸丙酯之製備



3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2,2-二甲基醋酸丙酯係按照圖式 19 中所示之方法製成。

圖式 19



步驟 1：按照實例 **44** 中所使用之方法(惟使用飽和氯化銨水溶液代替水，以使反應淬滅)，3-溴基溴化苄(**92**)以異丁酸乙酯(**93**)之烷基化作用，接著急驟式層析(0-20% EtOAc/己烷梯度液)，獲得酯 **94**，為淡黃色油。產量(2.9 克，87%)：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.35 (m, 1H), 7.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80

(s, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H).

步驟2：於0℃及氬氣下，將DIBALH (8.8毫升在THF中之1.0M溶液，8.8毫莫耳)添加至酯**94** (2.1克，7.36毫莫耳)在甲苯中之正在攪拌溶液內。1小時後，添加第二液份之DIBALH (4.2毫升，4.2毫莫耳)。於攪拌過夜後，以飽和氯化銨水溶液使反應淬滅，以1M HCl稀釋，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以更多1M HCl、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得醇**95**，為無色油。產量(1.84克，定量)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.35 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 3.29 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.38-1.40 (m, 1H), 0.87 (s, 6H).

步驟3：將三-第三-丁基膦之溶液(0.13毫升在二氧陸圜中之1M溶液，0.13毫莫耳)添加至雙-氯-三苯膦鈀(49毫克，0.07毫莫耳)、碘化銅(4.9毫克，0.026毫莫耳)、二-異丙胺(0.31毫升，2.2毫莫耳)、醇**95** (0.422克，1.73毫莫耳)及丙-2-炔基胺基甲酸第三-丁酯(0.4克，2.6毫莫耳)在無水二氧陸圜(20毫升)中之經脫氣混合物內。將反應物加熱至50℃過夜，過濾，及藉急驟式層析純化(4-60% EtOAc/己烷梯度液)，獲得炔烴**96**，為黃色油。產量(0.162克，29%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.27 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.10-4.15 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.45 (s, 10H), 0.88 (s, 6H).

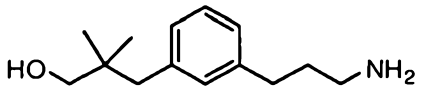
步驟4：炔烴**96**之還原作用係按照實例**2**中所使用之方法，惟使用正-丁醇作為溶劑，接著急驟式層析(10-60%醋酸

乙酯/己烷梯度液)，獲得烷**97**，為無色油。產量(0.1克，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.57-1.82 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.87 (s, 6H).

步驟5：將HCl (0.25毫升在乙醇中之6.95M溶液，1.74毫莫耳)添加至醇**97**在醋酸乙酯中之溶液(2毫升)內。將反應物攪拌過夜，在減壓下濃縮，並將殘留物以醋酸乙酯，自飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。將合併之有機層以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(5% (7N氨/甲醇)/醋酸乙酯)，獲得實例**117**，為無色油。產量(0.035克，%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.27 (br s, 2H), 0.89 (s, 6H). ESI MS m/z 264.3 $[M+H]^+$

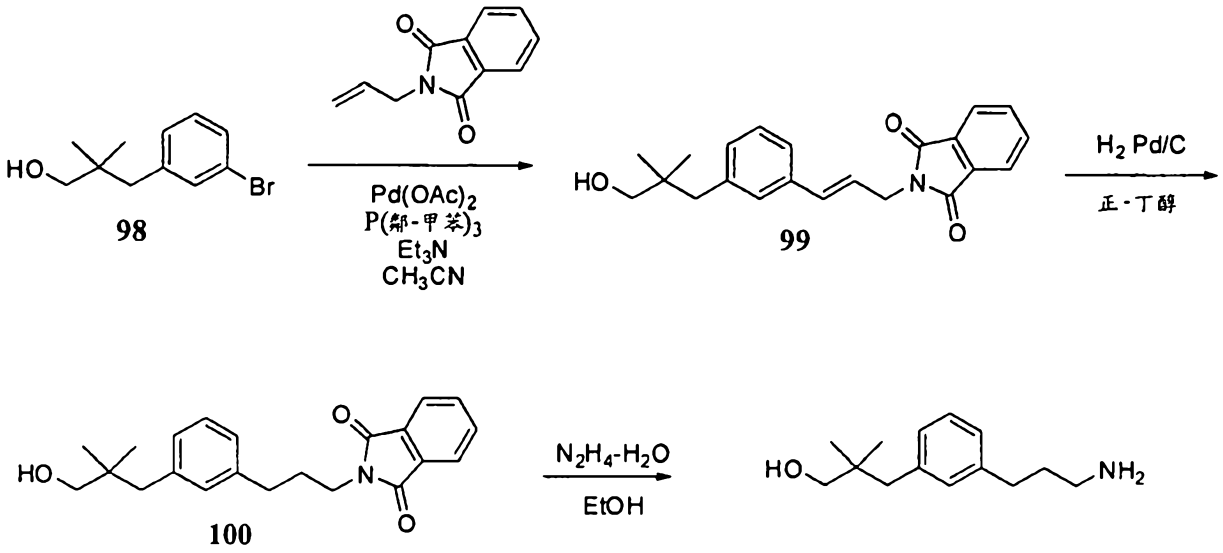
實例118

3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2,2-二甲基丙-1-醇之製備



3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2,2-二甲基丙-1-醇係按照圖式20中所示之方法製成。

圖式 20



步驟 1：於芳基溴化物 **98** (0.63 克，2.6 毫莫耳)在乙腈(5 毫升)中之溶液內，添加烯丙基鄰苯二甲醯亞胺(0.58 克，3.1 毫莫耳)、三-鄰-甲苯基膦(0.079 克，0.26 毫莫耳)及醋酸鈀(0.036 克，0.16 毫莫耳)。將混合物抽氣，並以氬滌氣三次，然後添加三乙胺(0.51 毫升，3.65 毫莫耳)，且重複抽氣-滌氣程序三次。將反應物於回流下加熱過夜，接著以 NH_4OAc 水溶液稀釋，及以 EtOAc 萃取。將合併之有機物質以水、NH_4OAc 水溶液、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水洗滌，接著以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。殘留物之急驟式層析(5-60% EtOAc/己烷梯度液)，獲得醇 **99**，為白色固體。產量(0.58 克，64%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.88 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H), 7.0-7.04 (m, 1H), 6.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.18-6.26 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.59 (br s, 1H), 0.85 (s, 6H).

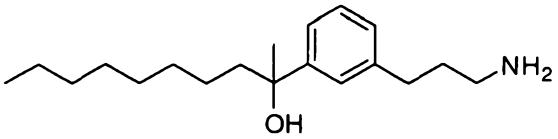
步驟 2：按照實例 **117** 中所使用之方法，烯烴 **99** 之還原作用，接著急驟式層析(20-50% 醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得

烷**100**，為無色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.85 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.0-7.05 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 1H), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.59-2.05 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 0.87 (s, 6H).

步驟3：按照實例**9**中所使用之方法，烷**100**之去除保護，接著急驟式層析(0-10% (7N NH3/MeOH)/醋酸乙酯)梯度液)，獲得實例**118**，為無色油。產量(0.068克，33%)：7.13-7.18 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, 7.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.89 (br s, 3H), 1.75 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85 (s, 6H). ESI MS m/z 222.2 $[M+H]^+$.

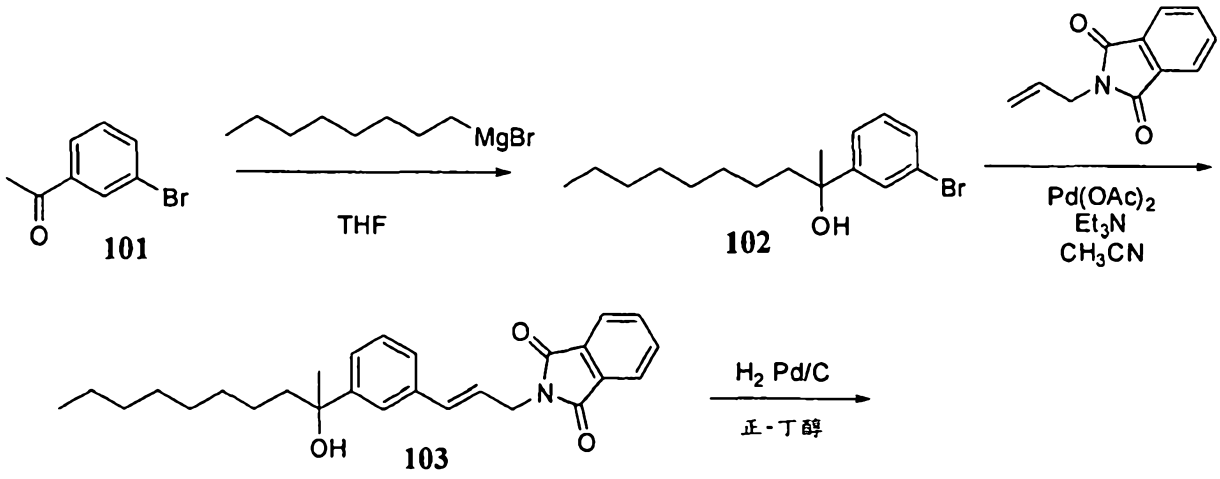
實例119

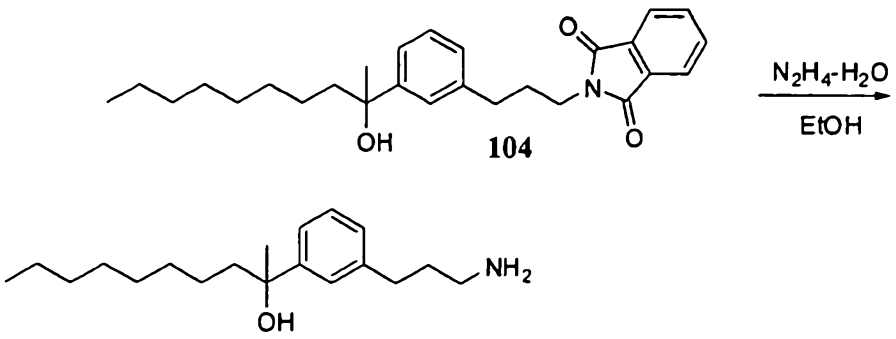
2-(3-(3-胺基丙基)苯基)癸-2-醇之製備



2-(3-(3-胺基丙基)苯基)癸-2-醇係按照圖式21中所示之方法製成。

圖式21





步驟1：於1-(3-溴苯基)乙酮(**101**)(2.0毫升，15毫莫耳)在無水THF (10毫升)中之溶液內，在氬氣及-78℃下添加辛基溴化鎂。使反應物溫熱至室溫，並攪拌過夜。將反應溶液傾析至飽和氯化銨水溶液中，並攪拌20分鐘。以醋酸乙酯萃取水溶液，且將合併之有機物質以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，經過矽藻土過濾，及在減壓下濃縮。殘留物之急驟式層析，獲得氫氧化苄**102**，為無色油。產量(2.7克，57%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (t, 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.64 (br s, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.18-1.30 (m, 11H), 1.0-1.16 (m, 1H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟2：按照實例**118**中所使用之方法，溴化物**102**與烯丙基鄰苯二甲醯亞胺之Heck偶合，接著為層析(5-40%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得烯烴**103**，為黃色油。產量(0.67克，84%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.88 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.26 (dt, J = 6.4, 15.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, 1.2, 6.0 Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.62 (br s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30-1.60 (m, 12H), 0.84 (t, J = 3.2 Hz, 3H).

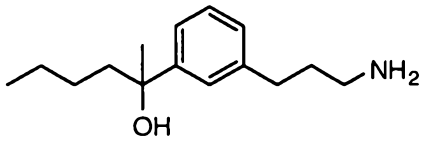
步驟3：按照實例**117**中所使用之方法，烯烴**103**之還原作

用，接著急驟式層析(0-40%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得烷**104**，為無色油。產量(0.43克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.85 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.04-7.07 (m, 1H), 3.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.99-2.10 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.05-1.30 (m, 12), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟4：按照實例**9**中所使用之方法，烷**104**之去除保護，接著急驟式層析(0-10% (7N NH3/MeOH)/醋酸乙酯)梯度液，獲得實例**119**，為無色油。產量(0.068克，25%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.27 (m, 3H), 7.03-7.07 (m, 1H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (t, 8.0 Hz, 2H), 1.72-1.83 (m, 4H), 1.53 (m, 6H), 1.06-1.30 (m, 12H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ESI MS m/z 292.4 $[M+H]^+$, 274.4 $[M+H-H_2O]$.

實例120

2-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-2-醇之製備



2-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-2-醇係按照實例**119**中所使用之方法製成。

步驟1：丁基氯化鎂與1-(3-溴苯基)乙酮之Grignard偶合，接著急驟式層析(0-25%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得2-(3-溴苯基)己烷-2-醇，為黃色油。產量(0.99克，51%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.64 (br s, 1H), 1.18-1.30 (m, 3H), 1.02-1.14 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟2：2-(3-溴苯基)己烷-2-醇與烯丙基鄰苯二甲醯亞胺之

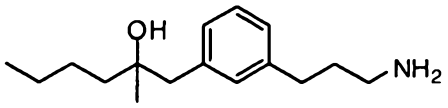
Heck偶合，接著為層析(5-30%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得(E)-2-(3-(3-(2-羥基己-2-基)苯基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮，為無色油。產量(0.46克，47%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.86 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 6.61-6.68 (m, 1H), 6.24 (dt, J = 6.4, 15.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 1.2, 6.4 Hz, 2H), 1.85 (br s, 1H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.15-1.30 (m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.75-0.85 (m, 3H).

步驟3: (E)-2-(3-(3-(2-羥基己-2-基)苯基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮之還原作用，接著急驟式層析(0-40%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得2-(3-(3-(2-羥基己-2-基)苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮，為無色油。產量(0.43克，65%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.84 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.27 (br s, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 1H), 3.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.03 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.15-1.30 (m, 3H), 1.10-1.30 (m, 1H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟4: 2-(3-(3-(2-羥基己-2-基)苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮之去除保護，接著急驟式層析(0-10% (7N NH3/MeOH)/醋酸乙酯梯度液)，獲得實例**120**，無色油。產量(0.157克，90%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.27 (m, 3H), 7.03-7.07 (m, 1H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (br s, 3H), 1.18-1.30 (m, 3H), 1.06-1.16 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ESI MS m/z 236.2 $[M+H]^+$, 218.2 $[M+H-H_2O]$.

實例121

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基己烷-2-醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基己烷-2-醇係按照實例**119**中所使用之方法製成。

步驟1：正-丁基氯化鎂與1-(3-溴苯基)丙-2-酮之Grignard偶合，接著急驟式層析(0-25%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得1-(3-溴苯基)-2-甲基己烷-2-醇，為黃色油。產量(0.99克，51%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.38 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H), 2.70 (dd, J = 13.4, 28.8 Hz, 2H), 1.24-1.48 (m, 7H), 1.13 (s, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟2：1-(3-溴苯基)-2-甲基己烷-2-醇與烯丙基鄰苯二甲醯亞胺之Heck偶合，接著為層析(5-30%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得(E)-2-(3-(3-(2-羥基-2-甲基己基)苯基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮，為白色固體。產量(0.55克，50%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.88 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.24 (dt, J = 6.4, 16 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 1.2, 6.4 Hz, 2H), 2.69 (dd, J = 13.2, 28 Hz, 2H), 1.30-1.50 (m, 7H), 1.10 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

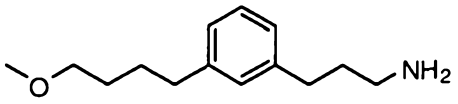
步驟3：(E)-2-(3-(3-(2-羥基-2-甲基己基)苯基)烯丙基)異吲哚啉-1,3-二酮之還原作用，接著急驟式層析(0-40%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得2-(3-(3-(2-羥基-2-甲基己基)苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮，為無色油。產量(0.43克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.84 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H),

2.62-2.76 (m, 4H), 2.03 (五重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25-1.50 (m, 7H), 1.12 (s, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步驟4：2-(3-(3-(2-羥基-2-甲基己基)苯基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮之去除保護，接著急驟式層析(0-10% (7N NH3/MeOH)/醋酸乙酯)梯度液，獲得實例**121**，無色油。產量(0.144克，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.24 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 3H), 2.68-2.78 (m, 4H), 2.60-2.68 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.24-1.50 (m, 9H), 1.12 (s, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ESI MS m/z 250.3 $[M+H]^+$, 232.3 $[M+H-H_2O]$

實例122

3-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙-1-胺係按照實例**76**中所使用之方法製成。

步驟1：溴化物**57**與4-甲氧基丁-1-炔之Sonogashira反應，獲得3-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.83克，77%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.25 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 3.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.10-3.16 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

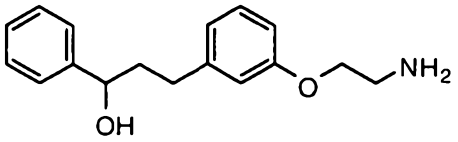
步驟2：3-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，獲得3-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.81克，83%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.20 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 3H), 4.53 (bs, 1H), 3.39 (t, J =

6.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.10-3.17 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 4H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

步驟3：3-(3-(4-甲氧基丁基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之BOC去除保護，獲得實例**122**鹽酸鹽，為灰白色固體。產量(0.615克，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.19 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 3H), 3.29 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 142.7, 141.3, 128.8, 128.7, 126.4, 126.1, 72.1, 58.3, 38.8, 35.3, 32.3, 29.2, 29.1, 28.1. MS：222 $[M+1]^+$.

實例123

3-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-1-苯基丙-1-醇之製備



3-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)-1-苯基丙-1-醇係按照實例**64**中所使用之方法製成。

步驟1：溴化物**19**與1-苯基丙-2-炔-1-醇之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥基-3-苯基丙-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.55克，47%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.81 (m, 2H), 2.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

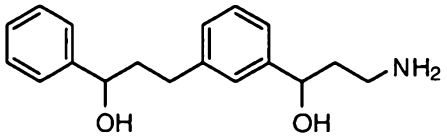
步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥基-3-苯基丙-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥基-3-苯

基丙基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.45克，80%)。MS： 366 [M-1].

步驟3： 2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥基-3-苯基丙基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**123**，為灰白色半固體。產量(0.233克，73%)： ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.35 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.71-6.75 (m, 3H), 5.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.49-4.54 (m, 1H), 3.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.50-2.66 (m, 2H), 1.820-1.90 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159.2, 146.6, 144.1, 129.7, 128.5, 127.1, 126.3, 120.9, 114.9, 112.1, 72.1, 70.4, 41.5, 41.4, 40.6, 32.1. MS： 272 $[M+1]^+$

實例124

3-胺基-1-(3-(3-羥基-3-苯基丙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(3-羥基-3-苯基丙基)苯基)丙-1-醇係按照實例**19**中所使用之方法製成。

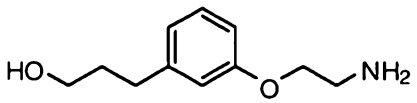
步驟1: **43**與1-苯基丙-2-炔-1-醇之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為褐色油。產量(0.408克，80%)。將此化合物以本身使用於下一轉變。

步驟2： 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之還原作用，產生2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-苯基丙基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.365克，91%)。將此化合物以本身使用於下一轉變。

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-苯基丙基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，且藉急驟式層析後續純化(0-10% MeOH-NH_3(9.5:0.5)-DCM梯度液)，獲得實例**124**，為淡黃色油。產量(0.20克，74%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30-7.33 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52-4.63 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.6, 145.7, 142.4, 128.6, 128.5, 127.4, 127.1, 126.2, 125.9, 123.4, 72.2, 70.3, 41.6, 37.1, 32.1. MS：286 $[M+1]^+$.

實例 125

3-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)丙-1-醇之製備



3-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)丙-1-醇係按照實例**64**中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物**19**與炔丙醇之Sonogashira反應，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為褐色油。產量(1.0克，43%)。將粗製物質直接使用於下一步驟。

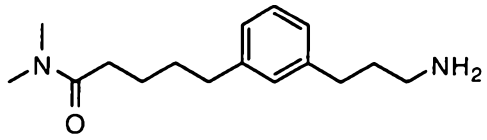
步驟 2：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯氧基)乙基)乙醯胺之還原作用，獲得2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥丙基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.563克，91%)。MS：290 [M-1].

步驟 3：2,2,2-三氟-N-(2-(3-(3-羥丙基)苯氧基)乙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例**125**，為黃色油。產量(0.21克，56%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.19 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 3H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H),

2.55 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.5, 143.8, 129.2, 120.7, 114.6, 111.6, 68.3, 60.1, 40.1, 34.2, 31.7. MS： 210 $[M+1]^+$.

實例 126

5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺之製備



5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺係按照實例**76**中所使用之方法製成。

步驟 1：溴化物**57**與N,N-二甲基戊-4-炔醯胺之Sonogashira偶合，獲得3-(3-(5-(甲胺基)-5-酮基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯。產量(1.10克，粗製)。

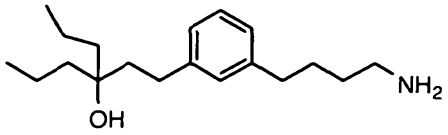
步驟 2：3-(3-(5-(二甲胺基)-5-酮基戊-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之還原作用，獲得3-(3-(5-(二甲胺基)-5-酮基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色油。產量(0.2克，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15-7.20 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 3H), 4.59 (bs, 1H), 3.10-3.17 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 4H), 2.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.52-1.78 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

步驟 3：3-(3-(5-(二甲胺基)-5-酮基戊基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之BOC去除保護，獲得5-(3-(3-胺基丙基)苯基)-N,N-二甲基戊醯胺鹽酸鹽。以濃氨中和，接著藉急驟式層析純化((0-10%) MeOH： DCM梯度液)，獲得實例**126**，為黃色油。產量(0.09克，66%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13-7.17 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 6H), 2.26

(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.66 (m, 6H), 1.43-1.59 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172.7, 142.5, 128.7, 128.6, 126.0, 37.2, 35.4, 35.2, 33.0, 32.6, 31.1, 24.8. MS： 263 $[M+1]^+$.

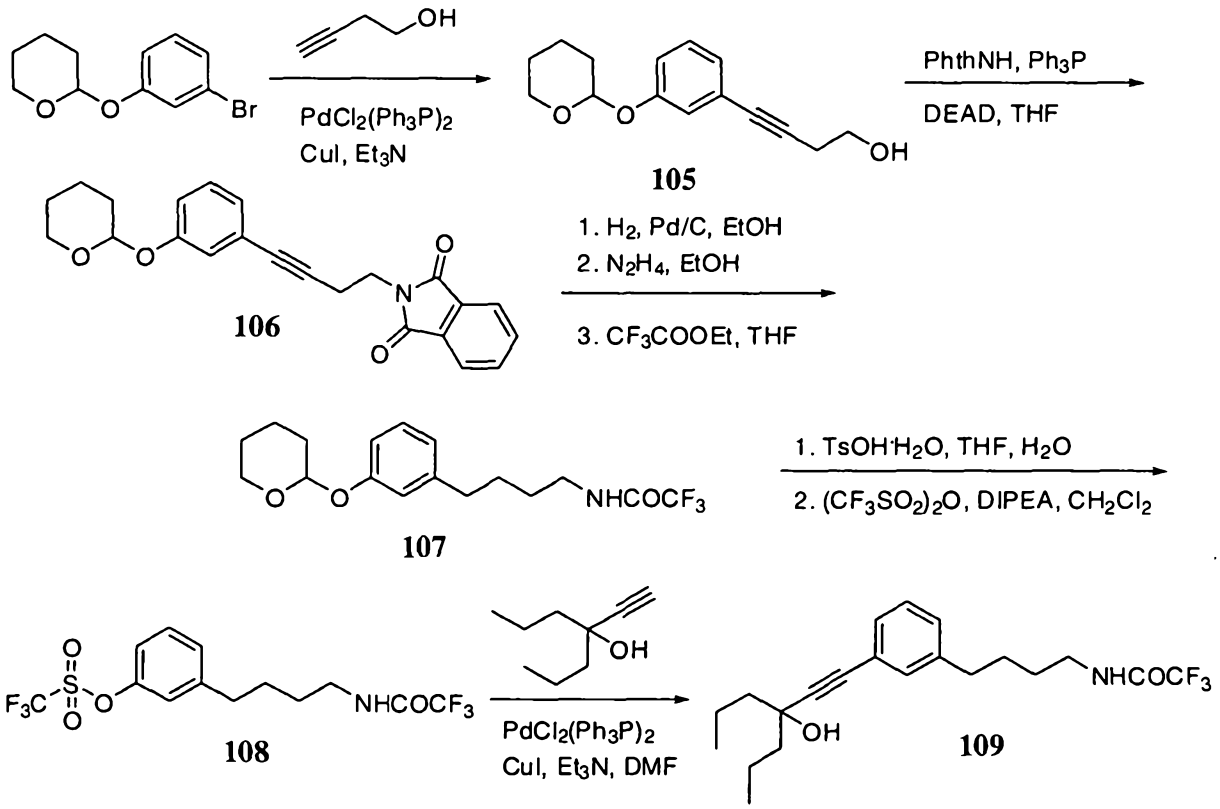
實例 127

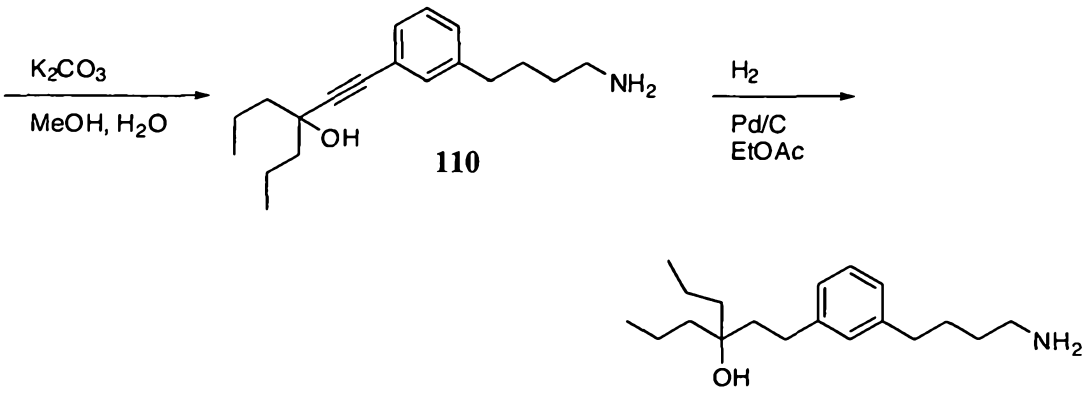
4-(3-(4-胺基丁基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(4-胺基丁基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式 22 之方法製成。

圖式 22





步驟1：3-四氫哌喃基溴酚與3-丁炔-1-醇之Sonogashira偶合係按照實例**13**中所使用之方法，惟將反應混合物在90℃下加熱18小時。急驟式層析純化(30%至100% EtOAc-己烷梯度液)，獲得醇**105**，橘色油。產量(2.46克，85%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 3H), 5.45 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 3H), 2.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.64-1.90 (m, 3H), 1.44-1.64 (m, 3H).

步驟2：於氬氣下，將偶氮二羧酸二乙酯(1.195克，6.86毫莫耳)添加至醇**105** (39克，5.64毫莫耳)、鄰苯二甲醯亞胺(0.90克，6.12毫莫耳)及三苯膦(1.64克，6.25毫莫耳)在無水THF中之經攪拌溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10%至40%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得鄰苯二甲醯亞胺**106**，無色油。產量(1.77克，84%)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82-7.88 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 5.36 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 3.13, 9.6, 14.5 Hz, 1H), 3.58 (dtd, J = 1.2, 4.1, 11.2 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-2.05 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.52-1.73 (m, 3H)

步驟3：丁炔基鄰苯二甲醯亞胺**106** (1.00克，2.66毫莫耳)在EtOH (無水，50毫升)中之溶液係經由使氬起泡3分鐘而脫氣。將鈀/碳(10%，0.102克)添加至反應混合物中，其係經由使氬起泡30秒，接著藉由施加真空/H_2三次而脫氣。將反應混合物在氫大氣下攪拌45分鐘，及過濾。將濾液直接使用於下一步驟。

以肼單水合物之去除保護係按照實例**12**中所使用之方法，惟將反應混合物在+50℃下加熱16小時，獲得4-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)苯基)丁-3-炔-1-胺，為無色油，將其使用於下一步驟無需純化。

4-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)苯基)丁-3-炔-1-胺以三氟醋酸乙酯之保護係按照實例**19**中所使用之方法，惟使反應在THF中進行，獲得三氟乙醯胺**107**，無色油。產量(於三個步驟後，0.72克，78%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (寬廣 t, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.75-6.83 (m, 3H), 5.40 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.17 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.90 (m, 3H), 1.40-1.62 (m, 7H).

步驟4：將**107** (0.72克，2.08毫莫耳)與對-甲苯磺酸單水合物(0.366克)在THF：H_2O (3:1，20毫升)中之混合物，於室溫下攪拌3.5小時。使反應混合物於$NaHCO_3$水溶液-鹽水溶液與EtOAc之間作分液處理。以EtOAc萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10%至50% EtOAc-己烷梯度液)，獲得2,2,2-三氟-N-(4-(3-羥苯基)丁基)乙醯胺，為無色油。產量(0.438克，96%)。

於0℃及氬氣下，將三氟甲烷磺酸酐溶液(0.32毫升，1.90毫莫耳)添加至2,2,2-三氟-N-(4-(3-羥苯基)丁基)乙醯胺(0.438克，1.68毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.5毫升，2.87毫莫耳)在無水CH_2Cl_2中之經攪拌溶液內。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘，及在減壓下濃縮。將EtOAc添加至殘留物中，並將混合物以鹽水洗滌，以無水$MgSO_4$脫水乾燥，及在減壓下濃縮濾液，獲得粗製三氟甲烷磺酸酯**108**，淡褐色油，將其使用於下一步驟無需另外純化。產量(0.683克，定量)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (brt, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 3.17 (q, 6.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40-1.60 (m, 4H).

步驟5: 三氟甲烷磺酸酯**108**與4-乙炔基庚-4-醇之Sonogashira偶合係按照實例**2**中所使用之方法，惟在急驟式層析純化(5%至40% EtOAc-己烷梯度液)後，使反應進行15小時，獲得炔醇**109**，淡褐色油。產量(0.327克，51%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (brt, 1H), 7.20-7.34 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38-1.62 (m, 12H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

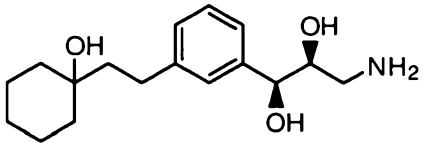
步驟6： 三氟乙醯胺**109**之去除保護係按照實例**19**中所使用之方法，惟在藉急驟式層析純化(10%-100% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2)後，將反應混合物在50℃下攪拌3.5小時，獲得胺**110**，白色固體。產量(0.175克，71%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12-7.24 (m, 4H), 2.46-2.66 (m, 4H), 1.42-1.73 (m, 10H), 1.43-1.42 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H)；^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 142.8, 131.3, 128.8, 128.3, 128.2, 123.6, 91.9, 83.9, 70.9, 44.5,

41.2, 35.2, 32.2, 28.6, 17.6, 13.6；RP-HPLC t_R = 7.06 分鐘，92.5% (AUC)；LC-MS m/z = 288.25 $[M+H]^+$.

步驟 7：使炔烴 **110** (0.0446 克，0.155 毫莫耳) 在 EtOAc (5 毫升) 中之溶液經由施加真空 / 氬 2x 脫氣。然後，將 Pd/C (10%，0.0166 克) 添加至反應混合物中，藉由施加真空 /H_2 2x 脫氣，並將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。過濾，接著急驟式層析純化 (10% 至 50% 之 20% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2 梯度液)，獲得實例 **127**，為無色油。產量 (0.0321 克，71%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 3H), 2.52-2.67 (m, 6H), 1.58-1.69 (m, 4H), 1.41-1.53 (m, 6H), 1.30-1.40 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 6H)；RP-HPLC (方法 2) t_R = 7.06 分鐘，87.4% (AUC)；LC-MS m/z = 288.25 $[M+H]^+$.

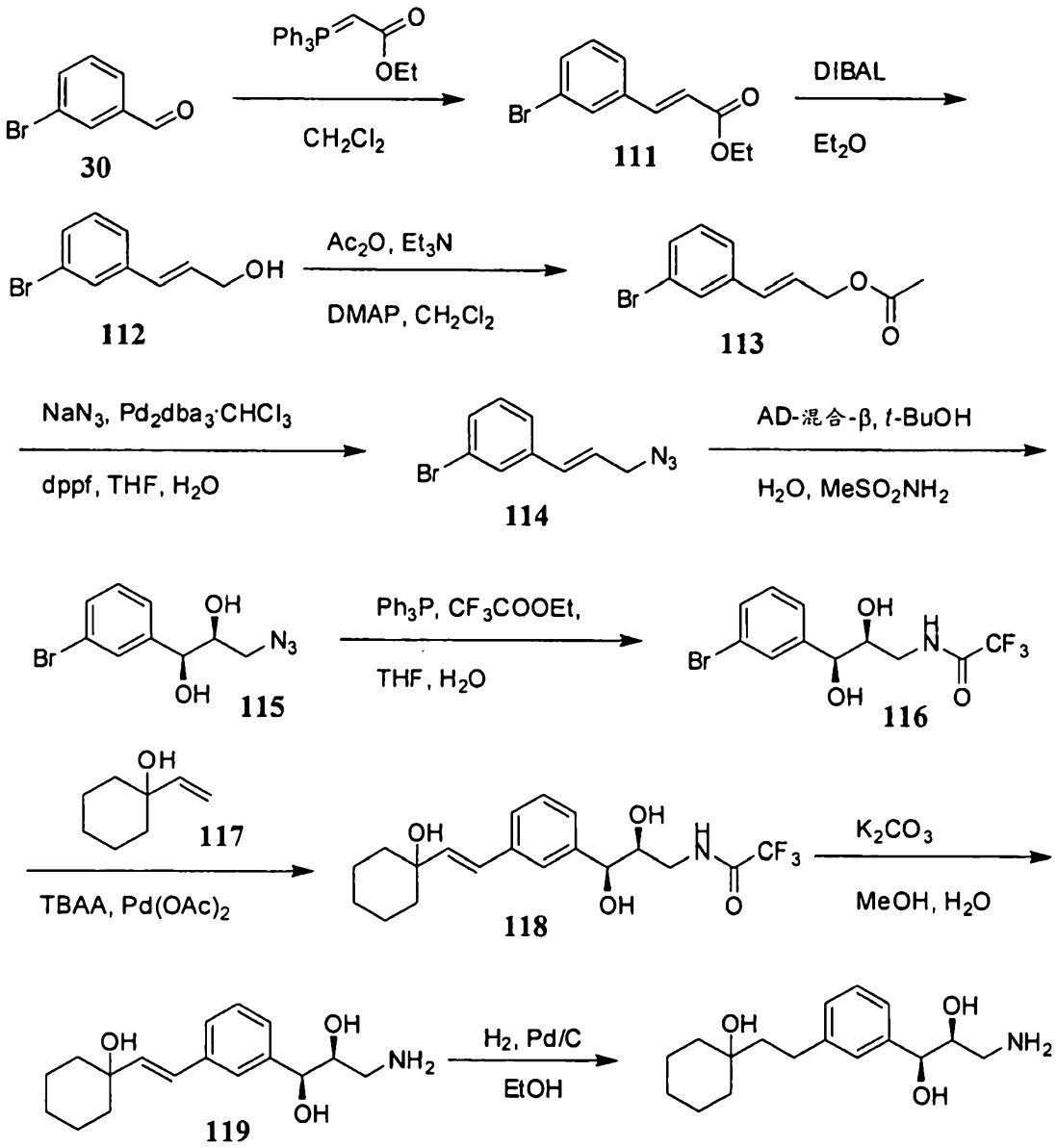
實例 128

(1S,2S)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇之製備



(1S,2S)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇係按照圖式 23 中所示之方法製成

圖式 23



步驟 1：於 3-溴基苯甲醛 (**30**) (3.9 毫升，33.30 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (100 毫升) 中之冰冷溶液內，添加 (乙氧羰基亞甲基) 三苯基磷烷 (11.65 克，33.44 毫莫耳)。將反應混合物在 0 ℃ 下攪拌 5 分鐘，然後使其溫熱至室溫，歷經 30 分鐘，並在減壓下濃縮。使殘留物再懸浮於 5% EtOAc/ 己烷中，在室溫下攪拌 10 分鐘，接著過濾。將濾餅以己烷洗滌，及在減壓下濃縮濾液。殘留物藉急驟式管柱層析之純化 (矽膠，己烷至 10% EtOAc/ 己烷梯度液)，獲得烯丙基酯 **111**，白色固體。

產量(7.63克，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.59 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 1.0, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

步驟2：將氫化二異丁基鋁之溶液(DIBAL-H，60毫升在CH_2Cl_2中之1.0M溶液，60.0毫莫耳)添加至酯**111** (0.63克，29.9毫莫耳)在乙醚(100毫升)中之冰冷溶液內。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，然後添加$NaHSO_4$水溶液(2M，42毫升)，並將所形成之混合物攪拌1.5小時，同時溫熱至室溫。將無水$MgSO_4$添加至經攪拌之反應混合物中，且30分鐘後，過濾混合物，及將濾餅以EtOAc過度洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得醇**112**無色油。產量(6.42克，定量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 1.0, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48-6.54 (m, 1H), 6.43 (dt, J = 4.3, 16.0 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H).

步驟3：將醋酸酐(1.2毫升，12.7毫莫耳)添加至醇**112** (2.535克，11.90毫莫耳)、Et_3N (2.0毫升，14.3毫莫耳)及DMAP (0.141克，1.15毫莫耳)在無水CH_2Cl_2中之經攪拌溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，及在減壓下濃縮。藉急驟式管柱層析純化(矽膠，5%至20% EtOAc/己烷梯度液)，獲得醋酸酯**113**，無色油。產量(2.71克，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58-6.65 (m, 1H), 6.42 (dt, J = 5.9, 16.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 1.4, 5.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H).

步驟**4**：醋酸丙烯酯**113** (0.71克，10.6毫莫耳)、疊氮化鈉(0.787克，12.1毫莫耳)、水(20毫升)及THF (50毫升)之混合物係經由使氬起泡3分鐘而脫氣。將參-二苯亞甲基丙酮基-雙-鈀-氯仿加成物(0.158克，0.17毫莫耳)與二苯基膦基二環戊二烯鐵(0.1773克，0.32毫莫耳)添加至反應混合物中。藉由施加真空/氬3x將空氣抽空，接著，將反應混合物於氬氣及60℃下加熱4小時。在減壓下濃縮反應混合物，將水添加至殘留物中，並以己烷萃取產物兩次。將合併之己烷層以飽和鹽水洗滌，以無水$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮濾液。殘留物藉急驟式管柱層析之純化(矽膠，5%至30% EtOAc/己烷梯度液)，獲得烯丙基疊氮化物**114**，為無色油。產量(1.90克，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.45 (dt, J = 6.3, 15.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 1.2, 6.3 Hz, 1H).

步驟**5**：於100毫升圓底燒瓶中，放置H_2O (19毫升)與第三-BuOH (19毫升)，接著為AD-混合-β (5.61克)。將混合物於室溫下攪拌10分鐘，然後添加$MeSO_2NH_2$ (0.36克，3.79毫莫耳)。使反應混合物冷卻至0℃，添加烯丙基疊氮化物**114** (0.90克，3.78毫莫耳)，並將反應混合物在0℃下攪拌24小時。添加$Na_2S_2O_3$ (6.30克)，且將混合物再攪拌一小時，接著添加EtOAc (50毫升)，然後為飽和NaCl (50毫升)。分離液層，並以EtOAc (3 x 25毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以無水$MgSO_4$脫水乾燥，及過濾。在減壓下濃縮濾液，並使殘留物藉急驟式管柱層析純化(矽膠，10%至

90% EtOAc/己烷梯度液），獲得疊氮基二醇**115**，為濃稠無色油。產量(1.02克，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 1.2, 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 3.3, 12.5 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 8.0, 12.7 Hz, 1H).

步驟6：將疊氮基二醇**115** (0.826克，3.037毫莫耳)、三苯膦(0.84克，3.20毫莫耳)、THF(10毫升)、水(0.2毫升)及三氟醋酸乙酯(1毫升)之混合物在50℃下加熱5小時，然後在減壓下濃縮。殘留物藉急驟式管柱層析之純化(矽膠，20%至90% EtOAc/己烷梯度液)，獲得三氟乙醯胺**116**，為白色固體。產量(0.73克，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 1.2, 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.24 (dt, J = 4.9, 13.3 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 5.7, 8.8, 13.3 Hz, 1H).

步驟7：將烯烴**116** (0.116克，0.922毫莫耳)、溴化物**117** (0.242克，0.708毫莫耳)、四丁基醋酸銨(1.19克)及$Pd(OAc)_2$(0.029克，0.127毫莫耳)之混合物於氬氣及90℃下加熱5小時。將水與鹽水添加至反應混合物中，將其以EtOAc萃取三次。以鹽水洗滌合併之有機層，以無水$MgSO_4$脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式管柱層析純化(矽膠，20%至70% EtOAc/己烷梯度液)，獲得烯烴**118**，為白色泡沫物。產量(0.2128克，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (t, J = 5.3 Hz, 1H),

7.35-7.37 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.18 (dt, J = 4.5, 13.3 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 6.1, 8.8, 14.3 Hz, 1H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.36-1.54 (m, 7H), 1.18-1.26 (m, 1H).

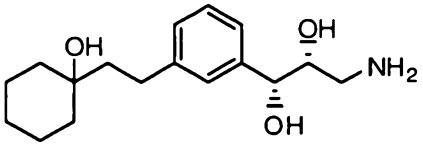
步驟 8：根據實例 **19** 中所使用之方法，使 N-((2S,3S)-2,3-二羥基-3-(3-((E)-2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (**118**) 去除保護，惟在 MeOH：H_2O (2:1) 混合物中，使用三當量之 K_2CO_3 並將反應混合物在 50℃ 下加熱 5 小時。在反應之後，使反應混合物在減壓下濃縮，再懸浮於 EtOAc/EtOH 中，及藉急驟式層析，使用 50% 7N NH_3/MeOH 在 EtOAc/ 己烷中之梯度液純化，獲得烯烴 **119**，為無色油。產量 (0.118 克，74%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.42-7.44 (m, 1H), 7.30 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (dt, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62-2.70 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.48-1.66 (m, 7H), 1.28-1.40 (m, 1H)；^{13}C NMR (100 MHz, MeOH-d_4) δ 142.3, 137.9, 137.7, 128.3, 126.7, 125.7, 125.6, 124.6, 76.0, 75.8, 71.2, 43.6, 37.5, 25.5, 21.9, 20.9; RP-HPLC (方法 1) t_R = 4.73 分鐘, 97% (AUC); ESI MS m/z 292.3 $[M+H]^+$.

步驟 9：使烯烴 **119** (0.0612 克，0.21 毫莫耳) 在 EtOH (無水，8 毫升) 中之溶液經由施加真空 / 氬 2x 脫氣。然後，將 Pd/C (10%，0.0139 克) 添加至反應混合物中，藉由施加真空/H_2 2x 脫氣，並將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。過濾反應混

合物，及在減壓下濃縮濾液，獲得實例**128**，為無色油。產量(0.0454克，74%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.25 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 4.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.64 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.40-1.73 (m, 12H), 1.26-1.38 (m, 2H)；RP-HPLC (方法2) t_R = 5.13分鐘，92.2% (AUC)；ESI MS m/z = 294.46 $[M+H]^+$.

實例129

(1R,2R)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇之製備



(1R,2R)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇係按照實例**128**中所使用之方法製成。

步驟1：烯丙基疊氮化物**114**之二羥化作用係使用AD-混合-α進行，獲得(1R,2R)-3-疊氮基-1-(3-溴苯基)丙烷-1,2-二醇。產量(0.966克，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 1.2, 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 3.3, 12.5 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 8.0, 12.7 Hz, 1H).

步驟2：(1R,2R)-3-疊氮基-1-(3-溴苯基)丙烷-1,2-二醇之還原作用及保護，獲得N-((2R,3R)-3-(3-溴苯基)-2,3-二羥基丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為白色固體。產量(0.66克，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.6 Hz, 1H),

7.40 (ddd, J = 1.2, 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.24 (dt, J = 4.9, 13.3 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 5.7, 8.8, 13.3 Hz, 1H).

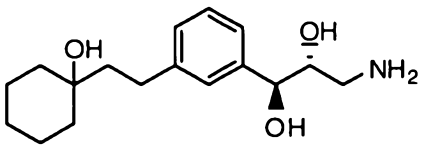
步驟3：N-((2R,3R)-3-(3-溴苯基)-2,3-二羥基丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與烯烴**117**之偶合，獲得N-((2R,3R)-2,3-二羥基-3-(3-((E)-2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為褐色泡沫物。產量(0.1958克，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.18 (dt, J = 4.5, 13.3 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 6.1, 8.8, 14.3 Hz, 1H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.36-1.54 (m, 7H), 1.18-1.26 (m, 1H).

步驟4：N-((2R,3R)-2,3-二羥基-3-(3-((E)-2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，獲得(1R,2R)-3-胺基-1-(3-((E)-2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)丙烷-1,2-二醇，為無色油。產量(0.16克定量)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.42-7.44 (m, 1H), 7.30 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (dt, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62-2.70 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.48-1.66 (m, 7H), 1.28-1.40 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOH-d_4) δ 142.3, 137.9, 137.7, 128.3, 126.7, 125.7, 125.6, 124.6, 76.0, 75.8, 71.2, ,43.6, ,37.5, ,25.5, 21.9, 20.9. ESI MS m/z 292.3 $[M+H]^+$；HPLC (方法1) 96% (AUC), t_R = 4.73分鐘.

步驟 5：(1R,2R)-3-胺基-1-(3-((E)-2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)丙烷-1,2-二醇之氫化作用，獲得實例 **129**，為無色油。產量 (0.0380 克，77%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.25 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 4.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.64 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.40-1.73 (m, 12H), 1.26-1.38 (m, 2H)；RP-HPLC (方法 2) t_R = 5.17 分鐘，94.4% (AUC)；ESI MS m/z = 294.46 $[M+H]^+$.

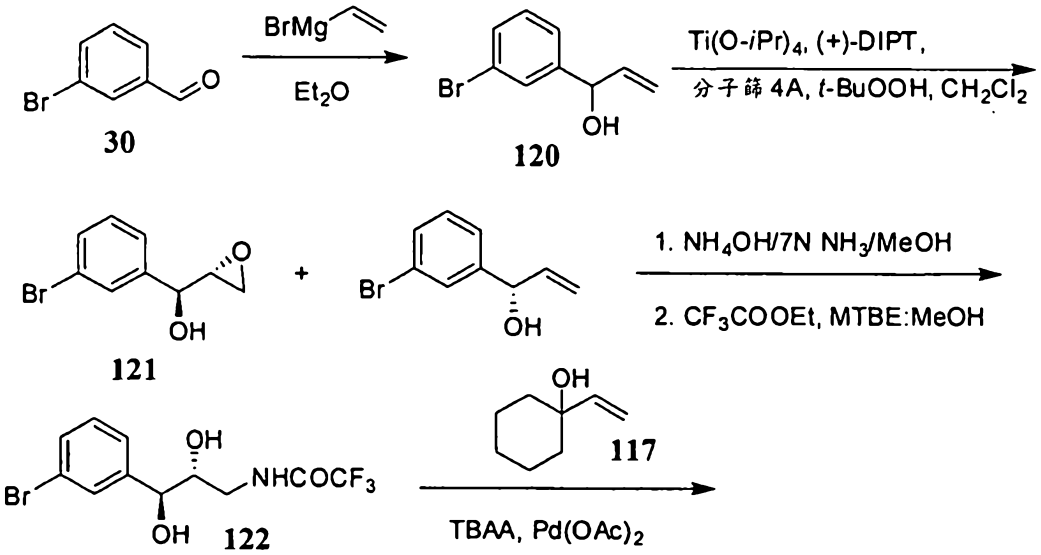
實例 130

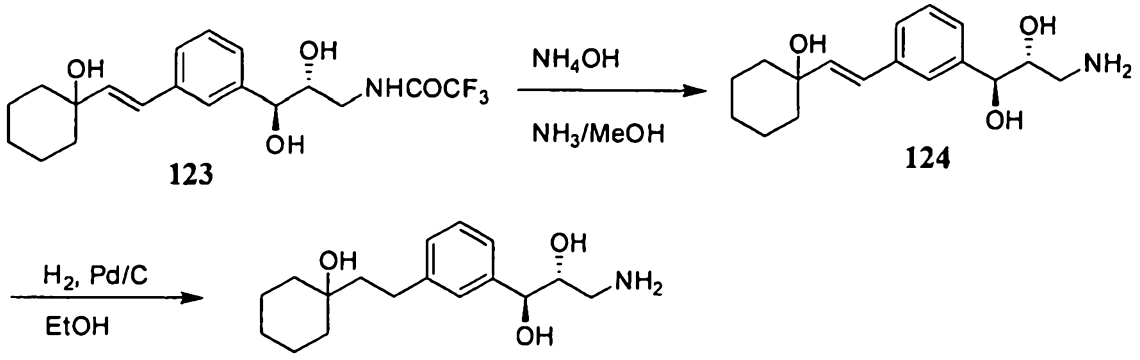
(1S,2R)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇之製備



(1S,2R)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇係按照圖式 24 中所示之方法製成。

圖式 24





步驟1：於氬氣下，將乙烯基溴化鎂之新的溶液(30.0毫升在THF中之1.0M溶液，30毫莫耳)慢慢添加至3-溴基苯甲醛(**30**) (3.2毫升，27.3毫莫耳)在無水乙醚(50毫升)中之冰冷溶液內。將反應混合物在0℃下攪拌20分鐘，然後添加NH_4Cl水溶液(25%，50毫升)。使混合物溫熱至室溫，分離液層，並以己烷萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，在減壓下濃縮，及藉急驟式管柱層析純化(矽膠，5%至300% EtOAc/己烷梯度液)，獲得烯丙醇**120**，為無色油。產量(4.22克，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.49 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 1.8, 7.4 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 5.85-5.94 (m, 1H), 5.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 1.8, 17.0 Hz, 1H), 5.00-5.07 (m, 2H).

步驟2：在惰性大氣下，於粉末狀4Å分子篩(6.4克)與四異丙氧化鈦(5.5毫升，18.8毫莫耳)在無水CH_2Cl_2(110毫升)中之冷(-23℃)混合物內，添加L-(+)-酒石酸二異丙酯(DIPT，4.7毫升，22.49毫莫耳)。將反應混合物在-20℃下攪拌，並添加烯丙醇**120** (4.0克，18.8毫莫耳)在無水CH_2Cl_2(80毫升)中之溶液，歷經5分鐘。將反應混合物在-20℃下攪拌30分鐘後，添加第三-丁基過氧化氫溶液(5.0-6.0M，在壬烷中，2毫升，約10.0毫莫耳)。將反應混合物於-20℃下攪拌7.5小時，在-20

℃下保持過夜，於-20℃下再攪拌7小時，及在-20℃下留置，接著於-20℃下保持43小時。將L-酒石酸水溶液(10%，110毫升)添加至反應混合物中，將混合物在室溫下攪拌10分鐘，然後添加飽和Na_2SO_4水溶液(20毫升)。將混合物在室溫下激烈攪拌1小時，分離液層。以乙醚，接著以EtOAc萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，以無水$NaSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮濾液。使殘留物藉急驟式管柱層析純化(矽膠，30%至70% EtOAc/己烷梯度液)，獲得環氧化物**121**、DIPT之混合物(1:1莫耳比)，而為反應之**120**，為無色油。藉急驟式管柱層析再純化(矽膠，5%至10% EtOAc/CH_2Cl_2梯度液)，獲得環氧化物**121**與DIPT之混合物(1:0.85莫耳比)，為無色油，將其使用於下一步驟無需另外純化。產量(3.44克，85.6%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 1.2, 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.69 (ABd, J = 5.5, 3.9 Hz, 1H), 2.63 (ABd, J = 5.3, 2.7 Hz, 1H).

步驟3：將粗製環氧化物**121** (0.47克，0.803毫莫耳)、氫氧化銨(25%，5毫升)及NH_3/MeOH (7N，5毫升)之溶液，在壓力瓶中，於室溫下攪拌20小時，然後在減壓下濃縮。使殘留物溶於MTBE：MeOH (1:1，10毫升)中，並添加三氟醋酸乙酯(3.0毫升)。將混合物於室溫下攪拌1小時，在減壓下濃縮，及使殘留物藉急驟式管柱層析純化(矽膠，30%至60% EtOAc/己烷梯度液)，獲得三氟乙醯胺**122**，為無色油。產量(0.248克，66%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (寬廣t, 1H),

7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 1.2, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 6.06 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 4.1,13.7 Hz, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H).

步驟4：溴化物**122**與烯烴**117**之偶合係按照實例**128**中所使用之方法，惟使用無水經脫氣之DMF (1毫升)作為反應溶劑，將反應物在90℃下加熱3小時，接著於60℃下過夜。於添加水後，將產物以EtOAc萃取(3x)，獲得烯烴**123**，為無色油。產量(0.194克，70%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.39-4.43 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.37 (ddd, J = 3.3, 4.7, 13.3 Hz, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.37-1.54 (m, 7H), 1.18-1.25 (m, 1H).

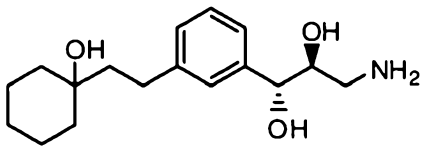
步驟5：將三氟乙醯胺**123** (0.189克，0.488毫莫耳)、NH_3/MeOH (7N，3.0毫升)及氫氧化銨(10.0毫升)之混合物，於室溫下攪拌68小時，及在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式層析，使用50%至100% 7N NH_3/MeOH在EtOAc/己烷中之梯度液純化，獲得粗製胺，為無色油。將此胺藉急驟式層析，使用CH_2Cl_2中之20% 7N NH_3/MeOH再純化，獲得烯烴**124**，為無色油。產量(0.065克，46%)；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.42-7.45 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 6.61 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 3.5, 13.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 8.0, 13.1 Hz, 1H), 1.47-1.76 (m, 9H),

1.25-1.40 (m, 1H)；^{13}C NMR (100 MHz, MeOH-d_4) δ 142.7, 137.8, 137.5, 128.1, 126.9, 125.8, 125.4, 124.8, 76.1, 75.7, 71.2, 43.3, 37.5, 25.5, 21.9；RP-HPLC (方法 2) 97% (AUC), t_R = 5.44 分鐘；ESI MS m/z 292.5 $[M+H]^+$.

步驟 6：按照實例 **128** 中所使用之方法，烯烴 **124** 之氫化作用，獲得實例 **130**，為無色油。產量 (0.0513 克，定量)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19-7.25 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 4.52 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 3.3, 6.1, 9.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 3.5, 13.1 Hz, 1H), 2.63-2.70 (m, 3H), 1.42-1.74 (m, 12H), 1.26-1.37 (m, 2H)；^{13}C NMR (100 MHz, MeOH-d_4) δ 143.1, 142.3, 128.0, 127.3, 126.8, 124.1, 76.2, 75.5, 70.9, 44.5, 43.2, 37.0, 29.4, 25.9, 22.1, 17.2；RP-HPLC (方法 2) t_R = 5.30 分鐘，92.7% (AUC)；ESI MS m/z = 294.46 $[M+H]^+$

實例 131

(1R,2S)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇之製備



(1R,2S)-3-胺基-1-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙烷-1,2-二醇係按照實例 **130** 中所使用之方法製成。

步驟 1：烯丙醇 **120** 使用 D-(-)-酒石酸二異丙酯之環氧化作用，獲得粗製 (R)-(3-溴苯基)((S)-環氧乙烷-2-基)甲醇，為無色油。產量 (4.12 克，定量)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 1.2, 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 4.7 Hz, 1H),

2.99-3.03 (m, 1H), 2.69 (ABd, J = 5.5, 3.9 Hz, 1H), 2.63 (ABd, J = 5.3, 2.7 Hz, 1H).

步驟3：胺以三氟乙醯基之環氧化物開環作用及保護，獲得N-((2S,3R)-3-(3-溴苯基)-2,3-二羥基丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為無色油。產量(0.322克，42%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.39-4.43 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.37 (ddd, J = 3.3, 4.7, 13.3 Hz, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.37-1.54 (m, 7H), 1.18-1.25 (m, 1H).

步驟4：N-((2S,3R)-3-(3-溴苯基)-2,3-二羥基丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與烯烴**105**之Heck偶合，獲得N-((2S,3R)-2,3-二羥基-3-(3-((E)-2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為無色油。產量(0.266克，76%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.39-4.43 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.37 (ddd, J = 3.3, 4.7, 13.3 Hz, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.37-1.54 (m, 7H), 1.18-1.25 (m, 1H).

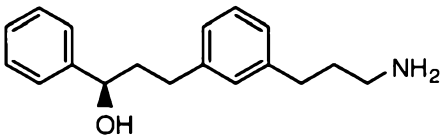
步驟5：N-((2S,3R)-2,3-二羥基-3-(3-((E)-2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，獲得(1R,2S)-3-胺基-1-(3-((E)-2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)丙烷-1,2-二醇，為無色油。產量(0.104克，52%)；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.42-7.45 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 6.61 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J

= 16.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 3.5, 13.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 8.0, 13.1 Hz, 1H), 1.47-1.76 (m, 9H), 1.25-1.40 (m, 1H).

步驟 6：(1R,2S)-3-胺基-1-(3-((E)-2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)丙烷-1,2-二醇之氫化作用，獲得實例 **131**，為無色油。產量 (0.0834 克，96%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19-7.25 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 4.52 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 3.3, 6.1, 9.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 3.5, 13.1 Hz, 1H), 2.63-2.70 (m, 3H), 1.42-1.74 (m, 12H), 1.26-1.37 (m, 2H)；RP-HPLC (方法 2) t_R = 5.31 分鐘，88.0% (AUC)；ESI MS m/z = 294.48 $[M+H]^+$

實例 132

(R)-3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-苯基丙-1-醇之製備



(R)-3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-苯基丙-1-醇係按照實例 **2** 中所使用之方法製成。

步驟 1：(R)-1-苯基丙-2-炔-1-醇與 N-(3-(3-溴苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之 Sonogashira 偶合，獲得 (S)-2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為琥珀色油。產量 (0.73 克，62%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57-7.59 (m, 2H), 7.17-7.40 (m, 7H), 5.60 (s, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.86 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H)

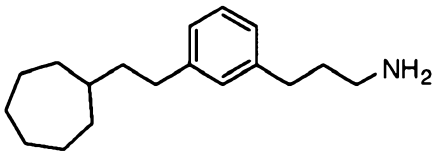
步驟 2：(S)-2,2,2-三氟-N-(3-(3-(3-羥基-3-苯基丙-1-炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得 (S)-3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-

苯基丙-2-炔-1-醇，為淡黃色油。產量(0.239克，30%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.59 (m, 1H), 7.16-7.39 (m, 8H), 5.60 (s, 1H), 2.58-2.62 (m, 4H), 1.69-1.77 (m, 2H).

步驟3：按照實例**2**中所使用之方法，(S)-3-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-苯基丙-2-炔-1-醇之還原作用，接著急驟式層析(10-100% (7N NH_3/MeOH)/DCM梯度液)，獲得實例**132**，為無色油。產量(0.103克，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.36 (m, 4H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 4.66 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 2.56-2.76 (m, 6H), 1.96-2.16 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.50-1.70 (br s, 3H). ESI MS m/z 270.21 $[M+H]^+$, 252.17 $[M+H-OH]^+$.

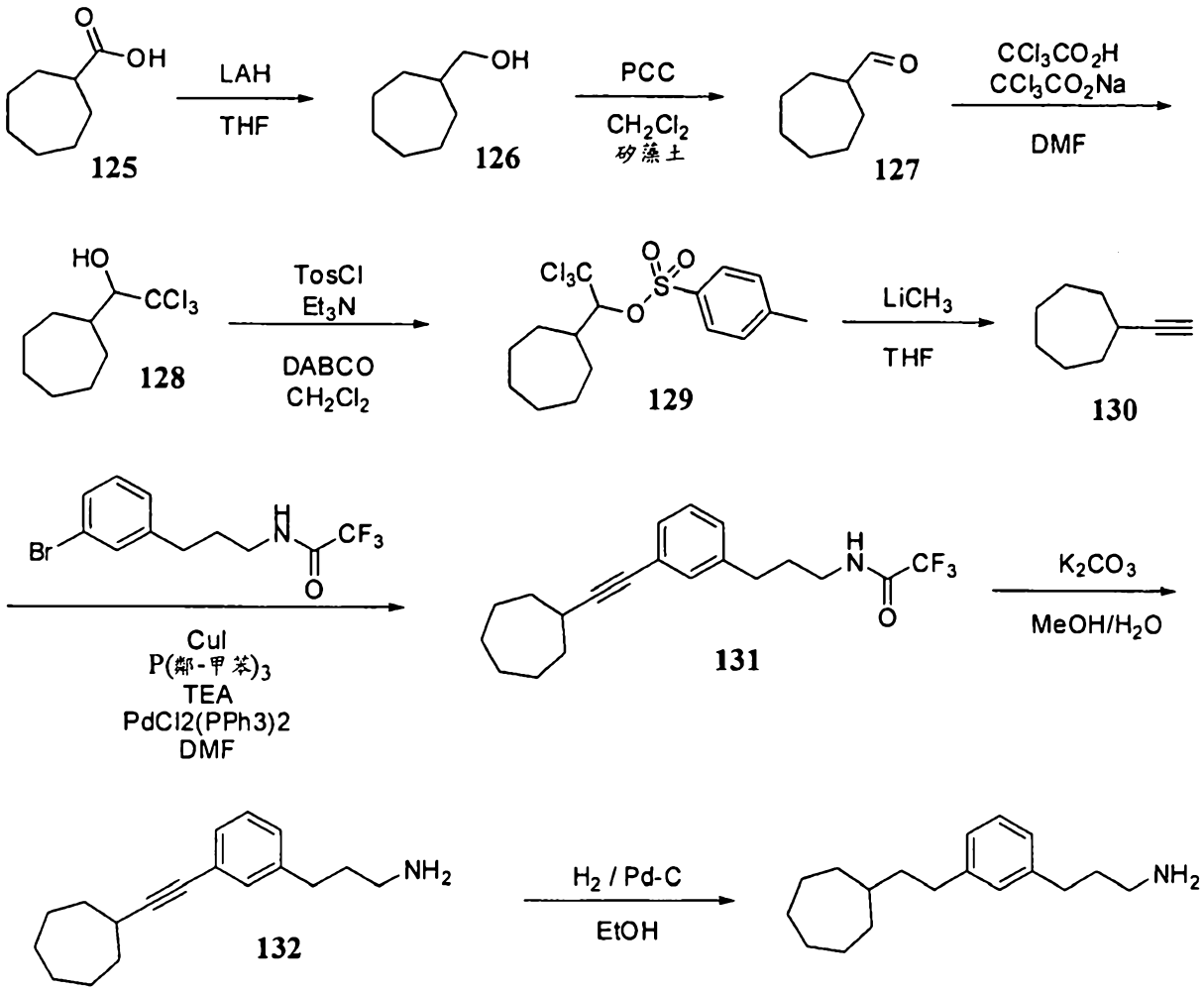
實例133

3-(3-(2-環庚基乙基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(2-環庚基乙基)苯基)丙-1-胺係按照圖式25中所示之方法製成。

圖式25



步驟1：於氬氣及5℃下，將LAH (180毫升1M溶液，176毫莫耳)慢慢添加至酸**125** (25克，176毫莫耳)在無水THF (500毫升)中之溶液內。使反應物溫熱至室溫，攪拌1小時，再一次冷卻至5℃，然後，藉由緩慢添加飽和Na_2SO_4水溶液使反應淬滅。藉過濾移除所形成之沉澱物，接著，將濾液以EtOAc萃取，以水與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得醇**126**，為無色油。產量(21克，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.38-1.80 (m, 12H), 1.10-1.20 (m, 2H).

步驟2：將醇**126** (4.5克，35毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)

中之溶液添加至氯鉻酸吡錠(9.4克，43.8毫莫耳)與矽藻土(10克)在二氯甲烷(100毫升)中之正在攪拌混合物內，並將反應物攪拌16小時。使混合物經過矽膠墊片過濾，且將墊片以乙醚沖洗。使合併之濾液濃縮，獲得不純醛**127**，為綠色油，將其取至下一步驟，無需純化。產量(4.1克，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.28-2.36 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 10H).

步驟3：將三氯醋酸鈉以3液份添加至醛**127** (14.9克，118毫莫耳)與三氯醋酸(19.3克，177毫莫耳)在DMF (150毫升)中之經攪拌溶液內，歷經10分鐘。將反應物在室溫下攪拌2小時，於冰浴中冷卻，然後使反應淬滅，並以水稀釋。將溶液以己烷萃取，且以飽和NH_4Cl水溶液、水及鹽水洗滌。使合併之有機物質以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，獲得不純醇**128**，為黃色油，將其取至下一步驟，無需純化。產量(23.4克，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.88-2.08 (m, 1H), 1.36-1.84 (m, 11H).

步驟4：將氯化對-甲苯磺醯(3.34克，17.5毫莫耳)添加至醇**128** (4.3克，17.5毫莫耳)、三乙胺(3.6毫升，26.3毫莫耳)及二氮雙環辛烷(0.586克，5.2毫莫耳)在40毫升二氯甲烷中之溶液內，並於室溫下攪拌90分鐘。將反應物以水(40毫升)與5N HCl (40毫升)洗滌。以二氯甲烷(40毫升)萃取合併之水溶液，且將合併之有機物質進一步以2N HCl、水及鹽水洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉

急驟式層析純化(0-10% EtOAc/己烷梯度液)，獲得磺酸酯**129**，為淡黃色結晶。產量(2.65克，38%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 1.98-2.06 (s, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 3H), 1.28-1.60 (m, 8H).

步驟5：於氬氣及5℃下，將甲基鋰(7.0毫升在乙醚中之1.6M溶液，11.25毫莫耳)逐滴添加至磺酸酯**129** (1克，2.5毫莫耳)在無水THF (15毫升)中之正在攪拌溶液內。使反應物溫熱至室溫，攪拌16小時，然後，藉由緩慢添加飽和NH_4Cl水溶液使反應淬滅。以己烷萃取混合物，且將合併之有機物質以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，獲得乙炔基環庚烷(**130**)，為黃色油。產量(0.270克，88%)^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.51 (s, 1H), 1.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.35-1.55 (m, 6H).

步驟6：按照實例**2**中所使用之方法，乙炔基環庚烷(**130**)與N-(3-(3-溴苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之Sonogashira偶合，接著急驟式層析(0-25% EtOAc/己烷梯度液)，獲得炔烴**131**，為琥珀色油。產量(0.556克，59%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.26 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.28 (br s, 1H), 3.36 (dt, J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.95 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 4H), 1.48-1.65 (m, 6H).

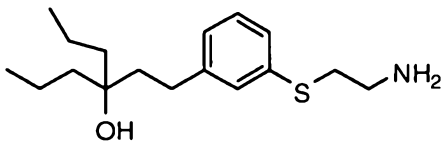
步驟7：按照實例**2**中所使用之方法，炔烴**131**之去除保護，接著急驟式層析(5% (7N NH3/MeOH)/二氯甲烷)，獲得炔烴**132**，為無色油。產量(0.226克，56%)：^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.13-7.25 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 6H), 1.46-1.64 (m, 6H), 1.30 (br s, 2H).

步驟 8：按照實例 **2** 中所使用之方法，炔烴 **132** 之還原作用，接著急驟式層析 (10-100% (7N NH_3/MeOH)/DCM 梯度液)，獲得實例 **133**，為無色油。產量 (0.081 克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 3H), 2.52-2.65 (m, 6H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.36-1.60 (m, 9H), 1.18-1.28 (m, 2H). ESI MS m/z 260.25 $[M+H]^+$.

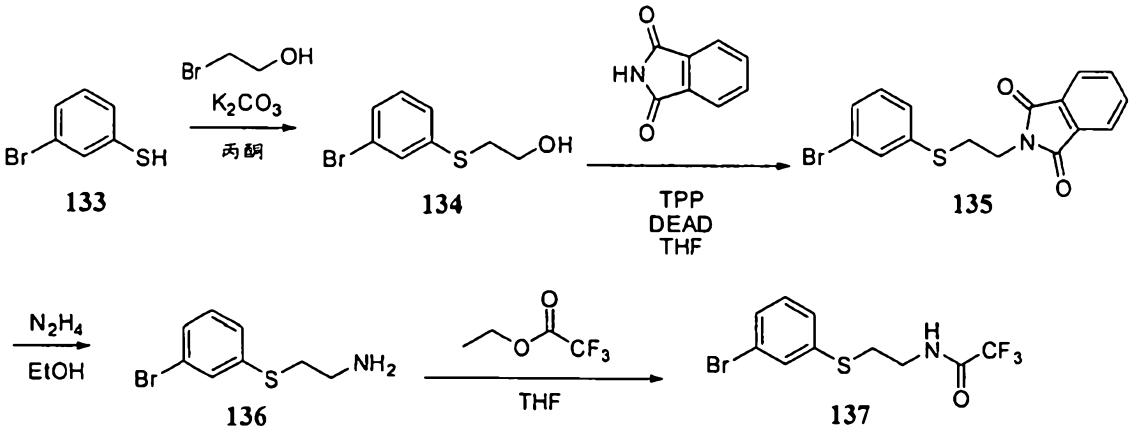
實例 134

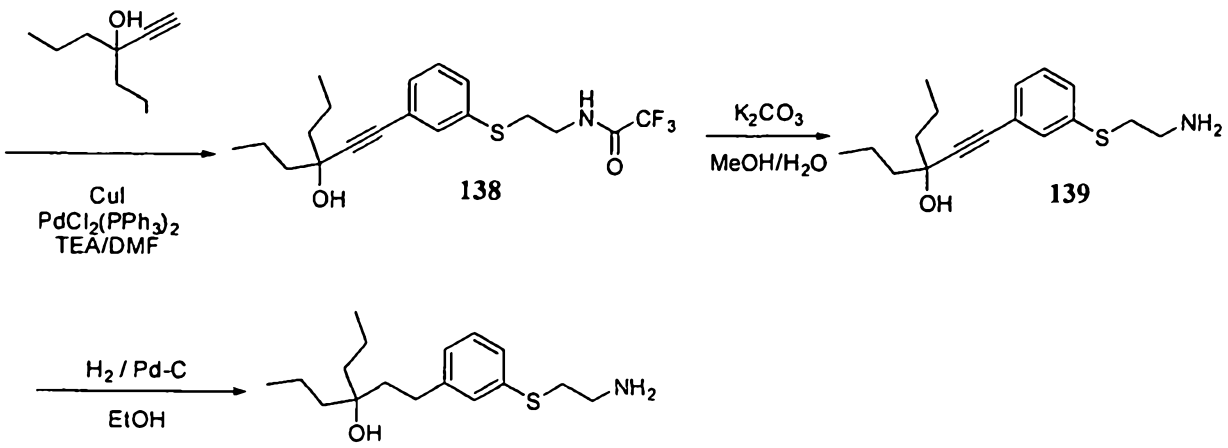
4-(3-(2-胺基乙硫基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(2-胺基乙硫基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式 26 中所示之方法製成。

圖式 26





步驟1：將3-溴苯硫醇(**133**) (3克，15.9毫莫耳)、2-溴基乙醇(2.4克，19.1毫莫耳)及K_2CO_3(4.4克，32毫莫耳)在丙酮(20毫升)中合併，且於室溫下攪拌1小時。在減壓下移除丙酮，並將殘留物以醋酸乙酯，自水萃取。將醋酸乙酯溶液以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，獲得醇**134**，為黃色油，無需純化。產量(3.6克，97%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (br s, 1H).

步驟2：按照實例**21**中所使用之方法，**134**與鄰苯二甲醯亞胺之Mitsunobu偶合，接著急驟式層析(5-20%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得溴化物**135**，為白色固體。產量(4.04克，72%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77-7.84 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (J = 7.2 Hz, 2H).

步驟3：按照實例**9**中所使用之方法，溴化物**135**之去除保護，獲得胺**136**，為黃色油。產量(1.56克，98%)：^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.87-3.0 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 1.7-2.4 (br s, 2H).

步驟4：根據實例**2**中所使用之方法，胺**136**之醯胺化作用，接著急驟式層析(5-20%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得三氟醯胺**137**，為無色油。產量(1.75克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 3.55 (app q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

步驟5：按照實例**2**中所使用之方法，4-乙炔基庚-4-醇與N-(2-(3-溴苯基硫基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(**137**)之Sonogashira偶合，接著急驟式層析(5-50%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得炔醇**138**，為帶有顏色之固體。產量(0.22克，52%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52-9.60 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.16-7.20 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.60 (ddd, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52-1.62 (m, 4H), 1.38-1.52 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

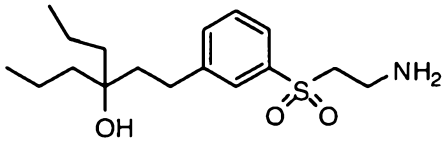
步驟6：按照實例**2**中所使用之方法，炔醇**138**之去除保護，接著急驟式層析(0-10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷梯度液)，獲得胺**139**，為黃色油。產量(0.89克，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36-7.38 (m, 1H), 7.32 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (br s, 2H), 1.62-1.74 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟7：按照實例**1**中所使用之方法，胺**139**之還原作用，

接著急驟式層析(10-100% (7N NH_3/MeOH)/DCM梯度液)，獲得實例**134**，為無色油。產量(0.042克，75%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.21 (m, 3H), 6.99-7.03 (m, 1H), 2.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.91 (br s, 2H), 2.56-2.62 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 7H), 1.28-1.40 (m, 4H), 0.924 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ESI MS m/z 296.29 $[M+H]^+$, 278.25 $[M+H-OH]^+$.

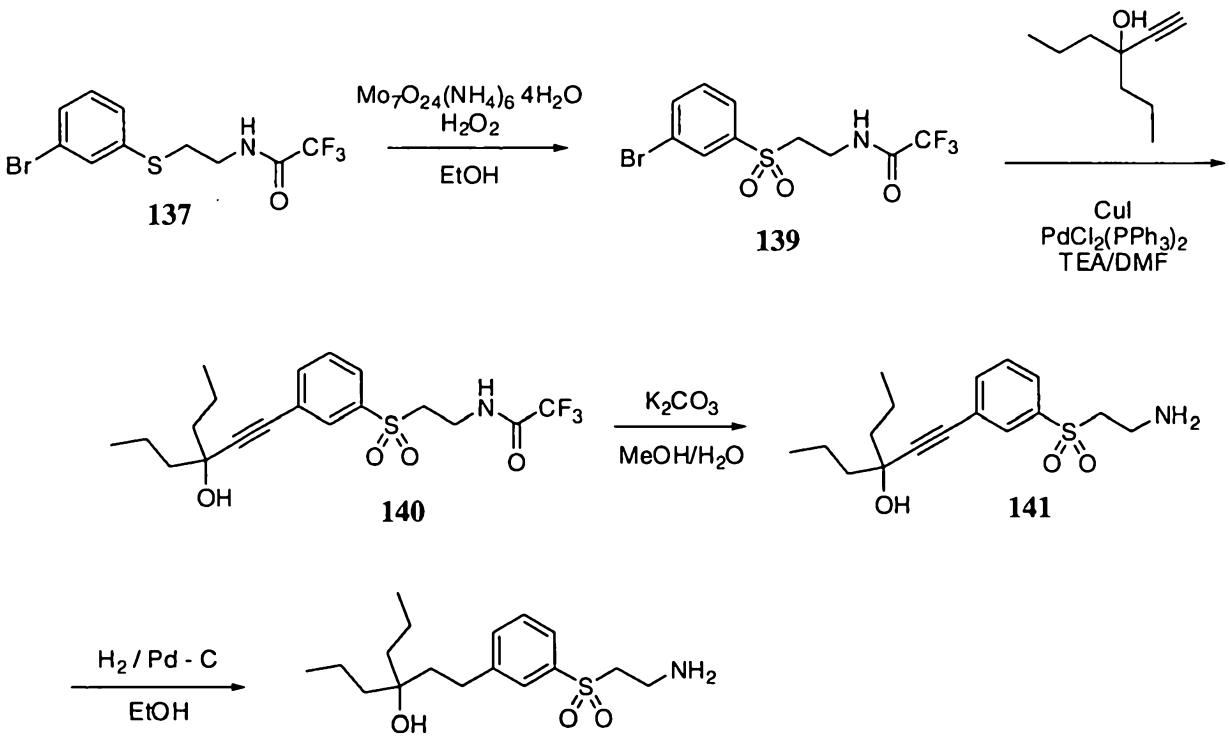
實例135

4-(3-(2-胺基乙基磺醯基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(2-胺基乙基磺醯基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式27中所示之方法製成。

圖式27



步驟1：於溴化物**137** (0.6克，1.83毫莫耳)在乙醇(10毫升)

中之溶液內，在室溫下添加鉬酸銨四水合物(0.68克，0.55毫莫耳(30%))與過氧化氫(1.9毫升30%水溶液，18.3毫莫耳)。將反應物攪拌過夜，然後，以飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(4毫升)使反應淬滅。在真空中移除乙醇，並將殘留物以醋酸乙酯，自水萃取。以鹽水洗滌合併之有機物質，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，在真空中濃縮，及藉急驟式層析純化(5-50%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得碘**139**，為白色蠟狀固體。產量(0.615克，93%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H).

步驟2：按照實例**2**中所使用之方法，**139**與4-乙炔基庚-4-醇之Sonogashira偶合，接著急驟式層析(5-50%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得炔醇**140**，為黃色油。產量(0.515克，72%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 3.79-3.86 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 2H), 1.93 (br s, 1H), 1.64-1.78 (m, 4H), 1.51-1.64 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

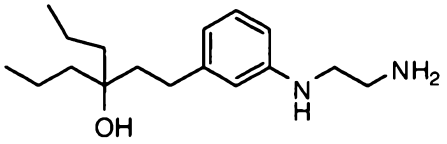
步驟3：根據實例**2**中所使用之方法，三氟醋胺**140**之去除保護，接著急驟式層析(0-10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷梯度液)，獲得炔烴**141**，為黃色油。產量(0.21克，52%)：^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90-7.92 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 1.81 (br s, 3H), 1.62-1.75 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟4：按照實例**2**中所使用之方法，炔烴**141**之還原作用，

接著急驟式層析(10-100% (7N NH_3/MeOH)/DCM梯度液)，獲得實例**135**，為無色油。產量(0.081克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.74 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.08-3.13 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 7H), 1.26-1.40 (m, 4H), 0.92 (t, 8.0 Hz, 6H). ESI MS m/z 328.31 $[M+H]^+$, 310.27 $[M+H-OH]^+$.

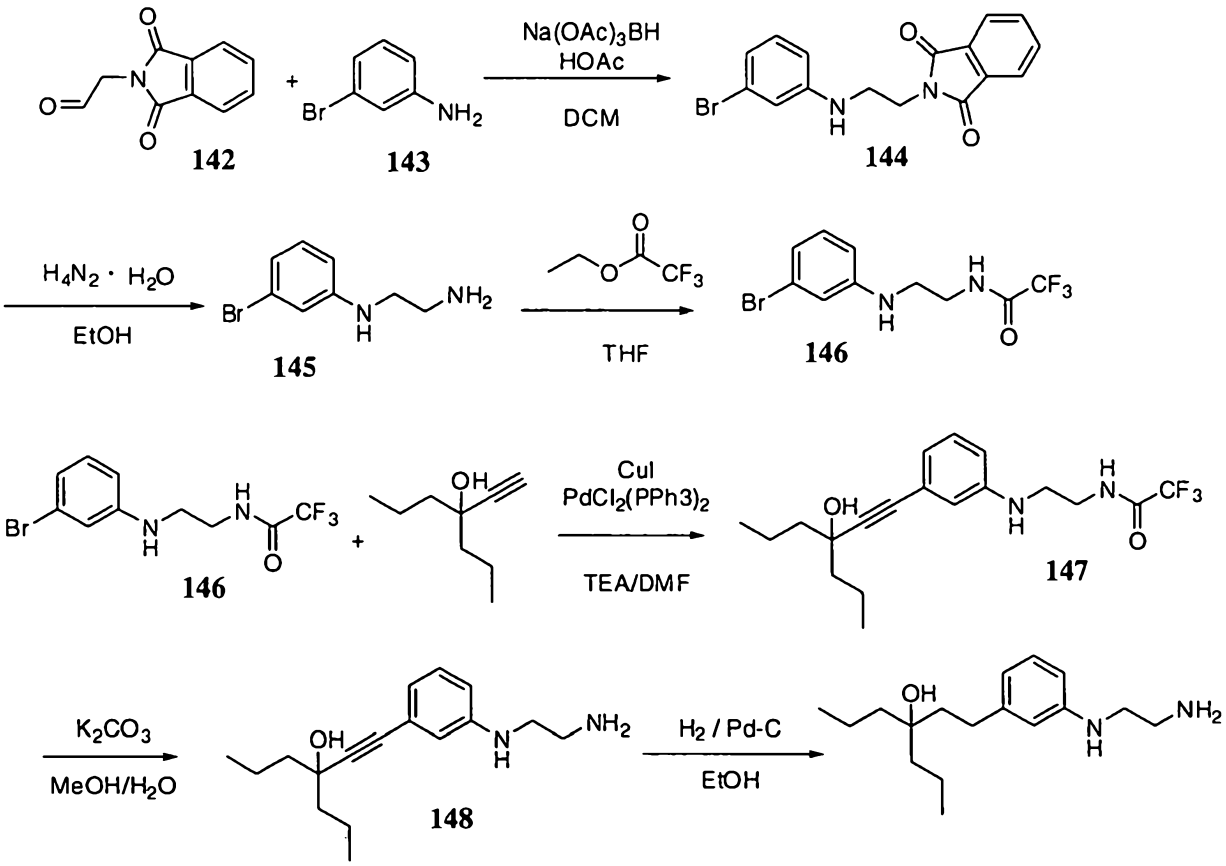
實例136

4-(3-(2-胺基乙胺基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(2-胺基乙胺基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式28中所示之方法製成。

圖式28



步驟1：於2-(1,3-二酮基異吲哚啉-2-基)乙醛(**142**，3.0克，15.9毫莫耳)在CH_2Cl_2(1000毫升)中之經攪拌溶液內，添加3-溴基苯胺(**143**，2.2克，13.0毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉(4.2克，20毫莫耳)及醋酸(1.2克，20毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌過夜，然後以飽和氯化銨、水及鹽水洗滌。使合併之有機物質以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。藉急驟式層析純化(10-40%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得溴化苄**144**，為黃色油。產量(1.7克，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.88 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.49-6.54 (m, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

步驟2：按照實例**9**中所使用之方法，溴化苄**144**之去除保護，接著急驟式層析(0-10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)梯度液)，獲得二胺**145**，為黃色油。產量(0.286克，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.74 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49-6.54 (m, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.20 (br s, 2H).

步驟3：按照實例**2**中所使用之方法，二胺**145**之醯胺化作用，獲得三氟醯胺**146**，為黃色蠟狀固體。產量(0.462克，定量)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.74 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50-6.55 (m, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.55 (q, J = 6.0, Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

步驟4：按照實例**2**中所使用之方法，**146**與4-乙炔基庚-4-醇之Sonogashira偶合，接著急驟式層析(5-30%醋酸乙酯/己烷

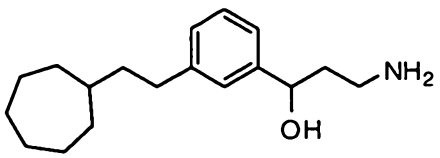
梯度液)，獲得炔醇**147**，為橘色油。產量(0.30克，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (br s, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.52-6.56 (m, 1H), 3.51 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.63-1.71 (m, 4H), 1.50-1.63 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟5：按照實例**2**中所使用之方法，炔醇**147**之去除保護，接著急驟式層析(0-10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)梯度液)，獲得胺**148**，為黃色蠟狀固體。產量(0.14克，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.97-7.03 (m, 1H), 6.46-6.54 (m, 3H), 5.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.94 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.38-1.62 (m, 10H), 0.88 (t, J = 7,8 Hz, 6H).

步驟6：按照實例**2**中所使用之方法，胺**148**之還原作用，接著急驟式層析(10-100% (7N NH_3/MeOH)/DCM梯度液)，獲得實例**136**，為無色油。產量(0.047克，84%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53-6.57 (m, 1H), 6.44-6.49 (m, 2H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 6H), 1.28-1.40 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ESI MS m/z 279.3 $[M+H]^+$, 261.26 $[M+H-OH]^+$.

實例137

3-胺基-1-(3-(2-環庚基乙基)苯基)丙-1-醇之製備



3-胺基-1-(3-(2-環庚基乙基)苯基)丙-1-醇係按照實例**2**中所使用之方法製成。

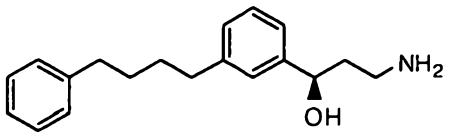
步驟 1：N-(3-(3-溴苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(**43**)與乙炔基環庚烷之 Sonogashira 偶合，接著急驟式層析(5-40% EtOAc/己烷梯度液)，獲得 N-(3-(3-(環庚基乙炔基)苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為琥珀色油。產量(0.507 克，51%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (br s, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 3H), 4.81 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 3.48-3.68 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.85-2.00 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 4H), 2.46-1.64 (m, 6H).

步驟 2：N-(3-(3-(環庚基乙炔基)苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，接著急驟式層析(5% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)，獲得 3-胺基-1-(3-(2-環庚基乙炔基)苯基)丙-1-醇，為黃色油。產量(0.173 克，46%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 1H), 7.18-7.30 (m, 3H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.00 (br s, 5H), 2.74-2.82 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.68-1.80 (m, 5H), 1.44-1.64 (m, 6H).

步驟 3：按照實例 **2** 中所使用之方法，3-胺基-1-(3-(2-環庚基乙炔基)苯基)丙-1-醇之還原作用，接著急驟式層析(10-100% (7N NH_3/MeOH)/DCM 梯度液)，獲得實例 **137**，為無色油。產量(0.076 克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13-7.26 (m, 3H), 7.03-7.07 (m, 1H), 4.88-4.94 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.77 (br s, 3H), 2.55-2.63 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 3H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.34-1.58 (m, 9H), 1.16-1.27 (m, 2H). ESI MS m/z 276.29 $[M+H]^+$, 258.25 $[M+H-OH]^+$.

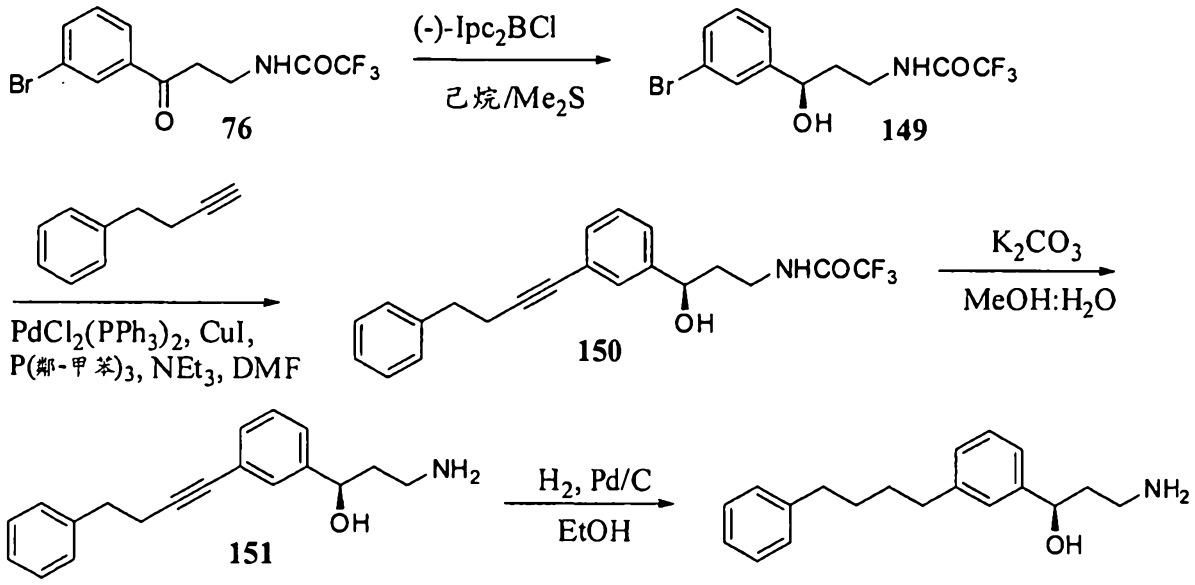
實例 138

(R)-3-胺基-1-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-醇之製備



(R)-3-胺基-1-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-醇係按照圖式29中所示之方法製成。

圖式29



步驟1：按照實例**70**中所使用之方法，酮**76**以(-)-Ipc_2BCl之對掌性還原作用，在急驟式層析純化(梯度液)後，獲得(R)-醇**149**，為無色油。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 4.84 (dt, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 2.9, 1.0 Hz, 1H), 1.80-2.00 (m, 2H).

步驟2：在(R)-羥芳基溴化物**149**與4-苯基丁炔間之Sonogashira偶合係按照實例**70**中所使用之方法，惟將反應混合物在70℃下攪拌4小時，然後在60℃下17小時，獲得粗製炔烴**150**，為淡黃色油，將其使用於下一步驟無需純化。產量(0.49克，77%)。

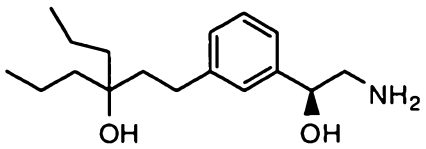
步驟3：按照實例**100**中所使用之方法(絕對立體化學之測

定），**150**之去除保護，獲得胺**151**，為無色油。產量(0.195克，60%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.33 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 8H), 4.67 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64-2.74 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H)；^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 145.6, 140.9, 130.1, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 126.1, 125.1, 124.1, 89.0, 81.1, 72.0, 71.9, 41.5, 38.4, 35.0, 21.2；RP-HPLC 96.4% (AUC)；LC-MS m/z = 280.2 $[M+H]^+$.

步驟4：炔烴**151**之氫化作用係按照實例**70**中所使用之方法進行，惟使反應進行16小時。過濾反應混合物，並將HCl/EtOH (7.4M，1毫升)添加至濾液中。在減壓下濃縮濾液，溶於EtOAc中，且冷卻至0℃。藉過濾收集所形成之沉澱物，及在真空中乾燥，而得實例**138**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.069克，75%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.06-7.26 (m, 9H), 4.78 (dd, J =； 5.3, 7.4 Hz, 1H), 2.97-3.12 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 2H)；LC-MS (ESI+) 284.42 $[M+H]^+$；RP-HPLC (方法2)：97.6%, t_R = 7.00分鐘.

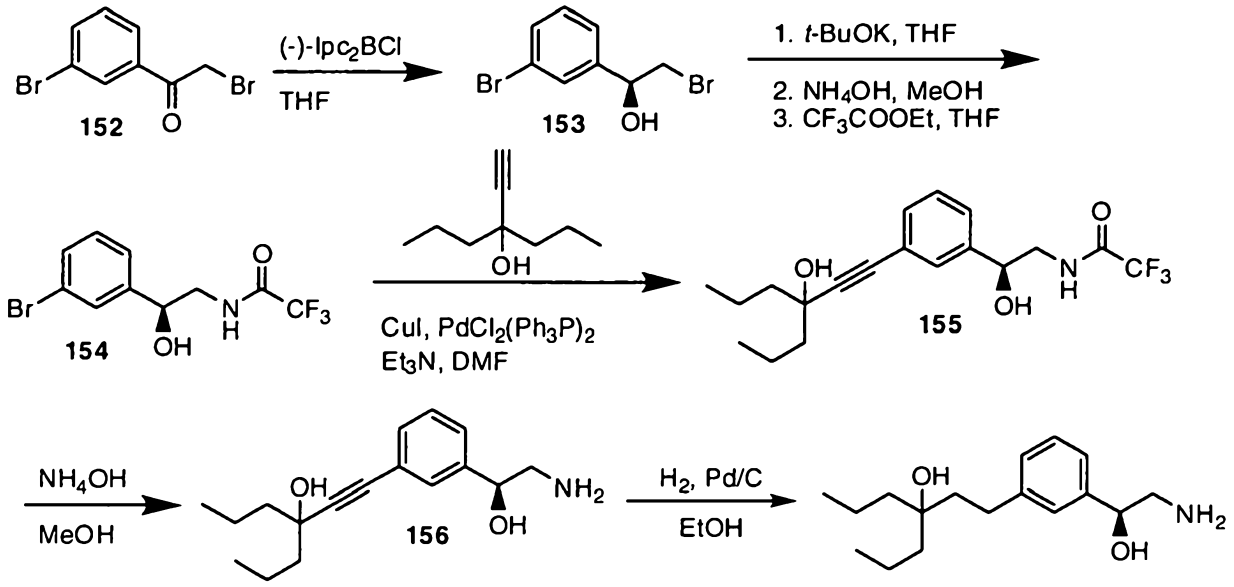
實例139

(S)-4-(3-(2-胺基-1-羥乙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



(S)-4-(3-(2-胺基-1-羥乙基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式30製成。

圖式30



步驟1：按照實例70中所使用之方法，使酮152還原，獲得羥溴化物153，為無色油。產量(0.818克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 1.0, 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 4.7, 6.5 Hz, 1H), 3.66 (ABd, J = 4.5, 6.5 Hz, 1H), 3.57 (ABd, J = 4.5, 6.5 Hz, 1H).

步驟2：於溴化物153 (0.818克，2.92毫莫耳)在無水THF (10毫升)中之溶液內，添加第三-丁醇鉀溶液(1M，3.5毫升)，將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。於減壓下濃縮，並將殘留物以水處理。以EtOAc萃取產物兩次，使有機層匯集，以鹽水、NH_4Cl水溶液洗滌，以無水$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮濾液，獲得(S)-2-(3-溴苯基)環氧乙烷(0.486克)，將其使用於下一步驟無需純化。

使(S)-2-(3-溴苯基)環氧乙烷溶於7N NH_3/MeOH溶液(5毫升)

中，並將NH_4OH水溶液(25%，5毫升)添加至反應混合物中，將其在室溫下攪拌18小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得(S)-2-胺基-1-(3-溴苯基)乙醇(0.801克)，將其使用於下一步驟無需純化。

使(S)-2-胺基-1-(3-溴苯基)乙醇溶於無水THF(5毫升)中，並添加三氟醋酸乙酯(1毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘，在減壓下濃縮，及使殘留物藉急驟式層析純化，獲得三氟乙醯胺**154**，為無色油。產量(0.608克，67%，歷經3個步驟)：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (寬廣t, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 5.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.7, 11.3 Hz, 1H), 3.47-3.52 (m, 2H).

步驟3: 溴化物**154**與4-乙炔基庚-4-醇之Sonogashira偶合係按照實例**70**中所示之方法，惟未使用P(鄰-甲苯)$_3$，獲得炔醇**155**，為黃褐色油。產量(0.59克，82%)：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 5.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 3.25-3.31 (m, 2H), 1.40-1.62 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

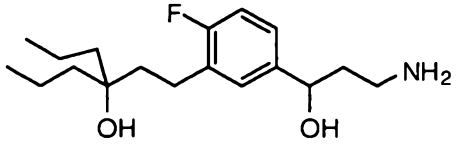
步驟4： 將炔醇**155** (0.59克，1.59毫莫耳)在NH_3/MeOH (7N，10毫升)與NH_4OH水溶液(25%，10毫升)中之溶液，於室溫下攪拌70小時，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(0%至100%之10% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2在CH_2Cl_2中)，獲得胺**156**，為無色油。產量(0.35克，80%)；^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.41 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 4.58 (dd, J = 4.7, 7.6 Hz, 1H), 2.65-2.81 (m, 2H), 1.51-1.73 (m, 8H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 6H)；143.7,

130.3, 128.9, 128.3, 125.8, 123.4, 92.4, 83.7, 74.5, 70.9, 49.0, 44.5, 17.6, 13.6；LC-MS：276.38 $[M+H]^+$；RP-HPLC tR = 6.21 分鐘，98% AUC.

步驟 5：炔烴 **156** 之氫化作用，接著急驟式層析純化(10%至 50% 之 20% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2 梯度液)，獲得實例 **139**，為無色油。產量(0.042 克，57%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07-7.21 (m, 3H), 4.58 (dd, J = 5.1, 7.2 Hz, 1H), 2.72-2.82 (m, 2H), 2.61 (ddd, J = 4.9, 8.6, 12.7 Hz, 2H), 1.68 (ddd, J = 4.7, 8.4, 12.5 Hz, 2H), 1.26-1.50 (m, 8H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 6H)；LC-MS (ESI+) 280.41 $[M+H]^+$；RP-HPLC (方法 2)：85.1% (AUC), t_R = 6.17 分鐘.

實例 140

4-(5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟基苯乙基)庚-4-醇之製備



按照實例 **1**、**7**、**9**、**16** 及 **17** 中所使用之方法，製成 4-(5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟基苯乙基)庚-4-醇。

步驟 **1**：按照實例 **16** 中所使用之方法，乙腈之添加至 3-溴基-4-氟基苯甲醛中，獲得 3-(3-溴基-4-氟苯基)-3-羥基丙烷腈，為淡黃色油。產量(4.2 克，70%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.4, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (bs, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.90 (ABd, J = 16.8, 5.2 Hz, 1H), 2.83 (ABd, J = 16.8, 6.4 Hz, 1H).

步驟 **2**：按照實例 **17** 中所使用之方法，3-(3-溴基-4-氟苯基)-3-羥基丙烷腈以 BH_3-THF 之還原作用，接著按照實例 **9** 中

所使用之方法，胺以三氟醋酸乙酯之保護，獲得N-(3-(3-溴基-4-氟苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為透明油。產量(4.3克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (bs, 1H), 7.62 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H).

步驟3：按照實例**7**中所使用之方法，使N-(3-(3-溴基-4-氟苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與4-乙炔基庚-4-醇偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(4-氟基-3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)-3-羥丙基)乙醯胺為淡黃色油。產量(1.37克，78%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.63-1.41 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

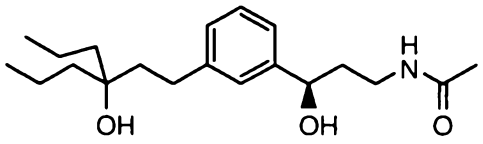
步驟4：按照實例**9**中所使用之方法，使2,2,2-三氟-N-(3-(4-氟基-3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)-3-羥丙基)乙醯胺去除保護，獲得4-((5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟苯基)乙炔基)庚-4-醇，為淡黃色油。產量(0.85克，82%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.16 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.64 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 1.63-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟5：使4-((5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟苯基)乙炔基)庚-4-醇(0.107克，0.348毫莫耳)溶於EtOAc (5毫升)中，並以氬之流動脫氣。添加10% Pd/C (10毫克)，且將真空抽取1分鐘。添加H_2之氣瓶，及攪拌3小時。過濾觸媒，接著蒸乾，獲得實

例 **140**，為淡黃色油。產量(0.11 克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.98 (bs, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

實例 141

(R)-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)乙醯胺之製備

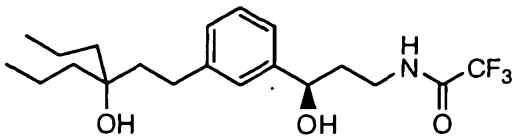


(R)-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)乙醯胺係按照下文方法製成。

將實例 **71** (0.35 克，1.19 毫莫耳)與醋酸酐(0.13 克，1.25 毫莫耳)於室溫下，在 CH_2Cl_2 中攪拌過夜。使反應混合物於 CH_2Cl_2 與飽和 $NaHCO_3$ 之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得實例 **141**，為透明油。產量(0.40 克，100%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (t, = 5.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H). 5.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.65 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

實例 142

(R)-2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)乙醯胺之製備

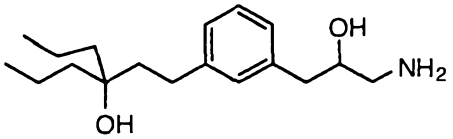


(R)-2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)乙醯胺係按照下文方法製成。

將實例**71** (0.29克，0.98毫莫耳)與CF_3CO_2Et (2毫升)在CH_2Cl_2中之混合物，於室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮，獲得實例**142**，為透明油。產量(0.39克，100%)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (bs, 1H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (bs, 1H), 3.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

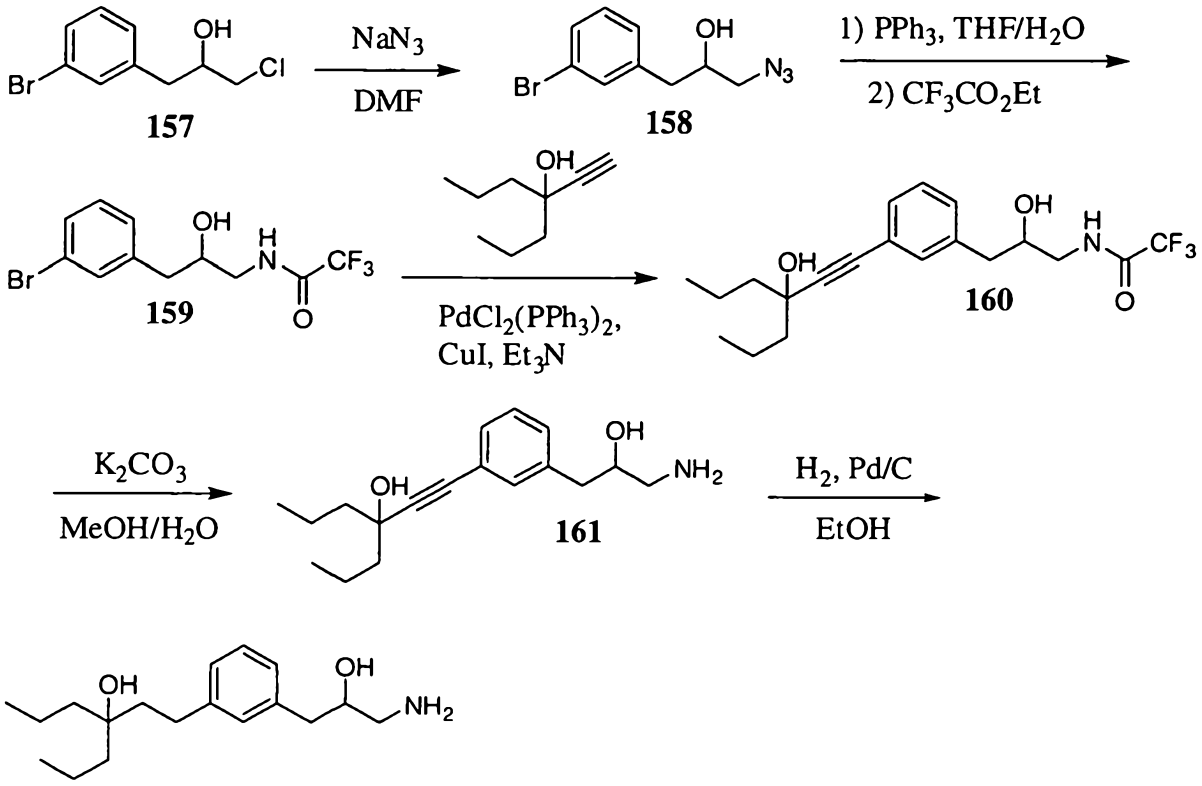
實例143

4-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式31中所示之方法製成。

圖式 31



步驟 1：於 1-(3-溴苯基)-3-氯基丙-2-醇 (**157**) (8.49 克，34.0 毫莫耳) 在無水 DMF (100 毫升) 中之溶液內，在 N_2 下添加 NaN_3 (11.05 克，170.0 毫莫耳) 與 NaI (觸媒，0.75 克，5.0 毫莫耳)。將混合物在 75℃ 下加熱過夜。於冷卻至室溫後，以醚稀釋混合物，並以水與鹽水洗滌。使溶液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使產物在真空烘箱中，於 40℃ 下乾燥 2 小時，獲得疊氮化物 **158**，為黃色油。使用之而無需純化。產量 (8.6 克，98% 粗製)。

步驟 2：於疊氮化物 **158** (8.59 克，33.28 毫莫耳) 在 THF (60 毫升) 中之溶液內，在 N_2 下添加 PPh_3 (8.73 克，33.28 毫莫耳) 與水 (20 毫升)。將反應混合物在 50℃ 下加熱 24 小時。於冷卻至室溫後，以鹽水稀釋混合物，並以 EtOAc 萃取。使有機層以

Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使粗製胺溶於THF (20毫升)與三氟醋酸乙酯(20毫升)中，並於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發，接著藉急驟式層析純化(5% EtOAc/CH_2Cl_2)，獲得三氟乙醯胺**159**，為白色固體。產量(3.72克，35%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.70 (dd, J = 13.6 Hz, 4.8, 1H), 2.55 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H).

步驟3：按照實例**7**中所述之程序，溴化物**159**與4-乙炔基庚-4-醇之偶合，獲得炔烴**160**，為透明油。產量(0.455克，59%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 14.0, 7.8 Hz, 1H), 1.61-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

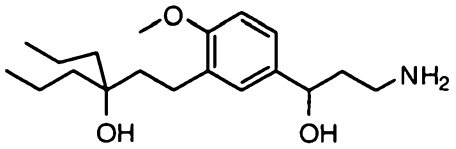
步驟4：按照實例**9**中所述之程序，三氟乙醯胺**160**之去除保護，獲得胺**161**，為淡黃色油。產量(0.273克，82%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, obs., 1H), 2.37 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.61-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

步驟5：按照實例**140**中所使用之方法，胺**161**之氫化作用，獲得實例**143**，為淡黃色油。產量(0.10克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 3H), 3.94 (bs, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.2,

7.2 Hz, 1H), 2.49-2.45 (m, obs., 3H), 2.37 (dd, J = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

實例 144

4-(5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲氧基苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲氧基苯乙基)庚-4-醇係按照實例 **140** 中所使用之方法製成。

步驟 1：乙腈之添加至 3-溴基-4-甲氧基苯甲醛中，獲得 3-(3-溴基-4-甲氧苯基)-3-羥基丙烷腈，為淡橘色油。產量 (10.32 克，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H). 3.81 (s, 3H), 2.86 (ABd, J = 16.4, 4.8 Hz, 1H), 2.79 (ABd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H).

步驟 2：3-(3-溴基-4-甲氧苯基)-3-羥基丙烷腈以 BH_3-THF 之還原作用，接著為胺之保護，獲得 N-(3-(3-溴基-4-甲氧苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為橘色油。產量 (5.76 克，40%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (bs, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.24-3.15 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H).

步驟 3：使 N-(3-(3-溴基-4-甲氧苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與 4-乙炔基庚-4-醇偶合，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)-4-甲氧苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量 (0.92 克，55%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (t, J = 5.0

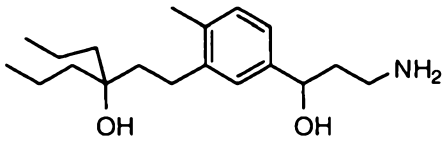
Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

步驟 4：使 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)-4-甲氧苯基)丙基)乙醯胺去除保護，獲得 4-((5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲氧苯基)乙炔基)庚-4-醇，為淡黃色油。產量(0.53 克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.19 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63-2.51 (m, 2H), 1.64-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

步驟 5：按照實例 **140** 中所使用之方法，4-((5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲氧苯基)乙炔基)庚-4-醇之氫化作用，獲得實例 **144**，為淡黃色油。產量(0.11 克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.05-7.02 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 8H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

實例 145

4-(5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲基苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲基苯乙基)庚-4-醇係按照實例 **140** 中所使用之方法製成。

步驟 1：3-溴基-4-甲基苯甲醛以乙腈之烷基化作用，獲得 3-(3-溴基-4-甲基苯基)-3-羥基丙烷腈，為淡黃色油。產量(5.1 克，94%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H),

7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2, 1H), 5.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 2.88 (ABd, J = 16.8, 4.8 Hz, 1H), 2.80 (ABd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

步驟 2：3-(3-溴基-4-甲基苯基)-3-羥基丙烷腈以 BH_3-THF 之還原作用，接著為胺之保護，獲得 N-(3-(3-溴基-4-甲基苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為透明油。產量(4.12 克，57%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (bs, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.83-1.75 (m, 2H).

步驟 3：使 N-(3-(3-溴基-4-甲基苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與 4-乙炔基庚-4-醇偶合，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)-4-甲基苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.286 克，28%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.63-1.36 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

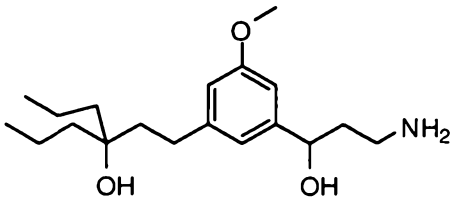
步驟 4：使 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)-4-甲基苯基)丙基)乙醯胺去除保護，獲得 4-((5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲基苯基)乙炔基)庚-4-醇，為淡黃色油。產量(0.161 克，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 4.59 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.73-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

步驟 5：4-((5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲基苯基)乙炔基)庚-4-醇

之氫化作用，獲得實例**145**，為淡黃色油。產量(0.11克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.02-6.99 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 3.96 (bs, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, obs., 2H), 2.19 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 8H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

實例146

4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-甲氧基苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-甲氧基苯乙基)庚-4-醇係按照實例**140**中所使用之方法製成。

步驟1：3-溴基-5-甲氧基苯甲醛以乙腈之烷基化作用，獲得3-(3-溴基-5-甲氧苯基)-3-羥基丙烷腈，為淡黃色油。產量(4.1克，70%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.15 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (ABd, J = 16.4, 5.2 Hz, 1H), 2.81 (ABd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H).

步驟2：3-(3-溴基-5-甲氧苯基)-3-羥基丙烷腈以BH_3-THF之還原作用，接著為胺之保護，獲得N-(3-(3-溴基-5-甲氧苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為透明油。產量(3.9克，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (bs, 1H), 7.07 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 5.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 2H).

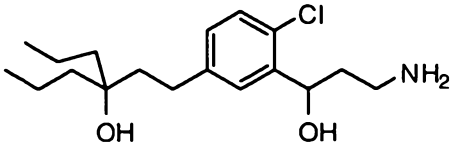
步驟 3：使 N-(3-(3-溴基-5-甲氧苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與炔醇 **20** 偶合，獲得 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)-5-甲氧苯基)丙基)乙醯胺，為淡黃色油。產量 (0.96 克，66%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 6.73-6.72 (m, 1H), 5.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.27-3.16 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.61-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟 4：使 2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)-5-甲氧苯基)丙基)乙醯胺去除保護，獲得 4-((3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-甲氧苯基)乙炔基)庚-4-醇，為淡黃色油。產量 (0.63 克，86%：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.89 (s, 1H), 6.84-6.83 (m, 1H), 6.70-6.69 (m, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.61-1.39 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟 5：4-((5-(3-胺基-1-羥丙基)-2-甲基苯基)乙炔基)庚-4-醇之氫化作用，獲得實例 **146**，為淡黃色油。產量 (0.10 克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.81 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, obs., 2H), 1.60 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

實例 147

4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-氯基苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-氯基苯乙基)庚-4-醇係按照實例

140 中所使用之方法製成：

步驟 1：5-溴基-2-氯苯甲醛以乙腈之烷基化作用，獲得3-(5-溴基-2-氯苯基)-3-羥基丙烷腈，為淡黃色液體。產量(4.42克，75%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 2.96 (ABd, J = 16.8, 4.8 Hz, 1H), 2.83 (ABd, J = 17.0, 6.0 Hz, 1H).

步驟 2：3-(5-溴基-2-氯苯基)-3-羥基丙烷腈以BH_3-THF之還原作用，接著為胺之保護，獲得N-(3-(5-溴基-2-氯苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為橘色油。產量(2.6克，43%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (bs, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H).

步驟 3：使N-(3-(5-溴基-2-氯苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與4-乙炔基庚-4-醇偶合，獲得N-(3-(2-氯基-5-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為淡黃色油。產量(1.03克，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0, 1H), 5.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.66-1.39 (m, 9H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

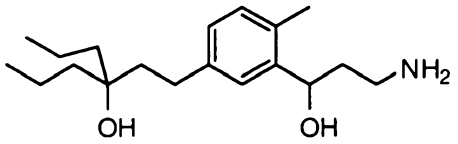
步驟 4：使N-(3-(2-氯基-5-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺去除保護，獲得4-((3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-氯苯基)乙炔基)庚-4-醇，為淡黃色油。產量(0.77克，

98%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, JJ = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (bs, 1H), 4.93 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.59-1.39 (m, 9H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟5：按照實例**140**中所使用之方法，4-((3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-氯苯基)乙炔基)庚-4-醇之氫化作用，獲得實例**147**，為淡黃色油。產量(0.11克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 3.99 (bs, 1H), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 8H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

實例148

4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-甲基苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-甲基苯乙基)庚-4-醇係按照實例**140**中所使用之方法製成：

步驟1：5-溴基-2-甲基苯甲醛之添加至乙腈中，獲得3-(5-溴基-2-甲基苯基)-3-羥基丙烷腈，為淡黃色油。產量(3.33克，86%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 2.88 (ABd, J = 16.8, 4.4 Hz, 1H), 2.77 (ABd, J = 16.8, 6.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

步驟2：3-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-羥基丙烷腈以BH_3-THF之

還原作用，接著為胺之保護，獲得N-(3-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為淡黃色油。產量(3.25克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H).

步驟3：使N-(3-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與4-乙炔基庚-4-醇偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(5-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)-2-甲基苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(1.11克，62%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.68-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

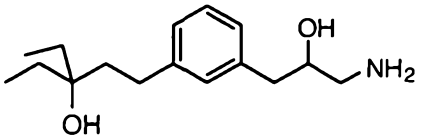
步驟4：使2,2,2-三氟-N-(3-羥基-3-(5-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)-2-甲基苯基)丙基)乙醯胺去除保護，獲得4-((3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-甲基苯基)乙炔基)庚-4-醇，為淡黃色油。產量(0.71克，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.61-1.41 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

步驟5：按照實例**140**中所使用之方法，4-((3-(3-胺基-1-羥丙基)-4-甲基苯基)乙炔基)庚-4-醇之氫化作用，獲得實例**148**，為淡黃色油。產量(0.11克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.6, 1.6

Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 3.94 (bs, 1H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, obs., 2H), 2.18 (s, 3H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.34-1.22 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

實例 149

1-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇之製備



1-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇係按照實例 **143** 中所使用之方法製成。

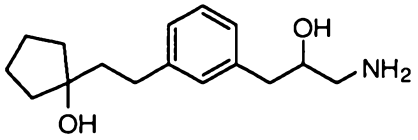
步驟 1：溴化物 **159** 與 3-乙基戊-1-炔-3-醇之偶合，獲得 N-(3-(3-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)苯基)-2-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為透明油。產量 (0.472 克，66%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.66-1.52 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟 2：N-(3-(3-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)苯基)-2-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，獲得 N-(3-(3-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)苯基)-2-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為淡黃色油。產量 (0.232 克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.45 (obs dm, J = 44 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.66-1.52 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟3：按照實例**140**中所使用之方法，N-(3-(3-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)苯基)-2-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之氫化作用，獲得實例**149**，為淡黃色油。產量(0.83克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 3.91 (bs, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 2.53 (dd, obs., 1H), 2.48-2.45 (m, obs., 3H), 2.37 (dd, J = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.37 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

實例150

1-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)環戊醇之製備



1-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)環戊醇係按照實例**149**中所使用之方法製成：

步驟1：溴化物**159**與1-乙炔基環戊醇之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(2-羥基-3-(3-((1-羥基環戊基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為透明油。產量(0.441克，62%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.26 (bs, 1H), 4.97 (bs, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 4H).

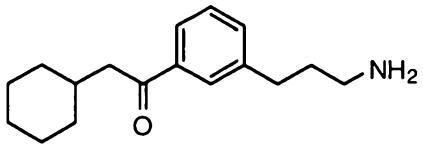
步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-羥基-3-(3-((1-羥基環戊基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得1-((3-(3-胺基-2-羥丙基)苯基)乙炔基)環戊醇，為淡黃色固體。產量(0.217克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 5.26

(bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.45 (obs dm, J = 44 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 4H).

步驟3：1-((3-(3-胺基-2-羥丙基)苯基)乙炔基)環戊醇之氫化作用，獲得實例**150**，為淡黃色油。產量(0.11克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 4.07 (bs, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 3H), 2.52 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.49 (dd, obs., 1H), 2.36 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.72-1.67 (m, 4H), 1.57-1.40 (m, 6H).

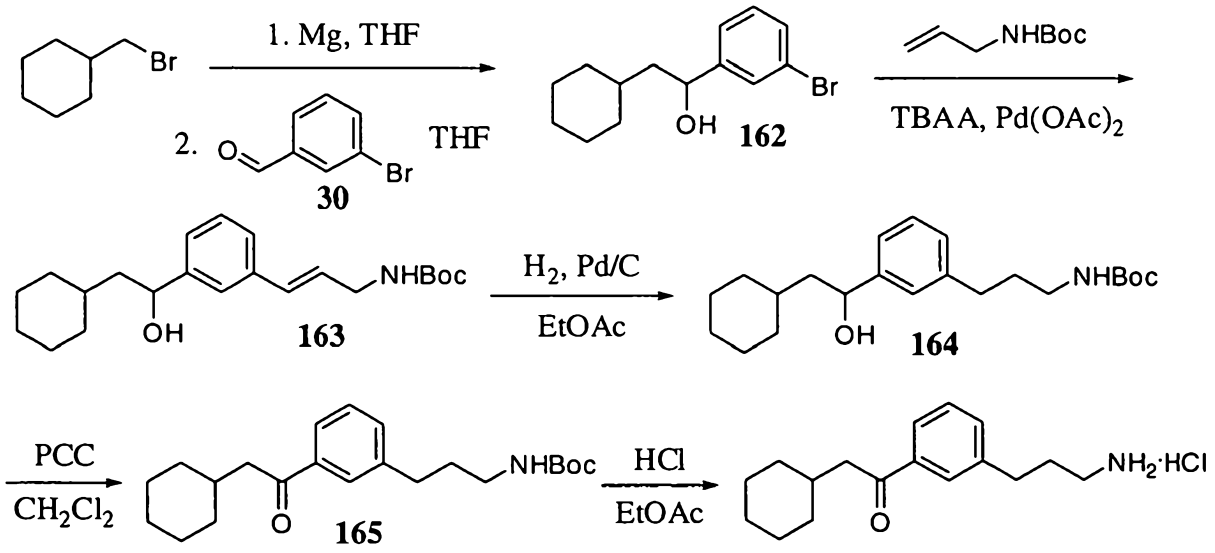
實例151

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-環己基乙酮之製備



1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-環己基乙酮係按照圖式32中所示之方法製成。

圖式32



步驟1：於氬氣下，將溴基甲基環己烷(5.26克，29.7毫莫耳)添加至含有I_2結晶之無水THF中之Mg鏇屑(0.72克，29.7毫莫耳)內。使混合物在氬大氣下回流3小時，冷卻至室溫，並經由注射器添加至3-溴基苯甲醛(**30**) (5.0克，27.0毫莫耳)在無水THF中，冷卻至0℃之正在攪拌溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，且於飽和NH_4Cl與EtOAc之間作分液處理。使有機層以無水Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(10% EtOAc/己烷)，獲得醇**162**，為透明油。產量(2.72克，36%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 5.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 1.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.49-1.27 (m, 3H), 1.21-1.06 (m, 3H), 0.93-0.80 (m, 2H).

步驟2：按照實例**154**中所使用之方法，溴化物**162**與丙-2-炔基胺基甲酸第三-丁酯之Heck偶合，獲得(E)-烯烴**163**，為透明油。產量(0.207克，48%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.16 (dt, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.66-1.42 (m, 5H), 1.40-1.28 (m, 11H), 1.21-1.04 (m, 3H), 0.92-0.84 (m, 2H).

步驟3：(E)-烯烴**163**之氫化作用係按照實例**2**中所使用之方法，惟使反應在EtOAc中進行，獲得烷**164**，為透明油。產量(0.197克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (t, = 7.2 Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.2 Hz,

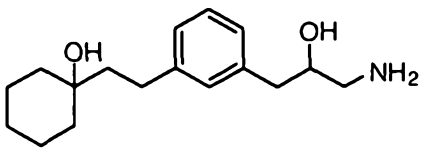
1H), 4.96 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, obs., 2H), 1.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.66-1.51 (m, 6H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 11H), 1.21-1.06 (m, 3H), 0.91-0.82 (m, 2H).

步驟4：按照實例**70**中所使用之方法，醇**164**之PCC氧化作用，獲得酮**165**，為透明油。產量(0.134克，74%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75-7.72 (m, 2H), 7.43 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 7H), 1.35 (s, 9H), 1.24-1.07 (m, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H).

步驟5：使3-(3-(2-環己基乙醯基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯(**165**) (0.124克，0.345毫莫耳)溶於EtOAc中，並在冰浴中冷卻。使HCl氣體起泡進入溶液中，歷經2分鐘，且將其在0℃下攪拌2小時。藉過濾收集白色沉澱物，以EtOAc洗滌，及在真空中乾燥，而得實例**153**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.7克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (寬廣 s, 3H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 2.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77-2.68 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 5H), 1.25-1.05 (m, 3H), 1.01-0.91 (m, 2H).

實例152

1-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)環己醇之製備



1-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)環己醇係按照實例**149**中所使用之方法製成。

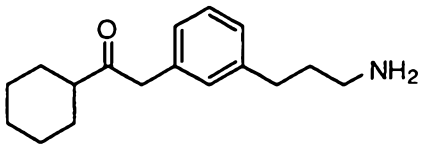
步驟1：溴化物**159**與1-乙炔基環己醇之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(2-羥基-3-(3-((1-羥基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為透明油。產量(0.48克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 5H), 1.23-1.18 (m, 1H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(2-羥基-3-(3-((1-羥基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，獲得1-((3-(3-胺基-2-羥丙基)苯基)乙炔基)環己醇，為淡黃色固體。產量(0.227克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.37 (bs, 1H), 4.59 (bs, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.48 (obs m, 1H), 2.38 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 5H), 1.23-1.18 (m, 1H).

步驟3：1-((3-(3-胺基-2-羥丙基)苯基)乙炔基)環己醇之氫化作用，獲得實例**152**，為淡黃色油。產量(0.12克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 3H), 3.96 (bs, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 2.61-2.46 (m, obs., 4H), 2.37 (dd, J = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.37-1.27 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 1H).

實例153

2-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-環己基乙酮之製備



2-(3-(3-胺基丙基)苯基)-1-環己基乙酮係按照實例**151**中所使用之方法製成。

步驟1：在環己烷羧甲醛與3-溴基苄基溴化鎂(0.25M，在醚中)間之Grignard反應，獲得2-(3-溴苯基)-1-環己基乙醇，為白色固體。產量(1.62克，23%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 2.51-2.45 (dd, obs., 1H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.24-0.94 (m, 6H).

步驟2：2-(3-溴苯基)-1-環己基乙醇與丙-2-炔基胺基甲酸第三-丁酯之Heck偶合，獲得(E)-3-(3-(2-環己基-2-羥乙基)苯基)烯丙基胺基甲酸第三-丁酯，為透明油。產量(0.362克，45%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.14 (dt, J = 16.0, 5.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 2.50 (dd, obs., 1H), 1.78-1.57 (m, 5H), 1.37 (s, 9H), 1.21-0.99 (m, 6H).

步驟3：(E)-3-(3-(2-環己基-2-羥乙基)苯基)烯丙基胺基甲酸第三-丁酯之氫化作用，獲得3-(3-(2-環己基-2-羥乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為透明油。產量(0.356克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12 (t, J = 7.4, 1H), 6.99-6.94 (m, 3H), 6.82 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.89 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 2.50 (m, obs.,

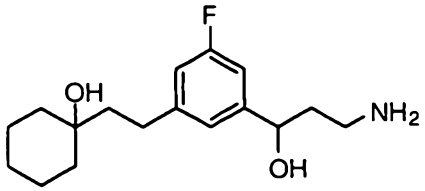
3H), 1.78-1.58 (m, 7H), 1.35 (s, 9H), 1.19-0.96 (m, 6H).

步驟4：3-(3-(2-環己基-2-羥乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之PCC氧化作用，獲得3-(3-(2-環己基-2-酮基乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯，為透明油。產量(0.254克，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.93 (m, 2H), 6.82 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.89 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.51-2.42 (m, obs., 3H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 5H), 1.35 (s, 9H), 1.20-1.08 (m, 5H).

步驟5：3-(3-(2-環己基-2-酮基乙基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例**153**鹽酸鹽，為灰白色固體。產量(0.162克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (寬廣 s, 3H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49-2.43 (m, obs, 1H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.27-1.08 (m, 5H).

實例154

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-氟基苯乙基)環己醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-氟基苯乙基)環己醇係按照實例**2**、**16**、**17**、**19**及**118**中所使用之方法製成。

步驟1：按照實例**16**中所述之方法，3-溴基-5-氟基苯甲醛與乙腈之反應，獲得3-溴基-5-氟基苯甲醛，為淡黃色油。產

量 (2.5 克，86%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 5.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

步驟 2：按照實例 **17** 中所述之方法，3-溴基-5-氟基苯甲醛使用硼烷-硫化二甲烷複合物之還原作用，接著按照實例 **19** 中所述之方法，以三氟醋酸乙酯之保護，獲得 N-(3-(3-溴基-5-氟苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為淡黃色油。產量 (1.0 克，30%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.17 (dt, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 3.14-3.30 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H).

步驟 3：將 N-(3-(3-溴基-5-氟苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (0.58 克，1.57 毫莫耳)、1-乙烯基環己醇 (0.3 克，2.38 毫莫耳) 及醋酸鈀 (0.03 克，0.12 毫莫耳) 在四丁基醋酸銨 (1.0 克) 與 DMF (1 毫升) 中之混合物，於 90℃ 下加熱 1 小時。在冷卻至室溫後，使反應混合物於水 (40 毫升) 與醋酸乙酯 (60 毫升) 之間作分液處理。使醋酸乙酯部份以 Na_2SO_4 脫水乾燥。藉層析純化 (40 至 60% EtOAc-己烷梯度液)，獲得 (E)-2,2,2-三氟-N-(3-(3-氟基-5-(2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)-3-羥丙基)乙醯胺，為無色油。產量 (0.25 克，54%)：H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.94-7.18 (m, 3H), 6.41-6.53 (m, 2H), 5.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.54-4.60 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.38-1.66 (m, 10H).

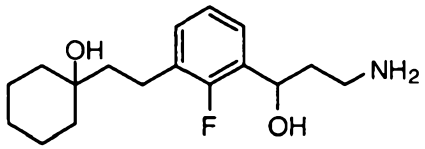
步驟 4：按照實例 **2** 中所述之方法，(E)-2,2,2-三氟-N-(3-(3-氟基-5-(2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)-3-羥丙基)乙醯胺之去除

保護，獲得(E)-1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-氟基苯乙烯基)環己醇，為無色油。產量(0.065克，43%)：^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.19 (s, 1H), 7.00 (dt, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 1.50-1.88 (m, 10H).

步驟5：按照實例**2**中所述之方法，(E)-1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-氟基苯乙烯基)環己醇之氫化作用，獲得實例**154**，為淡黃色油，使其溶於MeOH中，並以HCl/EtOH處理。在減壓下濃縮混合物，使殘留物再懸浮於EtOAc中，及藉過濾收集固體，獲得實例**154**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.05克，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (bs, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 5.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 2H), 1.10-1.58 (m, 13H).

實例155

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟基苯乙基)環己醇之製備



1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟基苯乙基)環己醇係按照實例**154**中所使用之方法製成：

步驟1：3-溴基-2-氟基苯甲醛與乙腈之反應，獲得3-(3-溴基-2-氟苯基)-3-羥基丙烷腈，為淡黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.11 (td, J = 7.6, 0.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 2.73-2.91 (m, 2H).

步驟2：3-(3-溴基-2-氟苯基)-3-羥基丙烷腈使用硼烷-硫化二

甲烷複合物之還原作用，獲得N-(3-(3-溴基-2-氟苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為淡黃色油。產量(0.3克，44%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54-7.58 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 4.86 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.73-1.86 (m, 2H).

步驟3：N-(3-(3-溴基-2-氟苯基)-3-羥丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與1-乙烯基環己醇之偶合，獲得(E)-2,2,2-三氟-N-(3-(2-氟基-3-(2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)-3-羥丙基)乙醯胺，為無色油。產量(0.13克，54%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.73-2.00 (m, 2H), 1.50-1.78 (m, 9H), 1.30-1.40 (m, 1H).

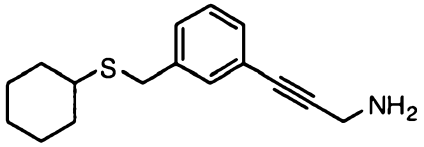
步驟4：(E)-2,2,2-三氟-N-(3-(2-氟基-3-(2-(1-羥基環己基)乙烯基)苯基)-3-羥丙基)乙醯胺之去除保護，獲得(E)-1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟基苯乙烯基)環己醇，為無色油。產量(0.05克，56)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.10-1.68 (m, 12H).

步驟5：(E)-1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-2-氟基苯乙烯基)環己醇之氫化作用，獲得實例**155**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.045克，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (寬廣 s, 3H), 7.06-7.30 (m, 3H), 5.5 (寬廣 s, 1H), 4.89-4.92 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H),

2.59-2.63 (m, 2H), 1.76-1.96 (m, 2H), 1.12-1.62 (m, 13H).

實例 156

3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙-2-炔-1-胺之製備



3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙-2-炔-1-胺係按照下文方法製成。

步驟 1：將環己硫醇(1.09 毫升，8.89 毫莫耳)、3-溴基溴化苄(2.22 克，8.882 毫莫耳)及 K_2CO_3(2.54 克，18.38 毫莫耳)在丙酮中之混合物，於氬氣及室溫下攪拌 4 小時，然後過濾。在減壓下濃縮濾液。藉急驟式層析純化(0% 至 20% EtOAc-己烷梯度液)，獲得(3-溴基苄基)(環己基)硫烷，為無色油。產量(2.02 克，80%)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), tt, J = 3.33, 10.0 Hz, 1H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.18-1.38 (m, 5H).

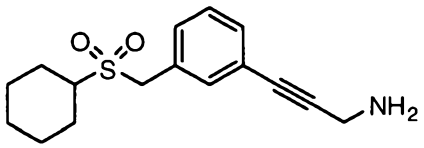
步驟 2：按照實例 **139** 中所使用之方法，(3-溴基苄基)(環己基)硫烷與 2,2,2-三氟-N-(丙-2-炔基)乙醯胺在間之 Sonogashira 偶合，獲得 N-(3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙-2-炔基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為黃色油。產量(0.70 克，35%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.0 (br t, 1H), 7.24-7.37 (m, 4H), 4.25 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.48-2.53 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.12-1.27 (m, 5H).

步驟 3：按照實例 **138** 中所使用之方法，N-(3-(3-(環己基硫

基甲基)苯基)丙-2-炔基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，接著急驟式層析純化(50%至100%之10% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2梯度液)，獲得實例**156**，為淡黃色油。產量(0.157克，85%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.37 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 5H)；RP-HPLC(方法2)：94.7% (AUC), t_R = 7.08分鐘.

實例157

3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙-2-炔-1-胺之製備



3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙-2-炔-1-胺係按照實例**135**中所使用之方法製成。

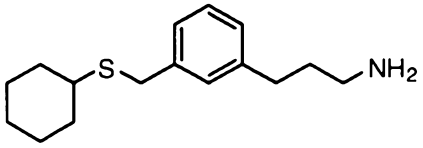
步驟1：按照實例**135**中所使用之方法，N-(3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙-2-炔基)-2,2,2-三氟乙醯胺之氧化作用，接著急驟式層析純化(20%至70% EtOAc-己烷梯度液)，獲得N-(3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙-2-炔基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為白色固體。產量(0.256克，86%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06(寬廣t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.94 (tt, J = 3.3, 15.3 Hz, 1H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.07-1.30 (m, 3H).

步驟2：按照實例**138**中所使用之方法，N-(3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙-2-炔基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，接

著急驟式層析純化(10%至100%之10% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2梯度液)，獲得實例**157**，為白色固體。產量(0.166克，91%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.48 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.93 (tt, J = 3.3, 11.9 Hz, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.16-1.37 (m, 3H)；RP-HPLC(方法2)：99.7% (AUC), t_R = 5.56分鐘.

實例158

3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙-1-胺之製備

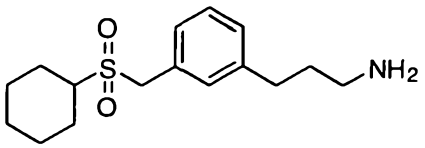


3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙-1-胺係按照實例**135**中所使用之方法製成。

步驟1：按照實例**2**中所使用之方法，實例**157**之氫化作用，接著急驟式層析純化(10%至100%之10% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2梯度液)，獲得實例**158**，為無色油。產量(0.0844克，91%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.14-7.20 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.58-2.66 (m, 4H), 2.45-2.57 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 4H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.20-1.33 (m, 5H)；RP-HPLC(方法2)：92.8% (AUC), t_R = 7.09分鐘；LC-MS (ESI+) 264.221 $[M+H]^+$.

實例159

3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙-1-胺之製備



3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙-1-胺係按照下文方法製成。

步驟1：按照實例**2**中所使用之方法，N-(3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙-2-炔基)-2,2,2-三氟乙醯胺之氫化作用，接著急驟式層析純化(5%至20% EtOAc-己烷梯度液)，獲得N-(3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為無色油。產量(0.121克，72%)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.26 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.17 (寬廣 s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.38 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56 (tt, J = 3.5, 10.4 Hz, 1H), 1.87-1.97 (m, 4H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.19-1.38 (m, 5H).

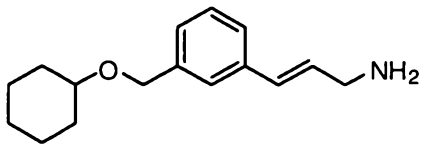
步驟2：按照實例**135**中所使用之方法，N-(3-(3-(環己基硫基甲基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之氧化作用，接著急驟式層析純化(10%至40% EtOAc-己烷梯度液)，獲得N-(3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為無色油，其係固化成白色固體。產量(0.112克，85%)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 6.37 (寬廣 s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.33 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.76 (tt, J = 3.5, 12.1 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 4H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.18-1.30 (m, 3H).

按照實例**138**中所使用之方法，N-(3-(3-(環己基磺醯基甲基)苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，接著急驟式層

析純化(10%至100%之10% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2梯度液)，獲得實例**159**，為白色固體。產量(0.062克，73%)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21-7.318 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 2.91 (tt, J = 3.5, 11.9 Hz, 1H), 2.61-2.69 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.17-1.36 (m, 3H)；^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 142.8, 131.1, 128.65, 128.54, 128.50, 128.08, 59.8, 55.5, 40.8, 34.3, 32.8, 25.2, 25.0, 24.9；RP-HPLC(方法2)：96.8% (AUC), t_R= 5.60分鐘；LC-MS (ESI+) 296.55 $[M+H]^+$.

實例160

(E)-3-(3-(環己基氧基甲基)苯基)丙-2-烯-1-胺之製備



(E)-3-(3-(環己基氧基甲基)苯基)丙-2-烯-1-胺係按照實例**2**、**9**及**118**中所使用之方法製成。

步驟1: 1-溴基-3-(溴基甲基)苯與環己胺之反應係按照實例**9**中所述之方法，惟使用碳酸銫作為鹼，並在90℃下18小時，獲得N-(3-溴基苄基)環己胺，為白色固體。產量(0.70克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.06-1.30 (m, 5H).

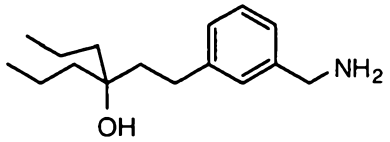
步驟2： 按照實例**118**中所述之方法，N-(3-溴基苄基)環己胺與N-烯丙基-2,2,2-三氟乙醯胺之Heck偶合，獲得(E)-N-(3-(3-

((環己胺基)甲基)苯基)烯丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為無色油。產量(0.20克，22%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 6.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07-3.16 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 2H), 1.66-1.82 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.16-1.50 (m, 5H).

步驟3：按照實例**2**中所述之方法，(E)-N-(3-(3-((環己胺基)甲基)苯基)烯丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之去除保護，獲得實例**160**，為白色固體。產量(0.04克，23%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 6.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dt, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08-3.16 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 5H).

實例161

4-(3-(胺基甲基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(胺基甲基)苯乙基)庚-4-醇係按照下文方法製成。

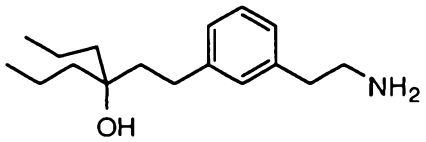
步驟1：按照實例**140**中所述之程序，使N-(3-溴基苄基)-2,2,2-三氟乙醯胺與4-乙炔基庚-4-醇偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苄基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.462克，38%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 5.15 (bs, 1H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.60-1.41 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟2：按照實例**140**中之程序，使2,2,2-三氟-N-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苄基)乙醯胺去除保護，獲得4-((3-(胺基甲基)苯基)乙炔基)庚-4-醇，為淡黃色油。產量(0.254克，78%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.11 (bs, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.97 (bs, 2H), 1.60-1.42 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

步驟3：4-((3-(胺基甲基)苯基)乙炔基)庚-4-醇之氫化作用，獲得實例**161**，為淡黃色油。產量(0.10克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (bs, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.51-2.47 (m, obs., 2H), 1.92 (bs, 2H),1.35-1.21 (m, 8H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

實例162

4-(3-(2-胺基乙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(2-胺基乙基)苯乙基)庚-4-醇係按照實例**161**中所使用之方法製成。

步驟1：N-(3-溴基苯乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺與4-乙炔基庚-4-醇之偶合，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯乙基)乙醯胺，為黃色油。產量(0.902克，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.61-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

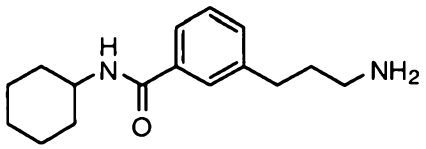
步驟2：使2,2,2-三氟-N-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯乙基)

乙醯胺去除保護，獲得4-((3-(2-胺基乙基)苯基)乙炔基)庚-4-醇，為淡黃色油。產量(0.504克，78%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.21 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 3H), 5.12 (bs, 1H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.41 (m, 8H), 1.34 (bs, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟3：4-((3-(2-胺基乙基)苯基)乙炔基)庚-4-醇之氫化作用，獲得實例**162**，為淡黃色油。產量(0.11克，100%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 3H), 3.93 (bs, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50-2.46 (m, obs., 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

實例163

3-(3-胺基丙基)-O-環己基苯甲醯胺之製備



3-(3-胺基丙基)-O-環己基苯甲醯胺係按照實例**2**、**19**及**118**中所使用之方法製成。

步驟1：於室溫下，將氯化3-溴基苯甲醯(2.0克，9.1毫莫耳)在CH_2Cl_2中之溶液添加至三乙胺(1.9毫升，13.7毫莫耳)與環己胺(1.15毫升，10.0毫莫耳)在CH_2Cl_2中之溶液內，並攪拌。2小時後，將混合物以HCl (4N)、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得3-溴-N-環己基苯甲醯胺，為白色固體。產量(2.43克，95%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (br s, 1H), 7.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.77 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 1.92-1.94 (m, 2H),

1.78-1.81 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.16-1.46 (m, 5H).

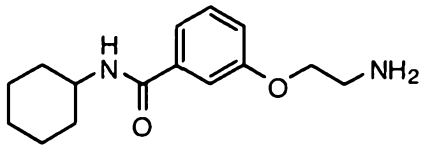
步驟2：按照實例**118**中所述之方法，3-溴-N-環己基苯甲醯胺與N-烯丙基-2,2,2-三氟乙醯胺之Heck偶合，獲得(E)-N-環己基-3-(3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙-1-烯基)苯甲醯胺，為淡黃色固體。產量(0.50克，71%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18-8.26 (m, 1H), 7.83 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 1.93-1.95 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.18-1.48 (m, 5H).

步驟3：按照實例**154**中所述之方法，(E)-N-環己基-3-(3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙-1-烯基)苯甲醯胺之氫化作用，獲得N-環己基-3-(3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯甲醯胺，為白色固體。產量(0.35克，87)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08-8.14 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 2.70 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.86-1.95 (m, 4H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.16-1.42 (m, 5H).

步驟4：按照實例**154**中所述之方法，N-環己基-3-(3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙基)苯甲醯胺之去除保護，獲得實例**163**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.07克，25%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.66 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 4H), 1.75-1.95 (m, 6H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.15-1.45 (m, 5H).

實例164

3-(2-胺基乙氧基)-N-環己基苯甲醯胺之製備



3-(2-胺基乙氧基)-N-環己基苯甲醯胺係按照實例**9**與**13**中所使用之方法製成。

步驟1：按照實例**9**中所使用之方法，3-羥基苯甲酸甲酯與甲烷磺酸2-(第三-丁氧羰基胺基)乙酯之偶合，獲得3-(2-(第三-丁氧羰基胺基)乙氧基)苯甲酸甲酯，為淡黃色油。產量(0.65克，84%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

步驟2：3-(2-(第三-丁氧羰基胺基)乙氧基)苯甲酸甲酯之水解作用係按照實例**9**中所使用之方法，惟使用LiOH與THF代替K_2CO_3與MeOH，獲得3-(2-(第三-丁氧羰基胺基)乙氧基)苯甲酸，將其直接使用於下一反應，無需進一步純化。

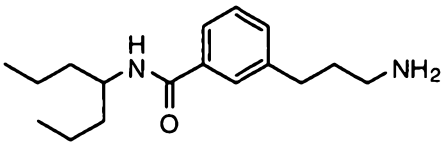
步驟3：於3-(2-(第三-丁氧羰基胺基)乙氧基)苯甲酸(0.73克，2.98毫莫耳)、環己胺(0.34毫升，2.98毫莫耳)、EDCI (0.7克，3.58毫莫耳)及HOBT (0.49克，3.58毫莫耳)在DMF中之溶液內，添加DIPEA (1.0毫升，5.57毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌18小時，濃縮，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(30至65% EtOAc-己烷梯度液)，獲得2-(3-(環己基胺甲醯基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯，為橘色油。產量(0.20克，20%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.38 (m, 3H), 7.06-7.09 (m, 1H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78-3.87

(m, 1H), 3.41-3.45 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.18-1.38 (m, 5H).

步驟4：按照實例**151**中所述之方法，2-(3-(環己基胺甲醯基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例**164**鹽酸鹽，為白色固體。產量(0.11克，60%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.44 (m, 3H), 7.14-7.17 (m, 1H), 4.27 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.15-1.48 (m, 5H).

實例165

3-(3-胺基丙基)-N-(庚-4-基)苯甲醯胺之製備



3-(3-胺基丙基)-N-(庚-4-基)苯甲醯胺係按照實例**163**中所使用之方法製成：

步驟1：氯化3-溴基苯甲醯與庚-4-胺之反應，獲得3-溴-N-(庚-4-基)苯甲醯胺，為白色固體，將其使用於下一步驟，無需另外純化。產量(2.43克，90%)。

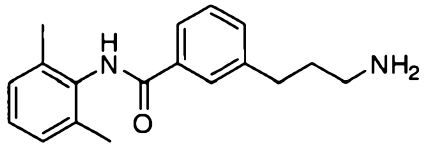
步驟2：3-溴-N-(庚-4-基)苯甲醯胺與N-烯丙基-2,2,2-三氟乙醯胺之偶合，獲得(E)-N-(庚-4-基)-3-(3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙-1-烯基)苯甲醯胺，為淡黃色固體。產量(0.65克，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09-8.11 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.40 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.33 (dt, J = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.50-1.56 (m, 4H), 1.32-1.46 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟 3：(E)-N-(庚 -4-基)-3-(3-(2,2,2-三 氟 乙 醯 胺 基)丙 -1-烯 基) 苯 甲 醯 胺 之 氫 化 作 用 ，獲 得 N-(庚 -4-基)-3-(3-(2,2,2-三 氟 乙 醯 胺 基)丙 基)苯 甲 醯 胺 ，為 白 色 固 體 。 產 量 (0.30 克 ，99%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 3.90-4.0 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.61 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.20-1.48 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步驟 4：**N**-(庚 -4-基)-3-(3-(2,2,2-三 氟 乙 醯 胺 基)丙 基)苯 甲 醯 胺 之 去 除 保 護 ，獲 得 實 例 **165** 鹽 酸 鹽 ，為 白 色 固 體 。 產 量 (0.18 克 ，67%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62-7.68 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 4.05-4.12 (m, 1H), 2.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 4H), 1.30-1.46 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

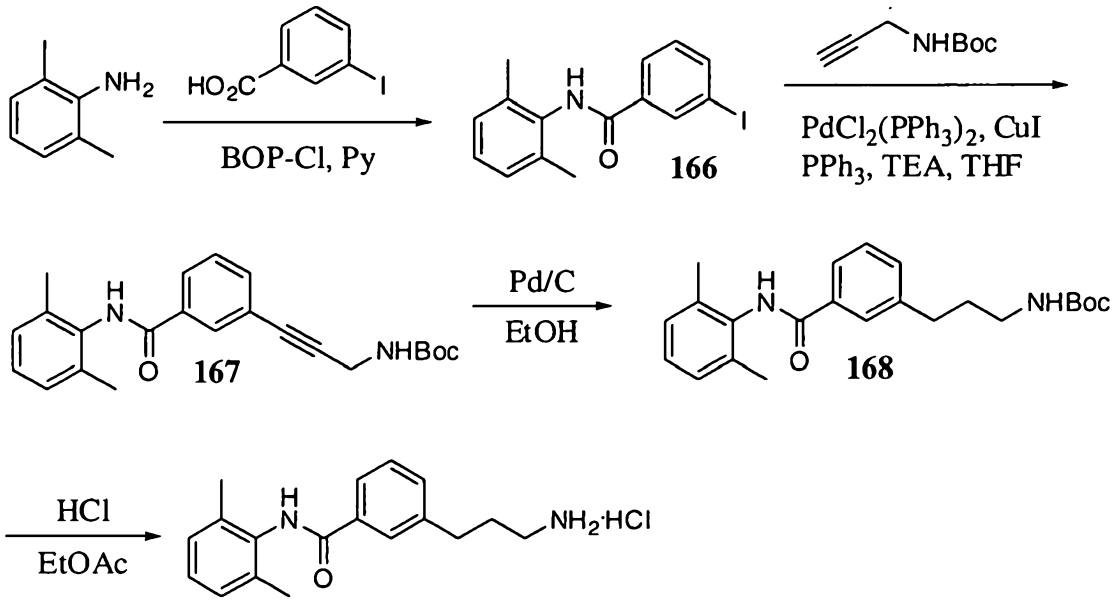
實 例 **166**

3-(3-胺 基 丙 基)-N-(2,6-二 甲 基 苯 基)苯 甲 醯 胺 之 製 備



3-(3-胺 基 丙 基)-N-(2,6-二 甲 基 苯 基)苯 甲 醯 胺 係 按 照 圖 式 33 中 所 示 之 方 法 製 成 。

圖式33



步驟1：於2,6-二甲苯胺(0.5毫升，4.0毫莫耳)與3-碘苯甲酸(1.0克，4.0毫莫耳)在無水吡啶中之溶液內，添加BOP-Cl (2.05克，8毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌兩小時，然後以醋酸乙酯自1N HCl萃取，將合併之有機層以HCl (1N)、水及鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓真空下濃縮。藉急驟式層析純化(10-20%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得醯胺**166**，為白色固體。產量(0.35克，25%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.3 (s, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.10-7.29 (m, 5H), 2.30 (s, 6H).

步驟2：碘化物**166**與丙-2-炔基胺基甲酸第三-丁酯之Sonogashira偶合係按照實例**2**中所使用之方法，惟使用三苯膦代替三-甲苯基-鄰-膦，接著急驟式層析(15-40%醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得炔烴**167**，為淡黃色固體。產量(0.321克，83%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96-7.99 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.13-7.21

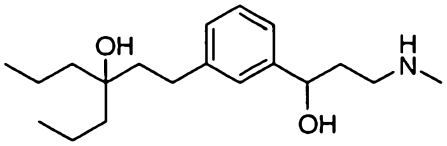
(m, 3H), 4.58 (br s, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.50 (s, 9H).

步驟3：按照實例**2**中所使用之方法，炔烴**167**之氫化作用，接著急驟式層析(10-35% EtOAc/己烷梯度液)，獲得烷**168**，為無色油。產量(0.083克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (寬廣 s, 1H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 4.65 (br s, 1H), 3.16-3.23 (m, 2H), 2.76 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.87 (五重峰, J = 8.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

步驟4：按照實例**34**中所使用之方法，胺基甲酸酯**168**之去除保護，獲得實例**166**鹽酸鹽，為淡黃褐色固體。產量(0.018克，43%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (s, 1H), 7.85-8.0 (m, 5H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.13 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.91 (五重峰, J = 8.0 Hz, 2H). ESI MS m/z 283.3 $[M+H]^+$

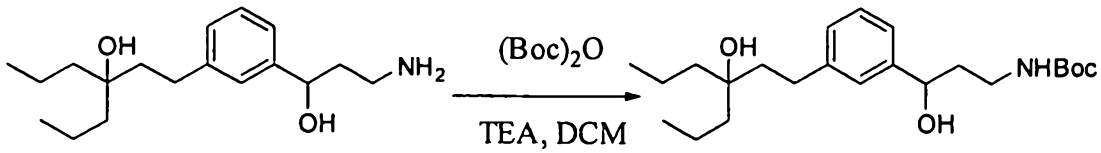
實例167

4-(3-(1-羥基-3-(甲胺基)丙基)苯乙基)庚-4-醇之製備

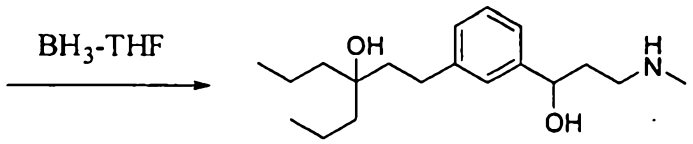


4-(3-(1-羥基-3-(甲胺基)丙基)苯乙基)庚-4-醇係按照實例**17**及圖式34中所使用之方法製成。

圖式 34



實例 113　　169

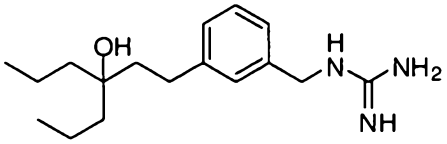


步驟 1：按照實例 17 中所述之方法，4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇使用 $(Boc)_2O$ 之保護，獲得 3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯。

步驟 2：3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯使用 BH_3-THF 之還原作用，獲得實例 167。

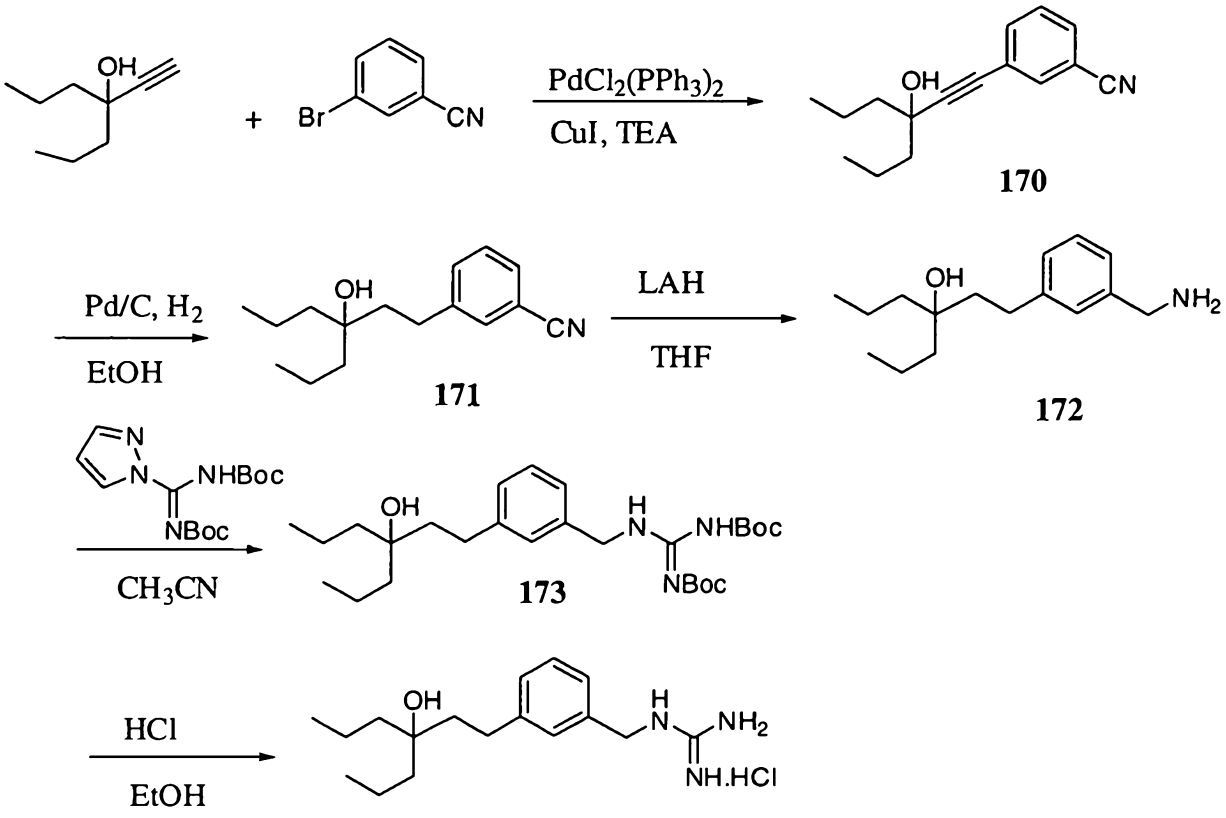
實例 168

1-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苄基)胍之製備



1-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苄基)胍係按照圖式 35 中所述之方法製成。

圖式35



步驟1：按照實例12中所述之方法，4-乙炔基庚-4-醇與3-溴基苯甲腈之偶合，獲得3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯甲腈。

步驟2：按照實例12中所述之方法，3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯甲腈之氫化作用，獲得3-(3-羥基-3-丙基己基)苯甲腈

步驟3：按照實例15中所述之方法，3-(3-羥基-3-丙基己基)苯甲腈之還原作用，獲得4-(3-(胺基甲基)苯乙基)庚-4-醇。

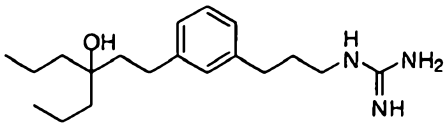
步驟4：4-(3-(胺基甲基)苯乙基)庚-4-醇與(1H-吡唑-1-基)亞甲基二胺基甲酸第三-丁酯在CH_3CN中之反應，獲得(第三-丁氧羰基胺基)(3-(3-羥基-3-丙基己基)苄胺基)亞甲基胺基甲酸第三-丁酯。

步驟5：按照實例13中所使用之方法，(第三-丁氧羰基胺

基)(3-(3-羥基-3-丙基己基)苄胺基)亞甲基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例**168**。

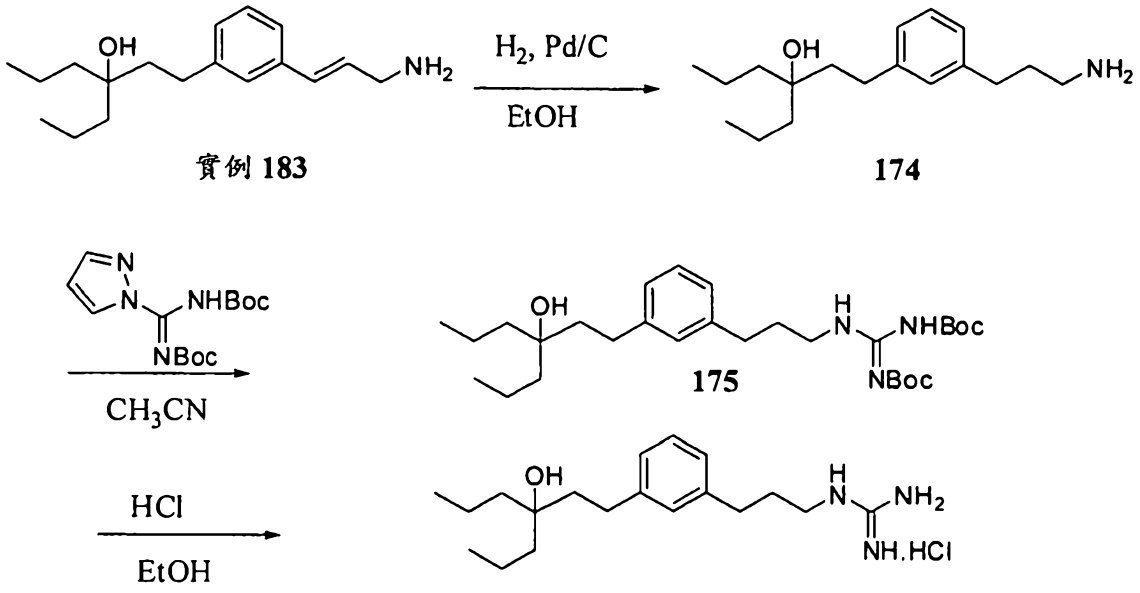
實例169

1-(3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)胍之製備



1-(3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基)胍係按照圖式35中之實例**12**、**118**及**168**所使用之方法製成。

圖式35



步驟1：按照實例**12**中所述之方法，(E)-4-(3-(3-胺基丙-1-烯基)苯乙基)庚-4-醇之氫化作用獲得4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)庚-4-醇。

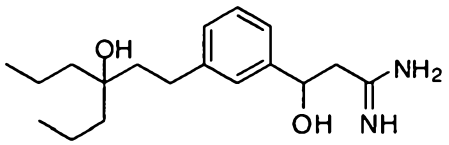
步驟2：按照實例**168**中所述之方法，4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)庚-4-醇與(1H-吡唑-1-基)亞甲基二胺基甲酸第三-丁酯之反應，獲得(第三-丁氧羰基胺基)(3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙胺基)亞甲基胺基甲酸第三-丁酯。

步驟3：按照實例**13**中所使用之方法，(第三-丁氧羰基胺

基)(3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙胺基)亞甲基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例169。

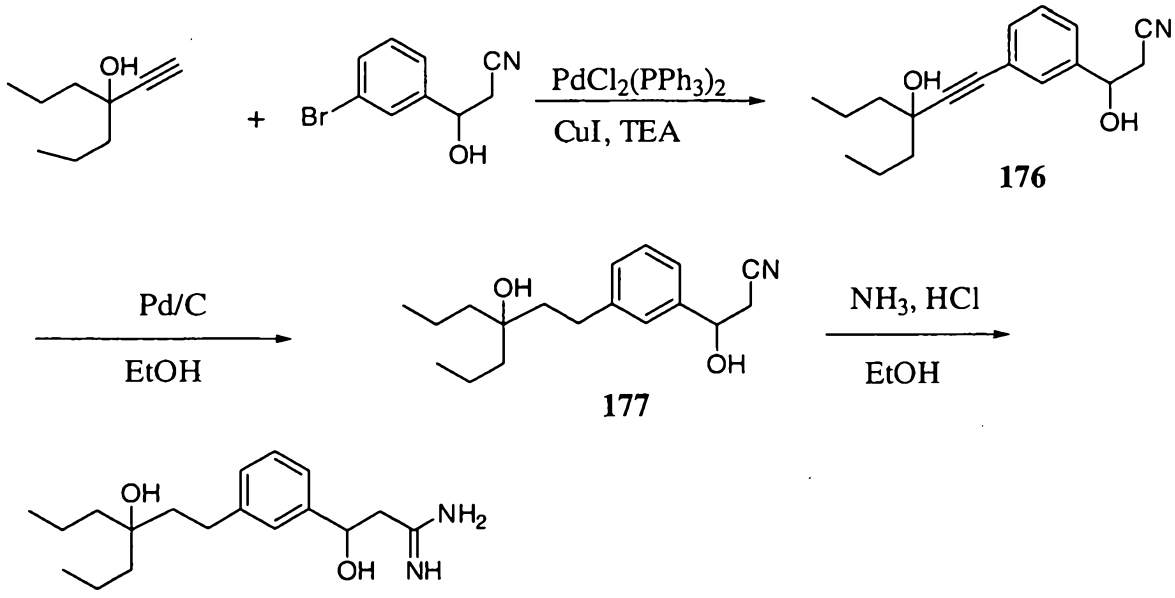
實例170

3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙醯亞胺醯胺之製備



3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙醯亞胺醯胺係按照圖式36中所述之方法製成。

圖式36



步驟1：按照實例12中所述之方法，4-乙炔基庚-4-醇與3-(3-溴苯基)-3-羥基丙烷腈之偶合，獲得3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙腈，為淡黃色油。

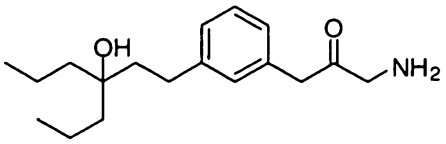
步驟2：按照實例12中所述之方法，3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙腈之氫化作用，獲得3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙腈。

步驟3：於3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)在無水EtOH中之冰冷溶液內，使HCl氣體起泡4至5分鐘。使此混

合物溫熱至室溫，並攪拌。在減壓下移除溶劑。於殘留物中，添加無水EtOH，且在冰浴中冷卻，及使NH_3氣體起泡進入溶液中，歷經2-3分鐘。使混合物溫熱至室溫，並攪拌4小時。在減壓下濃縮混合物。於殘留物中，添加無水EtOH，且在冰浴中冷卻。使HCl氣體起泡進入溶液中，歷經1分鐘，及在減壓下濃縮混合物。使殘留物溶於H_2O中，並以EtOAc萃取。使水層蒸發至乾涸，及在高真空下乾燥過夜，獲得實例**170**。

實例171

1-胺基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙-2-酮之製備



1-胺基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙-2-酮係按照實例**19**中所使用之方法製成。

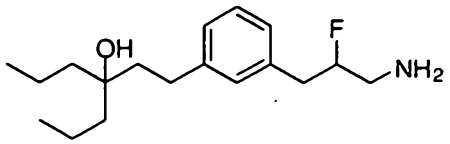
步驟1：按照實例**17**中所述之方法，4-(3-(3-胺基-2-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇(實例**143**)使用$(Boc)_2O$之保護，獲得2-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯。

步驟2：按照中所使用之方法實例**151**，2-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之氧化作用，獲得3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)-2-酮基丙基胺基甲酸第三-丁酯。

步驟3：按照實例**13**中所使用之方法，3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)-2-酮基丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例**171**鹽酸鹽。

實例 172

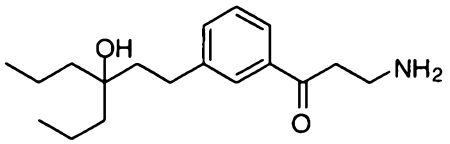
4-(3-(3-胺基-2-氟基丙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基-2-氟基丙基)苯乙基)庚-4-醇係按照實例 174 中所使用之方法製成，惟使用實例 143 代替醇 39。

實例 173

3-胺基-1-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙-1-酮之製備



3-胺基-1-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙-1-酮係按照實例 19 中所使用之方法製成。

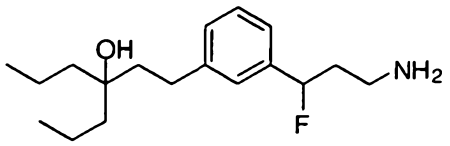
步驟 1：按照實例 17 中所述之方法，4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇使用 $(Boc)_2O$ 之保護，獲得 3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯。

步驟 2：按照實例 151 中所使用之方法，3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之氧化作用，獲得 3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯。

步驟 3：按照實例 13 中所使用之方法，3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例 173 鹽酸鹽。

實例 174

4-(3-(3-胺基-1-氟基丙基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基-1-氟基丙基)苯乙基)庚-4-醇係按照下文方法製成。

步驟1：於惰性大氣下，將三氟化二乙胺基硫(DAST)添加至醇**39**之冷(-78℃)溶液中。將反應混合物於-78℃下攪拌，直到藉TLC未觀察到起始物質為止。使反應混合物於水與EtOAc之間作分液處理，並以EtOAc萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，且以無水$MgSO_4$脫水乾燥。藉急驟式層析純化，獲得3-(3-溴苯基)-3-氟基丙基胺基甲酸第三-丁酯。

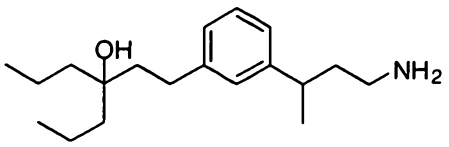
步驟2：按照實例**12**中所述之方法，3-(3-溴苯基)-3-氟基丙基胺基甲酸第三-丁酯與4-乙炔基庚-4-醇之Sonogashira偶合，獲得3-氟基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯。

步驟3：按照實例**12**中所使用之方法，3-氟基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之氫化作用，獲得3-氟基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯。

步驟4：按照實例**13**中所使用之方法，3-氟基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丙基胺基甲酸第三-丁酯之去除保護，獲得實例**174**。

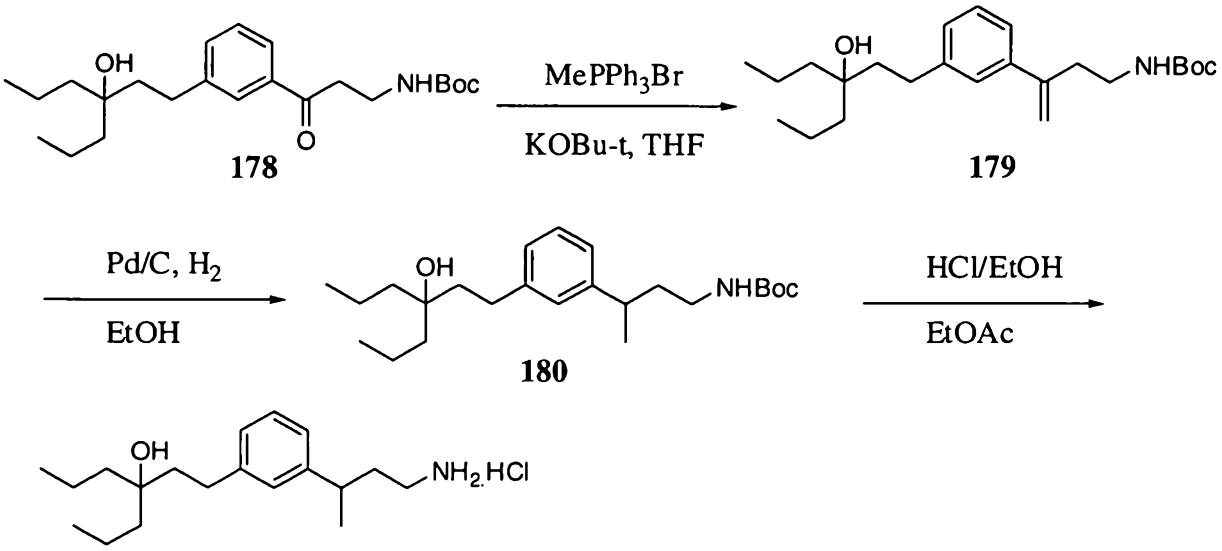
實例175

4-(3-(4-胺基丁-2-基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(4-胺基丁-2-基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式37中所使用之方法製成。

圖式37



步驟1：在室溫下，於溴化甲基三苯鏻在THF中之懸浮液內，添加KOBu-t (1M，在THF中，6.1毫莫耳)。在攪拌30分鐘後，添加3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)-3-酮基丙基胺基甲酸第三-丁酯。將所形成之混合物於室溫下攪拌18小時。藉由添加AcOH使反應淬滅。過濾混合物，及在減壓下濃縮。藉急驟式層析純化(15至50% EtOAc-己烷梯度液)，獲得3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丁-3-烯基胺基甲酸第三-丁酯。

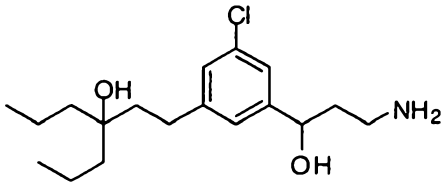
步驟2：按照實例12中所述之方法，3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)丁-3-烯基胺基甲酸第三-丁酯之氫化作用，獲得第三-丁基3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)胺基甲酸丁酯。

步驟3：按照實例13中所使用之方法，第三-丁基3-(3-(3-羥

基-3-丙基己基)苯基)胺基甲酸丁酯之去除保護，獲得實例175鹽酸鹽。

實例176

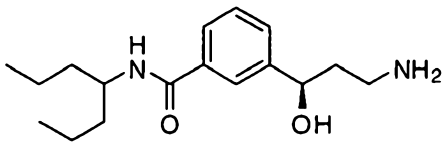
4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-氯基苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)-5-氯基苯乙基)庚-4-醇係按照實例16、17及19中所使用之方法製成，惟使用3-溴基-5-氯苯甲醛代替3-溴基苯甲醛。

實例177

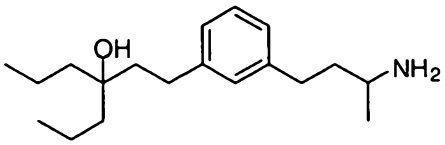
(R)-3-(3-胺基-1-羥丙基)-N-(庚-4-基)苯甲醯胺之製備



(R)-3-(3-胺基-1-羥丙基)-N-(庚-4-基)苯甲醯胺係按照實例71與163中所使用之方法，使用3-甲醯苯甲酸作為起始物質而製成。

實例178

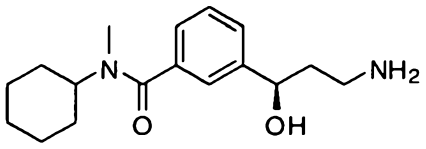
4-(3-(3-胺基丁基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基丁基)苯乙基)庚-4-醇係按照實例12與180所使用之方法，使用乙烯基甲基酮取代烯丙基三氟乙醯胺製成。

實例179

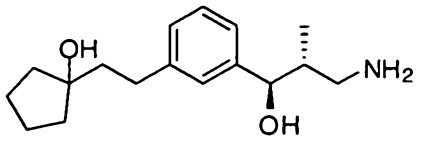
(R)-3-(3-胺基-1-羥丙基)-N-環己基-N-甲基苯甲醯胺之製備



(R)-3-(3-胺基-1-羥丙基)-N-環己基-N-甲基苯甲醯胺係按照實例177中所使用之方法製成。

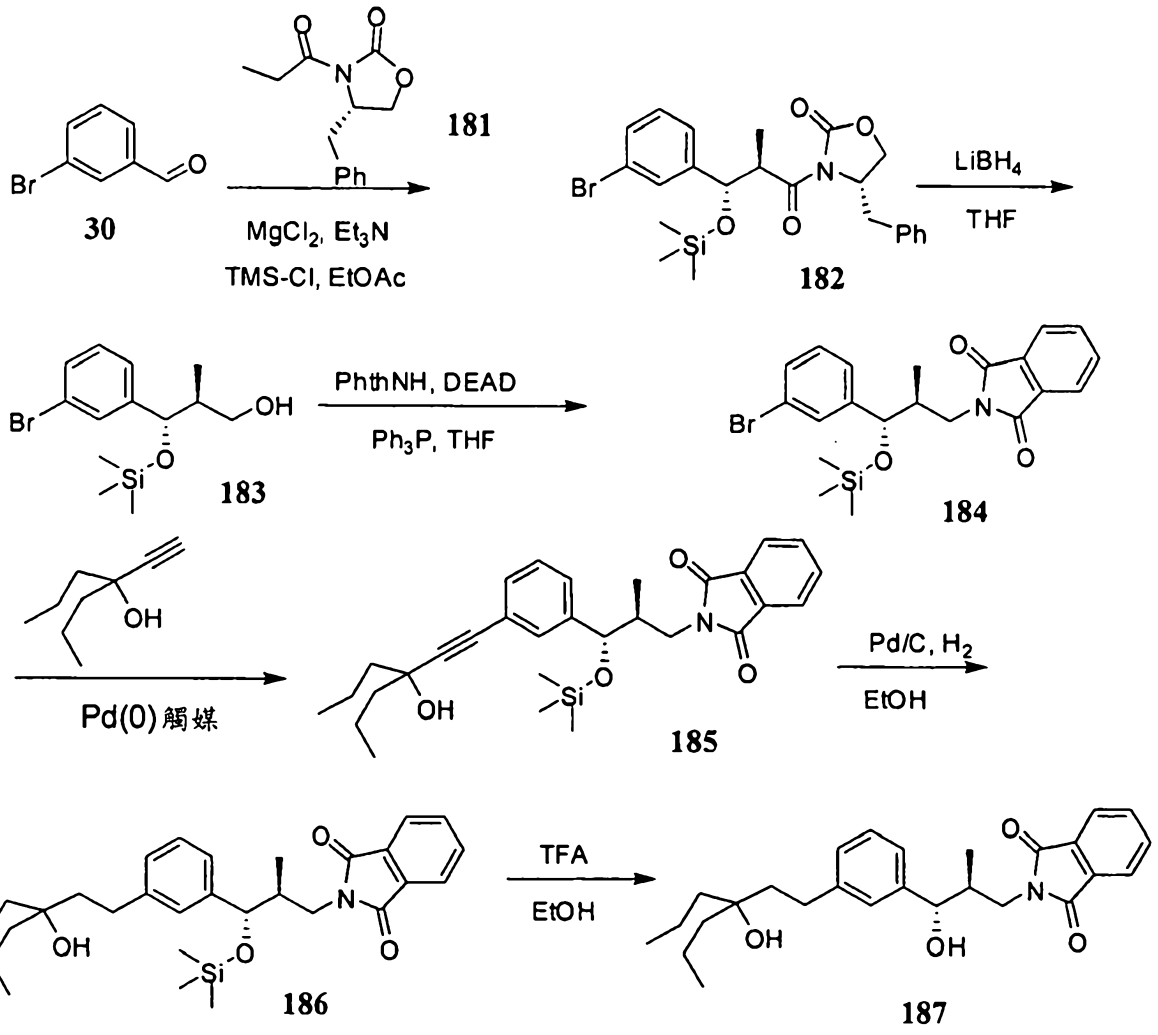
實例180

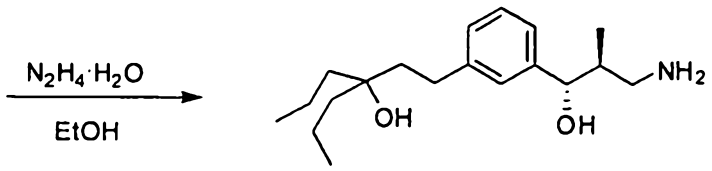
1-(3-((1R,2R)-3-胺基-1-羥基-2-甲基丙基)苯乙基)環戊醇之製備



1-(3-((1R,2R)-3-胺基-1-羥基-2-甲基丙基)苯乙基)環戊醇係按照圖式38中所使用之方法製成。

圖式38





步驟 1：於 (S)-4-苄基-3-丙醯基四氫噁唑-2-酮、無水 $MgCl_2$ (0.104 克，1.09 毫莫耳) 及 3-溴基苯甲醛在 EtOAc 中之混合物內，添加 Et_3N，接著為氯基三甲基矽烷。將反應混合物於氬氣及室溫下攪拌 24 小時，然後經過一層矽膠過濾，以 EtOAc 洗滌。使合併之濾液在減壓下濃縮，並使殘留物藉急驟式層析純化 (1 至 30% EtOAc/ 己烷梯度液)，獲得 (S)-4-苄基-3-((2R,3S)-3-(3-溴苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙醯基)四氫噁唑-2-酮。

步驟 2：在氬氣下，於 (S)-4-苄基-3-((2R,3S)-3-(3-溴苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙醯基)四氫噁唑-2-酮在無水 THF 中之溶液內，添加 $LiBH_4$ 在 THF 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時，並慢慢添加飽和 NH_4Cl 水溶液，接著為 MTBE。將混合物攪拌 15 分鐘，分離液層，將有機層以鹽水洗滌，以無水 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化 (5 至 40% EtOAc/ 己烷梯度液)，獲得 (2S,3S)-3-(3-溴苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙-1-醇。

步驟 3：於 (2S,3S)-3-(3-溴苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙-1-醇、鄰苯二甲醯亞胺及 Ph_3P 在無水 THF 中之冷 (0℃) 溶液內，在氬氣下添加偶氮二羧酸二乙酯在無水 THF 中之溶液。將反應混合物於氬氣下攪拌 1 小時，同時溫熱至室溫，然後在真空中移除溶劑，使殘留物溶於二氯甲烷/己烷中，並藉急驟式層析純化 (5 至 30% EtOAc/ 己烷梯度液)，獲得

2-((2S,3S)-3-(3-溴苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮。

步驟4：按照實例**12**中之方法，2-((2S,3S)-3-(3-溴苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮與4-乙炔基庚-4-醇之偶合，獲得2-((2S,3S)-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮。

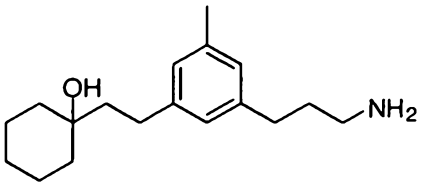
步驟5：按照實例**12**中所使用之方法，2-((2S,3S)-3-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮之氫化作用，獲得2-((2S,3S)-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮。

步驟6：於2-((2S,3S)-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)-2-甲基-3-(三甲基矽烷基氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮在EtOH中之溶液內，添加三氟醋酸。將反應混合物於室溫下攪拌，然後於減壓下濃縮，與EtOAc，接著與己烷一起再蒸發，獲得2-((2S,3S)-3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)-2-甲基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮。

步驟7：2-((2S,3S)-3-羥基-3-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苯基)-2-甲基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮之鄰苯二甲醯亞胺分裂係按照實例**9**中所述之方法進行，獲得實例**180**。

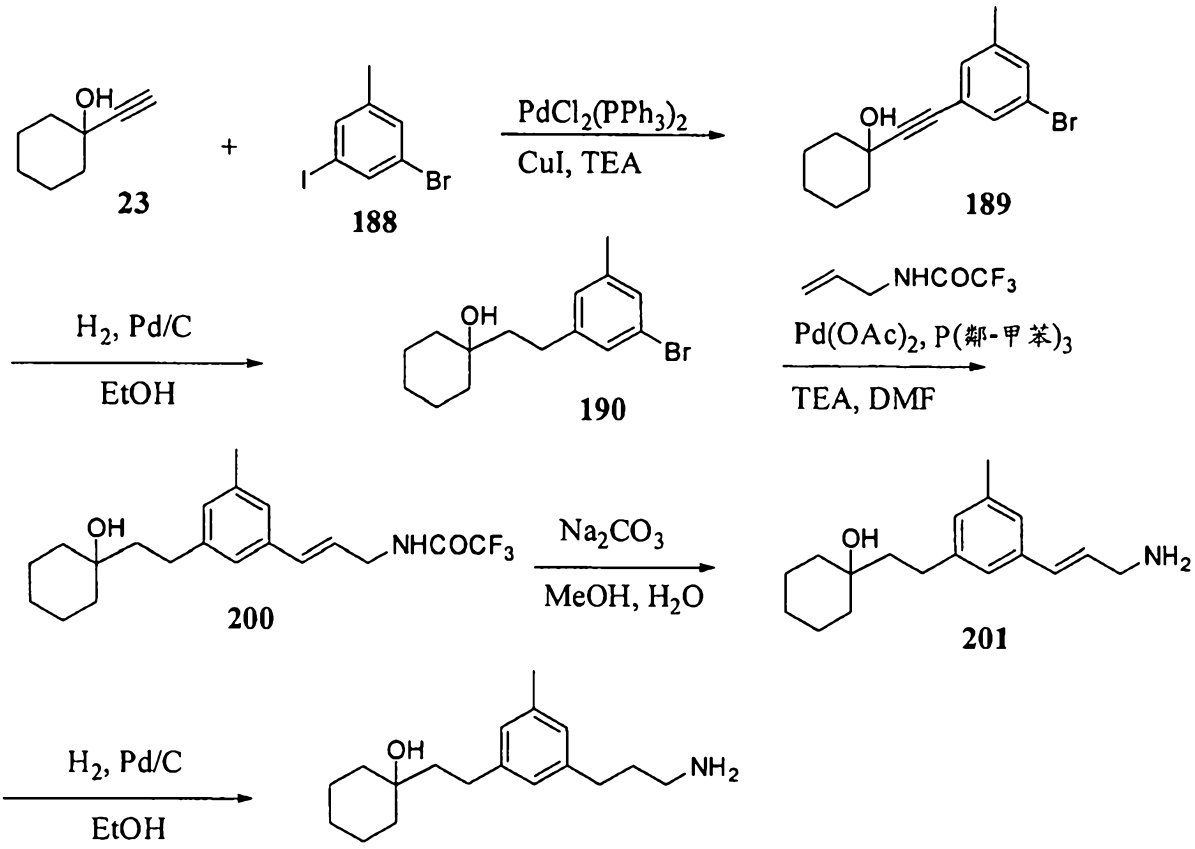
實例181

1-(3-(3-胺基丙基)-5-甲基苯乙基)環己醇之製備



1-(3-(3-胺基丙基)-5-甲基苯乙基)環己醇係按照圖式39中所示之方法製成。

圖式39

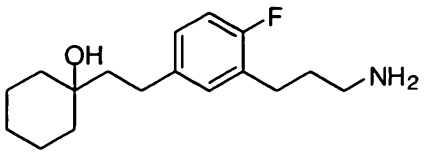


步驟1至4：關於(E)-1-(3-(3-胺基丙-1-烯基)-5-甲基苯乙基)環己醇合成之程序係與關於實例**183**之合成相同，惟使用1-溴基-3-碘基-5-甲苯與1-乙炔基環己醇代替1-溴基-3-碘苯與4-乙炔基庚-4-醇。

步驟5：按照實例**12**中所述之方法，(E)-1-(3-(3-胺基丙-1-烯基)-5-甲基苯乙基)環己醇之氫化作用，獲得實例**181**。

實例182

1-(3-(3-胺基丙基)-4-氟基苯乙基)環己醇之製備



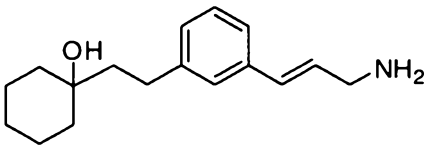
1-(3-(3-胺基丙基)-4-氟基苯乙基)環己醇係按照實例**181**中所使用之方法製成。

步驟1至4：關於(E)-1-(3-(3-胺基丙-1-烯基)-4-氟基苯乙基)環己醇合成之程序係與關於實例**181**之合成相同，惟使用2-溴基-1-氟基-4-碘苯代替1-溴基-3-碘苯。

步驟5：按照實例**12**中所述之方法，(E)-1-(3-(3-胺基丙-1-烯基)-4-氟基苯乙基)環己醇之氫化作用，獲得實例**182**。

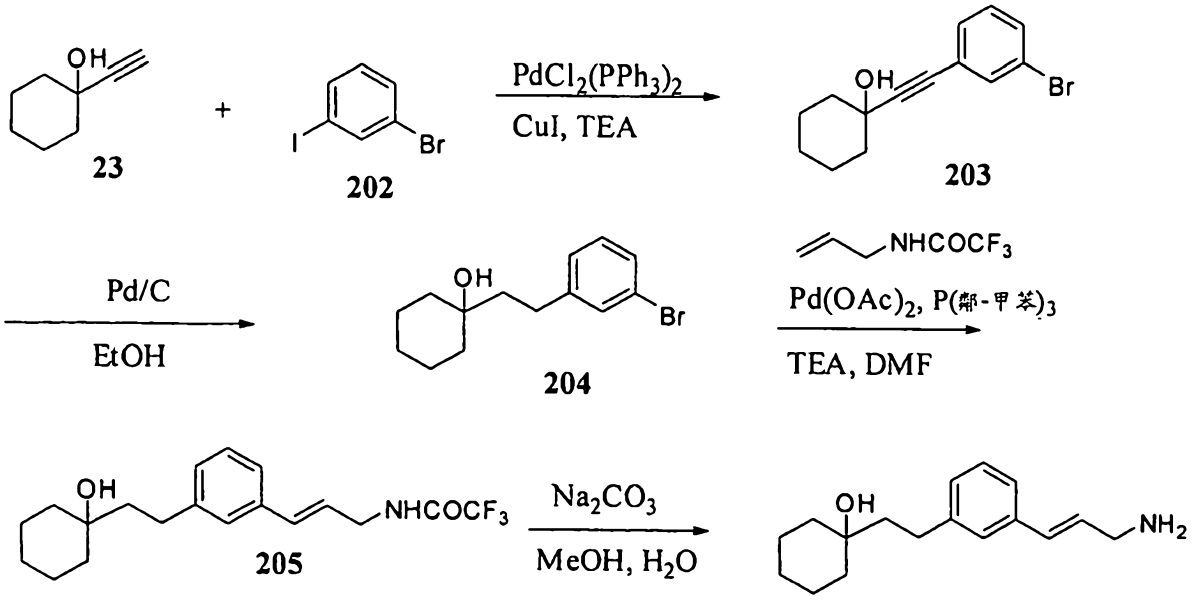
實例183

(E)-1-(3-(3-胺基丙-1-烯基)苯乙基)環己醇之製備



(E)-1-(3-(3-胺基丙-1-烯基)苯乙基)環己醇係按照圖式40中所示之方法製成。

圖式40



步驟1：按照實例12中所述之方法，環己基甲醇與1-溴基-3-碘苯之偶合，獲得1-((3-溴苯基)乙炔基)環己醇，為淡黃色油。

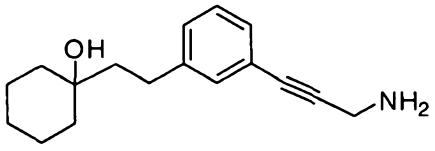
步驟2：按照實例12中所述之方法，1-((3-溴苯基)乙炔基)環己醇之氫化作用，獲得1-(3-溴基苯乙基)環己醇。

步驟3：按照實例118中所述之方法，1-(3-溴基苯乙基)環己醇與N-烯丙基-2,2,2-三氟乙醯胺之偶合，獲得(E)-2,2,2-三氟-N-(3-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)烯丙基)乙醯胺。

步驟4:按照實例2中所述之方法，(E)-2,2,2-三氟-N-(3-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)烯丙基)乙醯胺之去除保護，獲得實例183。

實例184

1-(3-(3-胺基丙-1-炔基)苯乙基)環己醇之製備



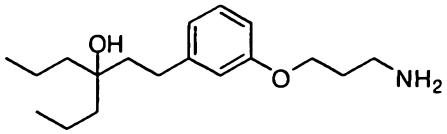
1-(3-(3-胺基丙-1-炔基)苯乙基)環己醇係按照實例12中所使用之方法製成。

步驟1：按照實例12中所述之方法，1-(3-溴基苯乙基)環己醇與2-(丙-2-炔基)異吲哚啉-1,3-二酮之偶合，獲得2-(3-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙-2-炔基)異吲哚啉-1,3-二酮。

步驟2：按照實例12中所述之方法，2-(3-(3-(2-(1-羥基環己基)乙基)苯基)丙-2-炔基)異吲哚啉-1,3-二酮之去除保護，獲得實例184。

實例185

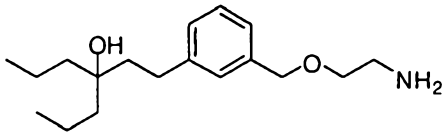
4-(3-(3-胺基丙氧基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-(3-胺基丙氧基)苯乙基)庚-4-醇係按照實例9所使用之方法製成。

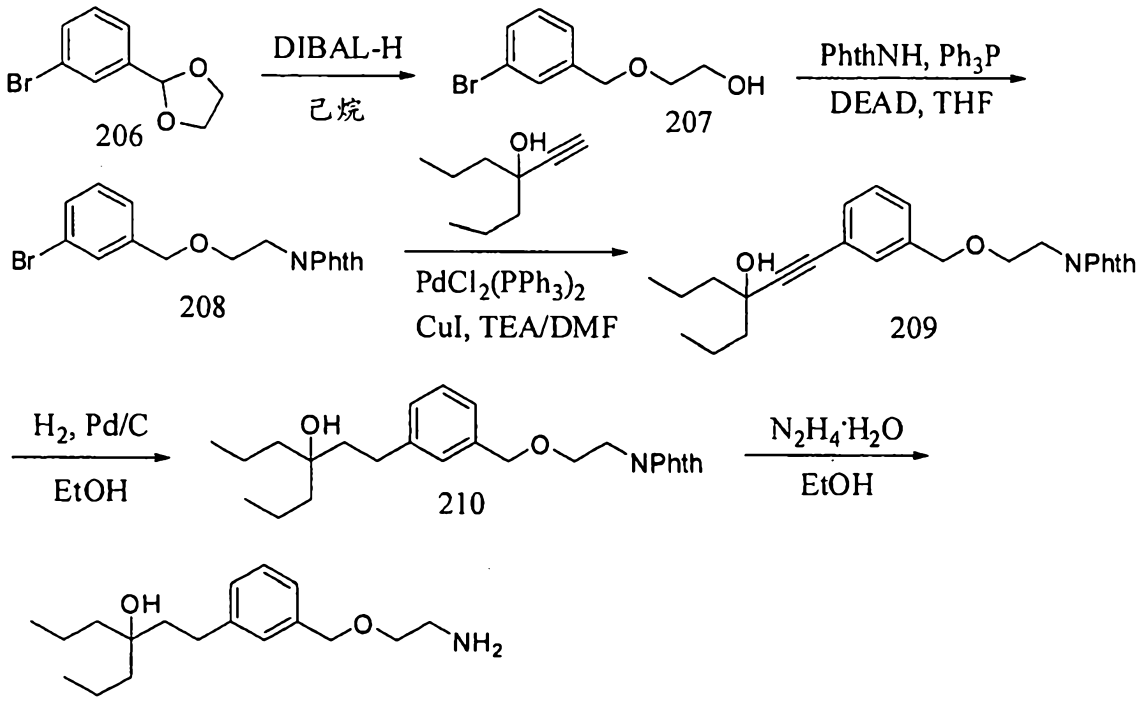
實例186

4-(3-((2-胺基乙氧基)甲基)苯乙基)庚-4-醇之製備



4-(3-((2-胺基乙氧基)甲基)苯乙基)庚-4-醇係按照圖式41中所示之方法製成。

圖式41



步驟1：於惰性大氣下，將DIBAL-H在庚烷中之溶液添加至2-(3-溴苯基)-1,3-二氧伍圓在己烷中之經冷卻(-78℃)溶液內。將反應混合物攪拌，直到藉TLC未觀察到起始物質為

止。將HCl水溶液(1N)添加至反應混合物中，同時溫熱至室溫。以EtOAc萃取產物。使合併之有機層以無水$MgSO_4$脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得2-(3-溴基苄氧基)乙醇。

步驟2：按照實例**134**中所使用之方法，2-(3-溴基苄氧基)乙醇與鄰苯二甲醯亞胺之Mitsunobu反應，獲得2-(2-(3-溴基苄氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮。

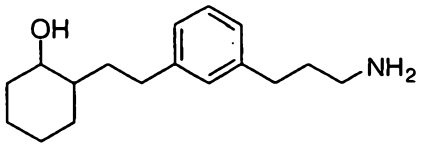
步驟3：按照實例**12**中所述之方法，2-(2-(3-溴基苄氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮與4-乙炔基庚-4-醇之Sonogashira偶合，獲得2-(2-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苄氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮。

步驟4：按照實例**12**中所使用之方法，2-(2-(3-(3-羥基-3-丙基己-1-炔基)苄氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮之氫化作用，獲得2-(2-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苄氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮。

步驟5：按照實例**21**中所使用之方法，2-(2-(3-(3-羥基-3-丙基己基)苄氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮之去除保護，獲得實例**186**。

實例187

2-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環己醇之製備



2-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環己醇係按照實例**2**中所使用之方法製成：

步驟1：溴化物(**10**)與2-乙炔基環己醇之Sonogashira偶合，

接著急驟式層析(5-50% EtOAc/己烷梯度液)，獲得2,2,2-三氟-N-(3-(3-((2-羥基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺，為黃色油。產量(1.2克，43%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.28 (m, 3H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.33 (br s, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.91 (dddd, J = 7.2 Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.16-1.40 (m, 3H).

步驟2：2,2,2-三氟-N-(3-(3-((2-羥基環己基)乙炔基)苯基)丙基)乙醯胺之去除保護，接著急驟式層析(10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)，獲得2-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)環己醇，為橘色油。產量(0.606克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.26 (m, 3H), 7.08-7.12 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.64-1.82 (m, 7H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.16-1.40 (m, 3H).

步驟3：2-((3-(3-胺基丙基)苯基)乙炔基)環己醇之氫化作用，接著急驟式層析(10% (7N NH_3/MeOH)/二氯甲烷)，獲得實例**187**，為淡黃色固體。(0.265克，69%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 3H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 3H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.34-1.46 (m, 4H), 1.10-1.34 (m, 4H), 0.91-1.03 (m, 1H).

實例188

活體外異構酶抑制檢測

胺衍生化合物對抑制視覺循環異構酶活性之能力係經測

定。

異構酶抑制反應係基本上按所述進行(Stecher等人, *J. Biol. Chem.* 274: 8577-85 (1999); 亦參閱Golczak等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 8162-67 (2005))。牛視網膜色素上皮(RPE)微粒體細胞膜為視覺循環異構酶之來源。

RPE微粒體細胞膜製劑

牛RPE微粒體細胞膜萃取物係根據所述之方法製成(Golczak等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 8162-67 (2005)), 並儲存於-80℃下。使粗製RPE微粒體萃取物在37℃水浴中解凍, 然後立即置於冰上。在冰上, 將50毫升粗製RPE微粒體放置在50毫升鐵弗龍玻璃均化器(Fisher Scientific, 目錄編號0841416M)中, 藉由手握式DeWalt鑽孔機供給動力, 並在冰上, 於最高速度下, 上下均化十次。重複此程序, 直到粗製RPE微粒體溶液被均化為止。接著, 使勻漿在4℃下接受離心分離(50.2 Ti轉子(Beckman, Fullerton, CA), 13,000 RPM; 15360 Rcf), 歷經15分鐘。收集上層清液, 並使其在4℃下, 於42,000 RPM (160,000 Rcf; 50.2 Ti轉子)下接受離心分離, 歷經1小時。移除上層清液, 並使丸粒懸浮於12毫升(最後體積)冷10 mM MOPS緩衝劑, pH 7.0中。使5毫升液份中之再懸浮RPE細胞膜在玻璃-對-玻璃均化器(Fisher Scientific, 目錄編號K885500-0021)中均化至高均一性。蛋白質濃度係使用BCA蛋白質檢測, 根據製造者之擬案(Pierce, Rockford, IL)定量。將已均化之RPE製劑在-80℃下儲存。

人類脫輔基細胞視黃醛-結合蛋白質(CRALBP)之單離

重組人類脫輔基細胞視黃醛-結合蛋白質(CRALBP)係根據分子生物學技藝中之標準方法進行無性繁殖與表現(參閱Crabb等人，*蛋白質科學* 7：746-57 (1998)；Crabb等人，*J. Biol. Chem.* 263：18688-92 (1988))。簡言之，全部RNA係製自匯合之ARPE19細胞(美國培養物類型收集處，Manassas, VA)，cDNA係使用寡$(dt)_{12-18}$引物合成，然後使CRALBP編碼之DNA係藉由兩種連續聚合酶鏈反應而被放大(參閱Crabb等人，*J. Biol. Chem.* 263：18688-92 (1988)；Intres等人，*J. Biol. Chem.* 269：25411-18 (1994)；基因銀行登記編號L34219.1)。根據製造者之擬案(Invitrogen公司，Carlsbad, CA；目錄編號K4400-01)，使PCR產物次代無性繁殖至pTrcHis2-TOPO TA載體，然後根據標準核苷酸定序技術確認其順序。重組6xHis-標記之人類CRALBP係被表現於One Shot Top 10化學上充分之大腸桿菌細胞(Invitrogen)中，且重組多肽係使用供HPLC用之鎳(Ni)瓊脂糖XK16-20管柱(Amersham生物科技，Pittsburgh, PA；目錄編號17-5268-02)，藉由鎳親和層析法，單離自大腸桿菌細胞溶胞產物。將經純化之6xHis-標記之人類CRALBP對著10 mM雙-參-丙烷(BTP)滲析，並藉由SDS-PAGE分析。重組人類CRALBP之分子量為大約39 kDal。

異構酶檢測

將胺衍生化合物與對照化合物在乙醇中重配至0.1 M。製備各化合物在乙醇中之十倍連續稀釋液(10^{-2}、10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}M)，供在異構酶檢測中分析。

異構酶檢測係在10 mM雙-參-丙烷(BTP)緩衝劑，pH 7.5,

0.5% BSA（已在BTP緩衝劑中稀釋），1 mM焦磷酸鈉，20 μM全反式視黃醇（在乙醇中）及6 μM脫輔基-CRALBP中進行。將待測化合物（2微升）（連續稀釋儲備液之最後1/15稀釋液）添加至上述反應混合物中，於其中添加RPE微粒體。將相同體積之乙醇添加至對照反應物（待測化合物不存在）中。然後，添加牛RPE微粒體（9微升）（參閱上文），並將混合物轉移至37℃，以引發反應（總體積= 150微升）。於30分鐘後，藉由添加甲醇（300微升），使反應停止。添加庚烷（300微升），並藉由吸量管吸取而混合至反應混合物中。藉由攪拌反應混合物，萃取類視色素，接著在微離心機中離心分離。將上層有機相轉移至HPLC小玻瓶，接著使用Agilent 1100 HPLC系統，以正相管柱：SILICA (Agilent技術，dp 5 μ，4.6毫米X, 25CM；操作方法具有1.5毫升/分鐘之流率；注射體積100微升），藉HPLC分析。溶劑成份為20%之在EtOAc中之2%異丙醇與80%之100%己烷。

在A_{318}毫微米曲線下之面積係表示11-順式視黃醇吸收峰，其係藉由Agilent Chemstation軟體計算，並以手動方式記錄。IC_{50}值（獲得活體外11-順式視黃醇形成之50%抑制作用之化合物濃度）係使用GraphPad Prism®4軟體(Irvine, CA)計算。所有試驗均重複進行。

本文中所揭示化合物對於視黃醇異構化反應之濃度依賴性作用亦可以重組人類酵素系統評估。特定言之，活體外異構酶檢測係基本上按Golczak等人, 2005, PNAS 102: 8162-8167, 參考3)進行。表現重組人類RPE65與LRAT之HEK293細胞無性

繁殖系之勻漿為視覺酵素之來源，且外源全反式-視黃醇(約20 μM)係作為受質使用。添加重組人類CRALBP(約80微克/毫升)，以增強11順式-視黃醛之形成。200微升雙-三磷酸酯緩衝劑(10 mM, pH 7.2)為基礎之反應混合物亦含有0.5% BSA與1 mM NaPPi。在此項檢測中，反應係在37℃下重複進行，歷經一小時，並藉由添加300微升甲醇而被終止。反應產物11-順式-視黃醇之量係在反應混合物之庚烷萃取後，藉由HPLC分析度量。記錄在HPLC層析圖中相應於11順式-視黃醇之吸收峰面積單位(PAU)，且濃度依賴性曲線係藉由GraphPad Prism分析IC_{50}值。定量本文中所揭示之許多化合物抑制異構化反應之能力，並測定個別IC_{50}值。下表係摘述藉由上文兩種方法之任一種所測得本發明各種化合物之IC_{50}值。關於人類與牛活體外數據之IC_{50}係提供於表6A與6B中。

表6A人類活體外抑制數據

IC_{50}(μM)	化合物/實例編號
≦0.01 μM	9, 19, 20, 59, 71, 73, 90, 102, 100, 110
>0.01 μM -≦0.1 μM	3, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 24, 25, 30, 33, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 54, 58, 60, 61, 63, 64, 68, 70, 72, 77, 79, 80, 82, 84, 85, 89, 91, 92, 95, 97, 98, 99, 104, 105, 106, 109, 113, 114, 115, 116, 124, 133, 134, 137, 138, 140, 144, 145, 147, 150, 154, 155, 156, 157, 158, 162, 164, 187
>0.1 μM -≦1 μM	22, 26, 27, 28, 31, 35, 36, 38, 39, 40, 51, 52, 53, 55, 57, 62, 65, 66, 67, 69, 74, 75, 76, 78, 79, 81, 86, 87, 88, 101, 103, 107, 108, 111, 112, 117, 118, 121, 122, 123, 127, 128, 130, 131, 132, 135, 136, 139, 142, 143, 146, 149, 151, 152, 153, 159, 160, 161, 165
>1 μM -≦10 μM	37, 43, 56, 83, 93, 94, 96, 120, 125, 126, 129, 148, 163
>10 μM	44, 141
沒有可測得之活性	119

表 6B 牛活體外抑制數據

IC_{50}(μM)	化合物/實例編號
≦1 μM	2, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 35, 38
>1 μM -≦10 μM	1, 4, 5, 8, 22, 31, 34, 36, 37
>10 μM -≦100 μM	6, 21, 23, 32
>100 μM -≦1000 μM	166

實例 189

活體內老鼠異構酶檢測

胺衍生化合物抑制異構酶之能力係藉由活體內老鼠異構酶檢測法測定。已知眼睛之短暫曝露至強光(視覺色素之"光漂白作用"或簡稱為"漂白")會使視網膜中之幾乎所有11-*順式*-視黃醛光異構化。11-*順式*-視黃醛於漂白後之回復，可用以在活體內估計異構酶之活性。延遲回復，如以較低11-順式-視黃醛肪含量所表示者，係顯示異構化反應之抑制。程序係基本上按由Golczak等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102：8162-67 (2005)所述進行。亦參閱Deigner等人, *Science*, 244: 968-71 (1989)； Gollapalli等人, *Biochim Biophys Acta.* 1651： 93-101 (2003)； Parish等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 14609-13 (1998)； Radu等人, *Proc Natl Acad Sci USA* 101： 5928-33 (2004)。

將六週大暗適應之CD-1 (白化病)雄性老鼠以已溶於100微升含有10%乙醇之玉米油中之化合物(0.03-3毫克/公斤)，以經口方式灌食(每組5-8隻動物)。將老鼠以數種本文中所述之胺衍生化合物，以經口方式灌食。在黑暗中1-48小時後，使老鼠曝露至5,000勒克司白色光之光漂白作用，歷經

10分鐘。允許老鼠在黑暗中恢復2小時。然後，動物係藉由二氧化碳吸入而被犧牲。類視色素係萃取自眼睛，且11-*順式*-視黃醛之再生作用係在各種時間間隔下評估。

眼睛類視色素萃取

所有步驟均在具有最低紅色光照明之黑暗(低光暗室光線與過濾紅光之閃光，供點照明，按需要而定)中進行(參閱，例如Maeda等人, J. *Neurochem* 85：944-956, 2003；Van Hooser等人, *J Biol Chem* 277：19173-82, 2002)。於老鼠被犧牲後，立即移除眼睛，並放置在液態氮中供儲存。

將眼睛放置在500微升雙-參丙烷緩衝劑(10 mM, pH~7.3)與20微升0.8M 羥卓西爾(hydroxile)胺(pH~7.3)中。將眼睛以小虹膜剪刀切碎成小片塊，然後在30000 rpm下，以機械均化器(Polytron PT 1300 D)，於管件中充分地均化，直到無可見之組織留下為止。將500微升甲醇與500微升庚烷添加至各管件中。將管件連接至旋渦器，以致使內含物在室溫下充分地混合15分鐘。藉由在13K rpm、4℃下離心分離10分鐘，將有機相與水相分離。移除得自頂層(有機相)之240微升溶液，並使用玻璃吸量管轉移至HPLC小玻瓶中之乾淨300微升玻璃插入物，且將小玻瓶緊密地捲曲關閉。

試樣係在Agilent 1100 HPLC系統上，以正相管柱：SILICA (Beckman Coutlier, dp 5微米, 4.6毫米x 250毫米)分析。操作方法具有1.5毫升/分鐘之流率；溶劑成份為15%溶劑1(在醋酸乙酯中之1%異丙醇)與85%溶劑2 (100%己烷)。關於各試樣之裝填體積為100微升；偵測波長為360毫微米。關於11-順

式視黃醛肪之曲線下方面積係藉由Agilent Chemstation軟體計算，並以手動方式記錄。數據處理係使用Prizm軟體進行。

使正對照老鼠(無化合物被投予)犧牲於完全暗適應，並分析眼睛類視色素。使光線(經漂白)對照老鼠(無化合物被投予)犧牲，並於光線處理後立即單離且分析類視色素。以下述作為實例，實例3化合物(化合物3)之異構酶抑制活性係呈現於圖1中。將動物以經口方式灌食1毫克/公斤化合物，然後，於服藥後4、24及48小時下進行"光漂白"(5000勒克司白色光，歷經10分鐘)，並回復至黑暗，以允許眼睛之11-順式-視黃醛含量之恢復。老鼠係於漂白後2小時被犧牲，剜出眼睛，且類視色素含量係藉HPLC分析。其結果係呈現於圖1中。

在活體內異構酶抑制研究中之劑量回應係以數種本文中所述之胺衍生化合物進行。將六週大暗適應之CD-1(白化病)雄性老鼠以經口方式灌食在無菌水中作成溶液之0.03、0.1、0.3、1及3毫克/公斤之化合物，並在服藥後4小時進行光漂白劑。允許老鼠在黑暗中恢復2小時。然後，動物係藉由二氧化碳吸入而被犧牲。類視色素係萃取自眼睛，且11-*順式*-視黃醛之再生作用係在各種時間間隔下評估。類視色素分析係如上述進行。暗對照老鼠係只經媒劑處理，犧牲於完全暗適應而無光線處理，及分析。以下述作為實例，在服用實例19化合物(化合物19)後4小時下，11-順式視黃醛(肪)之恢復之劑量依賴性抑制係呈現於圖2中。圖2A係顯示異構酶活性之劑量依賴性抑制，而圖2B係顯示劑量回應

(對數劑量，毫克/公斤)，其中數據係被正規化至異構酶活性之抑制百分比。四隻動物係被加入各治療組中。誤差棒條係相應於標準誤差。恢復之抑制為劑量相關，其中ED_{50}(獲得11-順式視黃醛(肪)恢復之50%抑制作用之化合物劑量)經估計係在0.651毫克/公斤下。實例3、29、15及19之化合物(化合物3、29、15及19)之經估計ED_{50}係呈現於表7A中。

表7A

活體內抑制數據

化合物	ED_{50}(毫克/公斤)
3	2
29	4
15	2
19	0.65

本文中所揭示數種化合物之單一劑量研究係在1毫克/公斤下進行，而在一些情況中，亦為5毫克/公斤口服，伴隨著服藥後4與24小時之光漂白作用。實驗亦在CD1雄性老鼠中進行。其結果係藉HPLC分析。%抑制結果係呈現於表7B中。

表7B

活體內抑制數據

實例編號	%抑制 1毫克/公斤		%抑制 5毫克/公斤	
	4小時	24小時	4小時	24小時
3	36	13	95	0
7	23	12		
9	12	6		

10	9	1		
11	0	0		
12	27	12		
16	6	0		
17	84	0		
20	0	2		
27	6	29		
29	0	0	62	0
35	0			
59	14			
71	67			
70	100			
85	70			
90	84			
99	22			
100	9			
109	79			
110	61			
113	87			
134	6			
140	87			
157	0			
164	0			
187	9			

實例 190

視網膜神經元細胞培養系統之製備

此實例係描述製備視網膜神經元細胞之長期培養之方法。所有化合物與試劑均可得自 Sigma Aldrich 化學公司 (St. Louis, Mo) 或其他適當賣主。

視網膜神經元細胞培養物

豬眼睛係得自 Kapowsin Meats 公司 (Graham, WA)。剜出眼睛，並將肌肉與組織自眼眶清除。眼睛係沿著其赤道被切成兩半，並根據此項技藝中已知之標準方法，將神經視網膜自眼睛之前面部份，解剖在緩衝鹽水溶液中。簡言之，將視網膜、睫狀體及玻璃狀體以一片解剖離開眼睛之前一半，並使視網膜溫和地脫離透明玻璃狀體。使各視網膜以木瓜蛋白酶 (Worthington 生物化學公司, Lakewood, NJ) 解離，接著以牛胎兒血清 (FBS) 失活，並添加 134 Kunitz 單位/毫升之 DNaseI。將以酵素方式解離之細胞研製，並藉離心收集，再懸浮於含有約 25 微克/毫升胰島素、約 100 微克/毫升鐵傳遞蛋白、約 60 μM 腐胺、約 30 nM 硒、約 20 nM 黃體酮、約 100 U/毫升青黴素、約 100 微克/毫升鏈黴素、約 0.05 M Hepes 及約 10% FBS 之 Dulbecco 氏變性 Eagle 培養基 (DMEM)/F12 培養基 (Gibco BRL, Invitrogen 生命技術, Carlsbad, CA) 中。將經解離之初生視網膜細胞覆蓋至聚 -D- 離胺酸 - 與 Matrigel- (BD, Franklin Lakes, NJ) 塗覆之玻璃覆蓋片條上，將其放置在 24- 井組織培養板 (Falcon 組織培養板, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) 中。細胞係在 37℃ 與 5% CO_2 下，於 0.5 毫升培養基 (如上述，惟僅使用 1% FBS) 中，被保持在培養物中，歷經 5 天至一個月。

免疫細胞化學分析

將視網膜神經元細胞培養約 1、3、6 及 8 週，且細胞係在各時點下，藉由免疫組織化學進行分析。免疫細胞化學分析係根據標準此項技藝中已知之技術進行。視網膜桿受光

體係經由以視紫質專一抗體(老鼠單株，經稀釋約1:500；Chemicon, Temecula, CA)標識而被確認。對中重量神經纖絲之抗體(NFM兔子多株，經稀釋約1:10,000, Chemicon)係用以確認神經節細胞；對β3-微管蛋白之抗體(G7121老鼠單株，經稀釋約1:1000, Promega, Madison, WI)係用以一般性地確認中間神經元與神經節細胞，而對卡賓定素之抗體(calbindin)(AB1778兔子多株，經稀釋約1:250, Chemicon)與對卡瑞汀素之抗體(calretinin)(AB5054兔子多株，經稀釋約1:5000, Chemicon)，係用以確認在內部核層中表現卡賓定素(calbindin)-與卡瑞汀素(calretinin)之中間神經元之亞個體群。簡言之，係將視網膜細胞培養物以4%聚甲醛(Polysciences公司，Warrington, PA)及/或乙醇固定，於Dulbecco氏磷酸鹽緩衝之鹽水(DPBS)中沖洗，並在37℃下以原始抗體培養約1小時。然後，將細胞以DPBS沖洗，以次生抗體(Alexa 488-或Alexa 568-共軛次生抗體(Molecular Probes, Eugene, OR))培養，並以DPBS沖洗。核係以4',6-二甲脒基-2-苯基吲哚(DAPI, 分子探測物)染色，並將培養物以DPBS沖洗，然後移除玻璃覆蓋片條，且將彼等與Fluoromount-G (Southern Biotech, Birmingham, AL)一起裝載於載玻片上，供觀察與分析。

於培養物中不同時間後之成熟視網膜神經元之存活期係藉由組織化學分析顯示。受光體細胞係使用視紫質抗體確認；神經節細胞係使用NFM抗體確認；而無長突細胞與水平細胞係經由以對卡瑞汀素(calretinin)專一之抗體染色而被確認。

培養物係使用 Olympus IX81 或 CZX41 顯微鏡 (Olympus, Tokyo, Japan)，藉由計數視紫質標識之受光體與 NFM-標識之神經節細胞進行分析。以 20x 物鏡計數每覆蓋片條之約二十個視場。至少五個覆蓋片條係於各實驗中，針對各條件，藉此方法分析。計數未曝露至任何壓力子之細胞，並將曝露至壓力子之細胞正規化至對照組中之細胞數目。預期此揭示內容中所提出之化合物會促進成熟視網膜神經元之劑量依賴性與時間依賴性存活期。

實例 191

胺衍生化合物對於視網膜細胞存活之作用

此實例係描述使用包含細胞壓力子之成熟視網膜細胞培養系統，以測定本文中所揭示任何化合物對於視網膜細胞存活力之作用。

視網膜細胞培養物係按實例 190 中所述製成。添加 A2E 作為視網膜細胞壓力子。將細胞培養約 1 週後，施加化學壓力 A2E。將 A2E 於乙醇中稀釋，並在約 0、10 μM、20 μM 及 40 μM 之濃度下添加至視網膜細胞培養物中。將培養物處理約 24 與 48 小時。A2E 係得自 Dr. Koji Nakanishi (哥倫比亞大學, New York City, NY)，或根據 Parish 等人 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95：14602-13 (1998)) 之方法合成而得。然後，將胺衍生化合物添加至培養物中。在施加壓力子之前，於其他視網膜細胞培養物中，添加胺衍生化合物，或在將 A2E 添加至視網膜細胞培養物中之相同時間下添加。培養物係於 37℃ 與 5% CO_2 下，被保持在組織培養器中，歷經壓力期間。接著，細胞

係按實例190中所述，藉由免疫細胞化學進行分析。

細胞凋零分析

視網膜細胞培養物係按實例190中所述製成，且培養約2週，然後在約6000勒克司下曝露至白色光壓力，歷經約24小時，接著為約13小時休息期間。建立一種裝置，以均勻地釋放特定波長之光線至24-井板之特定井。此裝置含有經接線至AC電源之螢光冷卻白色燈泡(GE P/N FC12T9/CW)。將燈泡裝載於標準組織培養器內部。經由將細胞板直接放置在螢光燈泡下方，施加白色光壓力。CO_2含量係被保持在約5%下，且於細胞板上之溫度係被保持在37℃下。溫度係利用薄熱電偶監控。關於所有裝置之光強度係使用得自Extech儀器公司(P/N 401025；Waltham, MA)之光度計度量與調整。在細胞曝露至白色光之前，將任何胺衍生化合物添加至培養板之井中，並在曝露至白色光之後，添加至培養物之其他井中。為評估細胞凋零，TUNEL係按本文中所述進行。

細胞凋零分析亦在使視網膜細胞曝露至藍色光之後進行。將視網膜細胞培養物按實例190中所述培養。在將細胞培養約1週後，施加藍色光壓力。藍色光係藉由定製光源釋放，其包括兩陣列之24 (4X6)發射藍光二極體(Sunbrite LED P/N SSP-01TWB7UWB12)，其係經設計以致使各LED對齊24井用後即棄板之單一井。第一陣列係被放置在充滿細胞之24井板之頂部，然而第二陣列係被放置在細胞板下方，允許兩陣列對細胞板同時提供光線壓力。將整個裝置放置在標準組織培養器內部。CO_2含量係被保持在約5%下，且於細胞板

上之溫度係被保持在約37℃下。溫度係以薄熱電偶監控。對各LED之電流係藉由個別電位計分別地控制，允許對所有LED之均勻光輸出。使細胞板曝露至約2000勒克司藍色光壓力，歷經無論是約2小時或48小時，接著為約14小時休息期間。在細胞曝露至藍色光之前，將胺衍生化合物添加至培養板之井中，並在曝露至藍色光之後，添加至培養物之其他井中。為評估細胞凋零，TUNEL係按本文中所述進行。

為評估細胞凋零，TUNEL係根據此項技藝中所實施之標準技術，且根據製造者之說明書進行。簡言之，首先將視網膜細胞培養物以4%聚甲醛，然後是乙醇固定，接著在DPBS中沖洗。將已固定之細胞於37℃下，在與Chroma-Tide Alexa568-5-dUTP (0.1 μM最後濃度)(分子探測物)合併之反應緩衝劑(Fermentas, Hanover, MD)中，以TdT酵素(0.2單位/微升最後濃度)培養約1小時。將培養物以DPBS沖洗，並以原始抗體培養，無論是於4℃下過夜，或於37℃下歷經約1小時。接著，將細胞以DPBS沖洗，以Alexa 488-共軛次生抗體培養，並以DPBS沖洗。核係以DAPI染色，並於移除玻璃覆蓋片條，且將彼等與Fluoromount-G一起裝載於載玻片上供觀察與分析之前，將培養物以DPBS沖洗。

培養物係使用Olympus IX81或CZX41顯微鏡(Olympus, Tokyo, Japan)，藉由計數TUNEL-標識之核進行分析。以20x物鏡計數每覆蓋片條之二十個視場。六個覆蓋片條係針對各條件，藉此方法分析。計數未曝露至胺衍生化合物之細胞，並將曝露至抗體之細胞正規化至對照組中之細胞數目。數據係

使用未成對Student氏t-試驗分析。預期此揭示內容之化合物會以劑量依賴性與時間依賴性方式，在視網膜細胞培養物中降低A2E所引致之細胞凋零與細胞死亡。

實例192

活體內光線老鼠模式

此實例係描述胺衍生化合物在活體內光線傷害老鼠模式中之作用。

眼睛之曝露至強烈白色光可對視網膜造成光傷害。於光線處理後之傷害程度，可藉由度量眼睛中之細胞質組織蛋白結合之DNA片段(單-與寡核體)含量評估(參閱，例如Wenzel等人, *Prog. Retin. Eye Res.* 24：275-306 (2005))。

將暗適應之老鼠(例如，雄性Balb/c (白化病，10隻/組))在各種劑量(約0.01 - 25毫克/公斤)下，以本發明揭示內容之胺衍生化合物灌食，或僅投予媒劑。於服藥後約六小時，使動物接受光線處理(約8,000勒克司之白色光，歷經約1小時)。老鼠係於黑暗中40小時恢復後被犧牲，並將視網膜解剖。細胞死亡偵測ELISA檢測係根據製造者之說明書(譬如ROCHE應用科學，細胞死亡偵測ELISA加上套件)進行。度量視網膜中之斷裂片段DNA之含量，以估計化合物之視網膜保護性活性。預期本發明揭示內容之化合物會減輕或抑制對視網膜之光傷害。

實例193

視網膜電圖測定(ERG)研究

此實例係描述測定作為視覺循環調制劑之胺衍生化合

物，在以化合物口服投予動物之後，對於老鼠眼睛中之ERG回應程度之作用。在眼睛中ERG回應之程度係在投予化合物至動物之後(例如在投藥後之約18與66小時下)測定。

將三組約九週大老鼠(約19-25克)，兩種性別(品種C57BL/6，查理士河(Charles River)實驗室，Wilmington，MA)收容在室溫，72±4°F及大約25%之相對濕度下。將動物收容在12-小時亮/暗循環環境中，具有自由取得食物與飲用水，且在使用之前及在研究期間經檢查關於一般健康狀態與福利。在服藥起始之前，體重係針對老鼠之代表性試樣測定。自此取樣測得之平均重量係用以建立關於所有老鼠於此研究中之劑量。

使各試驗化合物溶於對照溶劑(EtOH)中，並在適當油(例如玉米油(Crisco純玉米油, J.M. Smucker公司, Orrville, OH))中以約1:10 (90毫升/900毫升)稀釋至所要之體積(約0.1毫升/動物)中之所要劑量(毫克/公斤)。對照媒劑為乙醇：油(約1:10 (0.9毫升/9毫升))。治療指示與動物指定之實例係描述於表8中。

表8

組群	途徑	治療	劑量 (毫克/公斤)	動物
試驗	口服	胺衍生 化合物	(~0.01 – 25 毫克/公斤)	>4
對照	口服	媒劑	均無	>4

動物係在亮循環期間(於亮循環開始後約30分鐘與約3小時30分鐘之間)，以經口方式藉由灌食法，以指定之媒劑對

照物或試驗化合物服藥一次。所投予劑量之體積通常不超過約10毫升/公斤。

ERG記錄係在暗適應上施行，且接著(在相同實驗過程期間)在光適應狀態上施行。關於暗適應回應，在記錄之前，將動物收容在暗適應環境中，歷經至少約1小時，於亮循環起動之後開始至少約30分鐘。

在服藥後約十八及約六十六小時下，以氯胺酮與甲苯噻咁(個別為100毫克/公斤與20毫克/公斤)之混合物使老鼠麻醉，並置於加熱墊上，以在實驗過程期間保持安定核心體溫。瞳孔係藉由在經記錄之眼睛中放置約5微升液滴之散瞳藥溶液(磋皮卡醯胺(tropicamide) 0.5%)而被擴張。將老鼠角膜單極性隱形鏡片電極(Mayo公司, Inazawa, Aichi, Japan)放置在角膜上，並將皮下參考低剖面針狀12毫米電極(Grass Telefactor, W Warwick, RI)放置在眼睛之中間。將接地針狀電極放置在尾部。數據收集係使用具有Color Dome Ganzfeld刺激器之Espion E^2 (Diagnosys, LLC, Littleton, MA) ERG記錄系統獲得。完全暗適應強度-回應函數係在範圍從約0.0001 cd.s/平方米至約333 cd.s/平方米之約14種強度之短暫白色閃光刺激後測定。接著，完全光適應強度-回應函數係在範圍從約0.33 cd.s/平方米至約333 cd.s/平方米之約9種強度之短暫白色閃光刺激後測定。所獲得回應之分析係在線外進行。強度-回應函數測定係藉由使S形函數吻合至數據而達成(Naka KI, Rushton WA, 1966; Naka KI, Rushton WA, 1967)。預期本發明揭示內容之胺衍生化合物會抑制或壓抑暗適應ERG回應(在約0.01 cd.s/

平方米下度量)，同時最低地影響亮光適應V_{max}，當與對照化合物比較時。

實例194

胺衍生化合物對於脂褐質螢光團降低之作用

此實例係描述測試胺衍生化合物降低現有雙-類視色素、N-亞視黃基-N-視黃基乙醇胺(A2E)及脂褐質螢光團在老鼠視網膜中之含量，以及預防A2E與脂褐質螢光團形成之能力。A2E在眼睛組織中為有毒脂褐質之主要螢光團。

無abca4 (abca4 -/-)之突變老鼠之眼睛(參閱，例如Weng等人，*Cell* 98：13-23 (1999)，係具有增加之脂褐質螢光團譬如A2E之蓄積(參閱，例如Karan等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102：4164-69 (2005))。化合物(約1毫克/公斤)或媒劑係藉由口腔灌食法，每日投予約2個月大之$abca4^{-/-}$老鼠，歷經約三個月。老鼠係於約三個月治療後被犧牲。萃取視網膜與RPE，供A2E分析。

類似實驗係以老化之balb/c老鼠(約10個月大)進行。試驗老鼠係以約1毫克/公斤/天之化合物治療約三個月，而對照老鼠係以媒劑處理。

簡言之，在微弱紅色光下，採集每一對眼球，在PBS緩衝劑與甲醇之混合物中均化，及將A2E萃取於氯仿中。使試樣乾燥，並於水/乙腈混合物中重配，以供HPLC分析。所存在A2E之量係藉由將試樣中A2E吸收峰之曲線下方面積(AUC)與關於在440毫微米下所度量之A2E參考標準之A2E濃度/AUC曲線作比較而測得。

預期A2E含量係在以一或多種本文中所揭示之胺衍生化合物治療時被降低。

實例195

胺衍生化合物對於類視色素核受體活性之作用

類視色素核受體活性係與會影響組織與器官生長、發展、分化及等穩性之非視覺生理學、藥理學及毒物學類視色素訊息之轉導有關聯。

一或多種本文中所揭示之胺衍生化合物，以及視黃酸受體(RAR)催動劑(E-4-[2-(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-2-次萘基)-1-丙烯基]苯甲酸)(TTNPB)與全-反式-視黃酸(at-RA)(其係為RAR與類視色素X受體(RXR)催動劑)對於RAR與RXR受體之作用，基本上係按Achkar等人(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93：4879-84 (1996))所述進行研究。正如預期，經測試之本發明揭示內容之數種化合物(實例7、12、20及16之化合物)並未對類視色素核受體(RAR與RXR)顯示顯著作用。比較上而言，TTNPB與at-RA係如預期會活化RXR$_\alpha$、RAR$_\alpha$、RAR$_\beta$及RAR$_\gamma$受體(表9)。當藉由Graph Pad Prism軟體計算時，數據表示自7-點劑量-回應曲線之經計算EC50值(nM)±95%可信度間隔CI(在括弧中)。各數據點係以三份複製測定。

表9

化合物	RARα EC$_{50}$(nM)	RARβ EC$_{50}$(nM)	RARγ EC$_{50}$(nM)	RXRα EC$_{50}$(nM)
TTNPB	10 (.8-13)	0.4 (.2-.7)	0.1 (.05-.1)	ND
at-RA	NA	NA	NA	316+/-57
9-順式RA	NA	NA	NA	1.4 (.45-4.2)

化合物7	NA	NA	NA	NA
化合物12	NA	NA	NA	NA
化合物20	NA	NA	NA	NA
化合物16	NA	NA	NA	NA

NA＝並非活性

當一些範圍係於本文中用於物理性質，譬如分子量，或化學性質，譬如化學式時，範圍之所有組合與亞組合及於其中之特殊具體實施例，係欲被包含在內。

可合併本文中所述之各種具體實施例，以提供進一步具體實施例。在本專利說明書中所引用及/或在本申請案技術資料中所列示之所有美國專利、美國專利申請案公報、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利刊物，均以其全文併於本文供參考。

自前文應明瞭的是，雖然特殊具體實施例已針對說明目的而被描述於本文中，但可施行各種修正。熟諳此藝者將明瞭或能夠使用不超過例行實驗術確定本文中所述特殊具體實施例之許多等效事物。此種等效事物係意欲被下述請求項所涵蓋。一般而言，在下述請求項中，所使用之術語不應被解釋為將請求項限制於本專利說明書與請求項中所揭示之特殊具體實施例，但應解釋為包括所有可能之具體實施例，伴隨著此請求項作為標題之全範圍等效事物。因此，請求項並不被揭示內容所限制。

雖然本發明之較佳具體實施例已被顯示且描述於本文中，但對於熟諳此藝者顯而易見的是，此種具體實施例係僅以實例方式提供。許多變型、改變及取代現在將對熟諳

此藝者，在未偏離本發明下發生。應明瞭的是，本文中所述本發明具體實施例之各種替代方式可被採用於實施本發明。所意欲的是下述請求項係界定本發明之範圍，且在此等請求項及其等效事物範圍內之方法與結構於是係被涵蓋。

【圖式簡單說明】

本發明之新穎特徵係特別敘述於隨文所附之請求項中。本發明之特徵與優點之更良好瞭解，係參考上文詳細說明，其係提出說明性具體實施例，其中係利用本發明之原理，及所伴隨之附圖而獲得，其中：

圖1係說明實例3化合物(化合物3)之異構酶抑制活性。將動物以1毫克/公斤化合物，以經口方式灌食，然後，於服藥後4、24及48小時下進行"光漂白"(5000勒克司白色光，歷經10分鐘)，並回復至黑暗，以允許眼睛之11-*順式*-視黃醛含量之恢復。老鼠係於漂白後2小時被犧牲，剜出眼睛，且類視色素含量係藉HPLC分析。

圖2係說明異構酶活性藉由實例19化合物(化合物19)之濃度依賴性抑制。圖2A係顯示11-順式視黃醛(肪)恢復之濃度依賴性抑制。圖2B係顯示劑量回應(對數劑量，毫克/毫升)，其中數據係被正規化至異構酶活性之抑制百分比。恢復之抑制為劑量相關，其中ED_{50}(獲得11-順式視黃醛(肪)恢復之50%抑制作用之化合物劑量)經估計係在0.651毫克/公斤下。五隻動物係被加入各治療組中。誤差棒條係相應於標準誤差。

五、中文發明摘要：

本發明係提供胺衍生化合物，其醫藥組合物，及使用該化合物與組合物治療眼科疾病與病症(譬如與老化有關聯之斑點變性與Stargardt氏疾病)之方法。

六、英文發明摘要：

Provided are amine derivative compounds, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating ophthalmic diseases and disorders, such as age-related macular degeneration and Stargardt's Disease, using said compounds and compositions.

十一、圖式：

公告本

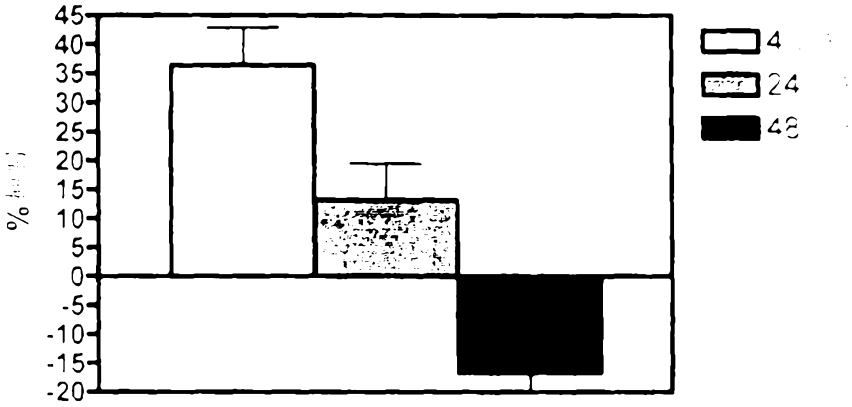


圖1

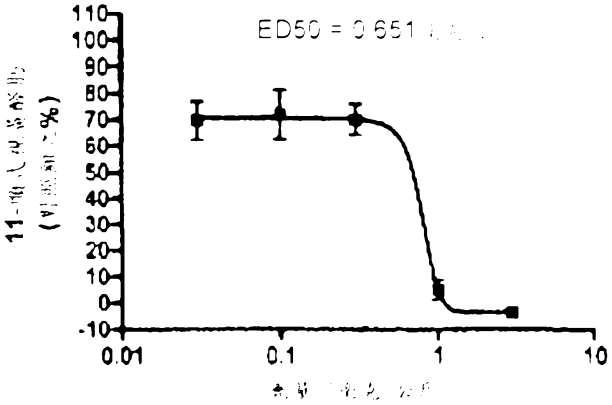

ED50 = 0.651
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
0.01
0.1
1
10

圖 2A

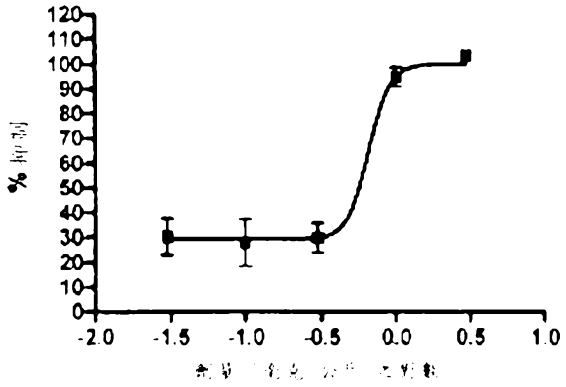

% 抑制
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0

圖 2B

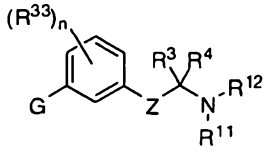
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

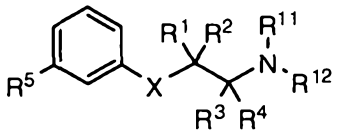
(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

（無元件符號說明）

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (A)



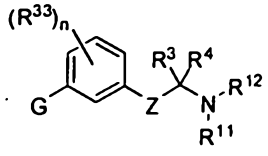
式 (I)

公告本

十、申請專利範圍：

103年2月11日修正本

1. 一種式(A)化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物或藥學上可接受之鹽：



式(A)

其中，

Z為$-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$或、$-X-C(R^{31})(R^{32})-$；

X為-O-；

G為$-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$；

R^{40}為$-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$；

各R^{41}為氫；

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基或$-OR^6$；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫或C_1-C_5烷基；

R^3與R^4各為氫；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基或$-OR^{19}$；或R^9與R^{10}形成酮基；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，以提供雙鍵；或視情況，R^9與R^1一起形成直接鍵結，且R^{10}與R^2一起形成直接鍵結，

以提供參鍵；

R^{11}與R^{12}各為氫；

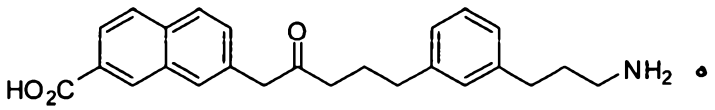
R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、C_1-C_{13}烷基、鹵基、芳基、包含至少一個S,O或N原子之C_4-C_8雜芳基、芳烷基、雜芳烷

基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成C_3-C_8碳環基；

R^{18}係選自氫、C_1-C_5烷基、C_1-C_5烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

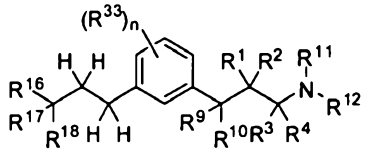
各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、烷基或氟烷基；且n為0, 1或2；其條件是，G不為未經取代之正烷基，且其條件是，式A化合物不為：



2. 如請求項1之化合物，其中，

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基或-OR^{19}；或R^9與R^{10}一起形成酮基。

3. 如請求項2之化合物，其具有式(D)結構：



式 (D)

其中，

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基或-OR^6；或R^1與R^2一起形成酮基；

R^3與R^4各為氫；或R^3與R^4一起形成亞胺基；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基、氟烷基或-OR^{19}；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^{11}與R^{12}各為氫；

R^6, R^{19}及R^{34}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、C_1-C_{13}烷基、鹵基或氟烷基；或

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成C_3-C_8碳環基；

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、C_1-C_5烷基或氟烷基；且n為0, 1或2；及

R^{18}係選自氫、C_1-C_5烷基、C_1-C_5烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基。

4. 如請求項3之化合物，其中n為0，且各R^{11}與R^{12}為氫。

5. 如請求項4之化合物，其中各R^3及 R^4為氫。

6. 如請求項5之化合物，其中，

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或-OR^6；

R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或-OR^{19}；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^6與R^{19}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成C_3-C_8碳環基；且

R^{18}係選自氫、C_1-C_5烷氧基或羥基。

7. 如請求項6之化合物，其中R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，且R^{18}為氫或羥基。

8. 如請求項5之化合物，其中

R^1與R^2各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或-OR^6；

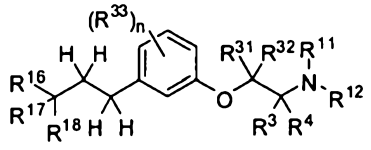
R^9與R^{10}各獨立選自氫、鹵素、C_1-C_5烷基或-OR^{19}；或R^9與R^{10}一起形成酮基；

R^6與R^{19}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^{16}與R^{17}係獨立選自C_1-C_{13}烷基；且

R^{18}為氫、羥基或C_1-C_5烷氧基。

9. 如請求項2之化合物，其具有式(E)結構：



式 (E)

其中，

R^{31}與R^{32}各獨立選自氫或C_1-C_5烷基；

R^3與R^4各為氫；

R^{11}與R^{12}各為氫；

R^{16}與R^{17}各獨立選自氫、C_1-C_{13}烷基、鹵基或氟烷基；或R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成C_3-C_8碳環基；

R^{18}係選自氫、C_1-C_5烷基、C_1-C_5烷氧基、羥基、鹵基或氟烷基；

R^{34}為氫或C_1-C_5烷基；且

各R^{33}係獨立選自鹵素、OR^{34}、C_1-C_5烷基或氟烷基；且n為0, 1或2。

10. 如請求項9之化合物，其中n為0，且各R^{11}與R^{12}為氫。

11. 如請求項10之化合物，其中，

R^{31}與R^{32}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成C_3-C_8碳環基；且

R^{18}為氫、羥基或C_1-C_5烷氧基。

12. 如請求項11之化合物，其中R^{16}與R^{17}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，且R^{18}為氫或羥基。

13. 如請求項10之化合物，其中R^{31}與R^{32}各獨立選自氫或C_1-C_5

烷基；且R^{18}為氫、羥基或烷氧基。

14. 如請求項10之化合物，其中

R^{31}與R^{32}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^6與R^{19}各獨立為氫或C_1-C_5烷基；

R^{16}與R^{17}係獨立選自C_1-C_{13}烷基；且

R^{18}為氫、羥基或C_1-C_5烷氧基。

15. 選自包括下列之化合物：

3-(3-戊基苯基)丙-1-胺；

3-(3-己基苯基)丙-1-胺；

3-(3-(3,3-二甲基丁基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(辛-4-基)苯基)丙-1-胺；

4-(3-(3-胺基丙基)苯基)丁-1-醇；

6-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-1-醇；

3-(3-(6-甲氧基己基)苯基)丙-1-胺；

4-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)庚-4-醇；

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)-3-乙基戊烷-3-醇；

4-(3-(3-胺基丙基)苯基)-2-甲基丁-2-醇；

3-(3-(3-胺基丙基)苯基)丙-1-醇；

3-(3-(3-甲氧基丙基)苯基)丙-1-胺；

1-(3-(3-胺基丙基)苯基)己烷-3-醇；

4-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)庚-4-醇；

3-(3-(2,6-二甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-苯乙基苯基)丙-1-胺；

3-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-胺；

3-胺基-1-(3-(3-苯基丙基)苯基)丙-1-醇；

3-(3-(2-甲基苯乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-(聯苯-3-基)乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(4-苯基丁基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-(萘-2-基)乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-環己基乙基)苯基)丙-1-胺；

3-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-胺；

3-胺基-1-(3-(2-環戊基乙基)苯基)丙-1-醇；

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環己醇；

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環己醇；

1-(3-(3-胺基丙基)苯乙基)環庚醇；

1-(3-(3-胺基-1-羥丙基)苯乙基)環庚醇；

4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)庚-4-醇；

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環己醇；

1-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)環庚醇；

4-(3-(2-胺基乙氧基)苯乙基)四氫-2H-硫代哌喃-4-醇；

6-(3-(2-胺基乙氧基)苯基)己烷-1-醇；

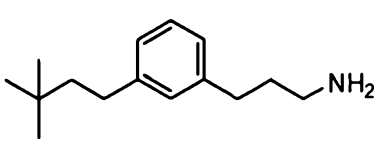
2-(3-(3-環戊基丙基)苯氧基)乙胺；

2-(3-(2-(吡啶-3-基)乙基)苯氧基)乙胺；

2-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基)苯氧基)乙胺；及

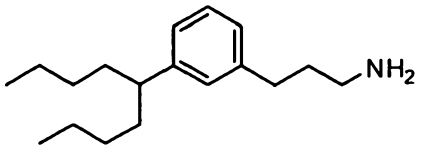
2-(3-(2-(噻吩-2-基)乙基)苯氧基)乙胺。

16. 選自包括下列之化合物：

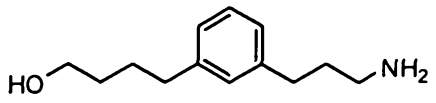
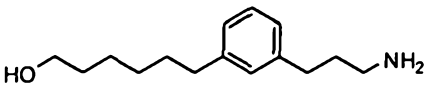
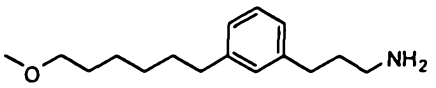
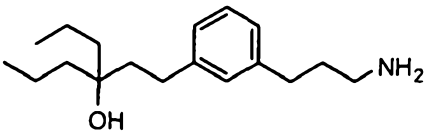
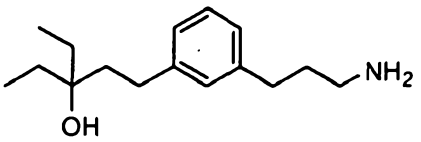
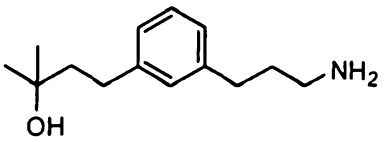
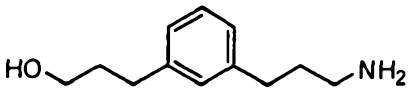
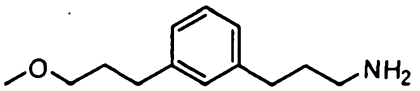
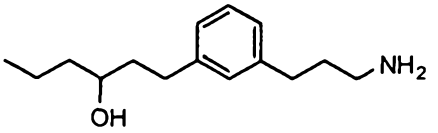
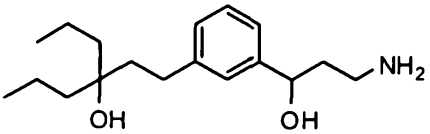
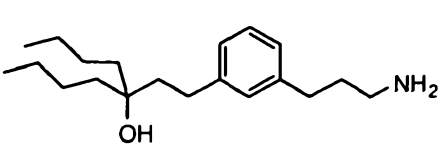
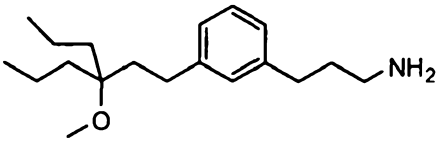
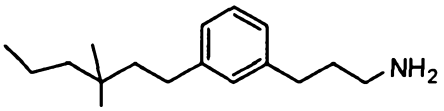
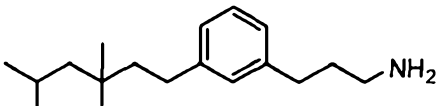
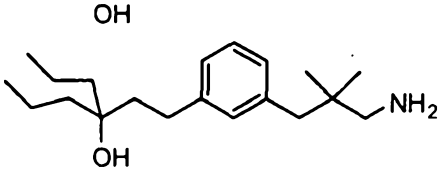
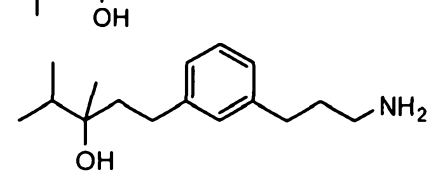
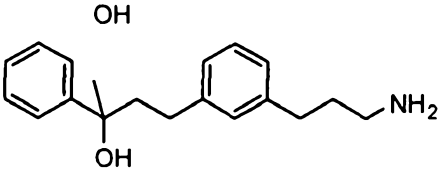
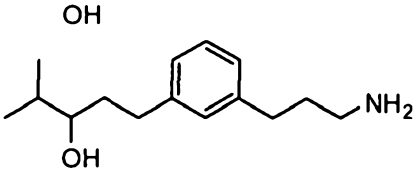
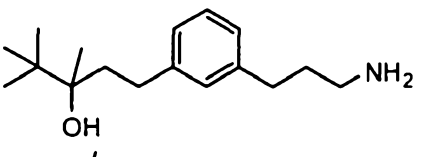
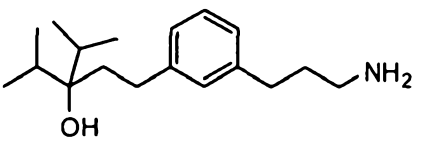
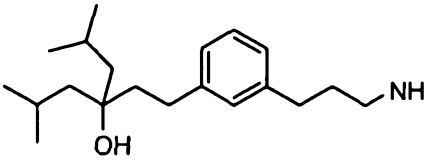
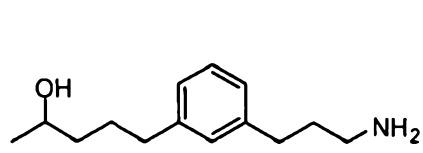
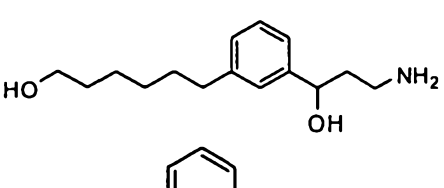
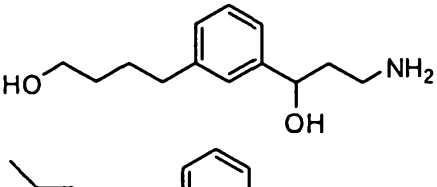
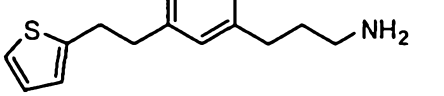
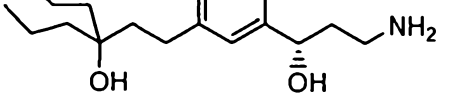


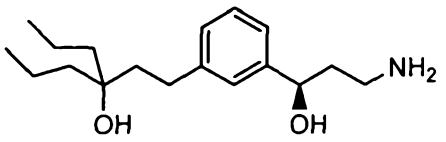
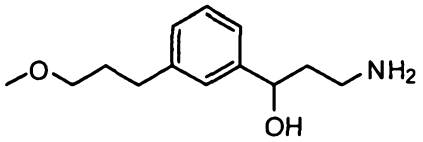
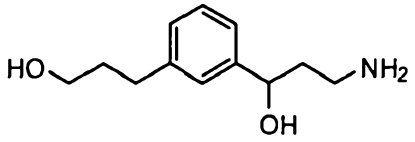
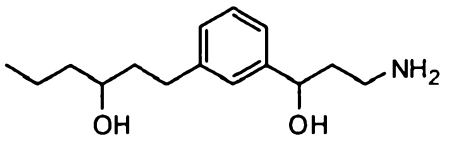
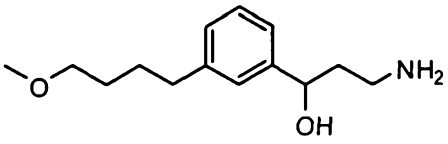
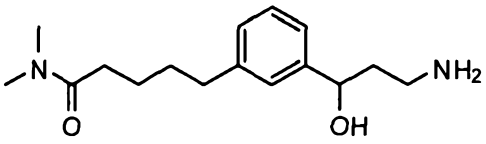
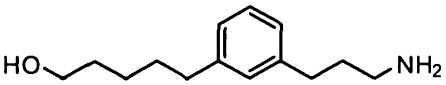
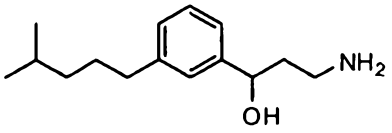
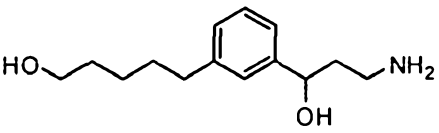
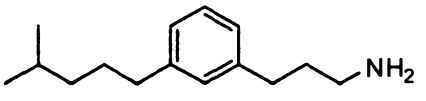
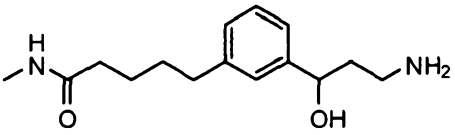
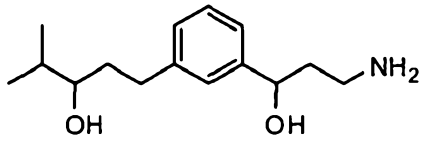
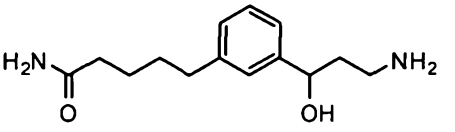
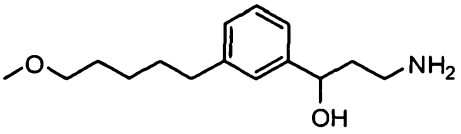
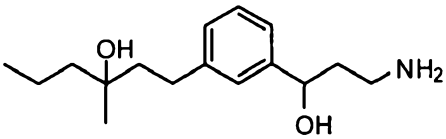
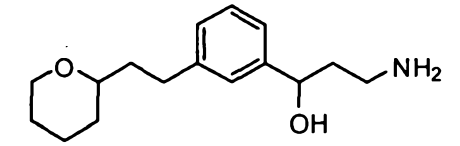
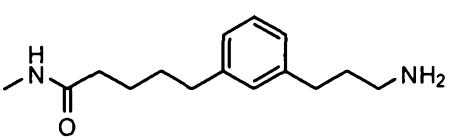
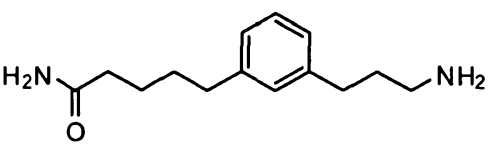
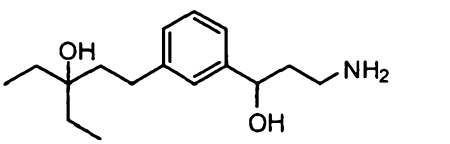
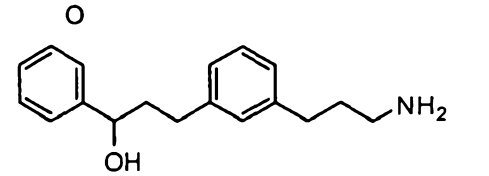
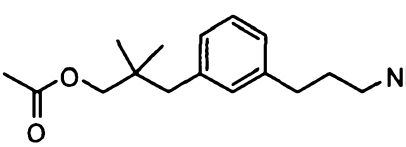
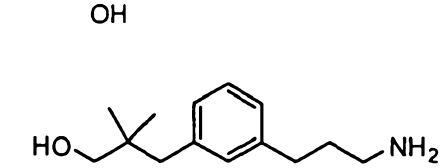
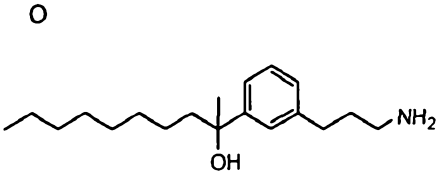
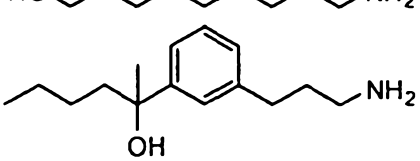
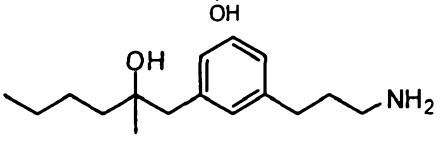
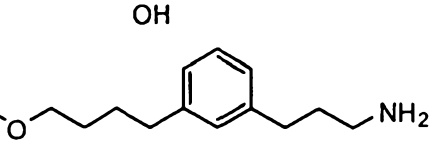
，

，



，

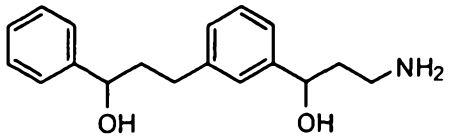
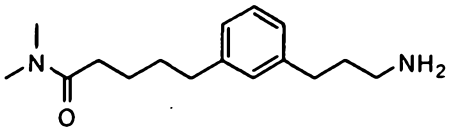
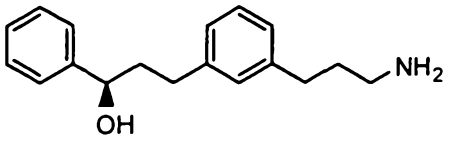
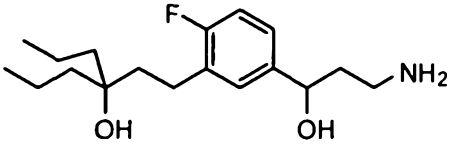
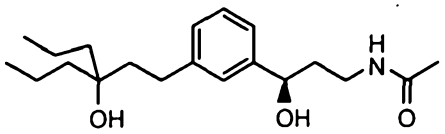
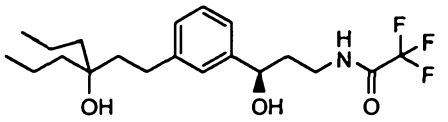
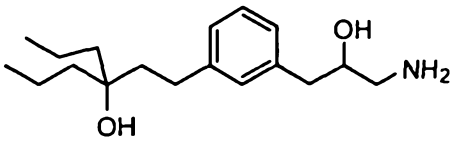
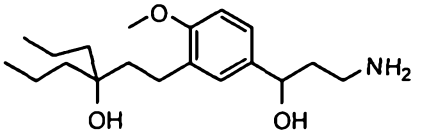
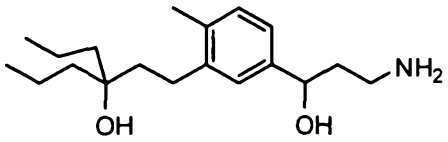
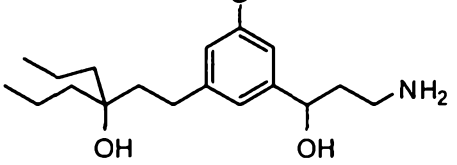
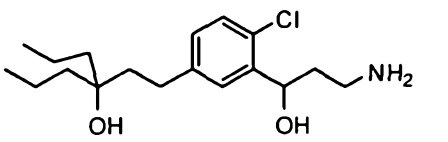
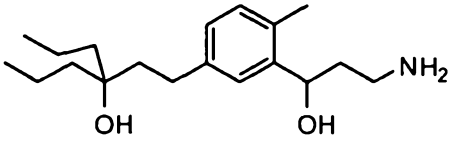
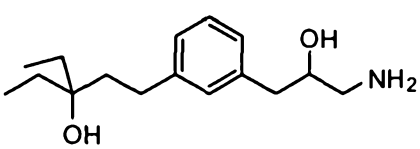
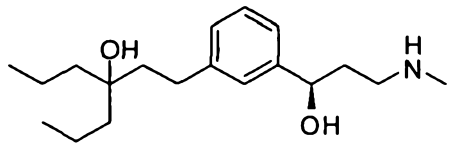
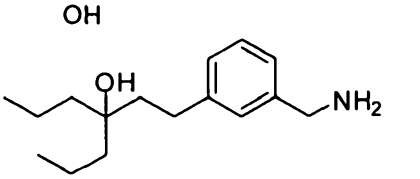
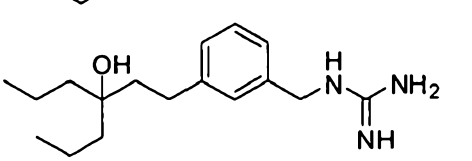
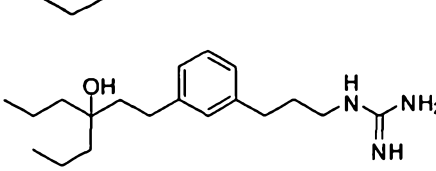
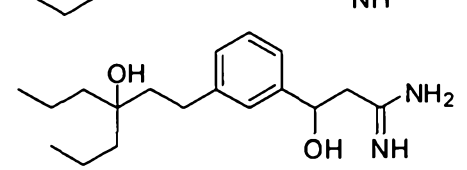
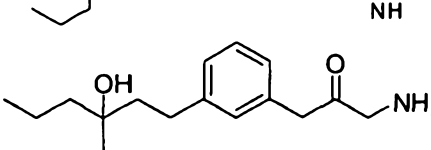
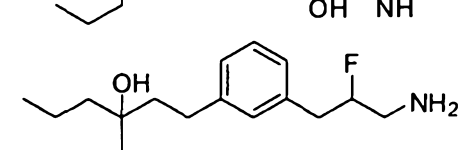
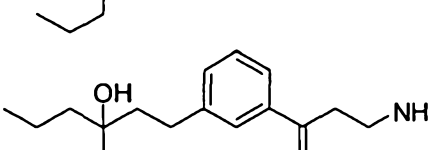
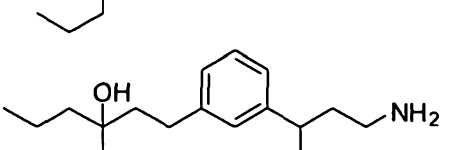
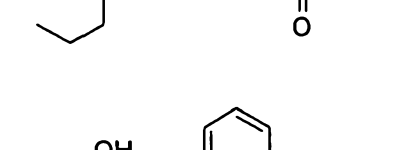
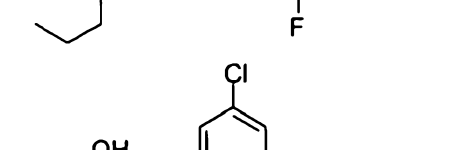
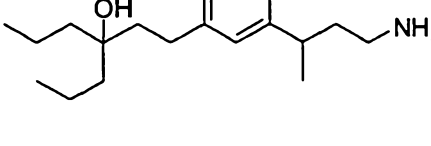
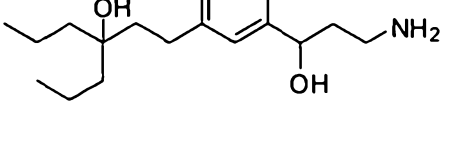

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

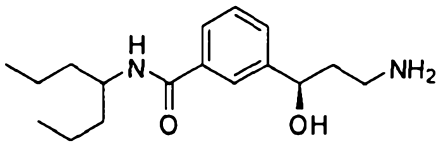
,

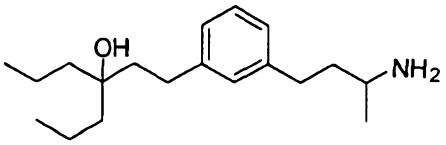
,

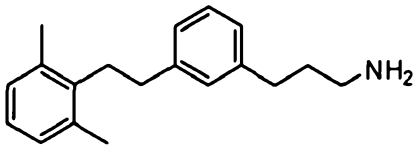
,

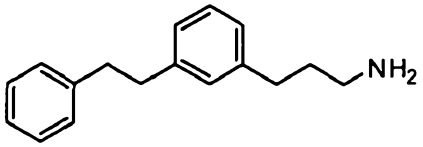
,

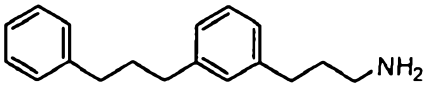



























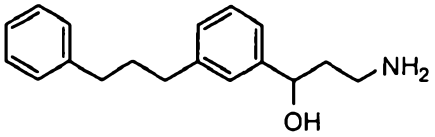


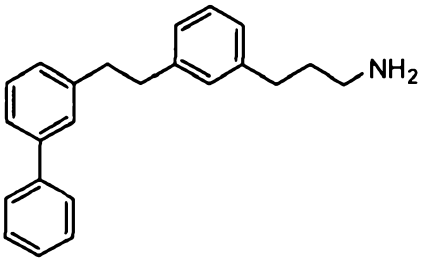


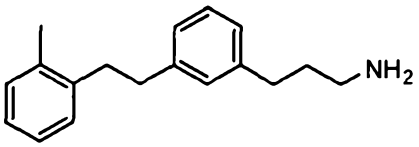


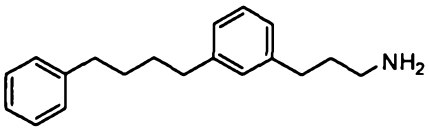


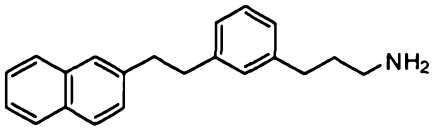


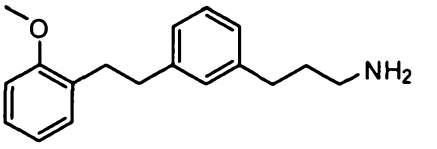


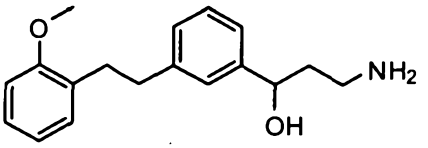


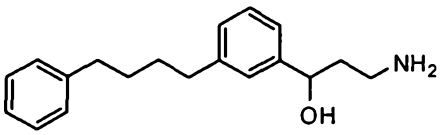


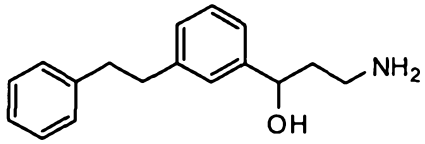


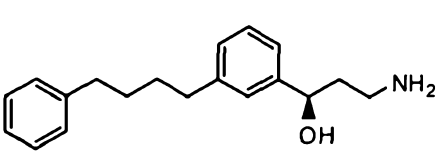


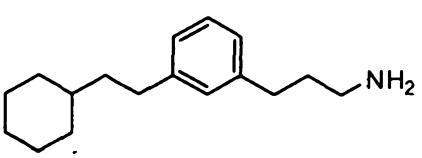


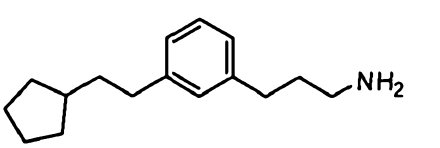


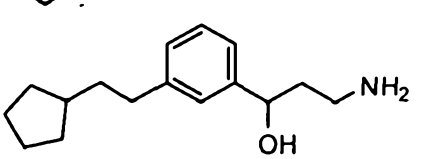


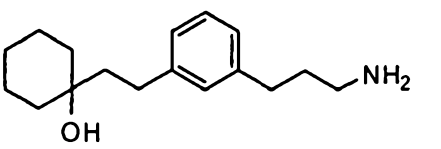


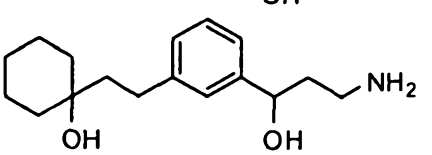


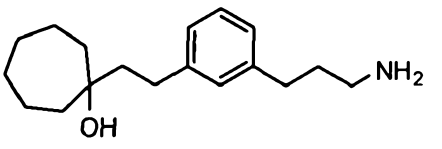


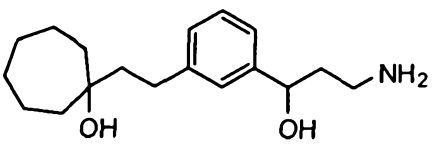


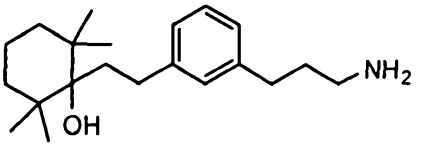


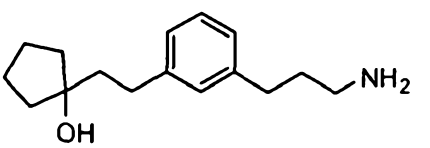


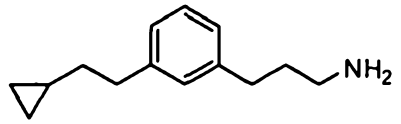


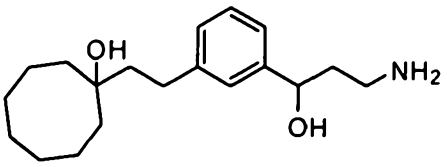


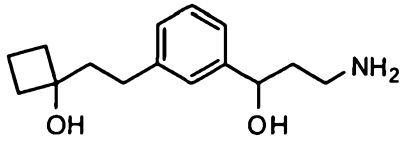


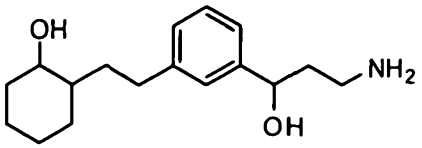


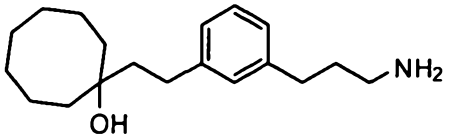


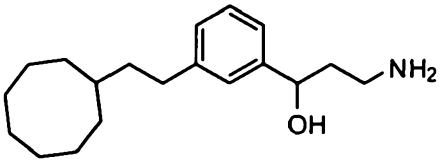


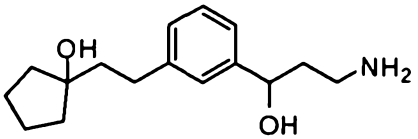


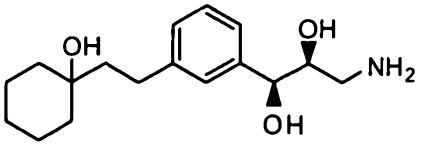


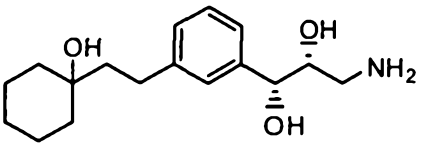


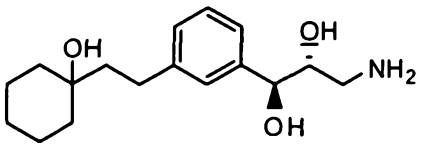


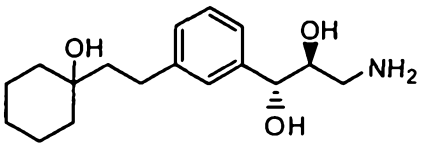


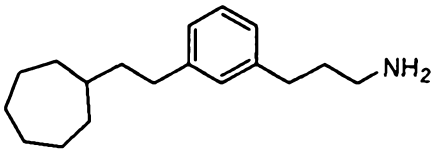


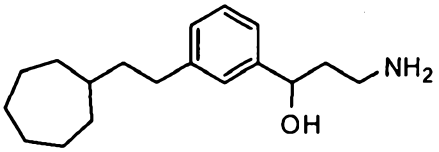


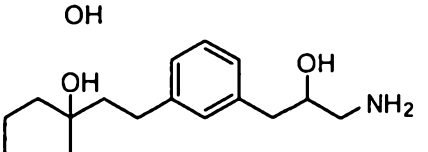


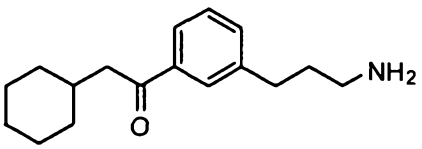


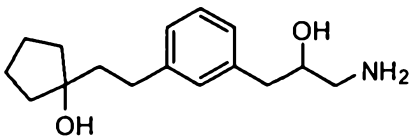


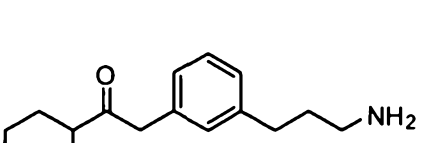


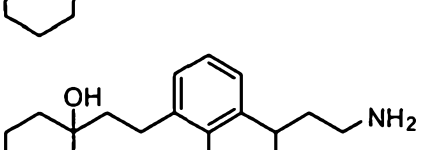


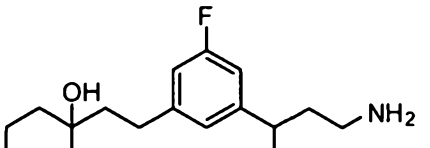


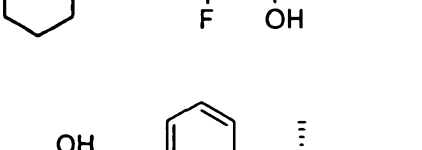


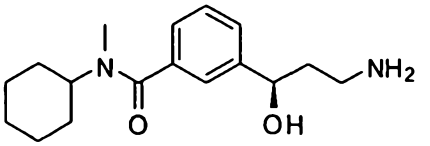


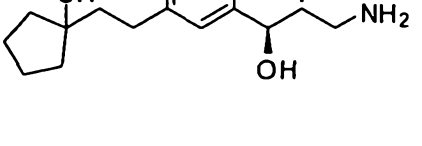


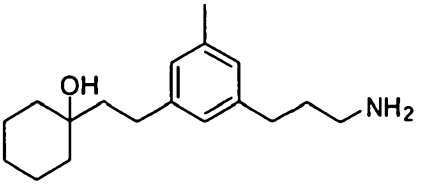


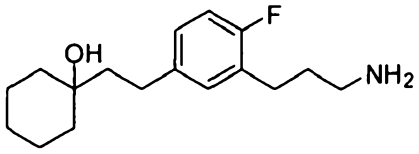
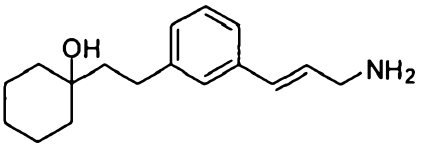
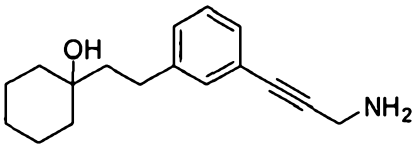
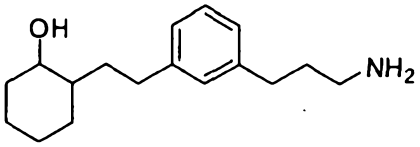
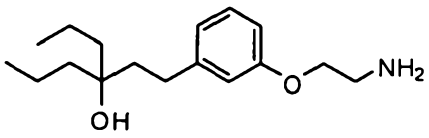
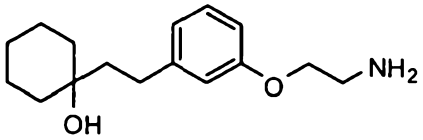
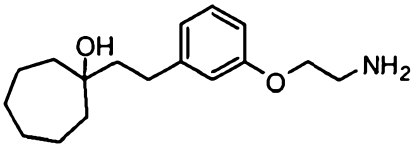
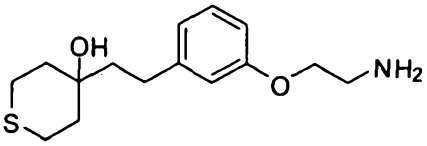
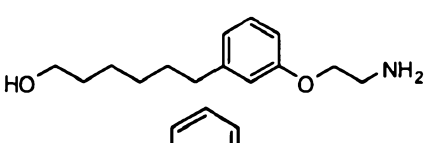
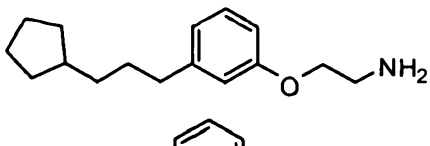
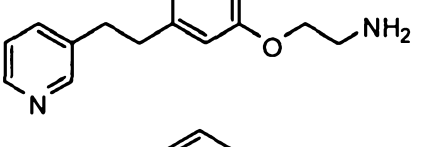
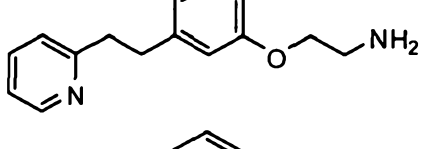
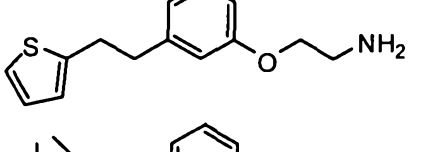
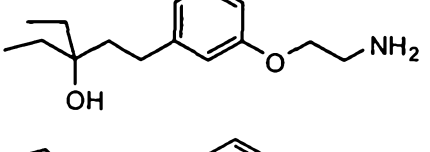
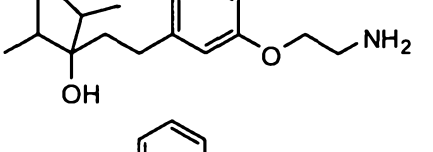
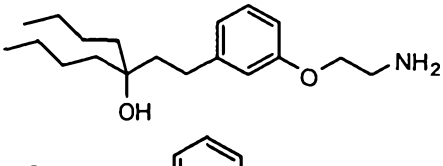
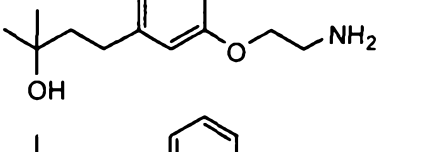
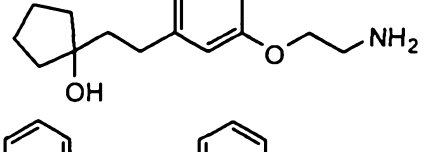
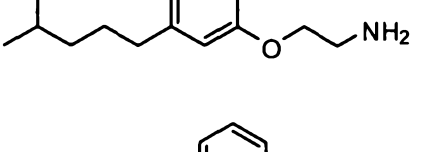
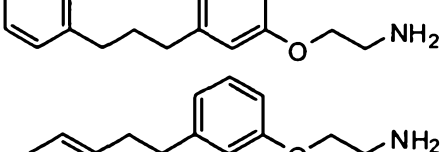
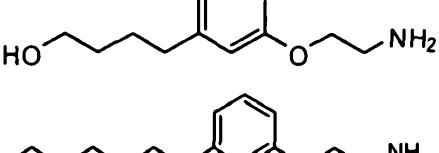
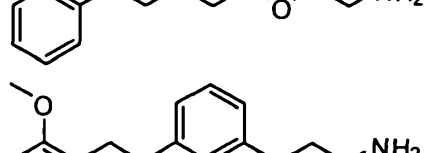
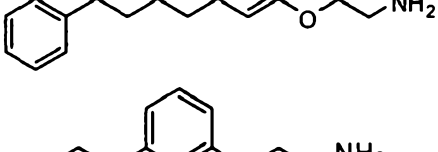
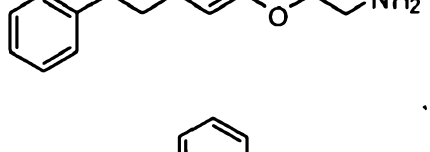
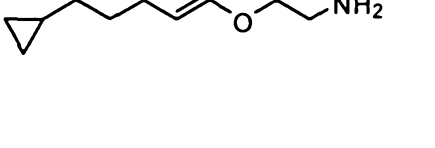
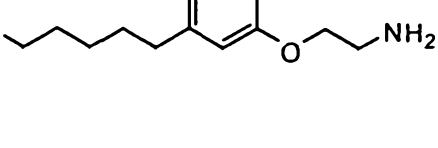


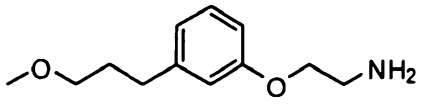
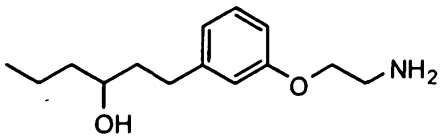
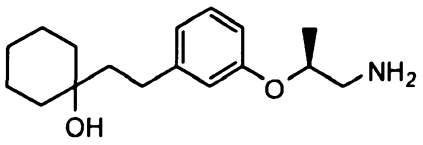
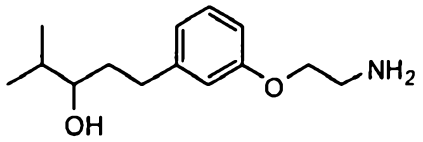
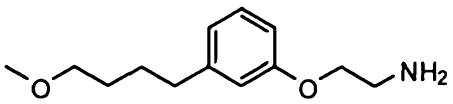
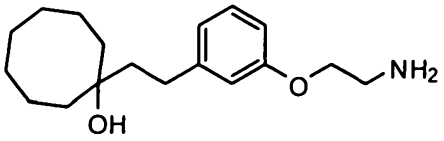
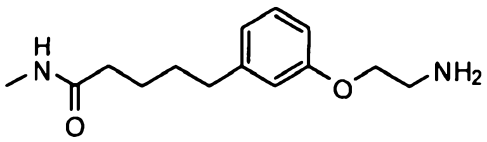
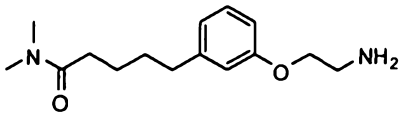
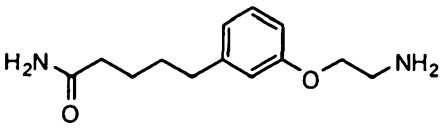
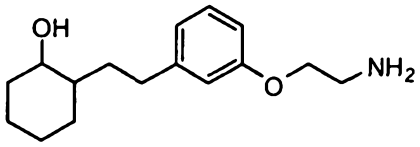
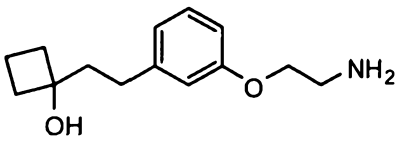
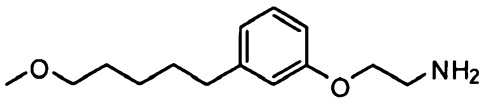
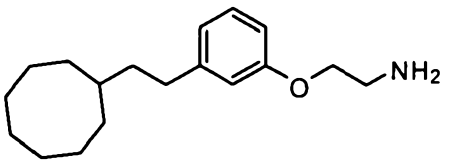
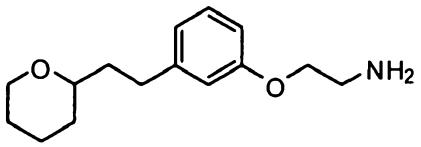
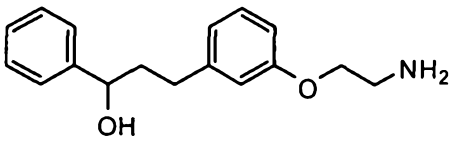
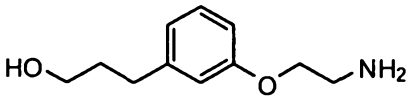
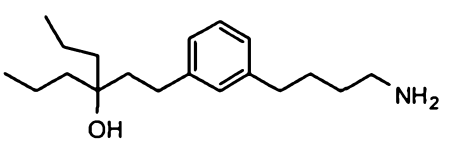


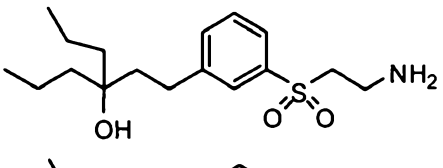
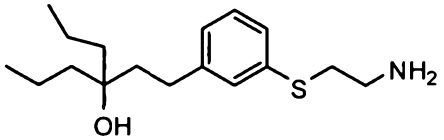
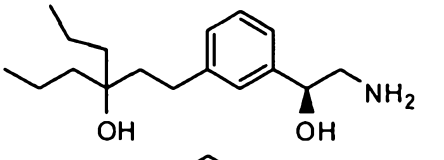
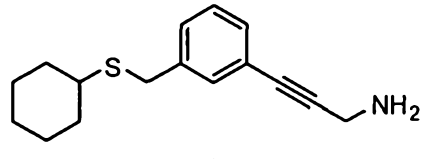
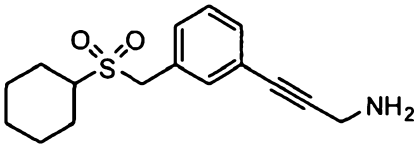




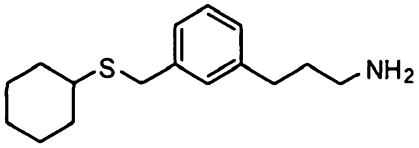


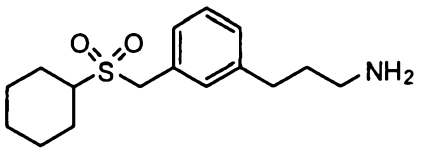
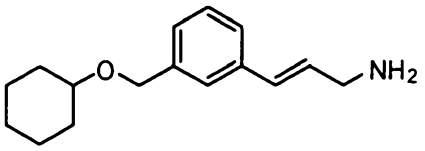
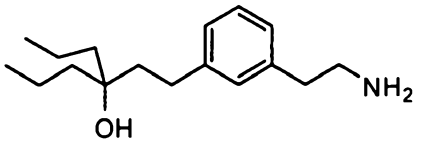
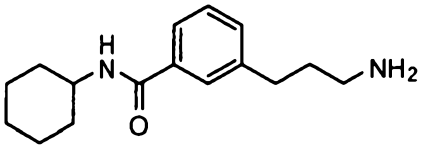
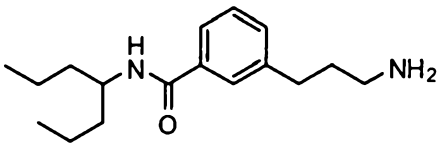
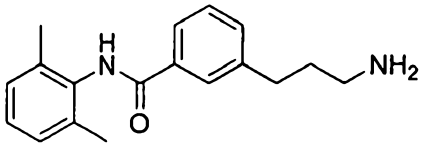
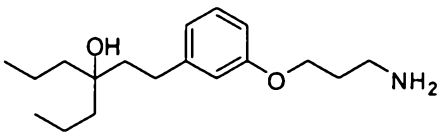
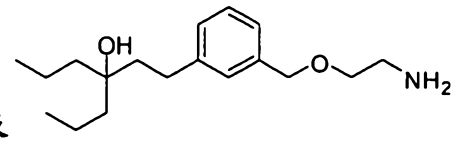




























,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及。

17. 如請求項1至16中任一項之化合物，其中一個、超過一個或所有不可交換之^{1}H原子已被^{2}H原子取代。

18. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如請求項1-17中任一項之化合物。

19. 一種如請求項1-17中任一項之化合物之用途，其係用於製備治療病患之眼科疾病或病症之藥物。

20. 如請求項19之用途，其中該眼科疾病或病症為與老化有關聯之斑點變性（AMD）或Stargardt氏斑點營養障礙。

21. 如請求項19之用途，其中該治療係造成降低脂褐質色素被蓄積在病患眼睛中。

22. 如請求項21之用途，其中該脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

23. 一種如請求項18之組合物之用途，其係用於製備降低脂褐質色素蓄積在病患之視網膜之藥物。

24. 如請求項23之用途，其中該脂褐質色素為N-亞視黃基-N-視黃基-乙醇胺(A2E)。

25. 一種如請求項1-17中任一項之化合物之用途，其係用於製備在類視色素循環中調制發色團通量之藥物。

26. 一種如請求項1-17中任一項之化合物之用途，其係用於製備抑制視網膜之視網膜桿受光體細胞之暗適應之藥物。

27. 一種如請求項1-17中任一項之化合物之用途，其係用於製備在視網膜之視網膜桿受光體細胞中抑制視紫質之再生作用之藥物。

28. 一種如請求項1-17中任一項之化合物之用途，其係用於製備在視網膜中抑制視網膜細胞變性之藥物。

29. 如請求項28之用途，該視網膜細胞為視網膜神經元細胞。

30. 如請求項29之用途，該視網膜神經元細胞為受光體細胞。