

發明專利說明書 200522949

(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：93138116

※申請日期：93.12.9.

※IPC 分類：

A61K 31/41,
A61K 31/4353,
C07D 471/60**一、發明名稱：(中文/英文)**

作為人ORL(阿片樣物質受體樣-1)受體的激動劑的氫諾卜醇衍生物

HYDRONOPOL DERIVATIVES AS AGONISTS ON HUMAN ORL1 RECEPTORS

二、申請人：(共 1 人)**姓名或名稱：(中文/英文)**

索維伊製藥股份有限公司/SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH

代表人：(中文/英文) 高斯曼 馬汀/GOSMANN, MARTIN**住居所或營業所地址：(中文/英文)**

德國漢諾威·漢斯-波克樂路 20 號

Hans-Bockler-Allee 20, 30173 Hannover, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國/Germany

三、發明人：(共 8 人)

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. 曼特薩爾 瑪夏斯/MENTZEL, MATTHIAS | 5. 凡史汀 巴索洛姆斯 J./VAN STEEN, BARTHOLOMEUS J. |
| 2. 瑞奇 丹尼亞 B./REICHE, DANIA B. | 6. 秀恩 尤威/SCHON, UWE |
| 3. 布魯克納 瑞哈德/BRUCKNER, REINHARD | 7. 賈瑟蘭德 丹尼爾/JASSERAND, DANIEL |
| 4. 大衛 薩謬爾/DAVID, SAMUEL | 8. 普瑞秀夫 尤爾夫/PREUSCHOFF, ULF |

國 籍：(中文/英文)

1. -4.、6.、8. 德國/Germany 5. 荷蘭/DUTCH 7. 法國/FRENCH

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. EPC; 2003, 12, 12; 03 104662.6

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及一組人ORL1(傷害感受素(nociceptin))受體的激動劑的氫諾葡醇衍生物。本發明還涉及這些化合物的製備，涉及
5 含有藥理有效量的至少一種這些新型氫諾卜醇衍生物作為活性成分的藥物組合物，以及涉及這些藥物組合物用於治療牽涉ORL1受體的病症的用途。

【先前技術】

發明背景

10 從人cDNA文庫中鑒定出了“阿片樣物質受體樣-1(ORL1)”受體。已經確定該“孤獨受體”與 μ -、 κ -和 δ -阿片樣物質受體具有緊密的同源性(Mollereau等人，FEBS Lett.，341，33-38，1994；Bunzow等人，FEBS Lett.，347，284-288，1994)。儘管其與阿片樣物質受體具有緊密的序列和結構相似性，但是傳統的阿片樣物
15 質受體配體不與ORL1受體相互作用。在1995年，從腦提取物中純化出一種17個氨基酸的神經肽，並隨後表明其是G蛋白偶聯ORL1受體的天然配體(Reinscheid等人，Science，270，792-794，1995；Meunier等人，Nature，377，532-535，1995)。這種肽稱為孤啡肽FQ或傷害感受素，但其並不與三種傳統的阿片樣物質受
20 體結合。這些發現引發了對於ORL1受體的功能性作用和其新型配體的實質性研究。其導致幾百篇出版物的發表，包括幾篇綜述(見例如Grond等人，Anaesthetist，51，996-1005，2002)和許多專利申請，它們描述了在效價和選擇性(ORL-1比 μ -阿片劑)中有變化的肽和非肽配體。由於 μ -阿片劑受體廣泛地分佈於全身，缺乏

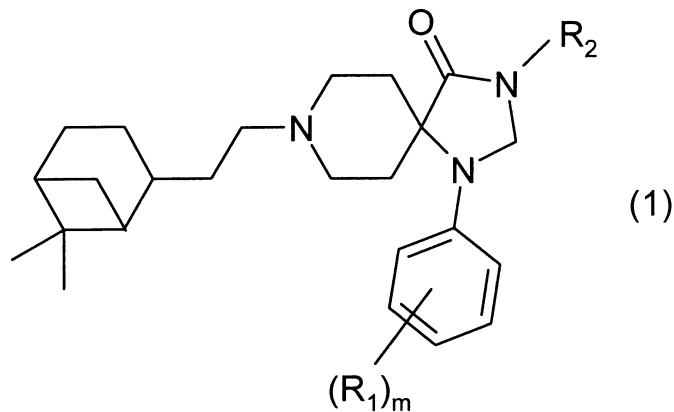
選擇性可能導致一定範圍的不希望的阿片劑樣副作用，例如鎮靜、呼吸抑制、便秘、耐受和依賴(Drug News Perspect，14，335，2001)。

2000年6月20日發表的JP-A-2000/169476；2001年2月1日發表的WO 01/07050 A1和2003年6月12日發表的US 2003/0109539 A1描述了1，3，8-三氮雜螺[4，5]癸-4-酮衍生物。可是，上述引用的申請沒有一件提及 μ -阿片劑受體。在2000年5月3日發表的EP 0 997 464 A1中，作為ORL-1受體激動劑的1，3，8-三氮雜螺[4，5]癸酮化合物據稱具有對於ORL1-受體選擇親和性，但是關於 μ -阿片劑受體親和性的真實資訊限於該表述：“經證明對於ORL-1受體比對於 μ -受體具有更高親和性的特別優選的化合物(即對於ORL-1受體的 IC_{50} /對於 μ -受體的 IC_{50} 小於1.0)”。更特別的是2001年11月5日發表的US 2001/0041711。該專利申請描述了具有傷害感受素受體親和性的三偶氮螺旋化合物。這些化合物也在 μ -、 κ -和 δ -阿片劑受體上進行測試，但只有很少的例外，發現它們對於 μ -阿片劑受體比對於ORL-1受體更有效。所述例外以小於因數2而對於ORL-1具有選擇性。因此，最近的現有技術沒有教導如何設計有效的ORL-1配體，其具有明確的針對 μ -阿片劑受體的選擇性，而該選擇性是至少因數10的選擇性，更不必說這種化合物還具有良好的生物利用率。最後，在2003年9月5日提交的WO 2004/022558於2004年3月18日公開了用於治療ORL-1受體介導的病症的羥烷基取代的1，3，8-三氮雜螺[4，5]癸-4-酮衍生物。

令人驚訝的是，現在已經發現在一系列氫諾葡醇衍生物中，一組化合物顯示出具有非常高的對於人ORL-1受體的親和性。此

外，這些化合物相對於 μ -阿片劑受體而對於ORL-1受體顯示出良好的選擇性，並在口服施用之後可容易地使用。

本發明涉及通式(1)的化合物及其藥理學上可接受的鹽和前體藥物，



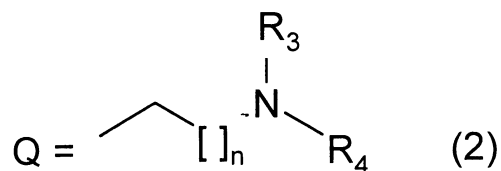
5

其中：

R_1 表示氫、鹵素、 CF_3 、烷基(1-6C)、環烷基(3-6C)、苯基、氨基、烷基(1-3C)氨基、二烷基(1-3C)氨基、羥基、羥烷基(1-3C)、(1-3C)烷氧基、 OCF_3 、羧基、羧基或者(1-3C)烷基磺基，

10 m 為1-4的整數，但條件是當 m 為2、3或4時， R_1 取代基可以是相同的或不同的，

R_2 表示氫、任選經取代的烷基(1-6C)、環烷基(3-6C)、 $-CH_2OH$ ， $-CH_2OCH_3$ 、羧基、乙酯基、任選經取代的苄基或者具有下面結構(2)的基團Q：



15

其中：

$[]_n$ 表示 $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 為0-7的整數，

R_3 表示氫或烷基(1-3C)

R_4 表示氫，可選取代的烷基(1-6C)，飽和、不飽和或部分飽和的單、雙或三環的可選取代的環，或者經飽和、不飽和或部分飽和的且可選取代的並可選地含有一個或多個雜原子的五或六

5 元環進行取代的烷基(1-3C)基團，或者

$(R_3 + R_4)$ 與一個氮原子結合在一起，表示飽和、不飽和或部分飽和的單、雙或三環的可選取代環。

在取代基的描述中，縮寫“ C_{1-3} -烷基”表示“甲基、乙基、正丙基或者異丙基”。“可選取代的”表示基團可以或可以不進一步經一個或多個選自烷基、烯基、炔基、芳基、氟、氯、溴、羥基、烷氧基、烯氧基、芳氧基、鹵氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳氨基、硫基、烷硫基、芳硫基、氰基、氧基、硝基、鹵基、鹵胺基、烷基鹵胺基、二烷基鹵胺基、羧基的基團取代，或者兩個任選的取代基可以與它們所連接的碳原子一起形成含有0、1或

10 2個選自氮、氧或硫的雜原子的5或6元芳香族或非芳香族環。在上下文的範圍內對“可選取代的”的解釋為，“烷基”表示 C_{1-3} -烷基，“烯基”表示 C_{1-3} -烯基，“炔基”表示 C_{1-3} -炔基，“鹵基”表示 C_{1-3} -鹵基，和“芳基”表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、苯基、吲唑基、吲哚基、中氮茛基、異吲哚基、苯並[b]呋喃基、苯並[b]苯硫基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、2,3-二氮雜茶基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-二氮雜茶基、蝶啶基、茶基或者萸基，優選為苯基、吡啶基或者茶基。任選的取代基本身可以

15 20

具有附加的任選的取代基。優選的所任選的取代基包括C₁₋₃-烷基(如甲基、乙基和三氟甲基)、氟、氯、溴、羥基、C₁₋₃-烷氧基(如甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基)和氨基。”雜原子”表示如N、O或S的原子。”五或六元環”例如為：呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、噻唑、咪唑、吡唑、異噁唑、異噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,3-三唑、1,3,4-噻二唑、吡啶、噻嗪、嘧啶或者吡嗪環。

所有具有式(1)的化合物、外消旋物、非對映異構體的混合物和單獨的立體異構體都屬於本發明。因此，這樣的化合物屬於本發明，即取代基在潛在不對稱碳原子上使其或者是R-構型的或者是S-構型的化合物。

前體藥物是本身無活性但可轉化成一種或多種活性代謝物的治療劑。前體藥物是藥物分子的生物可逆的衍生物，該衍生物用於克服一些對於使用親本藥物分子的障礙。這些障礙包括但不局限於溶解性、滲透性、穩定性、全身性前代謝(presystemic metabolism)和靶向限制(Medicinal Chemistry : Principles and Practice, 1994, ISBN 0-85186-494-5, 編者: F. D. King, p. 215; J. Stella, “Prodrugs as therapeutics”, Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004; P. Ettmayer等人, “Lessons learned from marketed and investigational prodrugs”, J. Med. Chem., 47, 2393-2404, 2004)。

前體藥物，即當藉助任何已知的途徑施用於人時代謝成具有式(1)的化合物的化合物，屬於本發明。具體而言，涉及具有一級或二級氨基或者羥基的化合物。這種化合物可以與有機酸反應，從而產生具有式(1)的化合物，其中存在在施用之後易於去除的附加基團，例如但不局限於脒、烯胺、曼尼希鹼、羥基亞甲基衍生物

、O-(醯氧基亞甲基氨基甲酸酯)衍生物、氨基甲酸酯、酯、醯胺或者烯胺酮。

【發明內容】

本發明特別涉及具有式(1)的化合物，其中： R_1 表示氫、鹵素、 CF_3 、烷基(1-6C)、羥基、(1-3C)烷氧基或者 OCF_3 ， $m=1$ ，且所有其他的符號具有上面給出的含義。

更特別地，本發明涉及具有式(1)的化合物，其中： R_1 表示氫、鹵素、 CF_3 、烷基(1-6C)、羥基、(1-3C)烷氧基或者 OCF_3 ， $m=1$ ， R_2 表示具有通式(2)的基團Q，且所有其他的符號具有上面給出的含義。

甚至更特別地，本發明涉及具有式(1)的化合物，其中： R_1 表示氫、鹵素、 CF_3 、烷基(1-6C)、羥基、(1-3C)烷氧基或者 OCF_3 ， $m=1$ ， R_2 表示具有通式(2)的基團Q， R_3 表示甲基， R_4 表示經飽和的、可選取代的並任選地含有一個或多個雜原子的六元環進行取代的烷基(1-3C)，且 $[\]_n$ 具有上面給出的含義。

最優選的本發明的化合物為那些具有式(1)的化合物，其中： R_1 表示氫、鹵素、 CF_3 、烷基(1-6C)、羥基、(1-3C)烷氧基或者 OCF_3 ， $m=1$ ， R_2 表示具有通式(2)的基團Q， R_3 表示甲基， R_4 表示經可選取代的吡啶環取代的亞甲基，且 $[\]_n$ 具有上面給出的含義。

藥物上可接受的鹽可以藉助使用本領域熟知的標準操作來獲得，例如藉助將本發明的化合物與適宜的酸例如無機酸如鹽酸或者與有機酸混合。

通式(1)的本發明的化合物及其鹽具有ORL1對抗活性。它們用於治療牽涉ORL1受體的病症，或者特別是藉助操縱那些受體

可以進行治療的病症，包括但不局限於急性和慢性疼痛狀態；代謝疾病如神經性食欲缺乏和神經性食欲過盛、肥胖症；胃腸疾病特別是腸激惹綜合症、炎性腸病(克隆氏病和潰瘍性結腸炎)、腹瀉、便秘；內臟痛；尿路炎症；以水瀦留/排泄或鹽排泄的不平衡為特徵的腎臟疾病；心血管疾病如心肌梗塞、心律失常、高血壓、血栓形成、貧血、動脈硬化、心絞痛；眼科疾病如青光眼；呼吸性疾病，包括慢性梗阻性肺病、支氣管炎和囊性纖維化；免疫系統疾病；和病毒感染。

使用以下所述的方法來測定本發明的化合物的體外和體內
10 的ORL1受體對抗特性。

對於人ORL1受體的親和性

用Ardati 等人(Mol. Pharmacol., 51, 816, 1997)所描述的體
外受體結合測定來測定化合物對於人ORL1受體的親和性。簡要
地，從穩定表達人ORL1受體的CHO(中國倉鼠卵巢)細胞中獲得膜
15 製備物。將膜與 $[^3\text{H}]$ -傷害感受素在不存在測試化合物或者存在用
適宜的緩衝液稀釋的不同濃度的測試化合物的情況下進行溫育
。將非特異性結合定義為在存在 10^{-6} 摩爾/升傷害感受素的情況下
保持的結合。藉助這樣的方法來分離具有結合型放射性的膜與沒
有結合型放射性的膜，即藉助Packard GF/B玻璃纖維篩檢程式進
20 行過濾，用冰冷的緩衝液洗滌數次，並用Packard細胞收集器進行
收集。結合型放射性藉助使用液體閃爍混合物(Microscint 0，
Packard)並用閃爍計數器(Topcount, Packard)進行測量。將所測得
的放射性相對於替換測試化合物的濃度進行繪圖，並藉助四參數
邏輯斯蒂回歸來計算出替換曲線，從而產生 IC_{50} 值，即替換了50%

放射性配體的替換化合物的濃度。藉助針對放射性配體濃度來校正 IC_{50} 值而計算出親和性 pK_I 值，其對於人ORL1受體的親和性根據Cheng-Prusoff等式計算：

$$pK_I = -\log(IC_{50}/(1+S/K_d))$$

- 5 其中， IC_{50} 如上述， S 為以mol/l表示的在測定中所使用的 $[^3H]$ -傷害感受素的濃度(一般為0.2 nM)，和 K_d 為 $[^3H]$ -傷害感受素對於人ORL1受體的平衡解離常數(0.4 nM)。

- 本發明的化合物在上述結合測定中對於ORL1受體具有高親和性。該特性使得它們可用於治療牽涉ORL1受體的病症，或者
10 治療可以藉助操縱這些受體而得到治療的病症。

對於 μ -阿片劑受體的親和性

- 用Wang等人(FEBS Letters，338，217，1994)所描述的體外受體結合測定來測定化合物對於 μ -阿片劑受體的親和性。首先，從穩定表達人 μ -阿片劑受體的CHO細胞中獲得膜製備物，並將
15 膜製備物與 μ -阿片劑特異性配體 $[^3H]$ -DAMGO(D-Ala²，N-Me-Phe⁴，glycinol⁵-腦啡肽)在不存在測試化合物或者存在用適宜的緩衝液稀釋的不同濃度的測試化合物的情況下進行溫育。將非特異性結合定義為在存在 10^{-6} 摩爾/升納洛酮的情況下保持的結合。如上所述來分離具有結合型放射性的膜與沒有結合型放射性
20 的膜，並以類似的方法計算出化合物的親和性。

本發明的化合物在上述結合測定中對於 μ -阿片劑受體具有低親和性。因此，它們不太可能引起已知用阿片劑如嗎啡所出現的不希望的副作用。

體外ORL1受體激動作用

G蛋白偶聯ORL1受體的活化抑制了腺苷酸環化酶活性，並降低了第二信使cAMP的細胞內濃度。使用Jenck等人(Proc. Natl. Acad. Sci USA，97，4938-4943，2000)所描述的測定方法來測量化合物對於ORL1受體的活性。它們經證明為具有與它們的 pK_i 值相匹配的 pEC_{50} 值的潛在激動劑。

蓖麻油引起有意識的小鼠的腹瀉

本發明的化合物顯示出能夠減輕小鼠中蓖麻油引起的腹瀉，這與肽傷害感受素在皮下施用之後所起的作用一樣。因為外周施用的肽不能透過血腦屏障，所以這表明ORL1介導的腹瀉的減輕是藉助外周來介導的。

使用的動物：在蓖麻油引起的腹瀉的模型中，使用雄性NMRI小鼠用於該模型。在所有的實驗中，一組由10-12只動物組成。

實驗操作：在實驗的那一天，小鼠接受化合物或載體(兩星期的間隔)。30分鐘之後口服施用蓖麻油(8毫升/kg體重)，然後將動物單獨置於可自由攝水的籠中。在經過5小時之後收集糞便。在該時間期間，每20分鐘藉助肉眼檢查來確定糞便的質量。該腹瀉評分從0=無輸出，1=正常輸出，2=輕微的腹瀉，3=中等的腹瀉至4=嚴重的腹瀉變化。因此，該評分反映了腹瀉的發作和強度。在這些實驗中，測定平均腹瀉評分和糞便的幹重。

資料分析：化合物的效用以相對數量(對照值的百分數)而給出。將在實驗中記錄的原始資料藉助配對雙側t-檢測與同樣動物中的對照(沒有化合物)進行比較，或者藉助非配對t-檢測與對照組進行比較。 $p < 0.05$ 的值認為是統計學上顯著的。

在有意識的大鼠中的結腸輸送

本發明的化合物顯示出對於大鼠中的正常結腸輸送沒有影響。這也是肽傷害感受素在皮下施用之後所出現的情況。因為外周施用的肽不能透過血腦屏障，所以這表明外周ORL1受體活化不會損害正常的胃腸輸送。相反地，外周 μ -阿片劑受體活化在該模型中能夠大幅度消弱輸送。因此，該測試顯示了本發明的化合物對於ORL1受體的選擇性。

使用的動物：雄性Sprague Dawley大鼠用於該實驗。在所有的實驗中，一組由10-12只動物組成。

實驗操作：在實驗之前，於通常的麻醉之下給大鼠裝上長期的鈦盲腸瘻管。使這些動物從手術中恢復，並訓練它們適應每天在3小時之內自由攝食的飼養規程。在飼養期之後的實驗那一天，將標記物質(2毫升含有80%硫酸鋇的懸浮液)藉助瘻管注射入盲腸中，從而動物接受化合物或載體。隨後將動物置於代謝籠中，並且用自動收集系統以1小時的間隔收集糞便顆粒並持續21小時。在該時間期間，動物可自由地攝水。糞便中硫酸鋇的含量藉助放射顯影法進行分析，並將糞便稱重。糞便中標記含量對於糞便的時間和數量的函數使得能夠分析硫酸鋇的平均滯留時間，即結腸輸送時間。測定含有顆粒的BaSO₄的平均滯留時間以及總糞便輸出。

資料分析：化合物的效用以相對數量(對照值的百分數)給出。將在實驗中記錄的原始資料藉助配對雙側t-檢測與同樣動物中的對照(沒有化合物)進行比較。 $p < 0.05$ 的值認為是統計學上顯著的。在結腸輸送模型中，對照資料代表了兩個對照實驗(化合物之前和之後，1星期的間隔)的平均值。

在有意識的大鼠中乙酸引起的內臟超敏

本發明的化合物顯示出能夠減輕大鼠中的內臟超敏，這與肽傷害感受素在皮下施用之後所起的作用一樣。因為外周施用的肽不能透過血腦屏障，所以這表明ORL1介導的內臟超敏的減輕是

5 藉助外周來介導的。

使用的動物：使用成年雌性Sprague Dawley大鼠，體重：在200-250克的範圍內。一組由5-10只動物組成。

實驗操作：在實驗之前，將動物絕食24小時，但可自由攝水。將乙酸(0.6%，1.5毫升)注射入結腸中(接近肛門10釐米處)。50
10 分鐘之後，將5釐米長的橡皮氣球(6-7毫升體積)藉助直腸插入遠端結腸中，並藉助將附連的管穿刺入大鼠尾部中而加以固定。藉助將球壓設置為100毫巴而進行結腸直腸的膨脹10分鐘。在該時間期間，藉助肉眼檢查來監測腹部收縮數量。只在對於結腸直腸的膨脹以多於10次的腹部收縮作出回應的動物中繼續實驗。這些
15 動物接受單劑量的物質或載體，並將結腸直腸膨脹方案在施用之後30、60、90和120分鐘重覆進行。

資料分析：結果以平均值 $\pm$ SD給出。將在施用物質或載體之後30、60、90和120分鐘的腹部收縮數量以及平均值(30-120分鐘)藉助配對雙側t-檢測與前值進行比較。藉助非配對雙側t-檢測來在
20 物質和載體之間比較在30、60、90和120分鐘的腹部收縮的相對數量(前值的%)以及相對平均值(30-120分鐘)。p<0.05的值認為是統計學上顯著的。

體內ORL1受體激動作用：沒有CNS滲透

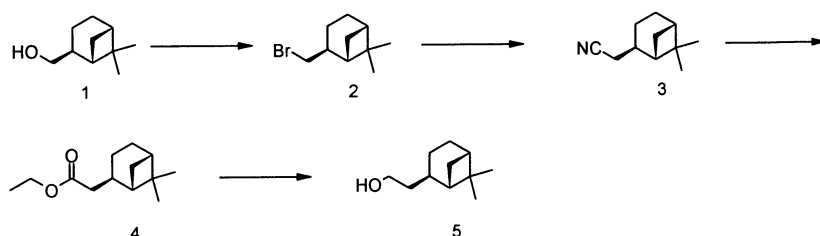
大多數本發明的化合物顯示出在Van der Poel等人，

(Psychopharmacology, 97, 147-148, 1989)所描述的成年應激引起的超聲發聲(Adult stress-induced ultrasonic vocalisation(AUV))操作中沒有活性。這證明了化合物不透過血腦屏障。肽傷害感受素在該測定中也是有活性的，但是爲了證明其效用，需要將其直接施用於腦中(藉助腦室內注射)。

【實施方式】

中間體和終產物的合成的實施例

(-)-反-2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙醇(5)



10 桃金娘烷基溴(2)

將三苯膦(116克, 0.44摩爾)溶解在乙腈(1升)中，並在N₂環境下於冰浴中冷卻。逐滴加入溴(22.5毫升, 0.44摩爾)。將該放熱反應的溫度保持在10°C以下。在完成添加之後，移去冰浴，並緩慢地加入溶解在乙腈(250毫升)中的(-)-反-桃金娘烷醇(1)(2.686克, 0.44摩爾)。在完成添加之後，將淺黃色溶液用Dean-Stark裝置回流3小時。在反應期間，在脫水器中去除溶劑20次(總共大約200毫升的溶劑)。GC分析顯示出起始物質的完全轉化。將混合物蒸發至幹。在二氧化矽柱上純化粗製的混合物(洗脫液：二氯甲烷/乙醚, 1/1, 體積/體積)。這導致得到87.8克淺黃色油狀的溴化物

15 3(91%)。

20 桃金娘烷基氰(3)

將桃金娘烷基溴(2)(87.8克, 0.41摩爾)溶解在二甲基甲醯胺(1升)中。加入氰化鈉(40克, 0.81摩爾), 並將混合物回流攪拌5小時。GC分析顯示出完全的轉化。用水(3升)稀釋混合物, 並用叔丁基甲基醚(TBME, 3×1.5升)進行萃取。用鹽水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 並濃縮至幹。在二氧化矽柱上純化粗製的混合物(洗脫液: 庚烷/二氯甲烷, 1/1, 體積/體積), 從而得到52.4克無色液體的氰化物(3)(80%)。

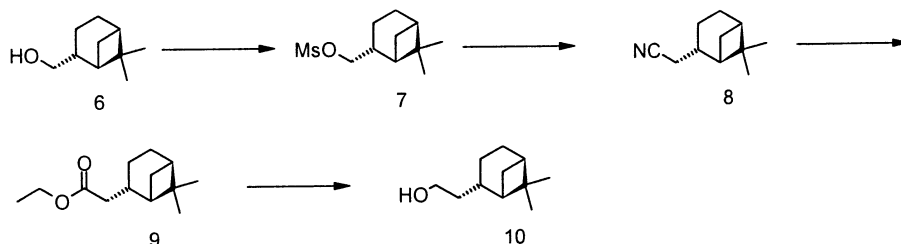
乙酯(4)

將乙醇(500毫升)在冰浴中冷卻。逐滴加入硫酸(190毫升)。加入溶解在乙醇(100毫升)中的氰化物(3)(52.4克, 0.32摩爾), 並將混合物回流攪拌過夜。GC分析顯示出完全的轉化。冷卻混合物, 並加入水(1.5升)。用TBME(3×1.5升)萃取混合物。用NaHCO₃(飽和的, 1升)洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 並濃縮。產量: 54.2克接近無色液體的酯5(80%)。粗產物(4)無需純化而用於下一步的反應。

(-)-反-2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙醇(5)

向氫化鋁鋰(20克, 0.52摩爾)的四氫呋喃(1升)懸浮液中加入溶解在四氫呋喃(500毫升)中的酯(4)(54.2克, 0.26摩爾)。在完成添加之後, 將混合物回流1小時。GC分析顯示出起始物質的完全轉化。將混合物在冰浴中冷卻, 並小心地加入HCl(1摩爾/升, 1升)。在完成添加之後, 用水(1升)稀釋混合物, 並用TBME(3×1.5升)進行萃取。用鹽水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 並濃縮至幹。粗製的混合物藉助球形管蒸餾(沸點85°C, 3.10⁻²毫巴)進行純化。產量: 35.9克無色油狀的化合物1(65%)。

(+)-反-2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙醇(10)



桃金娘烷基甲磺酸酯(7)

將18.1克(0.12摩爾)(+)-反-桃金娘烷醇(6)加入到18.5毫升甲
 5 磺醯氯(2當量, 0.24摩爾, 27.5克)和49毫升吡啶(5當量, 0.60摩爾
 , 47.5克)置於400毫升DCM中所形成的溶液中。將反應混合物於
 室溫攪拌過夜。加入水, 並將反應混合物攪拌1小時。萃取有機
 層, 再萃取水層兩次。將合併的有機層進行洗滌(飽和 NaHCO_3 ,
 水, 鹽水), 乾燥(Na_2SO_4), 並在真空中蒸發, 從而得到25.9克無
 10 色油狀的甲磺酸酯(7)(91%)。

桃金娘烷基氰(8)

將桃金娘烷基甲磺酸酯(7)(25.9克, 0.11摩爾)溶解在
 DMSO(250毫升)中。加入氰化鉀(4當量, 29.2克, 0.45摩爾), 並
 將混合物於70°C攪拌2天。GC分析顯示出完全的轉化。用水(750
 15 毫升)稀釋混合物, 並用TBME(3×300毫升)進行萃取。用鹽水洗滌
 有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並濃縮至乾, 從而得到17.7克(定量的產
 量)無色油狀的氰化物(8)。

乙酯(9)

將乙醇(200毫升)在冰浴中冷卻。逐滴加入硫酸(80毫升)。加
 20 入溶解在乙醇(40毫升)中的氰化物(8)(17.7克, 0.11摩爾), 並將混
 合物回流攪拌過夜。GC分析顯示出完全的轉化。冷卻混合物, 並

加入水(1升)。用TBME(3×500毫升)萃取混合物。用NaHCO₃(飽和的，500毫升)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，並濃縮。產量：20.4克黃色油狀的酯(9)(88%)。粗產物(9)無需純化而用於下一步的反應。

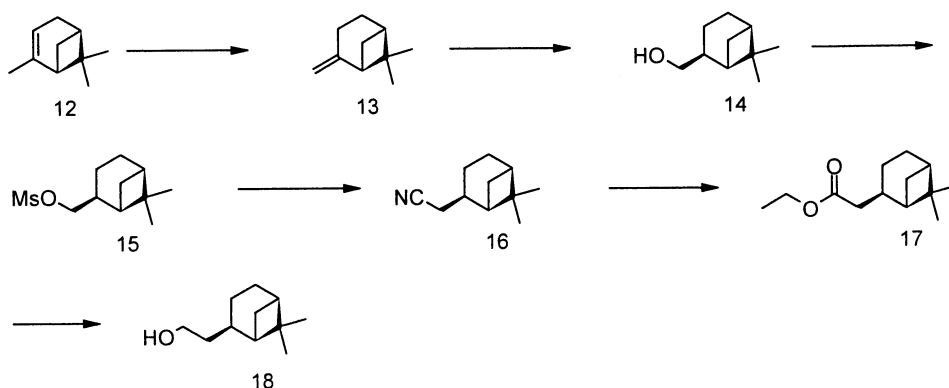
5 (+)-反-二氫諾葡醇(10)

向氫化鋁鋰(7.4克，0.19摩爾)的四氫呋喃(350毫升)懸浮液中加入溶解在四氫呋喃(200毫升)中的酯(9)(20.1克，0.09摩爾)。在完成添加之後，將混合物回流2小時。將混合物在冰浴中冷卻，並小心地加入HCl(1摩爾/升，1升)。在完成添加之後，用水(300
10 毫升)稀釋混合物，並用TBME(3×500毫升)進行萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，並濃縮至幹。粗製的混合物藉助球形管蒸餾(沸點85°C，8.10⁻²毫巴)進行純化。產量：9.2克無色油狀的化合物(10)(61%)。

(-)-順-2-(6，6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙醇(11)

15 在J. Amer. Chem. Soc. 68，638，1946以及US專利2，427，343、2，427，344和2.427.345中描述了作為起始物質的(-)-β-蒎烯的順式類似物的合成。

(+)-順-2-(6，6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙醇(18)



(+) - β - 蒎烯(13)

在乾燥的玻璃器皿中，向n-BuLi(176毫升；2.5摩爾/升，己烷中)中加入叔丁醇鉀(KOt-Bu，49.4克；0.44摩爾)。將懸浮液冷卻至-78°C。逐滴加入(+) - α - 蒎烯(12)(50克；0.37摩爾)。讓反應混合物升溫至室溫，並攪拌45小時。將反應混合物冷卻至-78°C，並逐滴加入B(OMe)₃(137毫升；1.20摩爾)。讓反應混合物升溫至室溫(放熱的！)。逐滴加入10%HCl(含水的，250毫升)，並將反應混合物攪拌1小時。分離層，並用庚烷(2×200毫升)萃取水層。經Na₂SO₄乾燥經合併的有機層，並蒸發至乾，從而得到36.7克黃色的油狀物。用球形管蒸餾(8-12毫巴；50-60°C)來純化粗產物，從而得到36.6克(0.27摩爾，產率=73%，88%純)無色油狀的(+) - β - 蒎烯(13)。

桃金娘烷醇(14)

將(+) - β - 蒎烯(13)(36.6克；0.27摩爾)溶解在THF(100毫升)中，並冷卻至0°C。逐滴加入於THF中的BH₃·DMS(2摩爾/升；47.3毫升)。將反應混合物攪拌0.5小時。加入乙醇(90毫升)。加入1摩爾/升NaOH(aq)(95毫升)。將反應混合物冷卻至0°C。逐滴加入33毫升30%H₂O₂，同時不要使溫度升至35°C以上。將反應混合物回流1小時，然後傾倒入水(1升)中。用TBME萃取溶液。用水和鹽水洗滌經合併的有機層，經Na₂SO₄乾燥，並蒸發至乾。剩餘的 α - 蒎烯用球形管蒸餾(8-12毫巴；50-60°C)去除，從而得到38.6克(0.25摩爾，產率=93%)無色油狀的(+) - 順 - 桃金娘烷醇(14)。

桃金娘烷基甲磺酸酯(15)

將15.0克(0.10摩爾)(+)-順-桃金娘烷醇(14)加入到15毫升甲磺
醯氯(2當量，0.20摩爾)和40毫升吡啶(5當量，0.50摩爾)置於300
毫升DCM中所形成的溶液中。將反應混合物於室溫攪拌過夜。加
入水，並將反應混合物攪拌1小時。萃取有機層，再萃取水層兩
5 次。將合併的有機層進行洗滌(飽和 NaHCO_3 ，水，鹽水)，乾燥
(Na_2SO_4)，並在真空中蒸發，從而得到21.6克無色油狀的甲磺酸
酯(15)(產率=93%)。

桃金娘烷基氰(16)

將桃金娘烷基甲磺酸酯(15)(21.6克，0.093摩爾)溶解在
10 DMSO(230毫升)中。加入氰化鉀(4當量，24.2克，0.37摩爾)
，並將混合物於70°C攪拌8天。GC分析顯示出完全的轉化。
用水稀釋混合物，並用庚烷進行萃取。用鹽水洗滌有機層，
經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮至幹，從而得到15.8克(定量)無色油狀
的氰化物(16)。

15 乙酯(17)

將乙醇(150毫升)在冰浴中冷卻。逐滴加入硫酸(60毫升)。加
入溶解在乙醇(30毫升)中的氰化物(16)(16克)，並將混合物回流攪
拌過夜。GC分析顯示出完全的轉化。冷卻混合物，並加入水(1
升)。用TBME(3×500毫升)萃取混合物。用飽和 NaHCO_3 (含水的，
20 500毫升)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並蒸發至幹。產量：20.6
克黃色油狀的酯(17)(定量)。粗產物(17)無需純化而用於下一步的
反應。

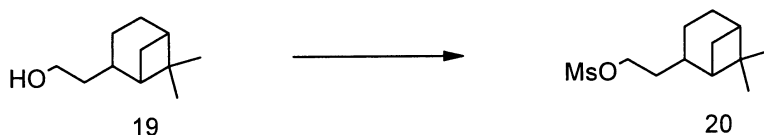
(+)-順-二氫諾葡醇(18)

向氫化鋁鋰(8.3克，0.22摩爾)的四氫呋喃(400毫升)懸浮液中

加入溶解在四氫呋喃(200毫升)中的酯(17)(23.6克, 0.11摩爾)。在完成添加之後, 將混合物回流2小時。將混合物在冰浴中冷卻, 並小心地加入HCl(1摩爾/升, 1升)。在完成添加之後, 用水(300毫升)稀釋混合物, 並用TBME(3×500毫升)進行萃取。用鹽水洗滌
5 有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 並濃縮至乾, 從而得到黃色油狀物(13.4克)。粗製的混合物藉助球形管蒸餾(沸點85°C, 8×10⁻²毫巴)進行純化。產量: 8.7克(51毫摩爾; y=47%)無色油狀的化合物(18)。

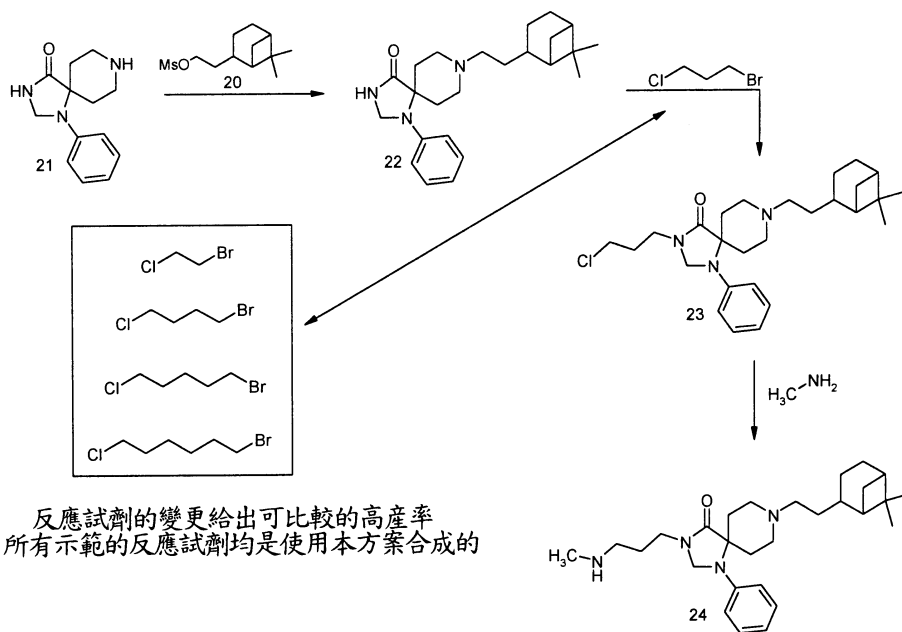
1-甲磺醯基-2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙醇(20)(對於二氫諾葡醇的所有立體異構體)

10



於0°C向67克(0.4摩爾)(-)-順-2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙醇(19)的300毫升CH₂Cl₂懸浮液中加入139毫升(1摩爾)三乙
15 胺。向該混合物中逐滴加入55.2克(0.48摩爾)位於100毫升二氯甲烷中的甲磺醯氯。在5小時之後, 於室溫完成反應, 並加入300毫升1N HCl水溶液。在分離之後, 用二氯甲烷洗滌含水層兩次, 和用水洗滌合併的有機層, 在硫酸鎂上進行乾燥, 並在真空中濃縮, 從而收穫91.6克(0.37摩爾, 91%)粗製的橙色油狀產物。該粗物
20 質無需進一步的純化而用於下一步驟。

8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-(3-甲基氨基-丙基)-1-苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(24)



8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(22)[在下表中為實施例1號]

- 5 將螺旋化合物(21)(310克;1.34摩爾)和(二)氫諾葡醇甲磺酸酯(20)(371克;1.51摩爾)溶解在丁酮(MEK,15升)中。加入碳酸鉀(735克;5.33摩爾)和碘化鈉(226克;1.51摩爾),並將混合物回流過夜。在將反應混合物冷卻之後蒸發掉溶劑。將剩餘物吸收在CH₂Cl₂(5升)中,並用水(4升)進行晃動。分離層,將有機層經Na₂SO₄乾燥
- 10 ,並蒸發掉溶劑。用Et₂O(3升)洗滌剩餘的固體,並過濾除去。蒸發濾液,並用Et₂O(300毫升)洗滌。過濾出固體。(466.3克;1.22摩爾;91%)。

3-(3-氯-丙基)-8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(23)

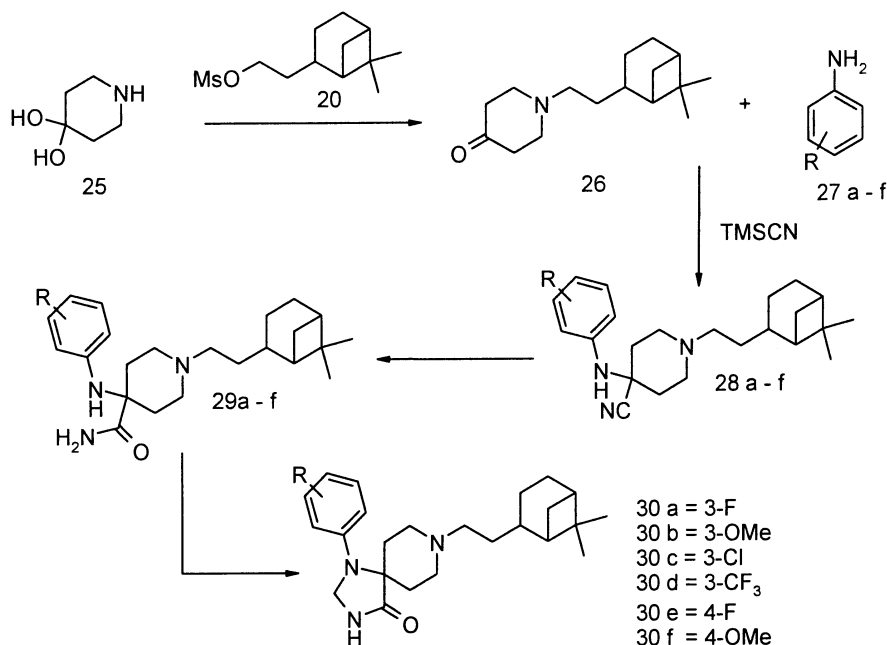
- 15 將THF(1500毫升)在冰/水浴中冷卻。加入螺旋化合物(22)(150.8克;0.40摩爾)和叔丁醇鉀(49克;0.44摩爾),並將結果

所得的混合物於0°C攪拌30分鐘。混合物變得澄清。將THF(150毫升)中的1-溴-3-氯丙烷(43毫升;0.44摩爾)於0°C逐滴加入溶液中。在完成添加之後，停止冷卻，並將溶液於50°C攪拌4小時。在冷卻之後，將混合物傾倒入飽和KHSO₄(含水的，1000毫升)中，
 5 並用EtOAc(500毫升)稀釋。分離層，並用EtOAc(3×750毫升)萃取含水層。用水和鹽水(各1×500毫升)洗滌合併的有機層。經Na₂SO₄乾燥之後，蒸發掉溶劑，從而收穫黃色的油狀物(205.6克;0.45摩爾;定量產量)。

8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-(3-甲基氨基-
 10 丙基)-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(24)[在下表中為實施例號13號]

將粗製的螺旋化合物(23)(162.8克;0.36摩爾)溶解在甲胺/EtOH溶液(Fluka, 8摩爾/升;1154毫升;9.23摩爾)中。加入碘化鈉(2.16克;0.014摩爾)並將溶液在N₂環境下於70°C攪拌3天。在冷
 15 卻之後，將反應混合物用水和EtOAc(各500毫升)進行稀釋。用EtOAc(3×800毫升)萃取含水層。用鹽水(500毫升)洗滌有機層。經Na₂SO₄乾燥之後，蒸發掉溶劑，從而收穫黃色的油狀物。該油狀物藉助柱層析(SiO₂;CH₂Cl₂/MeOH 90:10;含有1%7N NH₃/MeOH)進行純化，從而收穫30克純度為93%(根據HPLC/MS)的(24)和85
 20 克純度為96%(115克;0.25摩爾;70%)的(24)。

螺旋核心中苯環取代模式的變化8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(22)



(在上面的示意圖中，TMSCN=三甲基甲矽烷基氰)

1-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-哌啶-4-酮(26)

- 5 將61.1克(0.40摩爾)鹽酸水合哌啶酮(25)、112.8克(0.46摩爾)二氫諾葡醇甲磺酸酯(20)、69.0克(0.46摩爾)NaI、273克(1.97摩爾)K₂CO₃和4.3升MEK的混合物回流過夜。將混合物冷卻至室溫，並在真空中濃縮。將剩餘物溶解在二氯甲烷(1.5升)和水(1.5升)中，並分離層。用水(1升)洗滌有機層，並經Na₂SO₄乾燥。在真空中濃縮該層，從而得到113克粗製的產物，將該粗製的產物藉助柱層析(SiO₂，庚烷：EtOAc，6：1→1：1)進行純化，從而收穫77.7克(0.31摩爾；78%)橙色油狀的化合物(26)。

1-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-4-(3-氟-苯基氨基)-哌啶-4-腈(28a)

- 15 將20.0克(80.2毫摩爾)(26)和8.4毫升(87毫摩爾)3-氟苯胺(27a)置於65毫升乙酸中所形成的溶液用冷水浴進行冷卻。在10分鐘的

時間內逐滴加入10.7毫升(80.2毫摩爾)三甲基甲矽烷基氯，並同時保持溫度低於40°C。將混合物於室溫攪拌2小時，並傾倒入氨水(80毫升)和冰(80克)的混合物中。用濃縮的NH₃將pH調節至10。用氯仿(3×200毫升)萃取混合物。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮，從而得到40.0克粗製的產物，將該粗製的產物藉助柱層析(SiO₂，庚烷/EtOAc，1：1)進行純化，從而得到28.7克(77.7毫摩爾；97%)(28a)。也可以不純化而將粗製的產物用於

1-[2-(6，6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-4-(3-氟-苯基氨基)-吡啶-4-羧酸醯胺(29a)

10 將28.7克(78毫摩爾)(28a)、135毫升甲酸和135毫升乙酸酐的混合物於室溫攪拌1天。藉助¹H-NMR和MS監測反應。在反應完成之後，將反應混合物傾倒入冰水(800毫升)中。藉助添加33%NaOH(aq)而將pH調節至10。用DCM(3×1升)萃取含水層。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮。將剩餘物溶解在15 550毫升叔丁醇、45毫升水和45毫升濃縮的氨水中。於室溫逐滴加入90毫升35%過氧化氫。將混合物攪拌過夜。藉助TLC監測反應。加入900毫升水，並用DCM(3×500毫升)萃取混合物。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮，從而得到29.3克(76毫摩爾，98%)黃色固體的(29a)，其不需純化而用於下一步驟。

20 8-[2-(6，6-甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-(3-氟-苯基)-1，3，8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(30a)[在下表中為實施例9號]

將29.3克(76毫摩爾)(29a)的400毫升甲醯胺溶液於200°C加熱2小時。溶液從黃色變成黑色。藉助¹H-NMR監測反應。在反應完成之後，將混合物冷卻至室溫，並傾倒入冰水(800克)中。用

DCM(6×1升)萃取混合物。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮。將剩餘物溶解在1.2升甲醇中，並逐部分地加入4.3克(114毫摩爾)硼氫化鈉。將混合物於室溫攪拌1小時，並於60°C攪拌再攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫，並用25毫升水淬滅。在真空中蒸發掉溶劑。將剩餘物溶解在750毫升氨水中，並用DCM(7×1.5升)萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮，從而得到24.8克粗製的產物，其藉助柱層析(SiO₂，庚烷/EtOAc，1：1→1：3)進行純化。用Et₂O研磨洗脫下的產物，從而收穫3.44克(8.6毫摩爾，11.3%，從化合物(26)起)白色固體的化合物(30a)。

8-[2-(6，6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-(3-甲氧基-苯基)-1，3，8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(30b)[在下表中為實施例8號]

從68.0克(0.27摩爾)(26)開始重覆所述順序；藉助柱層析純化合物(30b)，並用乙醚進行研磨，從而收穫13.9克(34毫摩爾，基於(26)產率為12%)灰白色的固體。

8-[2-(6，6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-(3-氯-苯基)-1，3，8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(30c)[在下表中為實施例7號]

從67.4克(0.27摩爾)(26)開始重覆所述順序；藉助柱層析純化合物(30c)，並用乙醚進行研磨，從而收穫7.42克(17.8毫摩爾，基於(26)產率為6.6%)灰白色的固體。

8-[2-(6，6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-(3-三氟甲基-苯基)-1，3，8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(30d)[在下表中為實施例10號]

對於化合物(30d)施行同樣的順序，但是分離化合物(29d)而

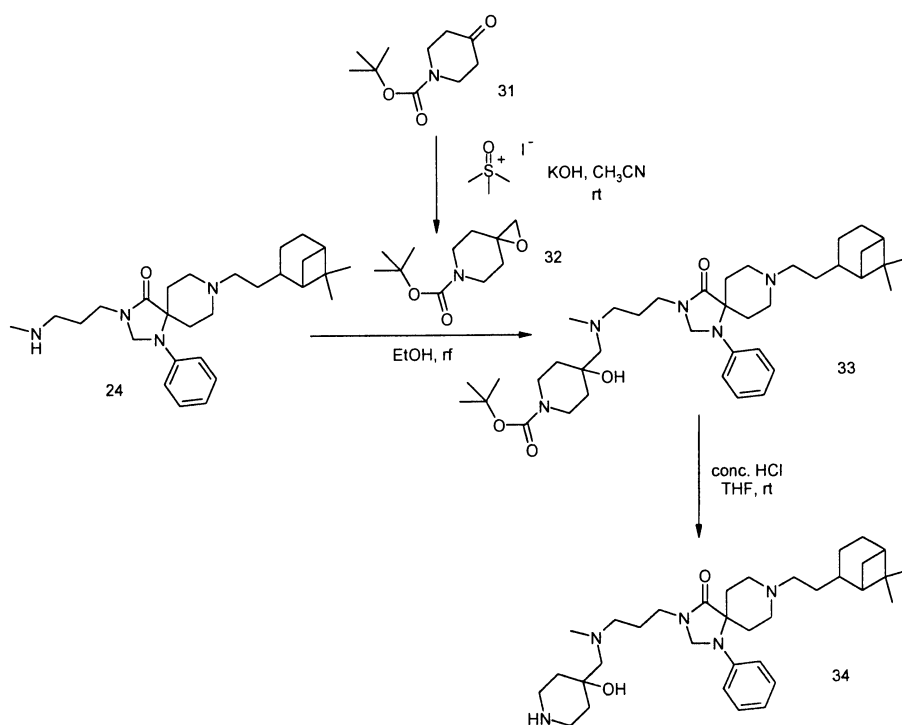
不是所希望的產物。因此，部分地重覆所述順序。該化合物用甲酸和乙酸酐來甲醯化，並在甲醯胺中加熱，最後用硼氫化鈉進行還原。粗製的產物藉助柱層析(SiO_2 , EtOAc)進行純化，隨後用乙醚研磨，從而收穫7.39克(基於(26)總產率為6.6%)白色固體。

- 5 8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-(4-氟-苯基)-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(30e)[在下表中為實施例5號]

從45.0克(0.18摩爾)(26)開始重覆所述順序；藉助柱層析純化合物(30e)，並用乙醚進行研磨，從而收穫9.82克(24.5毫摩爾，基於(26)產率為13.6%)灰色的固體。

- 10 8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-(4-甲氧基-苯基)-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(30f)：[在下表中為實施例6號]

從45.0克(0.18摩爾)(26)開始重覆所述順序；藉助柱層析純化合物(30f)，並用乙醚進行研磨，從而收穫8.94克(21.7毫摩爾，基於(26)產率為12.1%)白色的固體。



1-氧雜-6-氮雜-螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁基酯(32)

向44.9克(0.225摩爾)4-氧-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(31)的500毫升乙腈溶液中接連地加入59.5克(0.27摩爾)碘化三甲硫氧鎗和18.9克(0.338摩爾)碾成細末的氫氧化鉀。在氮氣環境下於室溫將反應

5 混合物劇烈攪拌2天。在完全轉化之後，在真空中蒸發掉溶劑，並將剩餘物吸收在二氯甲烷中。用檸檬酸水溶液(6×)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，並真空中濃縮。該粗製的產物不需進一步的純化而用於下一步驟(43.5克，0.204摩爾，產率為90.6%)。

4-{[(3-{8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-4-氧-1-
10 苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-3-基}丙基)-甲基-氨基]-甲基}-4-羥基-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(33)[在下表中為實施例35號]

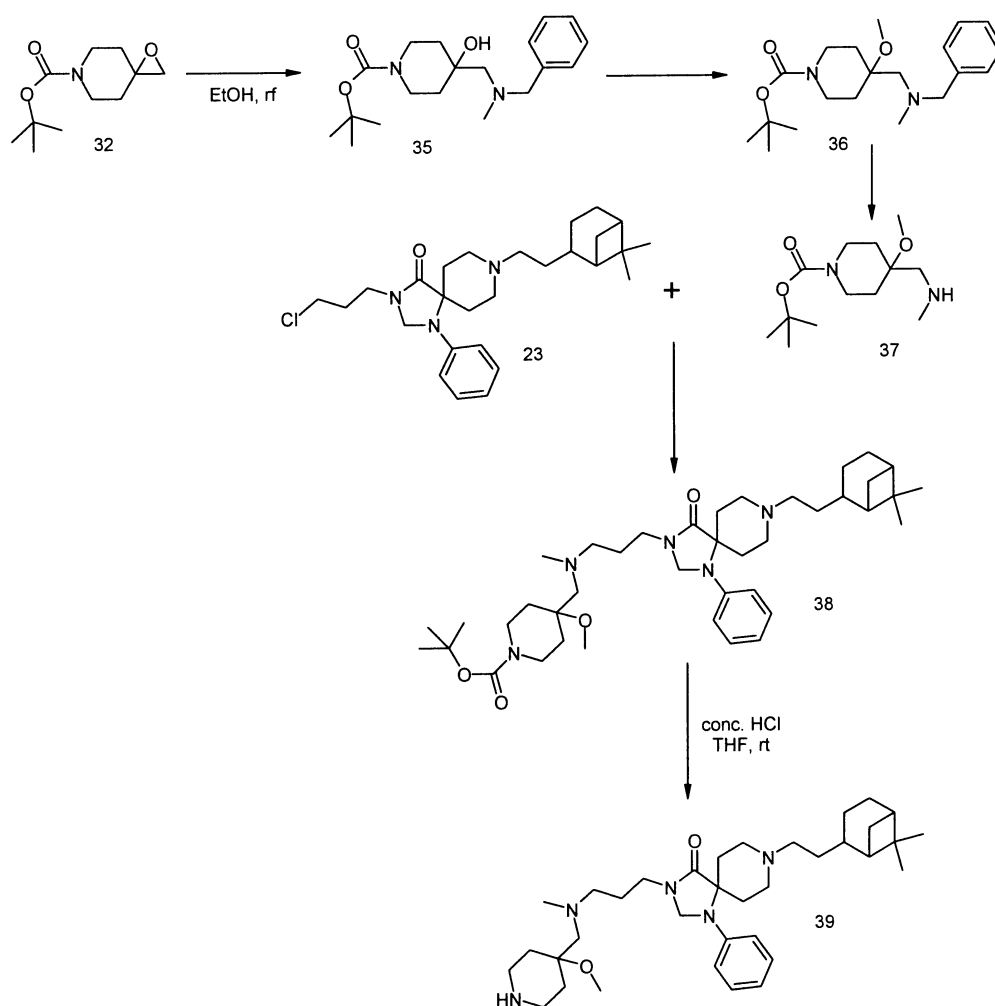
將2.6克(5.74毫摩爾)化合物(24)置於燒瓶中，並用20毫升乙醇稀釋。向該溶液中加入1.88克(8.81毫摩爾)環氧化物(32)，並將混合物加熱回流直至TLC顯示出完全的轉化。為了操作，將溶劑

15 蒸發，然後將剩餘物用乙酸乙酯進行吸收。在用碳酸鉀水溶液洗滌之後，經硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，所得的粗物質藉助快速柱層析進行純化，從而收穫淺黃色粘稠的油狀物(3.51克，5.15毫摩爾，產率為89.8%)。

8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{3-[(4-羥基-
20 吡啶-4-基甲基)-甲基-氨基]-丙基}-1-苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(34)[在下表中為實施例37號]

將Boc-衍生物(33)(2.79克，4.19毫摩爾)溶解在四氫呋喃(25毫升)中。向該溶液中加入2毫升濃縮的HCl水溶液，並將結果所得的混合物於室溫攪拌過夜。在TLC分析表明完全轉化之後，在

減小的壓力下除去溶劑，並將結果所得的剩餘物溶解在乙酸乙酯中。用碳酸鉀溶液進行洗滌，用硫酸鈉乾燥有機層，和在真空中濃縮，從而得到純的淺黃色粘稠油狀的標題化合物(2.37克，3.8毫摩爾，產率為90.7%)。



5

4-[(苄基-甲基-氨基)-甲基]-4-羥基-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(35)

將環氧化物(32)(46克，216毫摩爾)溶解在二噁烷(300毫升)中。加入苄基甲胺(75毫升，583毫摩爾)，並將混合物回流攪拌90小時。TLC分析顯示出完全的轉化。將混合物蒸發至幹。藉助在真空中蒸發(0.05毫巴，80℃)來除去過量的苄基甲胺。產量：69.3克橙色油狀的氨基醇(35)(96%)。

4-[(苄基-甲基-氨基)-甲基]-4-甲氧基-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(36)

將醇(35)(69.3克，200毫摩爾)溶解在二甲基甲醯胺(500毫升)中。在30分鐘的時間內分5部分加入用戊烷洗滌過的NaH(9.2克，230毫摩爾)。在完成添加之後，將化合物於環境溫度攪拌45分鐘

5 。在1.5分鐘的時間內加入甲基碘(14.8毫升，240毫摩爾)。將混合物於環境溫度攪拌1.5小時。TLC分析顯示出大約80-90%的轉化。加入額外的NaH(0.8克，20毫摩爾)和甲基碘(1.2毫升，20毫摩爾)，並將混合物於環境溫度再攪拌2小時。用水(100毫升)破壞過量的NaH，並進一步用水(3.5升)稀釋混合物。用乙酸乙酯(2×1升，

10 500毫升)萃取混合物。用鹽水(1升)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，並濃縮至乾。藉助在真空中蒸發(0.4毫巴，80°C)來除去微量的二甲基甲醯胺。將剩餘的混合物在二氧化矽上純化(洗脫劑：庚烷/乙酸乙酯，4/1-3/1，體積/體積)。產量：55.2克淺黃色油狀的胺(36)(80%)。

15 4-甲氧基-4-甲基氨基甲基-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(37)

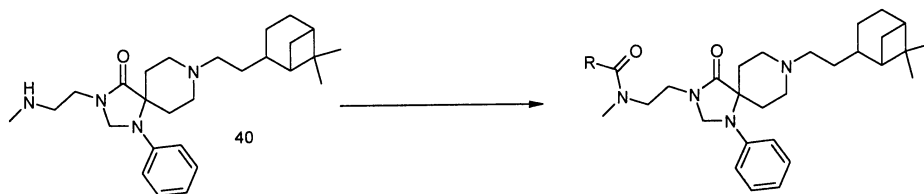
將胺(36)(55克，158毫摩爾)溶解在乙酸乙酯(500毫升)中。加入Pd-C(10%，濕的，5克)，並將混合物在氫氣環境(1巴)下攪拌23小時。TLC分析顯示出不完全的轉化。加入額外的Pd-C(2.5克)，並將混合物在H₂(1巴)下攪拌110小時。NMR分析顯示出完全的轉

20 化。混合物經C鹽過濾，用乙酸乙酯洗滌C鹽收穫物，並將濾液蒸發至乾。剩餘物藉助蒸餾(圓形瓶至圓形瓶(bulb to bulb)，0.04毫巴，130°C)進行純化，從而得到35克無色油狀的化合物(37)(86%)。

8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基-3-{3-[(4-甲氧基-

呱啉-4-基甲基)-甲基-氨基]-丙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮(39)[在下表中為實施例45號]的合成如下所述(一般方法)從氯化物(23)和胺(36)開始進行。

庫設計，用8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-(2-甲基氨基-乙基)-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮作為起始物質



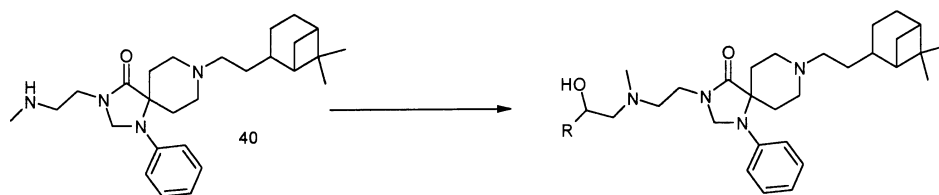
醯胺庫，方法I：

將N-甲胺(40)(1.832克，4.24毫摩爾)溶解在170毫升二氯甲烷中。該核心溶液用於以下方法用多種醯基氯溶液來生產醯胺：用聚合物結合型嗎啉(0.162毫摩爾)處理2毫升核心溶液(0.05毫摩爾的(40))。在攪拌20分鐘之後，於室溫加入相應的醯基氯(0.06毫摩爾)的2毫升二氯甲烷溶液，並於室溫持續攪拌1天。藉助TLC分析監測反應。為了除去剩餘的醯基氯和N-甲胺衍生物，分別加入聚合物結合型三胺和異氰酸鹽試劑(都用作清除劑)。於室溫再次繼續進行攪拌過夜，然後藉助過濾去除聚合物。將濾液在減小的壓力下濃縮。用該方案已經合成了69種化合物。每種合成的醯胺對於人ORL1受體的親和性在體外結合測定中進行測量。

醯胺庫，方法II：

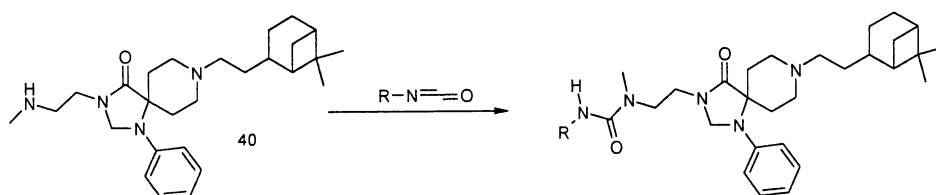
向200微升核心(0.25摩爾/升，在THF中)的儲液中加入200微升醯基氯(0.25摩爾/升，在THF中)的儲液，隨後加入50微升三乙

胺溶液(1.0摩爾/升，在THF中)。在搖動過夜(17小時)之後，於30℃蒸發掉溶劑，並將粗製的產物吸收於DMSO中用於分析。(注意：手工加入不溶的試劑)。用該方案已經合成了26種化合物。每個合成的鹽胺對於人ORL1受體的親和性在體外受體結合測定中進行測量。



環氧化物開放庫：

- 10 將N-甲胺(40)(1.316克，3.0毫摩爾)溶解在120毫升異丙醇中。該核心溶液用於以下面的方法用多種環氧化物溶液來生產氨基醇：向2毫升核心溶液(0.05毫摩爾的(40))中加入相應的環氧化物(0.075毫摩爾)的2毫升異丙醇溶液。將該混合物於80℃加熱2天。使用TLC分析來監測反應。為了操作，分別加入聚合物結合型三
- 15 胺和異氰酸鹽試劑(都用作清除劑)。於室溫再次繼續進行攪拌2天，然後藉助簡單的過濾去除聚合物。將濾液在減小的壓力下濃縮。用該方案已經合成了27種化合物。每個合成的鹽胺對於人ORL1受體的親和性在體外結合測定中進行測量。

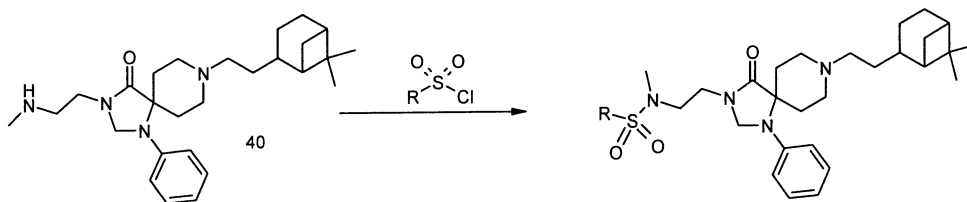


20

脲庫：

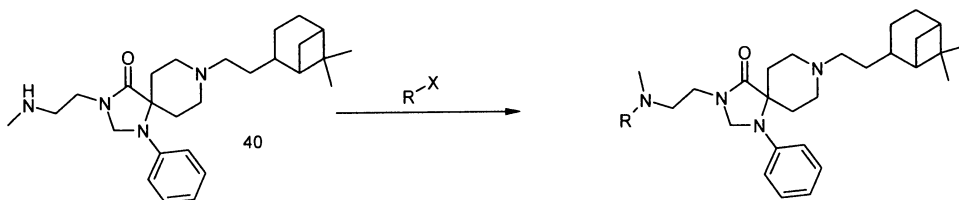
向200微升核心(0.25摩爾/升，在THF中)的儲液中加入200微升肼(0.25摩爾/升)的儲液。將小瓶蓋上蓋，並在搖動過夜(17小時)之後於30°C蒸發掉溶劑，然後將粗製的產物吸收於DMSO中用於

5 分析。用該方案已經合成了71種化合物。



磺醯胺庫：

用核心(0.25摩爾/升)的THF溶液和磺醯氯(0.25摩爾/升)的
10 THF溶液來製備儲液。向200微升核心溶液中加入200微升磺醯氯，隨後加入50微升1.0摩爾/升DIPEA的THF溶液。將小瓶蓋上蓋，並於30°C加熱16小時。藉助陽離子交換固相萃取來純化產物。蒸發掉溶劑，並將粗製的產物吸收於DMSO中用於分析。用該方案已經合成了69種化合物。



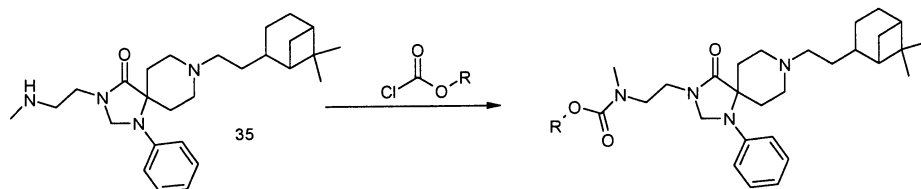
15

烷基化庫：

用核心(0.25摩爾/升)的DMF溶液和鹵化物(0.25摩爾/升)的
DMF溶液來製備儲液。向200微升核心溶液中加入200微升包含1
20 當量KI的鹵化物溶液，隨後加入50微升二異丙基乙胺溶液(1.0摩

爾/升)。將小瓶蓋上蓋，並加熱17小時。特殊的變更： α -鹵代酮於30°C；其他的於60°C。藉助陽離子交換固相萃取來純化產物。蒸發掉溶劑，並將粗製的產物吸收於DMSO中用於分析。用該方案已經合成了61種化合物。

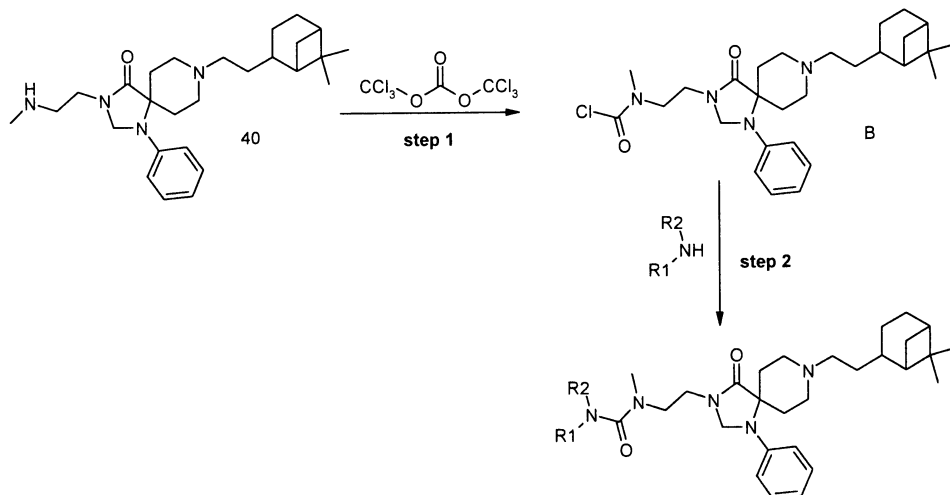
5



氨基甲酸酯庫：

向核心(200微升，0.25摩爾/升)的四氫呋溶液中加入二異丙基乙胺(50微升，2摩爾/升)的THF溶液，隨後加入氯甲酸酯(200微升，0.25摩爾/升)的THF溶液的儲液。將小瓶蓋上蓋，並於30°C搖動24小時。藉助陽離子交換固相萃取來純化產物。蒸發掉溶劑，並將粗製的產物吸收於DMSO中用於分析。用該方案已經合成了21種化合物。

15



叔胺庫：

操作：

該操作在氨甲醯氯與2×75個仲胺反應之後進行。所有的小瓶和燒瓶已經於100°C在真空中進行了乾燥。所有的溶劑已經乾燥(

5 對於CH₂Cl₂用分子篩，對於CH₃CN用K₂CO₃)。

步驟1

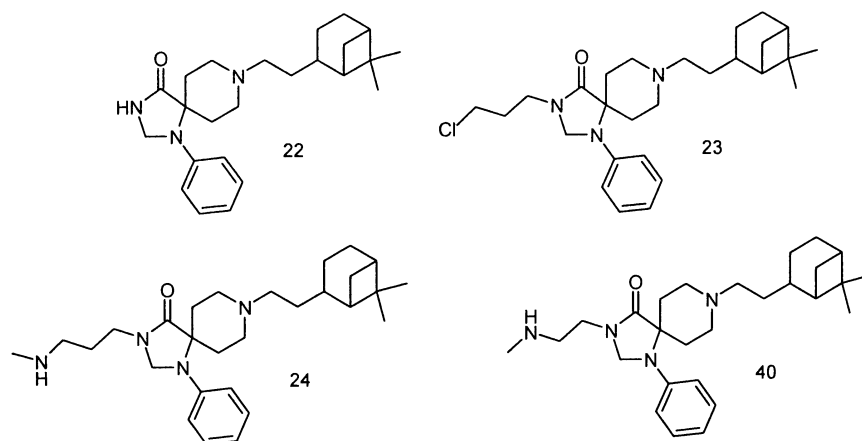
將9.2毫摩爾核心溶解在92毫升CH₂Cl₂(分子篩4Å)=0.1摩爾/升的溶液中。向該溶液中加入5.68毫升DIPEA(3.5當量)。將混合物冷卻至0°C(冰浴)，並一次性加入2.728克(4.6毫摩爾)三光氣的
10 36.8毫升CH₂Cl₂溶液。移去冰浴，並將混合物攪拌30分鐘。用TLC和LC-MS來監測反應。於40°C和20毫巴並在減小的壓力下濃縮反應混合物1小時。將粗製的產物溶解在36.8毫升CH₃CN(在K₂CO₃上乾燥)，並加入1.92毫升DIPEA，從而獲得氨甲醯氯(B)的0.25摩爾/升溶液。

15 步驟2

向200微升(0.25摩爾/升)仲胺的CH₃CN溶液中加入200微升(0.25摩爾/升)氨甲醯氯(B)的CH₃CN溶液，隨後加入1當量的二異丙胺。將小瓶蓋上蓋，並於30°C搖動17小時。濃縮反應混合物，然後溶解在EtOAc中，並用5%NaHCO₃溶液洗滌。蒸發掉溶劑，
20 並將粗製的產物吸收於DMSO中用於分析。用該方案已經合成了49種化合物。

各個化合物的合成

用於製備所述實施例的合成子



用化合物(24)/(40)的烷基化反應：一般操作：

將甲基胺化合物溶解在THF中，並加入1.1當量的二異丙基乙
 5 胺。向該混合物中加入適宜的烷基化試劑(1當量)，然後將溶液加
 熱回流，並用TLC進行監測。在完全轉化之後，濃縮溶液，並將
 剩餘物用碳酸鈉水溶液吸收。用二氯甲烷萃取含水層數次。將合
 併的有機層經硫酸鈉乾燥，然後濃縮，所得的粗產物進一步藉
 助柱層析(SiO_2 ，乙酸乙酯或者 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作為洗脫劑)進行純
 10 化。

3-{3-[(2,4-二氟-苄基)-甲基-氨基]-丙基}-8-[2-(6,6-二甲基-
 雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

產率：52%[在下表中為實施例23號]

8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-[3-(甲基-吡啶
 15 -4-基甲基-氨基)-丙基]-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

產率：32%[在下表中為實施例25號]

8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-[3-(甲基-吡啶
 -3-基甲基-氨基)-丙基]-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

產率：15%[在下表中為實施例26號]

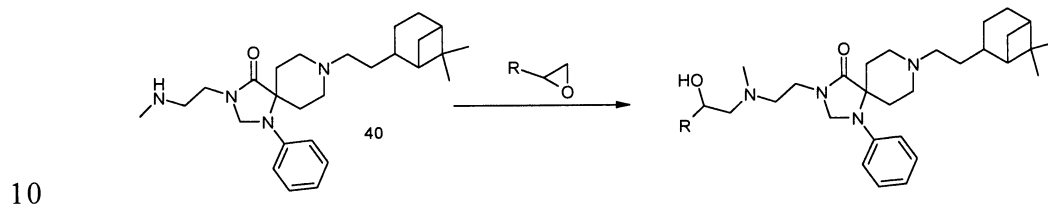
變化：

8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-[3-(甲基-吡啶-2-基-氨基)-丙基]-1-苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

將1.7克甲胺化合物24溶解在4毫升2-氟吡啶中，並於150°C回流。在完全轉化之後，將反應混合物傾倒入水中，並用乙酸乙酯萃取含水層數次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，並藉助柱層析(SiO_2 ，乙酸乙酯)進行純化。

產率：60%[在下表中為實施例83號]

用化合物(24)/(40)的環氧化物開放反應：



一般操作：

將甲胺化合物溶解在EtOH/ H_2O (體積/體積=10/1，2毫摩爾/毫升)中。在加入環氧化物(1.5當量)之後，將混合物加熱回流，並用TLC進行監測。在完全轉化之後，濃縮溶液，並將剩餘物用碳酸鉀水溶液吸收。用乙酸乙酯萃取含水層數次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，然後濃縮，所得的粗產物進一步藉助柱層析(SiO_2 ， CH_2Cl_2 /MeOH作為洗脫劑)進行純化。

3-{3-[(2, 3-二羥基-丙基)-甲基-氨基]-丙基}-8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

產率：31%[在下表中為實施例92號]

3-{2-[(2, 3-二羥基-丙基)-甲基-氨基]-乙基}-8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

產率：46%[在下表中為實施例178號]

- 5 8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{3-[(2-羥基-環己基)-甲基-氨基]-丙基}-1-苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例29號]產率：80%(注意：在合成中使用碳酸鉀作為附加的鹼(2.5當量))

- 10 8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{3-[(2-羥基-3-嗎啉-4-基-丙基)-甲基-氨基]-丙基}-1-苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

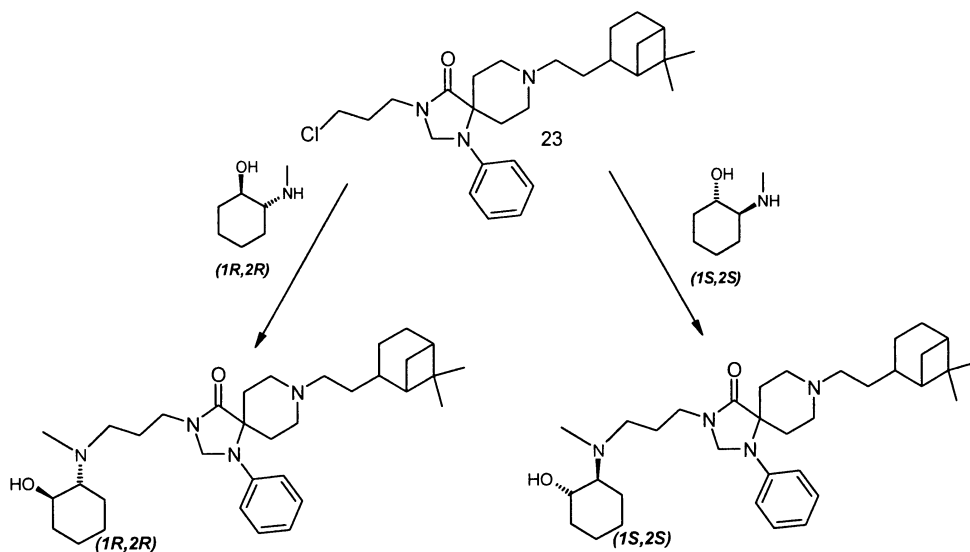
[在下表中為實施例93號]產率：65%

用化合物(23)的取代反應：

- 15 通常，取代以下面的方法在無質子極性溶劑(例如乙腈、二甲亞砜或N-二甲基甲醯胺)中進行：

將起始物質溶解在適宜的溶劑中。0.1當量的碘化鈉和2當量的鹼(例如碳酸鉀或二異丙基乙胺)置於反應燒瓶中，然後向該溶液中加入相應的胺(2至4當量)。將反應混合物加熱，並用TLC分析進行監測。在標準的含水操作程式之後，將剩餘物進一步藉助

- 20 柱層析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作為洗脫劑)進行純化。



根據文獻操作[J. Prakt. Chem. 329, 235 (1987)]來製備光學純的起始物質

5 2-甲基氨基-環己醇

將環己烯化氧(147克, 1.5摩爾)溶解在8摩爾/升甲胺的乙醇溶液(750毫升)中, 並於40°C攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物, 從而得到外消旋的微褐色油狀的2-甲基氨基環己醇(195克, 100%)。根據GC分析該產物是99⁺%純的, 使用無需進一步的

10 純化。

(1R, 2R)-2-甲基氨基-環己醇(R)-扁桃酸鹽和(1S, 2S)-2-甲基氨基-環己醇(S)-扁桃酸

將外消旋的2-甲基氨基-環己醇(195克, 最大1.5摩爾)和(R)-(-)-扁桃酸(228克, 1.5摩爾)加入2-丙醇(1.2升)中, 並加熱至回流溫度。讓溶液慢慢冷卻至室溫, 然後攪拌過夜。藉助過濾收集所形成的沈澱, 用2-丁酮洗滌, 並在空氣中乾燥, 從而得到白色固體(160克, 對映異構體過量(e.e.)=92%)。將母液進行濃縮, 從

15

而得到褐色油狀物(275克)，其在靜止時凝固。將白色固體在2-丁酮(1.7升)中加熱回流10分鐘。使混合物在攪拌時冷卻至室溫，並於室溫攪拌16小時。藉助過濾收集沈澱，並在空氣中乾燥，從而得到白色固體的(1R, 2R)-2-甲基氨基-環己醇(R)-扁桃酸鹽(151.5克，538毫摩爾，36%)，其具有99%的e.e.。

將第一種母液(275克，0.98摩爾)加入到NaOH(200克，5摩爾)的水(800毫升)和鹽水(800毫升)溶液中。加入二氯甲烷(400毫升)，並在攪拌15分鐘之後分離層。用二氯甲烷(3×400毫升)再次萃取出含水層。將合併的二氯甲烷層進行乾燥(Na_2SO_4)和濃縮，從而得到褐色的油狀物(118.5克，產率為93.5%)。將該油狀物進行球形管蒸餾($p=0.3$ 毫巴， $T=70-80^\circ\text{C}$)，從而得到(1S, 2S)-2-甲基氨基-環己醇(105克，813毫摩爾，產率為83%)，其具有66%的e.e.。將該濃縮的物質溶解在2-丙醇(700毫升)中。加入(S)-(+)-扁桃酸(124克，815毫摩爾)，並將混合物加熱至回流溫度。讓結果所得的溶液慢慢冷卻至室溫，並於室溫攪拌16小時。藉助過濾收集所形成的沈澱，用2-丁酮洗滌，並在空氣中乾燥，從而得到白色固體(172克)。將該第一種鹽在2-丁酮(2.0升)中加熱回流15分鐘。使混合物(沒有形成澄清的溶液)慢慢冷卻至室溫，並攪拌16小時。藉助過濾收集沈澱，並乾燥，從而得到白色固體的(1S, 2S)-2-甲基氨基-環己醇(S)-扁桃酸鹽(160克，569毫摩爾，38%)，其具有>99%的e.e.。

(1R, 2R)-(-)-2-甲基氨基-環己醇[對於構型/旋轉關係參見J. Prakt. Chem. 329, 235 (1987), 和Tetrahedron Asymm., 10, 4619 (1999)]

- 將NaOH(108克，2.69摩爾)溶解在水(350毫升)中。加入鹽水(400毫升)，並冷卻至室溫。加入二氯甲烷(300毫升)和(1R, 2R)-2-甲基氨基-環己醇(R)-扁桃酸鹽(151.5克，538毫摩爾)，然後將混合物劇烈攪拌10分鐘。分離層，並再次用二氯甲烷(3×200毫升)萃取含水層。(層的分離是一個耗時的過程)。將合併的二氯甲烷層進行乾燥(Na_2SO_4)和濃縮，從而得到一種油狀物(67.7克，產率為97%)。將該油狀物與另兩批2.3克和6.4克(都具有e.e.=99⁺%)的油狀物合併，然後藉助球形管蒸餾(p=0.5毫巴，T=80-90°C)進行純化，從而得到無色油狀物(72.0克，92%)，根據GC其具有94%的純度。
- 10 將該油再次進行球形管蒸餾(p=0.3毫巴)，從而得到包括下列餾分在內的兩個產物：

餾分1；T=40-60°C：11.6克，根據GC具有89%的純度，

餾分2；T=60-65°C：60.1克無色油狀的GI0302-1，具有99%的純度和99.5%的e.e.。 $[\alpha]_{670}=-51.5$ (c=0.14，甲醇)。

- 15 (1S, 2S)-(+)-2-甲基氨基-環己醇[對於構型/旋轉關係參見J. Prakt. Chem. 329, 235(1987)，和Tetrahedron Asymm., 10, 4619(1999)]

- 將NaOH(108克，2.69摩爾)溶解在水(400毫升)中。加入鹽水(400毫升)，並冷卻至室溫。加入氯仿(300毫升)和(1S, 2S)-2-甲基氨基-環己醇(S)-扁桃酸鹽(160克，569毫摩爾)，然後將混合物劇烈攪拌5分鐘。分離層，並再次用氯仿(3×350毫升)萃取含水層。將合併的氯仿層進行乾燥(Na_2SO_4)和濃縮，從而得到一種油狀物(68克，產率為93%)。將該油狀物藉助球形管蒸餾(p=0.1毫巴)進行純化，從而得到包括下列餾分在內的兩個產物：
- 20

餾分1；T=40-55°C：17.5克，根據GC具有99%的純度，

餾分2；T=55-60°C：48.8克無色油狀物，根據GC具有99.9%的純度。合併這兩個餾分，從而得到66.2克(512毫摩爾，90%)無色油狀物，其具有99.9%的e.e.， $[\alpha]_{670}=+53.6$ (c=0.14，甲醇)。

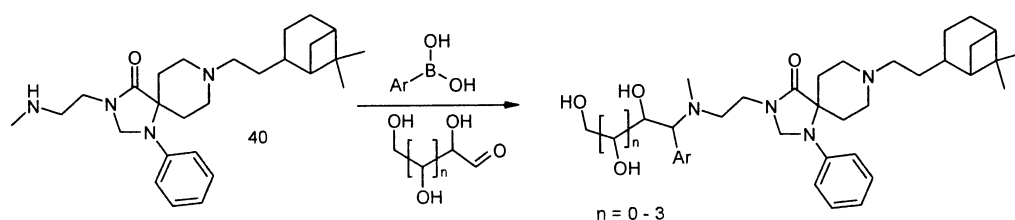
8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{3R-[(2R-羥基-環己基)-甲基-氨基]-丙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮[在下表中為實施例30號]

將2.5克雙環氯化化合物(23)溶解在5毫升乙腈中。向該溶液中接連加入1.5克(2當量)碳酸鉀、90毫克(0.1當量)碘化鈉、780毫克(1R,2R)-(-)-2-甲基氨基-環己醇，和最後加入3滴H₂O。將該溶液加熱回流8小時。為了操作，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並首先用檸檬酸水溶液洗滌，然後用碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮，並將剩餘物進一步藉助柱層析(SiO₂，CH₂Cl₂/MeOH作為洗脫劑)進行純化，從而收穫1.75克(58%)淺黃色油狀物。

8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{3S-[(2S-羥基-環己基)-甲基-氨基]-丙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮[在下表中為實施例31號]

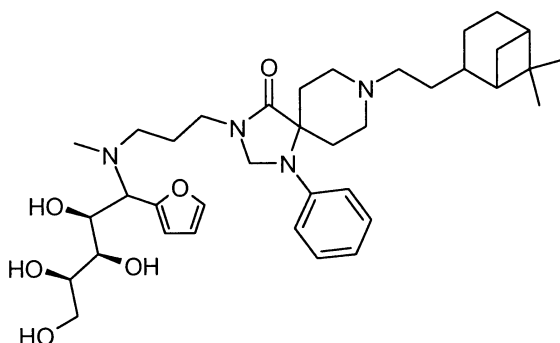
該化合物根據上面對於立體異構體所給出的方案進行製備。產率：48%，淺黃色油狀物。

硼酸曼尼希反應：



使用下面的實驗方案以同樣的方法分別從化合物(40)和化合物(24)合成幾個化合物。

- 8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{3-[(1-呋喃-2-基-2, 3, 4, 5-四羥基-戊基)-甲基-氨基]-丙基}-1-苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮[在下表中為實施例52號]



- 將胺(24)(2.66克, 5.876毫摩爾)和2-呋喃基硼酸(920毫克, 8.22毫摩爾)於30毫升EtOH和0.5毫升H₂O中所形成的溶液在劇烈攪拌下加熱至40°C。於40°C在15分鐘內向該溶液中以小批量的方式加入1.06克(7.05毫摩爾)D-(+)-木糖。

- 在2.5小時之後，將反應混合物傾倒入NaHCO₃水溶液中，並用二氯甲烷萃取含水層3次。濃縮合併的有機層，並吸收於乙酸乙酯中。用檸檬酸水溶液(10%)洗滌有機層數次。然後用NaHCO₃水溶液中和經合併的含水層，並用CH₂Cl₂萃取中性的含水層。經硫酸鈉乾燥合併的有機萃取物，並在真空中乾燥，從而得到粗製的黃色油狀物，該油狀物藉助柱層析(SiO₂, 乙酸乙酯/甲醇: 20/1-10/1)進行純化。該純化產生無定形白色固體的標題化合物(1.40克, 2.14毫摩爾, 37%)。

另一種可選擇的操作程式：在完全轉化(TLC)之後，將反應

混合物冷卻至室溫，加入1毫升三氟乙酸，然後將留下的溶液於室溫攪拌10分鐘。在真空中濃縮，隨後藉助柱層析進一步純化粗產物。

使用與上述同樣的操作來合成以下實例：

- 5 8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{3-[甲基-(2,3,4,5-四羥基-1-噻吩-2-基-戊基)-氨基]-丙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例59號]產率：80%(D-木糖和2-噻吩基硼酸作為起始物質)

- 10 8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{2-[甲基-(2,3,4,5-四羥基-1-噻吩-2-基-戊基)-氨基]-乙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例58號]產率：13%(D-木糖和2-噻吩基硼酸作為起始物質)

- 15 8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{2-[(1-呋喃-2-基-2,3,4,5,6-五羥基-己基)-甲基-氨基]-乙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例55號]產率：75%(D-葡萄糖和2-呋喃基硼酸作為起始物質)

- 20 8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{2-[(1-呋喃-2-基-2,3,4,5-四羥基-戊基)-甲基-氨基]-乙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例53號]產率：42%(D-木糖和2-呋喃基硼酸作為起始物質)

8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{2-[(1-呋喃-2-基-2,3,4,5-四羥基-戊基)-甲基-氨基]-乙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例52號]產率：60%(L-木糖和2-呋喃基硼酸

5 作為起始物質)

8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{2-[(1-呋喃-2-基-2,3-二羥基-丙基)-甲基-氨基]-乙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例49號]產率：66%(D, L-甘油醛和2-呋喃

10 基硼酸作為起始物質)

3-{2-[(2,3-二羥基-1-噻吩-3-基-丙基)-甲基-氨基]-乙基}-8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例47號]產率：39%(D, L-甘油醛和3-噻吩

15 基硼酸作為起始物質)

8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{2-[甲基-(2,3,4,5-四羥基-1-噻吩-3-基-戊基)-氨基]-乙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例48號]產率：28%(L-阿拉伯糖和3-噻吩基

20 硼酸作為起始物質)

8-[2-(6,6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{2-[甲基-(2,3,4,5-四羥基-1-噻吩-3-基-戊基)-氨基]-乙基}-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

[在下表中為實施例55號]產率：21%(L-木糖和3-噻吩基硼酸

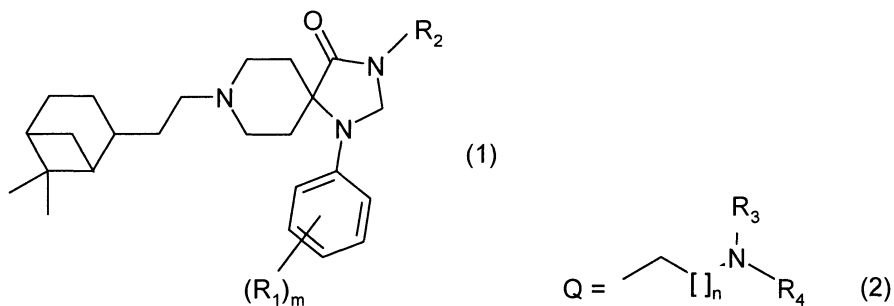
作為起始物質)

8-[2-(6, 6-二甲基-雙環[3.1.1]庚-2-基)-乙基]-3-{2-[甲基-(2, 3, 4, 5, 6-五羥基-1-噻吩-3-基-己基)-氨基]-乙基}-1-苯基-1, 3, 8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮

- 5 [在下表中為實施例54號]產率：16%(D-葡萄糖和3-噻吩基硼酸作為起始物質)

本發明藉助以下特殊實例(只是想要更詳細地舉例說明本發明，因此不能認為以任何方式限制了本發明的範圍)作進一步的舉例說明，這些實施例列於下表中，並用通式(1)、(2)和(3)來表示：

10



在下表中，在標題”立體化學”之下，給出了化合物名稱(例如 (-)-順-氫諾葡萄糖或D-木糖)的地方表示正在討論的化合物在最後

- 15 的反應步驟中使用。

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
1	H	1	H	-	-	-	(-)-順-氫諾葡萄糖
2	H	1	H	-	-	-	(-)-反-氫諾葡萄糖
3	H	1	H	-	-	-	(+)-順-氫諾葡萄糖

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
4	H	1	H	-	-	-	(+)反-氫諾葡萄糖
5	4F	1	H	-	-	-	
6	4-OCH ₃	1	H	-	-	-	
7	3-Cl	1	H	-	-	-	
8	3-OCH ₃	1	H	-	-	-	
9	3-F	1	H	-	-	-	
10	3-CF ₃	1	H	-	-	-	
11	H	1	(1)*	-	-	-	
12	H	1	Q	1	H	CH ₃	
13	H	1	Q	2	H	CH ₃	
14	H	1	Q	3	H	CH ₃	
15	H	1	Q	4	H	CH ₃	
16	H	1	Q	5	H	CH ₃	
17	H	1	Q	1	CH ₃	苄基	
18	H	1	Q	1	CH ₃	2-嗎啉-4-基-乙基	
19	H	1	Q	2	H	3,4-亞甲基二氧基苄基	
20	H	1	Q	2	H	4-氯磺醯基-苄基	
21	H	1	Q	2	CH ₃	CH ₃	(-)-順
22	H	1	Q	2	CH ₃	CH ₃	(-)-反
23	H	1	Q	2	CH ₃	2,4-二氯苄基	
24	H	1	Q	2	CH ₃	1-甲基-吡啶鎗-2基	
25	H	1	Q	2	CH ₃	吡啶-4-基-甲基	
26	H	1	Q	2	CH ₃	吡啶-3-基-甲基	
27	H	1	Q	2	CH(CH ₃) ₂	3,4-(二甲氧基-苯基)-乙基	
28	H	1	Q	1	CH ₃	2-OH-環己基	外消旋
29	H	1	Q	2	CH ₃	2-OH-環己基	外消旋
30	H	1	Q	2	CH ₃	2-OH-環己基	反-非對映異構體-1
31	H	1	Q	2	CH ₃	2-OH-環己基	反-非對映異構體-2
32	H	1	Q	3	CH ₃	2-OH-環己基	外消旋
33	H	1	Q	4	CH ₃	2-OH-環己基	外消旋
34	H	1	Q	5	CH ₃	2-OH-環己基	外消旋
35	H	1	Q	2	CH ₃	4-羥基-(1-叔丁氧基吡啶)-4-基甲基	
36	H	1	Q	1	CH ₃	4-羥基-吡啶-4-基甲基	
37	H	1	Q	2	CH ₃	4-羥基-吡啶-4-基甲基	
38	H	1	Q	3	CH ₃	4-羥基-吡啶-4-基甲基	
39	H	1	Q	4	CH ₃	4-羥基-吡啶-4-基甲基	
40	H	1	Q	2	CH ₃	4-羥基-(1-萘-2-基甲基)-吡啶-4-基甲基	
41	H	1	Q	2	CH ₃	4-羥基-1-異丙基-吡啶-4-基甲基	
42	H	1	Q	2	CH ₃	4-羥基-(1-(3-甲氧基苄基)-吡啶)-4-基甲基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
43	H	1	Q	2	CH ₃	(4-羥基-4-甲基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯	
44	H	1	Q	2	CH ₃	(4-羥基-4-甲基-吡啶-1-基)-乙酸	
45	H	1	Q	2	CH ₃	4-甲氧基-吡啶-4-基甲基	
46	H	1	Q	2	CH ₃	4-甲基-4-羥基-吡啶-1-醯胺	
47	H	1	Q	2	CH ₃	1-乙醯基-4-羥基-吡啶-4-基甲基	
48	H	1	Q	2	CH ₃	(1-二甲基氨基甲醯基-4-羥基-吡啶-4-基)	
49	H	1	Q	1	CH ₃	2,3-二羥基-1-噻吩-3-基-丙基	外消旋
50	H	1	Q	1	CH ₃	2,3,4,5-四羥基-1-噻吩-3-基-戊基	L-阿拉伯糖
51	H	1	Q	1	CH ₃	1-呋喃-2-基-2,3-二羥基-丙基	外消旋
52	H	1	Q	2	CH ₃	1-呋喃-2-基-2,3,4,5-四羥基-戊基	D-木糖
53	H	1	Q	1	CH ₃	1-呋喃-2-基-2,3,4,5-四羥基-戊基	D-木糖
54	H	1	Q	1	CH ₃	1-呋喃-2-基-2,3,4,5-四羥基-戊基	L-木糖
55	H	1	Q	1	CH ₃	1-呋喃-2-基-2,3,4,5,6-五羥基-己基	D-葡萄糖
56	H	1	Q	1	CH ₃	2,3,4,5,6-五羥基-1-噻吩-3-基-己基	D-葡萄糖
57	H	1	Q	1	CH ₃	(2,3,4,5-四羥基-1-噻吩-3-基-戊基)	L-木糖
58	H	1	Q	1	CH ₃	(2,3,4,5-四羥基-1-噻吩-2-基-戊基)	D-木糖
59	H	1	Q	2	CH ₃	(2,3,4,5-四羥基-1-噻吩-2-基-戊基)	D-木糖
60	H	1	Q	2		3-[3-(4-羥基-4-苯基-吡啶-1-基)	外消旋
61	H	1	Q	1		3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-羥基-吡啶	
62	H	1	Q	2		4-苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)	
63	H	1	Q	2		4-(3-氯-苯基)-吡嗪-1-基	
64	H	1	Q	2		4-(苯基)-吡嗪-1-基	
65	H	1	Q	2		4-(3-氟苯基)-吡嗪-1-基	
66	H	1	Q	2		3-羥甲基-吡啶-1-基	
67	H	1	Q	2		4-羧酸醯胺吡啶-1基	
68	H	1	(2)*	-		-	
69	H	1	(3)*	-		-	
70	H	1	(4)*	-		-	
71	H	1	Q	1	CH ₃	3-(4-乙基-吡嗪-1-基)-2-羥基-丙基	外消旋
72	H	1	Q	1	CH ₃	4-((4-氯-苯基)-吡嗪-1-基)-2-羥基-丙基	外消旋
73	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-3-(4-吡啶-2-基-吡嗪-1-基)-丙基	外消旋
74	H	1	Q	1	CH ₃	4-(苄基-吡嗪-1-基)-2-羥基-丙基	外消旋
75	H	1	Q	1	CH ₃	3-(4-苯基-吡嗪-1-基)-2-羥基-丙基	外消旋
76	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-3-(4-異丙基-吡嗪-1-基)-丙基	外消旋
77	H	1	Q	2	CH ₃	3-(4-乙基-吡嗪-1-基)-2-羥基-丙基	外消旋
78	H	1	Q	2	CH ₃	4-((4-氯-苯基)-吡嗪-1-基)-2-羥基-丙基	外消旋
79	H	1	Q	2	CH ₃	2-羥基-3-(4-吡啶-2-基-吡嗪-1-基)-丙基	外消旋

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
80	H	1	Q	2	CH ₃	4(苄基-呋喃-1-基)-2-羥基-丙基	外消旋
81	H	1	Q	2	CH ₃	3(4-苄基-呋喃-1-基)-2-羥基-丙基	外消旋
82	H	1	Q	2	CH ₃	2-羥基-3-(4-異丙基-呋喃-1-基)-丙基	外消旋
83	H	1	Q	2	CH ₃	吡啶-2基	
84	H	1	Q	2	H	苄基	
85	H	1	(5)*	-	-	-	
86	H	1	(6)*	-	-	-	
87	H	1	(7)*	-	-	-	
88	H	1	Q	1	CH ₃	2-環己基-2-羥基-乙醯基	
89	H	1	Q	1	CH ₃	2-苄基-2-羥基-乙醯基	
90	H	1	Q	1	CH ₃	3, 4, 5-三甲氧基苯甲醯基	
91	H	1	Q	2	CH ₃	2, 3, 4, 5, 6-五羥基-己基	(+)-D-葡糖胺
92	H	1	Q	2	CH ₃	2, 3-二羥基-丙基	外消旋
93	H	1	Q	2	CH ₃	2-羥基-3-嗎啉-4-基-丙基	外消旋
94	H	1	Q	2	CH ₃	2-羥基-3-異丙氧基-丙基	
95	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲氧基-乙醯基	
96	H	1	Q	1	CH ₃	苯並[1, 3]間二氧雜環戊烯-5-羧基	
97	H	1	Q	1	CH ₃	3, 5-雙-三氟甲基-苯甲醯基	
98	H	1	Q	1	CH ₃	苯甲醯基	
99	H	1	Q	1	CH ₃	2-溴苯甲醯基	
100	H	1	Q	1	CH ₃	2, 3, 4, 5, 6-五氟苯甲醯基	
101	H	1	Q	1	CH ₃	2, 4-二氯苯甲醯基	
102	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲氧基苯甲醯基	
103	H	1	Q	1	CH ₃	2-三氟甲基-苯甲醯基	
104	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲基苯甲醯基	
105	H	1	Q	1	CH ₃	3-氟苯甲醯基	
106	H	1	Q	1	CH ₃	3-氯苯甲醯基	
107	H	1	Q	1	CH ₃	3, 4-二氯苯甲醯基	
108	H	1	Q	1	CH ₃	3-甲氧基苯甲醯基	
109	H	1	Q	1	CH ₃	4-氟苯甲醯基	
110	H	1	Q	1	CH ₃	4-氯苯甲醯基	
111	H	1	Q	1	CH ₃	4-甲氧基苯甲醯基	
112	H	1	Q	1	CH ₃	4-己氧基苯甲醯基	
113	H	1	Q	1	CH ₃	4-三氟甲基-苯甲醯基	
114	H	1	Q	1	CH ₃	4-叔丁基苯甲醯基	
115	H	1	Q	1	CH ₃	4-甲基苯甲醯基	
116	H	1	Q	1	CH ₃	N-oxalamic酸甲酯	
117	H	1	Q	1	CH ₃	2-乙酸基-2-甲基-丙醯基	
118	H	1	Q	1	CH ₃	2, 2-二甲基丙醯基	
119	H	1	Q	1	CH ₃	2-乙酸基-2-苯乙醯基	外消旋
120	H	1	Q	1	CH ₃	2-苯氧基乙醯基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
121	H	1	Q	1	CH ₃	2-苯乙醯基	
122	H	1	Q	1	CH ₃	2,6-二甲氧基苯甲醯基	
123	H	1	Q	1	CH ₃	3,5-二氯苯甲醯基	
124	H	1	Q	1	CH ₃	2,6-二氯苯甲醯基	
125	H	1	Q	1	CH ₃	2,6-二氯苯甲醯基	
126	H	1	Q	1	CH ₃	3-甲基苯甲醯基	
127	H	1	Q	1	CH ₃	2-乙基-己醯基	外消旋
128	H	1	Q	1	CH ₃	環丁烷羧基	
129	H	1	Q	1	CH ₃	3-硝基苯甲醯基	
130	H	1	Q	1	CH ₃	3-氟基苯甲醯基	
131	H	1	Q	1	CH ₃	(3-甲氧基-苯基)-乙醯基	
132	H	1	Q	1	CH ₃	2-乙基硫烷基-吡啶-3-羧基	
133	H	1	Q	1	CH ₃	3,5-二氯苯甲醯基	
134	H	1	Q	1	CH ₃	3,4-二氯苯甲醯基	
135	H	1	Q	1	CH ₃	2,4-二氯苯甲醯基	
136	H	1	Q	1	CH ₃	3-甲基-丁-2-烯醯基	
137	H	1	Q	1	CH ₃	3,3-二甲基丁醯基	
138	H	1	Q	1	CH ₃	丙醯基	
139	H	1	Q	1	CH ₃	2-苄基乙醯基	
140	H	1	Q	1	CH ₃	2,2,2-三氯乙醯基	
141	H	1	Q	1	CH ₃	2,2-二氯乙醯基	
142	H	1	Q	1	CH ₃	2-苯基-環丙烷羧基	
143	H	1	Q	1	CH ₃	3-環戊基丙醯基	
144	H	1	Q	1	CH ₃	環己基羧基	
145	H	1	Q	1	CH ₃	呋喃-2基-羧基	
146	H	1	Q	1	CH ₃	噻吩-2基-羧基	
147	H	1	Q	1	CH ₃	9-氧-9H-芴-4-羧基	
148	H	1	Q	1	CH ₃	2-苄氧基乙醯基	
149	H	1	Q	1	CH ₃	2-乙氧基乙醯基	
150	H	1	Q	1	CH ₃	吡啶-4基-羧基	
151	H	1	Q	1	CH ₃	2,2-二苯乙醯基	
152	H	1	Q	1	CH ₃	3-氧-丙酸甲酯	
153	H	1	Q	1	CH ₃	2-氯丁醯基	外消旋
154	H	1	Q	1	CH ₃	6-氯己醯基	
155	H	1	Q	1	CH ₃	2-[2-(4-氯-苯基)-環戊基]-乙醯基	
156	H	1	Q	1	CH ₃	2-苯氧基丁醯基	外消旋
157	H	1	Q	1	CH ₃	苯並[b]噻吩-2-基-羧基	
158	H	1	Q	1	CH ₃	2-(三氟甲氧基)-苯甲醯基	
159	H	1	Q	1	CH ₃	(5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-羧基	
160	H	1	Q	1	CH ₃	2,6-二氯吡啶-4基-羧基	
161	H	1	Q	1	CH ₃	2-(丙基硫烷基)吡啶-3基-羧基	
162	H	1	Q	1	CH ₃	2,3-二氯吡啶-5基-羧基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
163	H	1	Q	1	CH ₃	3-(2-氯-6-氟-苯基)-5-甲基-異噁唑-4-羧基	
164	H	1	Q	1	CH ₃	2,4,5-三氟苯甲醯基	
165	H	1	Q	1	CH ₃	3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-丙醯基	
166	H	1	Q	1	CH ₃	2-對-甲苯基硫烷基-吡啶-3-基-羧基	
167	H	1	Q	1	CH ₃	2-(4-氯-苯氧基)-吡啶-3-基-羧基	
168	H	1	Q	1	CH ₃	2-氯-3-甲氧基-噻吩-4基-羧基	
169	H	1	Q	1	CH ₃	1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4羧基	
170	H	1	Q	1	CH ₃	金剛烷-1-羧基	
171	H	1	Q	1	CH ₃	3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基	E-異構體
172	H	1	Q	1	CH ₃	2-叔丁基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧基	
173	H	1	Q	1	CH ₃	5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧基	
174	H	1	Q	1	CH ₃	2-氯-6-甲氧基-吡啶-4基-羧基	
175	H	1	Q	1	CH ₃	(2-對-氯苯氧基)-2-甲基-丙醯基	
176	H	1	Q	1	CH ₃	4R,7,7-三甲基-3-氧-2-氧雜-雙環[2.2.1]庚烷-1-羧基	
177	H	1	Q	1	CH ₃	3-苯基-2S-(甲苯-4-磺醯基氨基)-丙醯基	
178	H	1	Q	1	CH ₃	2,3-二羥基-丙基	外消旋
179	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-2-苯基-乙基	外消旋
180	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-丙基	外消旋
181	H	1	Q	1	CH ₃	(3-氟-2-羥基-丙基)	外消旋
182	H	1	Q	1	CH ₃	4(氯-苯氧基)-2-羥基-丙基	外消旋
183	H	1	Q	1	CH ₃	3(4-甲氧基-苯氧基)-2-羥基-丙基	外消旋
184	H	1	Q	1	CH ₃	3(4-叔丁基-苯氧基)-2-羥基-丙基	外消旋
185	H	1	Q	1	CH ₃	3(異丙氧基)-2-羥基-丙基	外消旋
186	H	1	Q	1	CH ₃	3(2-乙基-己氧基)-2-羥基-丙基	外消旋
187	H	1	Q	1	CH ₃	3-烯丙氧基-2-羥基-丙基	外消旋
188	H	1	Q	1	CH ₃	3-丁氧基-2-羥基-丙基	外消旋
189	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-丁-3-烯基	外消旋
190	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-丁-4-基	外消旋
191	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-辛-7-烯-1基	外消旋
192	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-辛-1基	外消旋
193	H	1	Q	1	CH ₃	3-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-2-羥基-丙基	外消旋
194	H	1	Q	1	CH ₃	3-叔丁氧基-2-羥基-丙基	外消旋
195	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-己-5-烯基	外消旋
196	H	1	Q	1	CH ₃	2R-羥基-3S-(4-甲氧基-苯基)-3基-丙酸甲酯	
197	H	1	Q	1	CH ₃	3-(呋喃-2-基甲氧基)-2-羥基-丙基	外消旋
198	H	1	Q	1	CH ₃	1-三氟甲基-乙烷-2基-1醇	外消旋
199	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-丙基	外消旋

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
200	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-3-嗎啉-4-基-丙基	外消旋
201	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-癸-9-烯-1基	外消旋
202	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-3-苯基-丙基	外消旋
203	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-2-甲基-丁-3-烯基	外消旋
204	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-2-甲基-3基-丙酸甲酯	外消旋
205	H	1	Q	1	CH ₃	{3-[4-(4-氯-苄基)-呋嗪-1-基]-2-羥基-丙基}	外消旋
206	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-己基	外消旋
207	H	1	Q	1	CH ₃	3-羥基-3-苯基-2基-丙酸乙酯	外消旋
208	H	1	Q	1	CH ₃	2(R), 3-二羥基-丙基	手性
209	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-十二烷基	外消旋
210	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-十四烷基	外消旋
211	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-3-甲氧基-丙基	外消旋
212	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-十六烷基	外消旋
213	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-十八烷基	外消旋
214	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-環戊基	外消旋
215	H	1	Q	1	CH ₃	3-羥基-3-(4-甲氧基-苯基)-2基-丙酸甲酯	外消旋
216	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-4-乙烯基-環己基	外消旋
217	H	1	Q	1	CH ₃	2(S)-羥基-1, 2-二苯基-乙基	
218	H	1	Q	1	CH ₃	二苯基-4-基甲基	
219	H	1	Q	1	CH ₃	萘-2-基甲基	
220	H	1	Q	1	CH ₃	3-苯氧基-苄基	
221	H	1	Q	1	CH ₃	二苯基-2-基甲基	
222	H	1	Q	1	CH ₃	萘-1-基甲基	
223	H	1	Q	1	CH ₃	(1H-吡啶-3-基)-乙基	
224	H	1	Q	1	CH ₃	吡啶-2-基甲基	
225	H	1	Q	1	CH ₃	4-三氟甲基-苄基	
226	H	1	Q	1	CH ₃	吡啶-3-基甲基	
227	H	1	Q	1	CH ₃	環丙基甲基	
228	H	1	Q	1	CH ₃	6-氯-苯並[1, 3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基	
229	H	1	Q	1	CH ₃	4-三氟甲氧基-苄基	
230	H	1	Q	1	CH ₃	3-氧-3-苯基-丙基	
231	H	1	Q	1	CH ₃	2-環己基-乙基	
232	H	1	Q	1	CH ₃	4-叔丁基-苄基	
233	H	1	Q	1	CH ₃	2-苯氧基-乙基	
234	H	1	Q	1	CH ₃	4-氟基苄基	
235	H	1	Q	1	CH ₃	3, 5-二甲基-異噁唑-4-基甲基	
236	H	1	Q	1	CH ₃	2-苯磺醯基-乙基	
237	H	1	Q	1	CH ₃	苯乙基	
238	H	1	Q	1	CH ₃	2, 4-二氧-1, 4-二氫-2H-喹啉-3-基-乙基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
239	H	1	Q	1	CH ₃	3-氟苄基	
240	H	1	Q	1	CH ₃	4-苄氧基苄基	
241	H	1	Q	1	CH ₃	4-氯苄基	
242	H	1	Q	1	CH ₃	3,4-二苄氧基苄基	
243	H	1	Q	1	CH ₃	3-三氟甲氧基苄基	
244	H	1	Q	1	CH ₃	戊基	
245	H	1	Q	1	CH ₃	3-苄基-丙基	
246	H	1	Q	1	CH ₃	丙醯胺-3基	
247	H	1	Q	1	CH ₃	2,6-二氧-1,2,3,6-四氫-嘧啶-4基	
248	H	1	Q	1	CH ₃	3-苄氧基-丙基	
249	H	1	Q	1	CH ₃	5-氯-噻吩-2-基甲基	
250	H	1	Q	1	CH ₃	丙酸甲酯-3基	
251	H	1	Q	1	CH ₃	3,5-二甲基苄基	
252	H	1	Q	1	CH ₃	氟基甲基	
253	H	1	Q	1	CH ₃	2-氟苄基	
254	H	1	Q	1	CH ₃	3-三氟甲基苄基	
255	H	1	Q	1	CH ₃	2-氟基苄基	
256	H	1	Q	1	CH ₃	3-甲基-丁基	
257	H	1	Q	1	CH ₃	2-羥基-乙基	
258	H	1	Q	1	CH ₃	3-氯苄基	
259	H	1	Q	1	CH ₃	蔥-9-基甲基	
260	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲基苄基	
261	H	1	Q	1	CH ₃	4-溴苄基	
262	H	1	Q	1	CH ₃	4-甲基苄基	
263	H	1	Q	1	CH ₃	3-氟基苄基	
264	H	1	Q	1	CH ₃	2-氧-2-苄基-乙基	
265	H	1	Q	1	CH ₃	乙醯胺-2基	
266	H	1	Q	1	CH ₃	2-(2,5-二甲氧基苯基)-2-氧-乙基	
267	H	1	Q	1	CH ₃	2-金剛烷-1-基-2-氧-乙基	
268	H	1	Q	1	CH ₃	2-(3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]dioxepin-7-基)-2-氧-乙基	
269	H	1	Q	1	CH ₃	2-氧-1,2-二苄基-乙基	外消旋
270	H	1	Q	1	CH ₃	異丁基	
271	H	1	Q	1	CH ₃	4-苯乙烯基-苄基	E-異構體
272	H	1	Q	1	CH ₃	3-苄氧基丙基	
273	H	1	Q	1	CH ₃	4-氟苄基	
274	H	1	Q	1	CH ₃	3-甲氧基苄基	
275	H	1	Q	1	CH ₃	吡啶-4-基甲基	
276	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲氧基苄基	
277	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-苄氧基-苄基)-甲醯胺基	
278	H	1	Q	1	CH ₃	N-苄基-甲醯胺基	
279	H	1	Q	1	CH ₃	N-二苄基-4-基-甲醯胺基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
280	H	1	Q	1	CH ₃	N-二苯基-2-基-甲醯胺基	
281	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2-甲氧基苯基)-甲醯胺基	
282	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-氟苯基)-甲醯胺基	
283	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-氯基苯基)-甲醯胺基	
284	H	1	Q	1	CH ₃	N-(金剛烷-1-基)-甲醯胺基	
285	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2-氟苯基)-甲醯胺基	
286	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-甲氧基苯基)-甲醯胺基	
287	H	1	Q	1	CH ₃	N-(3-氯基苯基)-甲醯胺基	
288	H	1	Q	1	CH ₃	3-(甲醯基氨基)-苯甲酸乙酯	
289	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2-苯乙基)-甲醯胺基	
290	H	1	Q	1	CH ₃	N-(1-萘-1-基-乙基)-甲醯胺基	外消旋
291	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,6-二氯苯基)-甲醯胺基	
292	H	1	Q	1	CH ₃	N-(3-氯基苯基)-甲醯胺基	
293	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-氯基苯基)-甲醯胺基	
294	H	1	Q	1	CH ₃	N-(叔丁基)-甲醯胺基	
295	H	1	Q	1	CH ₃	N-(1-苯乙基)-甲醯胺基	R-異構體
296	H	1	Q	1	CH ₃	N-丁基-甲醯胺基	
297	H	1	Q	1	CH ₃	N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-甲醯胺基	
298	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,4-二甲氧基苯基)-甲醯胺基	
299	H	1	Q	1	CH ₃	N-苯甲醯基-甲醯胺基	
300	H	1	Q	1	CH ₃	N-(異丙基)-甲醯胺基	
301	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-硝基苯基)-甲醯胺基	
302	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2-甲基硫烷基-苯基)-甲醯胺基	
303	H	1	Q	1	CH ₃	(甲醯基氨基)-乙酸乙酯	
304	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-溴苯基)-甲醯胺基	
305	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-丁基苯基)-甲醯胺基	
306	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲醯基氨基-3-苯基-丙酸甲酯	S-異構體
307	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,5-二甲氧基苯基)-甲醯胺基	
308	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2-甲基苯基)-甲醯胺基	
309	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,6-二甲基苯基)-甲醯胺基	
310	H	1	Q	1	CH ₃	N-(3,4-二氯苯基)-甲醯胺基	
311	H	1	Q	1	CH ₃	4-(甲醯基氨基)-苯甲酸乙酯	
312	H	1	Q	1	CH ₃	N-(3-硝基苯基)-甲醯胺基	
313	H	1	Q	1	CH ₃	N-(3,5-二(三氟甲基)-苯基)-甲醯胺基	
314	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,4,6-三甲基苯基)-甲醯胺基	
315	H	1	Q	1	CH ₃	4-(甲醯基氨基)-苯甲酸丁酯	
316	H	1	Q	1	CH ₃	3-(甲醯基氨基)-丙酸乙酯	
317	H	1	Q	1	CH ₃	N-(1,1,3,3-四甲基-丁基)-甲醯胺基	
318	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,4-二氟苯基)-甲醯胺基	
319	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,4-二氯苯基)-甲醯胺基	
320	H	1	Q	1	CH ₃	N-(3-甲基苯基)-甲醯胺基	
321	H	1	Q	1	CH ₃	N-烯丙基-甲醯胺基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
322	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲醯基氨基-乙酸丁酯	
323	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲醯基氨基-3-苯基-丙酸乙酯	外消旋
324	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2-三氟甲氧基苯基)-甲醯胺基	
325	H	1	Q	1	CH ₃	N-戊基-甲醯胺基	
326	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲醯基氨基-3-甲基-丁酸甲酯	S-異構體
327	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2-溴苯基)-甲醯胺基	
328	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2-甲氧基苯基)-甲醯胺基	
329	H	1	Q	1	CH ₃	2-(甲醯基氨基)-苯甲酸乙酯	
330	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-乙基苯基)-甲醯胺基	
331	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,3-二氯苯基)-甲醯胺基	
332	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,5-二氯苯基)-甲醯胺基	
333	H	1	Q	1	CH ₃	N-(3-溴苯基)-甲醯胺基	
334	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,6-二-(異丙基)-苯基)-甲醯胺基	
335	H	1	Q	1	CH ₃	N-甲醯基-氨基甲酸乙酯	
336	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,4-二甲基苯基)-甲醯胺基	
337	H	1	Q	1	CH ₃	N-(5-氯-2-甲氧基苯基)-甲醯胺基	
338	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-甲醯胺基	
339	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-甲醯胺基	
340	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-乙氧基苯基)-甲醯胺基	
341	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-氯-2-硝基-苯基)-甲醯胺基	
342	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,6-二乙基苯基)-甲醯胺基	
343	H	1	Q	1	CH ₃	N-(6-氯-2-甲基-苯基)-甲醯胺基	
344	H	1	Q	1	CH ₃	N-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-甲醯胺基	
345	H	1	Q	1	CH ₃	6-甲醯基氨基-己酸乙酯	
346	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲醯基氨基-丙酸乙酯	外消旋
347	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2,5-二硝基苯基)-甲醯胺基	
348	H	1	Q	1	CH ₃	4-苯並[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-甲基-哌嗪-1-羧基	
349	H	1	Q	1	CH ₃	4-(2-氧-2,3-二氫-苯並咪唑-1-基)-哌啶-1-羧基	
350	H	1	Q	1	CH ₃	3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧基	
351	H	1	Q	1	CH ₃	2,5-二氫-吡咯-1-羧基	
352	H	1	Q	1	CH ₃	4-苯基-哌嗪-1-羧基	
353	H	1	Q	1	CH ₃	嗎啉-4-羧基	
354	H	1	Q	1	CH ₃	4-吡啶-2-基-哌嗪-1-羧基	
355	H	1	Q	1	CH ₃	N-甲基-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-甲醯胺基	
356	H	1	Q	1	CH ₃	吡咯烷-1-羧基	
357	H	1	Q	1	CH ₃	1-甲醯基-吡咯烷-2-羧基苄酯	S-異構體 (吡咯烷)
358	H	1	Q	1	CH ₃	4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-羧基	
359	H	1	Q	1	CH ₃	4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-羧基	
360	H	1	Q	1	CH ₃	4-(4-氯-苯基)-4-羥基-哌啶-1-羧基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
361	H	1	Q	1	CH ₃	4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羧基	
362	H	1	Q	1	CH ₃	4-(4-氯-苄基)-哌嗪-1-羧基	
363	H	1	Q	1	CH ₃	噻唑烷-3-羧基	
364	H	1	Q	1	CH ₃	4-[2-(2-羥基-乙氧基)-乙基]-哌嗪-1-羧基	
365	H	1	Q	1	CH ₃	N,N-二乙基甲醯胺基	
366	H	1	Q	1	CH ₃	1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷-8-羧基	
367	H	1	Q	1	CH ₃	1-甲醯基-哌啶-4-羧酸乙酯	
368	H	1	Q	1	CH ₃	1,3,4,9-四氫-β-吡啶-2-羧基	
369	H	1	Q	1	CH ₃	4-羥基-4-苯基-哌啶-1-羧基	
370	H	1	Q	1	CH ₃	N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲醯胺基	
371	H	1	Q	1	CH ₃	4-(4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-羧基	
372	H	1	Q	1	CH ₃	2,3,5,6-四氫-[1,2']-二吡嗪基-4-羧基	
373	H	1	Q	1	CH ₃	1-甲醯基-哌啶-3-羧酸醯胺	
374	H	1	Q	1	CH ₃	N-苄基-N-苯乙基-甲醯胺基	
375	H	1	Q	1	CH ₃	N,N-雙(2-甲氧基-乙基)-甲醯胺基	
376	H	1	Q	1	CH ₃	4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羧基	
377	H	1	Q	1	CH ₃	3-羥基-吡咯烷-1-羧基	外消旋
378	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-羧基	S-異構體
379	H	1	Q	1	CH ₃	4-氧-1-苯基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸烷-8-羧基	
380	H	1	Q	1	CH ₃	4-(2-氟-苄基)-哌嗪-1-羧基	
381	H	1	Q	1	CH ₃	4-吡啶-4-基-哌嗪-1-羧基	
382	H	1	Q	1	CH ₃	4-羥基-哌啶-1-羧基	外消旋
383	H	1	Q	1	CH ₃	N-乙基-N-(2-羥基-乙基)-甲醯胺基	
384	H	1	Q	1	CH ₃	3-羥基-哌啶-1-羧基	外消旋
385	H	1	Q	1	CH ₃	N-甲基-N-丙基-甲醯胺基	
386	H	1	Q	1	CH ₃	2-(甲醯基-甲基-氨基)-苯甲酸甲酯	
387	H	1	Q	1	CH ₃	N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-甲基-甲醯胺基	
388	H	1	Q	1	CH ₃	N-甲基-N-苯乙基-甲醯胺基	
389	H	1	Q	1	CH ₃	N-烯丙基-N-甲基-甲醯胺基	
390	H	1	Q	1	CH ₃	3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧基	
391	H	1	Q	1	CH ₃	吡咯烷-1-羧基-2-羧酸醯胺	R-異構體
392	H	1	Q	1	CH ₃	4-(2-甲氧基-苄基)-哌嗪-1-羧基	
393	H	1	Q	1	CH ₃	N-甲基-N-乙基-甲醯胺基	
394	H	1	Q	1	CH ₃	4-環己基-哌嗪-1-羧基	
395	H	1	Q	1	CH ₃	N,N-二甲基-甲醯胺基	
396	H	1	Q	1	CH ₃	4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-羧基	
397	H	1	Q	1	CH ₃	N,N-二苯基-甲醯胺基	
398	H	1	Q	1	CH ₃	N-甲基-N-苄基-甲醯胺基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
399	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸苯酯	
400	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸異丁酯	
401	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸甲酯	
402	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸烯丙酯	
403	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸(4-甲氧基苯基)酯	
404	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸(2-甲氧基乙基)酯	
405	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸(2-乙基己基)酯	外消旋
406	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸丙酯	
407	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸(4-氟苯基)酯	
408	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸(4-氯苯基)酯	
409	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸(4-硝基苄基)酯	
410	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸2-異丙基-5-甲基-環己基酯	(-)-薄荷醇
411	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸(4-甲基苯基)酯	
412	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸丁酯	
413	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸丁-3-烯基酯	
414	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸乙酯	
415	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸丙-2-炔基酯	
416	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸2,2,2-三氯-1,1-二甲基-乙酯	
417	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸(2-硝基苯基)酯	
418	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸2,2,2-三氯-乙酯	
419	H	1	Q	1	CH ₃	甲酸2-異丙基-5-甲基-環己基酯	(+)-薄荷醇
420	H	1	Q	1	CH ₃	萘-1-磺醯基	
421	H	1	Q	1	CH ₃	噻吩-2-磺醯基	
422	H	1	Q	1	CH ₃	喹啉-8-磺醯基	
423	H	1	Q	1	CH ₃	二苯基-4-磺醯基	
424	H	1	Q	1	CH ₃	萘-2-磺醯基	
425	H	1	Q	1	CH ₃	苯磺醯基	
426	H	1	Q	1	CH ₃	4-氟-苯磺醯基	
427	H	1	Q	1	CH ₃	4-異-丙基-苯磺醯基	
428	H	1	Q	1	CH ₃	4-甲氧基-苯磺醯基	
429	H	1	Q	1	CH ₃	4-甲氧基-苯磺醯基	
430	H	1	Q	1	CH ₃	2-氟-苯磺醯基	
431	H	1	Q	1	CH ₃	3,4-二甲氧基-苯磺醯基	
432	H	1	Q	1	CH ₃	3-三氟甲基-苯磺醯基	
433	H	1	Q	1	CH ₃	2-氯基-苯磺醯基	
434	H	1	Q	1	CH ₃	4-叔丁基-苯磺醯基	
435	H	1	Q	1	CH ₃	5-二甲基氨基-萘-1-磺醯基	
436	H	1	Q	1	CH ₃	4-氯-苯磺醯基	
437	H	1	Q	1	CH ₃	4-乙醯基氨基-苯磺醯基	
438	H	1	Q	1	CH ₃	5-氯-噻吩-2-磺醯基	
439	H	1	Q	1	CH ₃	4-三氟甲基-苯磺醯基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
440	H	1	Q	1	CH ₃	苯並[1, 2, 5]噻二唑-4-磺醯基	
441	H	1	Q	1	CH ₃	2-乙醯基氨基-4-甲基-噻唑-5-磺醯基	
442	H	1	Q	1	CH ₃	4-苯磺醯基-噻吩-2-磺醯基	
443	H	1	Q	1	CH ₃	2, 4, 6-三甲基-苯磺醯基	
444	H	1	Q	1	CH ₃	2-苯基-乙烯磺醯基	
445	H	1	Q	1	CH ₃	2, 5-二甲氧基-苯磺醯基	
446	H	1	Q	1	CH ₃	3, 4-二氯-苯磺醯基	
447	H	1	Q	1	CH ₃	2, 4-二氟-苯磺醯基	
448	H	1	Q	1	CH ₃	4-甲基-苯磺醯基	
449	H	1	Q	1	CH ₃	2-氯-苯磺醯基	
450	H	1	Q	1	CH ₃	3-氯-苯磺醯基	
451	H	1	Q	1	CH ₃	2, 6-二氯-苯磺醯基	
452	H	1	Q	1	CH ₃	2, 5-二氯-苯磺醯基	
453	H	1	Q	1	CH ₃	3-硝基-苯磺醯基	
454	H	1	Q	1	CH ₃	甲烷磺醯基	
455	H	1	Q	1	CH ₃	4-三氟甲氧基-苯磺醯基	
456	H	1	Q	1	CH ₃	3-甲基-苯磺醯基	
457	H	1	Q	1	CH ₃	4-硝基-苯磺醯基	
458	H	1	Q	1	CH ₃	4-丙基-苯磺醯基	
459	H	1	Q	1	CH ₃	2-三氟甲基-苯磺醯基	
460	H	1	Q	1	CH ₃	4-溴-苯磺醯基	
461	H	1	Q	1	CH ₃	5-苯磺醯基-噻吩-2-磺醯基	
462	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲烷磺醯基-苯磺醯基	
463	H	1	Q	1	CH ₃	2-溴-苯磺醯基	
464	H	1	Q	1	CH ₃	4-氯磺醯基-苯甲酸	
465	H	1	Q	1	CH ₃	2-硝基-苯磺醯基	
466	H	1	Q	1	CH ₃	3, 5-二氯-苯磺醯基	
467	H	1	Q	1	CH ₃	4, 5-二氯-噻吩-2-磺醯基	
468	H	1	Q	1	CH ₃	3-溴-苯磺醯基	
469	H	1	Q	1	CH ₃	4-丁氧基-苯磺醯基	
470	H	1	Q	1	CH ₃	4-甲基-苯磺醯基	
471	H	1	Q	1	CH ₃	2, 4-二氯-噻吩-2-磺醯基	
472	H	1	Q	1	CH ₃	4-(1, 1-二甲基-丙基-苯磺醯基	
473	H	1	Q	1	CH ₃	2-甲基-5-硝基-苯磺醯基	
474	H	1	Q	1	CH ₃	3, 5-雙-三氟甲基-苯磺醯基	
475	H	1	Q	1	CH ₃	4-乙基-苯磺醯基	
476	H	1	Q	1	CH ₃	2, 5-二氯-噻吩-3-磺醯基	
477	H	1	Q	1	CH ₃	5-溴-2-甲氧基-苯磺醯基	
478	H	1	Q	1	CH ₃	2-氯-4-氟-苯磺醯基	
479	H	1	Q	1	CH ₃	5-氟-2-甲基-苯磺醯基	
480	H	1	Q	1	CH ₃	4(4-二甲基氨基-苯偶氮基)-苯磺醯基	
481	H	1	Q	1	CH ₃	2, 4-二硝基-苯磺醯基	
482	H	1	Q	1	CH ₃	4, 5-二溴-噻吩-2-磺醯基	

實施例	R ₁	m	R ₂	n	R ₃	R ₄	立體化學
483	H	1	Q	1	CH ₃	4-溴-2,5-二氯-噻吩-3-磺醯基	
484	H	1	Q	1	CH ₃	2,3-二氯-苯磺醯基	
485	H	1	Q	1	CH ₃	2,4,6-三氯-苯磺醯基	
486	H	1	Q	1	CH ₃	2-氯-6-甲基-苯磺醯基	
487	H	1	Q	1	CH ₃	2,4,6-三異丙基-苯磺醯基	
488	H	1	Q	1	CH ₃	5-氯-3-甲基-苯並[b]噻吩-2-磺醯基	

- (1)* R₂=(2-甲氧基-乙氧基甲基)
- (2)* R₂=4-羥基-吡啶-4-基甲基
- (3)* R₂=1-苄基-吡啶-4-基甲基
- (4)* R₂=吡啶-4-基甲基
- 5 (5)* R₂=4-苄基-嗎啉-2-基甲基
- (6)* R₂=乙醯基
- (7)* R₂=3-氨基苄基

在上表中給出的實施例的分析資料給出在下表中。在該表中
 10 所列出的分析方法即”基礎”、”標準”、”曲線4”、”AMAP 2”和
 ”AMAP 3”的細節在下面進行解釋。

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH) ⁺	滯留時間	方法
1	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O	381.560	-	382	7.630	基礎
2	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O	381.560	187-189°C	-		
3	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O	381.560	180.9°C	-	-	-
4	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O	381.560	187.9°C	-	-	-
5	C ₂₄ H ₃₄ FN ₃ O	399.551	189-191°C	-	-	-
6	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₂	411.586	156-157°C	-	-	-
7	C ₂₄ H ₃₄ Cl ₁ N ₃ O	416.006	144-145°C	-	-	-
8	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₂	411.586	152-153°C	-	-	-
9	C ₂₄ H ₃₄ FN ₃ O	399.551	198-199°C	-	-	-
10	C ₂₅ H ₃₄ F ₃ N ₃ O	449.558	174-176°C	-	-	-
11	C ₂₈ H ₄₃ N ₃ O ₃	469.666	-	470	3.990	曲線4
12	C ₂₇ H ₄₂ N ₄ O	438.656		439	6.500	基礎
13	C ₂₈ H ₄₄ N ₄ O	452.683		453	3.340	曲線4
14	C ₂₉ H ₄₆ N ₄ O	466.709		467	6.870	基礎
15	C ₃₀ H ₄₈ N ₄ O	480.736		481	7.030	基礎
16	C ₃₁ H ₅₀ N ₄ O	494.763		495	7.130	基礎
17	C ₃₄ H ₄₈ N ₄ O	528.780		529	1.195	AMAP 2
18	C ₃₃ H ₅₃ N ₅ O ₂	551.815		552	1.135	AMAP 2
19	C ₃₅ H ₄₈ N ₄ O ₃	572.789		573	3.580	曲線4
20	C ₃₄ H ₄₉ N ₅ O ₃ S	607.859		608	3.430	標準

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
21	C ₂₉ H ₄₆ N ₄ O	466.709		467	6.730	基礎
22	C ₂₉ H ₄₆ N ₄ O	466.709		467	3.310	曲線4
23	C ₃₅ H ₄₈ F ₂ N ₄ O	578.787		579	9.530	基礎
24	C ₃₄ H ₅₀ N ₅ O	544.803		545	3.450	曲線4
25	C ₃₄ H ₄₉ N ₅ O	543.795		544	3.940	曲線4
26	C ₃₄ H ₄₉ N ₅ O	543.795		545	3.770	標準
27	C ₄₀ H ₆₀ N ₄ O ₃	644.939		645	3.980	曲線4
28	C ₃₅ H ₅₄ N ₄ O ₃	578.837		579	5.350	標準
29	C ₃₄ H ₅₄ N ₄ O ₂	550.827		551	7.000	基礎
30	C ₃₄ H ₅₄ N ₄ O ₂	550.827		551	7.000	基礎
31	C ₃₄ H ₅₄ N ₄ O ₂	550.827		551	3.340	曲線4
32	C ₃₆ H ₅₈ N ₄ O ₂	564.853		565	3.350	曲線4
33	C ₃₅ H ₅₆ N ₄ O ₂	578.889		579	3.390	曲線4
34	C ₃₇ H ₆₀ N ₄ O ₂	592.907		593	3.460	曲線4
35	C ₃₉ H ₆₃ N ₅ O ₄	665.958		666	3.690	曲線4
36	C ₃₃ H ₅₃ N ₅ O ₂	551.815		552	4.700	曲線4
37	C ₃₄ H ₅₅ N ₅ O ₂	565.841		566	3.090	曲線4
38	C ₃₅ H ₅₇ N ₅ O ₂	579.868		580	3.140	曲線4
39	C ₃₆ H ₅₉ N ₅ O ₂	593.895		594	3.100	曲線4
40	C ₄₅ H ₆₃ N ₅ O ₂	706.026		706	3.810	曲線4
41	C ₃₇ H ₆₁ N ₅ O ₂	607.922		608	4.460	標準
42	C ₄₂ H ₆₃ N ₅ O ₃	685.992		686	3.540	曲線4
43	C ₃₈ H ₆₁ N ₅ O ₄	651.931		652	3.480	曲線4
44	C ₃₆ H ₅₇ N ₅ O ₄	623.877		624	3.150	曲線4
45	C ₃₅ H ₅₇ N ₅ O ₂	579.868		580	4.480	標準
46	C ₃₅ H ₅₇ N ₇ O ₂	607.882		608	3.190	曲線4
47	C ₃₆ H ₅₇ N ₅ O ₃	607.878		608	3.630	曲線4
48	C ₃₇ H ₆₀ N ₆ O ₃	636.920		637	3.330	曲線4
49	C ₃₄ H ₅₀ N ₄ O ₃ S	594.860		595	8.230	基礎
50	C ₃₆ H ₅₄ N ₄ O ₅ S	654.912		655	3.690	曲線4
51	C ₃₄ H ₅₀ N ₄ O ₄	578.793		579	8.200	基礎
52	C ₃₇ H ₅₆ N ₄ O ₆	652.871		653	7.870	基礎
53	C ₃₆ H ₅₄ N ₄ O ₆	638.845		639	7.870	基礎
54	C ₃₆ H ₅₄ N ₄ O ₆	638.845		639	7.830	基礎
55	C ₃₇ H ₅₆ N ₄ O ₇	668.870		669	3.530	曲線4
56	C ₃₇ H ₅₆ N ₄ O ₆ S	684.937		685	2.720	曲線4
57	C ₃₆ H ₅₄ N ₄ O ₅ S	654.912		655	2.740	曲線4
58	C ₃₆ H ₅₄ N ₄ O ₅ S	654.912		655	3.690	曲線4
59	C ₃₇ H ₅₆ N ₄ O ₅ S	668.938		669	7.370	基礎
60	C ₃₈ H ₅₄ N ₄ O ₂	598.871		599	7.370	基礎
61	C ₃₈ H ₅₀ Cl ₁ F ₃ N ₄ O ₂	687.286		687	4.600	曲線4
62	C ₃₈ H ₅₂ N ₄ O	580.856		581	8.700	基礎
63	C ₃₇ H ₅₂ Cl ₁ N ₅ O	618.305		618	4.820	曲線4

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
64	C37H53N5O	583.860		584	4.340	曲線4
65	C37H52F1N5O	601.850		602	4.360	曲線4
66	C33H52N4O2	536.800		537	3.260	曲線4
67	C33H51N5O2	549.799		550	3.270	曲線4
68	C30H46N4O2	494.719		495	4.460	標準
69	C37H52N4O	568.845		569	5.210	標準
70	C30H46N4O	478.720		479	4.58	標準
71	C36H60N6O2	608.910		609	3.200	曲線4
72	C40H59Cl1N6O2	691.399		691	4.350	曲線4
73	C39H59N7O2	657.942		658	3.630	曲線4
74	C41H62N6O2	670.981		671	3.560	曲線4
75	C40H60N6O2	656.954		657	3.930	曲線4
76	C37H62N6O2	622.937		623	3.180	曲線4
77	C37H62N6O2	622.937		623	3.010	曲線4
78	C41H61Cl1N6O2	705.426		705	3.800	曲線4
79	C40H61N7O2	671.969		672	3.400	曲線4
80	C42H64N6O2	685.008		686	3.300	曲線4
81	C41H62N6O2	670.981		671	3.590	曲線4
82	C38H64N6O2	636.964		638	3.050	曲線4
83	C33H47N5O	529.768		530	4.370	曲線4
84	C34H48N4O	528.780		529	3.560	曲線4
85	C36H50N4O2	570.817		571	4.470	曲線4
86	C26H37N3O3	439.596		440	4.750	標準
87	C31H42N4O	486.700		487	5.900	曲線4
88	C35H54N4O3	578.837		579	4.280	曲線4
89	C35H48N4O3	572.789		573	3.970	曲線4
90	C37H52N4O5	632.841		633	5.760	標準
91	C34H56N4O6	616.838		617	4.500	標準
92	C31H50N4O3	526.761		528	3.340	標準
93	C35H57N5O3	595.867		596	3.240	曲線4
94	C34H56N4O3	568.841		569	3.430	曲線4
95	C30H46N4O3	510.723		511	5.360	標準
96	C35H46N4O4	586.772		587	5.840	曲線4
97	C36H44F6N4O2	678.762		679	7.060	標準
98	C34H46N4O2	542.768		543	6.000	標準
99	C34H45Br1N4O2	621.664		621	6.290	標準
100	C34H41F5N4O2	632.718		633	6.500	標準
101	C34H44Cl2N4O2	611.658		611	6.610	標準
102	C35H48N4O3	572.794		573	5.960	標準
103	C35H45F3N4O2	610.765		611	6.400	標準
104	C35H48N4O2	556.795		557	6.140	標準
105	C34H45F1N4O2	560.758		561	6.100	標準
106	C34H45Cl1N4O2	577.213		577	6.330	標準

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
107	C34 H44 Cl2 N4 O2	611.658		611	6.690	標準
108	C35 H48 N4 O3	572.794		573	6.070	標準
109	C35 H48 N4 O3	572.794		573	6.020	標準
110	C34 H45 F1 N4 O2	560.758		561	6.350	標準
111	C34 H45 Cl1 N4 O2	577.213		577	5.980	標準
112	C35 H48 N4 O3	572.794		573	7.680	標準
113	C40 H58 N4 O3	642.929		643	6.490	標準
114	C35 H45 F3 N4 O2	610.765		611	6.890	標準
115	C38 H54 N4 O2	598.876		599	6.210	標準
116	C35 H48 N4 O2	556.795		557	5.750	標準
117	C30 H44 N4 O4	524.706		525	5.950	標準
118	C33 H50 N4 O4	566.787		567	6.150	標準
119	C32 H50 N4 O2	522.778		523	6.090	標準
120	C37 H50 N4 O4	614.831		615	6.080	標準
121	C35 H48 N4 O2	556.795		557	6.090	標準
122	C34 H45 Cl2 N5 O2	626.669		626	1.606	AMAP2
123	C31 H47 N5 O2	521.745		522	1.403	AMAP2
124	C34 H53 N5 O4	595.824		596	1.460	AMAP2
125	C39 H55 N5 O4	657.894		658	1.536	AMAP2
126	C35 H46 F3 N5 O3	641.774		642	1.568	AMAP2
127	C33 H53 N5 O2	551.815		552	1.494	AMAP2
128	C34 H53 N5 O4	595.824		596	1.451	AMAP2
129	C34 H46 Br N5 O2	636.674		636	1.536	AMAP2
130	C36 H51 N5 O3	601.831		602	1.553	AMAP2
131	C37 H51 N5 O4	629.841		630	1.616	AMAP2
132	C36 H51 N5 O2	585.832		586	1.556	AMAP2
133	C34 H45 Cl2 N5 O2	626.669		626	1.583	AMAP2
134	C34 H45 Cl2 N5 O2	626.669		626	1.597	AMAP2
135	C34 H46 Br N5 O2	636.674		636	1.552	AMAP2
136	C32 H48 N4 O2	520.762		521	5.840	標準
137	C33 H52 N4 O2	536.805		537	6.310	標準
138	C30 H46 N4 O2	494.724		495	5.630	標準
139	C36 H50 N4 O2	570.822		571	6.330	標準
140	C29 H41 Cl3 N4 O2	584.032		583	6.540	標準
141	C29 H42 Cl2 N4 O2	549.587		549	5.980	標準
142	C37 H50 N4 O2	582.833		583	6.380	標準
143	C35 H54 N4 O2	562.843		563	6.700	標準
144	C34 H52 N4 O2	548.816		549	6.310	標準
145	C32 H44 N4 O3	532.729		533	5.710	標準
146	C33 H46 N4 O2 S1	562.817		563	6.020	標準
147	C41 H48 N4 O3	644.860		645	6.420	標準
148	C36 H50 N4 O3	586.821		587	6.150	標準
149	C31 H46 N4 O4	538.733		539	5.510	標準
150	C33 H45 N5 O2	543.756		544	5.340	標準

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
151	C41 H52 N4 O2	632.893		633	6.760	標準
152	C31 H46 N4 O4	538.733		539	5.540	標準
153	C43 H64 N4 O2	543.196		543	6.140	標準
154	C31 H47 Cl1 N4 O2	543.196		543	6.270	標準
155	C33 H51 Cl1 N4 O2	571.250		571	7.540	標準
156	C39 H53 Cl1 N4 O2	645.332		645	6.440	標準
157	C37 H52 N4 O3	600.848		601	6.510	標準
158	C36 H46 N4 O2 S1	598.850		599	6.460	標準
159	C35 H45 F3 N4 O3	626.764		627	6.630	標準
160	C37 H49 N7 O2	623.846		624	6.410	標準
161	C33 H43 Cl2 N5 O2	612.646		612	6.460	標準
162	C36 H51 N5 O2 S1	617.897		618	6.380	標準
163	C33 H43 Cl2 N5 O2	612.646		612	6.440	標準
164	C38 H47 Cl1 F1 N5 O3	676.277		676	6.230	標準
165	C34 H43 F3 N4 O2	596.738		597	7.000	標準
166	C37 H49 F3 N4 O3	654.818		655	6.480	標準
167	C40 H51 N5 O2 S1	665.941		666	6.390	標準
168	C39 H48 Cl1 N5 O3	670.298		670	6.370	標準
169	C33 H45 Cl1 N4 O3 S1	613.261		613	6.490	標準
170	C38 H47 F3 N6 O2	676.828		677	7.210	標準
171	C38 H56 N4 O2	600.892		601	6.560	標準
172	C37 H47 F3 N4 O2	636.803		637	6.180	標準
173	C36 H54 N6 O2	602.868		603	6.300	標準
174	C36 H54 N6 O2	602.868		603	6.400	標準
175	C34 H46 Cl1 N5 O3	608.227		608	7.270	標準
176	C37 H51 Cl1 N4 O3	635.293		635	6.300	標準
177	C37 H54 N4 O4	618.863		619	6.730	標準
178	C30 H48 N4 O3	512.734		513	3.280	曲線4
179	C35 H50 N4 O2	558.806		559	4.140	曲線4
180	C30 H48 N4 O2	496.735		497	3.450	曲線4
181	C30 H47 FN4 O2	514.725		515	3.710	曲線4
182	C36 H51 Cl1 N4 O3	623.277		623	4.410	曲線4
183	C37 H54 N4 O4	618.858		619	4.090	曲線4
184	C40 H60 N4 O3	644.939		645	4.980	曲線4
185	C33 H54 N4 O3	554.815		555	3.810	曲線4
186	C38 H64 N4 O3	624.949		626	5.530	曲線4
187	C33 H52 N4 O3	552.799		553	3.800	曲線4
188	C34 H56 N4 O3	568.841		569	4.110	曲線4
189	C31 H48 N4 O2	508.746		509	3.730	曲線4
190	C31 H50 N4 O2	510.762		511	3.570	曲線4
191	C35 H56 N4 O2	564.853		565	4.390	曲線4
192	C35 H58 N4 O2	566.869		567	4.740	曲線4
193	C38 H51 N5 O4	641.852		642	3.980	曲線4

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
194	C34H56N4O3	568.841		569	3.930	曲線4
195	C33H52N4O2	536.800		537	3.960	曲線4
196	C38H54N4O5	646.868		647	4.180	曲線4
197	C35H52N4O4	592.820		593	3.890	曲線4
198	C30H45F3N4O2	550.706		551	4.150	曲線4
199	C32H48F4N4O3	612.748		613	4.150	曲線4
200	C34H55N5O3	581.841		582	3.400	曲線4
201	C37H60N4O2	592.907		593	5.090	曲線4
202	C36H52N4O2	572.833		573	4.060	曲線4
203	C32H50N4O2	522.773		523	4.010	曲線4
204	C32H50N4O4	554.771		555	4.020	曲線4
205	C41H61ClN6O2	705.425		706	1.344	AMAP2
206	C33H54N4O2	538.815		539	1.414	AMAP2
207	C38H54N4O4	630.868		631	1.487	AMAP2
208	C30H48N4O3	512.734		513	1.282	AMAP2
209	C39H66N4O2	622.976		623	1.713	AMAP2
210	C41H70N4O2	651.030		652	1.768	AMAP2
211	C31H50N4O3	526.761		527	1.318	AMAP2
212	C43H74N4O2	679.083		680	1.850	AMAP2
213	C45H78N4O2	707.137		708	1.921	AMAP2
214	C32H50N4O2	522.773		523	1.327	AMAP2
215	C38H54N4O5	646.867		647	1.414	AMAP2
216	C35H54N4O2	562.837		563	1.374	AMAP2
217	C41H54N4O2	634.903		635	1.483	AMAP2
218	C40H52N4O	604.878		605	1.315	AMAP2
219	C38H50N4O	578.840		579	1.251	AMAP2
220	C40H52N4O2	620.877		621	1.307	AMAP2
221	C40H52N4O	604.878		605	1.332	AMAP2
222	C38H50N4O	578.840		579	1.296	AMAP2
223	C37H51N5O	581.844		582	1.216	AMAP2
224	C33H47N5O	529.768		530	1.171	AMAP2
225	C35H47F3N4O	596.777		597	1.310	AMAP2
226	C33H47N5O	529.768		530	1.136	AMAP2
227	C31H48N4O	492.747		493	1.153	AMAP2
228	C35H47ClN4O3	607.234		607	1.273	AMAP2
229	C35H47F3N4O2	612.776		613	1.298	AMAP2
230	C36H50N4O2	570.817		571	1.212	AMAP2
231	C35H56N4O	548.854		549	1.255	AMAP2
232	C38H56N4O	584.887		585	1.315	AMAP2
233	C35H50N4O2	558.806		559	1.217	AMAP2
234	C35H47N5O	553.790		554	1.245	AMAP2
235	C33H49N5O2	547.783		548	1.187	AMAP2
236	C35H50N4O3S	606.871		607	1.305	AMAP2
237	C35H50N4O	542.807		543	1.212	AMAP2
238	C37H50N6O3	626.841		627	1.209	AMAP2
239	C34H47FN4O	546.770		547	1.214	AMAP2
240	C41H54N4O2	634.904		635	1.307	AMAP2

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
241	C34H47Cl1N4O	563.225		563	1.251	AMAP2
242	C48H60N4O3	741.027		741	1.369	AMAP2
243	C35H47F3N4O2	612.776		613	1.321	AMAP2
244	C32H52N4O	508.790		509	1.192	AMAP2
245	C36H52N4O	556.834		557	1.228	AMAP2
246	C30H47N5O2	509.734		510	1.099	AMAP2
247	C32H46N6O3	562.754		563	1.273	AMAP2
248	C37H54N4O2	586.860		587	1.228	AMAP2
249	C32H45Cl1N4OS	569.253		569	1.339	AMAP2
250	C31H48N4O3	524.745		525	1.144	AMAP2
251	C36H52N4O	556.834		557	1.237	AMAP2
252	C29H43N5O	477.693		478	1.392	AMAP2
253	C34H47FN4O	546.770		547	1.221	AMAP2
254	C35H47F3N4O	596.777		597	1.301	AMAP2
255	C35H47N5O	553.790		554	1.377	AMAP2
256	C32H52N4O	508.790		509	1.197	AMAP2
257	C29H46N4O2	482.708		483	1.103	AMAP2
258	C34H47Cl1N4O	563.225		563	1.268	AMAP2
259	C42H52N4O	628.900		629	1.430	AMAP2
260	C35H50N4O	542.807		543	1.229	AMAP2
261	C34H47BrN4O	607.676		607	1.258	AMAP2
262	C35H50N4O	542.807		543	1.207	AMAP2
263	C35H47N5O	553.790		554	1.244	AMAP2
264	C35H48N4O2	556.790		557	1.226	AMAP2
265	C29H45N5O2	495.707		496	1.106	AMAP2
266	C37H52N4O4	616.842		617	1.235	AMAP2
267	C39H58N4O2	614.913		615	1.298	AMAP2
268	C38H52N4O4	628.853		629	1.231	AMAP2
269	C41H52N4O2	632.888		633	1.435	AMAP2
270	C31H50N4O	494.763		495	1.164	AMAP2
271	C42H54N4O	630.916		631	1.337	AMAP2
272	C36H52N4O2	572.833		573	1.227	AMAP2
273	C34H47FN4O	546.770		547	1.199	AMAP2
274	C35H50N4O2	558.806		559	1.209	AMAP2
275	C33H47N5O	529.768		530	1.167	AMAP2
276	C35H50N4O2	558.806		559	1.202	AMAP2
277	C40H51N5O3	649.875		650	1.579	AMAP2
278	C35H49N5O2	571.805		572	1.441	AMAP2
279	C40H51N5O2	633.876		634	1.594	AMAP2
280	C40H51N5O2	633.876		634	1.595	AMAP2
281	C35H49N5O3	587.804		588	1.503	AMAP2
282	C34H46FN5O2	575.768		576	1.479	AMAP2
283	C35H46N6O2	582.788		583	1.434	AMAP2
284	C38H57N5O2	615.901		616	1.599	AMAP2
285	C34H46FN5O2	575.768		576	1.465	AMAP2
286	C35H49N5O3	587.804		588	1.449	AMAP2
287	C35H46N6O2	582.788		583	1.456	AMAP2
288	C37H51N5O4	629.841		630	1.516	AMAP2

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
289	C36H51N5O2	585.832		586	1.484	AMAP2
290	C40H53N5O2	635.892		636	1.564	AMAP2
291	C34H45Cl2N5O2	626.669		626	1.465	AMAP2
292	C34H46Cl1N5O2	592.223		592	1.524	AMAP2
293	C34H46Cl1N5O2	592.223		592	1.522	AMAP2
294	C32H51N5O2	537.788		538	1.467	AMAP2
295	C36H51N5O2	585.832		586	1.490	AMAP2
296	C32H51N5O2	537.788		538	1.451	AMAP2
297	C37H53N5O5	647.856		648	1.417	AMAP2
298	C36H51N5O4	617.830		618	1.482	AMAP2
299	C35H47N5O3	585.788		586	1.429	AMAP2
300	C31H49N5O2	523.761		524	1.390	AMAP2
301	C34H46N6O4	602.775		603	1.464	AMAP2
302	C35H49N5O2S	603.871		604	1.532	AMAP2
303	C32H49N5O4	567.770		568	1.392	AMAP2
304	C34H46BrN5O2	636.674		636	1.535	AMAP2
305	C38H55N5O2	613.885		614	1.650	AMAP2
306	C38H53N5O4	643.868		644	1.498	AMAP2
307	C36H51N5O4	617.830		618	1.510	AMAP2
308	C35H49N5O2	571.805		572	1.459	AMAP2
309	C36H51N5O2	585.832		586	1.472	AMAP2
310	C34H45Cl2N5O2	626.669		626	1.578	AMAP2
311	C37H51N5O4	629.841		630	1.501	AMAP2
312	C34H46N6O4	602.775		603	1.489	AMAP2
313	C36H45F6N5O2	693.773		694	1.660	AMAP2
314	C37H53N5O2	599.859		600	1.509	AMAP2
315	C39H55N5O4	657.894		658	1.591	AMAP2
316	C33H51N5O4	581.797		582	1.395	AMAP2
317	C36H59N5O2	593.895		594	1.631	AMAP2
318	C34H45F2N5O2	593.758		594	1.465	AMAP2
319	C34H45Cl2N5O2	626.669		626	1.606	AMAP2
320	C35H49N5O2	571.805		572	1.497	AMAP2
321	C31H47N5O2	521.745		522	1.403	AMAP2
322	C34H53N5O4	595.824		596	1.460	AMAP2
323	C39H55N5O4	657.894		658	1.536	AMAP2
324	C35H46F3N5O3	641.774		642	1.568	AMAP2
325	C33H53N5O2	551.815		552	1.494	AMAP2
326	C34H53N5O4	595.824		596	1.451	AMAP2
327	C34H46BrN5O2	636.674		636	1.536	AMAP2
328	C36H51N5O3	601.831		602	1.553	AMAP2
329	C37H51N5O4	629.841		630	1.616	AMAP2
330	C36H51N5O2	585.832		586	1.556	AMAP2
331	C34H45Cl2N5O2	626.669		626	1.583	AMAP2
332	C34H45Cl2N5O2	626.669		626	1.597	AMAP2
333	C34H46BrN5O2	636.674		636	1.552	AMAP2
334	C40H59N5O2	641.939		642	1.601	AMAP2
335	C31H47N5O4	553.743		554	1.363	AMAP2
336	C36H51N5O2	585.832		586	1.509	AMAP2

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
337	C35 H48 Cl1 N5 O3	622.249		622	1.551	AMAP2
338	C35 H45 Cl1 F3 N5 O2	660.221		660	1.614	AMAP2
339	C35 H45 Cl1 F3 N5 O2	660.221		660	1.648	AMAP2
340	C36 H51 N5 O3	601.831		602	1.475	AMAP2
341	C34 H45 Cl1 N6 O4	637.221		637	1.596	AMAP2
342	C38 H55 N5 O2	613.885		614	1.539	AMAP2
343	C35 H48 Cl1 N5 O2	606.250		606	1.481	AMAP2
344	C36 H50 Br N5 O2	664.728		664	1.543	AMAP2
345	C36 H57 N5 O4	623.877		624	1.470	AMAP2
346	C33 H51 N5 O4	581.797		582	1.421	AMAP2
347	C34 H45 N7 O6	647.773		648	1.575	AMAP2
348	C40 H56 N6 O4	684.920		685	1.169	AMAP2
349	C40 H55 N7 O3	681.920		682	1.348	AMAP2
350	C37 H51 N5 O2	597.843		598	1.476	AMAP2
351	C32 H47 N5 O2	533.756		534	1.372	AMAP2
352	C38 H54 N6 O2	626.885		627	1.456	AMAP2
353	C32 H49 N5 O3	551.771		552	1.320	AMAP2
354	C37 H53 N7 O2	627.873		628	1.229	AMAP2
355	C36 H52 N6 O2	600.847		601	1.220	AMAP2
356	C32 H49 N5 O2	535.772		536	1.357	AMAP2
357	C40 H55 N5 O4	669.906		670	1.497	AMAP2
358	C38 H53 F N6 O2	644.875		645	1.480	AMAP2
359	C39 H56 N6 O3	656.910		657	1.439	AMAP2
360	C39 H54 Cl1 N5 O3	676.341		676	1.431	AMAP2
361	C39 H53 F3 N6 O2	694.882		695	1.563	AMAP2
362	C39 H55 Cl1 N6 O2	675.357		676	1.236	AMAP2
363	C31 H47 N5 O2 S	553.811		554	1.374	AMAP2
364	C36 H58 N6 O4	638.892		639	1.104	AMAP2
365	C32 H51 N5 O2	537.788		538	1.414	AMAP2
366	C35 H53 N5 O4	607.835		608	1.386	AMAP2
367	C36 H55 N5 O4	621.862		622	1.409	AMAP2
368	C39 H52 N6 O2	636.880		637	1.466	AMAP2
369	C39 H55 N5 O3	641.896		642	1.388	AMAP2
370	C40 H53 N5 O2	635.892		636	1.525	AMAP2
371	C39 H56 N6 O3	656.910		657	1.423	AMAP2
372	C36 H52 N8 O2	628.861		629	1.332	AMAP2
373	C34 H52 N6 O3	592.824		593	1.263	AMAP2
374	C43 H57 N5 O2	675.956		676	1.616	AMAP2
375	C34 H55 N5 O4	597.839		598	1.355	AMAP2
376	C39 H53 F3 N6 O2	694.882		695	1.557	AMAP2
377	C32 H49 N5 O3	551.771		552	1.271	AMAP2
378	C34 H53 N5 O3	579.825		580	1.368	AMAP2
379	C41 H57 N7 O3	695.947		695	1.398	AMAP2
380	C38 H53 F N6 O2	644.875		645	1.486	AMAP2
381	C37 H53 N7 O2	627.873		628	1.145	AMAP2
382	C33 H51 N5 O3	565.798		566	1.258	AMAP2
383	C32 H51 N5 O3	553.787		554	1.301	AMAP2
384	C33 H51 N5 O3	565.798		566	1.272	AMAP2

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
385	C32H51N5O2	537.788		538	1.410	AMAP2
386	C37H51N5O4	629.841		630	1.452	AMAP2
387	C33H54N6O2	566.830		566	1.122	AMAP2
388	C37H53N5O2	599.859		600	1.484	AMAP2
389	C32H49N5O2	535.772		536	1.397	AMAP2
390	C33H49N5O2	547.783		548	1.393	AMAP2
391	C33H50N6O3	578.797		579	1.256	AMAP2
392	C40H58N6O3	670.937		671	1.488	AMAP2
393	C31H49N5O2	523.761		524	1.378	AMAP2
394	C38H60N6O2	632.932		633	1.163	AMAP2
395	C30H47N5O2	509.734		510	1.331	AMAP2
396	C37H58N6O2	618.905		619	1.123	AMAP2
397	C34H45F2N5O2	593.758		594	1.465	AMAP2
398	C35H49N5O2	571.805		572	1.497	AMAP2
399	C34H46N4O3	558.762		559	1.985	AMAP3
400	C32H50N4O3	538.772		539	2.010	AMAP3
401	C29H44N4O3	496.692		497	1.914	AMAP3
402	C31H46N4O3	522.729		523	1.950	AMAP3
403	C35H48N4O4	588.788		589	1.976	AMAP3
404	C31H48N4O4	540.744		541	1.885	AMAP3
405	C36H58N4O3	594.879		595	2.206	AMAP3
406	C31H48N4O3	524.745		525	1.966	AMAP3
407	C34H45FN4O3	576.753		577	2.014	AMAP3
408	C34H45ClN4O3	593.208		593	2.036	AMAP3
409	C35H47N5O5	617.786		618	1.981	AMAP3
410	C38H60N4O3	620.917		621	2.249	AMAP3
411	C35H48N4O3	572.789		573	2.040	AMAP3
412	C32H50N4O3	538.772		539	2.002	AMAP3
413	C32H48N4O3	536.756		537	1.995	AMAP3
414	C30H46N4O3	510.718		511	1.918	AMAP3
415	C31H44N4O3	520.714		521	1.919	AMAP3
416	C32H47Cl3N4O3	642.107		641	2.137	AMAP3
417	C34H45N5O5	603.760		604	2.024	AMAP3
418	C30H43Cl3N4O3	614.054		613	2.043	AMAP3
419	C38H60N4O3	620.917		621	2.280	AMAP3
420	C37H48N4O3S	628.877		629	1.519	AMAP2
421	C31H44N4O3S2	584.846		585	1.417	AMAP2
422	C36H47N5O3S	629.865		630	1.428	AMAP2
423	C39H50N4O3S	654.915		655	1.576	AMAP2
424	C37H48N4O3S	628.877		629	1.524	AMAP2
425	C33H46N4O3S	578.817		579	1.427	AMAP2
426	C33H45FN4O3S	596.807		597	1.439	AMAP2
427	C36H52N4O3S	620.898		621	1.571	AMAP2
428	C34H48N4O5S2	656.908		657	1.354	AMAP2
429	C34H48N4O4S	608.843		609	1.409	AMAP2
430	C33H45FN4O3S	596.807		597	1.426	AMAP2
431	C35H50N4O5S	638.869		639	1.375	AMAP2
432	C34H45F3N4O3S	646.815		647	1.489	AMAP2

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
433	C34H45N5O3S	603.828		604	1.411	AMAP2
434	C37H54N4O3S	634.925		635	1.593	AMAP2
435	C39H53N5O3S	671.946		672	1.575	AMAP2
436	C33H45Cl1N4O3S	613.263		613	1.502	AMAP2
437	C35H49N5O4S	635.869		636	1.327	AMAP2
438	C31H43Cl1N4O3S2	619.291		619	1.504	AMAP2
439	C34H45F3N4O3S	646.815		647	1.494	AMAP2
440	C33H44N6O3S2	636.882		637	1.433	AMAP2
441	C33H48N6O4S2	656.912		657	1.332	AMAP2
442	C37H48N4O5S3	725.007		725	1.467	AMAP2
443	C36H52N4O3S	620.898		621	1.545	AMAP2
444	C35H48N4O3S	604.855		605	1.479	AMAP2
445	C35H50N4O5S	638.869		639	1.419	AMAP2
446	C33H44Cl2N4O3S	647.708		647	1.563	AMAP2
447	C33H44F2N4O3S	614.798		615	1.454	AMAP2
448	C34H48N4O3S	592.844		593	1.465	AMAP2
449	C33H45Cl1N4O3S	613.263		613	1.474	AMAP2
450	C33H45Cl1N4O3S	613.263		613	1.474	AMAP2
451	C33H44Cl2N4O3S	647.708		647	1.480	AMAP2
452	C33H44Cl2N4O3S	647.708		647	1.541	AMAP2
453	C33H45N5O5S	623.815		624	1.418	AMAP2
454	C28H44N4O3S	516.747		517	1.280	AMAP2
455	C34H45F3N4O4S	662.813		663	1.530	AMAP2
456	C34H48N4O3S	592.844		593	1.465	AMAP2
457	C33H45N5O5S	623.815		624	1.434	AMAP2
458	C36H52N4O3S	620.898		621	1.584	AMAP2
459	C34H45F3N4O3S	646.815		647	1.499	AMAP2
460	C33H45BrN4O3S	657.714		657	1.524	AMAP2
461	C37H48N4O5S3	725.007		725	1.498	AMAP2
462	C34H48N4O5S2	656.908		657	1.372	AMAP2
463	C33H45BrN4O3S	657.714		657	1.488	AMAP2
464	C34H46N4O5S	622.826		623	1.361	AMAP2
465	C33H45N5O5S	623.815		624	1.424	AMAP2
466	C33H44Cl2N4O3S	647.708		647	1.596	AMAP2
467	C31H42Cl2N4O3S2	653.736		653	1.607	AMAP2
468	C33H45BrN4O3S	657.714		657	1.527	AMAP2
469	C37H54N4O4S	650.924		651	1.594	AMAP2
470	C33H45IN4O3S	704.709		705	1.540	AMAP2
471	C33H44Cl2N4O3S	647.708		647	1.559	AMAP2
472	C38H56N4O3S	648.951		649	1.679	AMAP2
473	C34H47N5O5S	637.841		638	1.500	AMAP2
474	C35H44F6N4O3S	714.812		715	1.630	AMAP2
475	C35H50N4O3S	606.871		607	1.541	AMAP2
476	C31H42Cl2N4O3S2	653.736		653	1.577	AMAP2
477	C34H47BrN4O4S	687.739		687	1.531	AMAP2
478	C33H44Cl1FN4O3S	631.253		631	1.490	AMAP2
479	C34H47FN4O3S	610.834		611	1.498	AMAP2
480	C41H55N7O3S	725.997		726	1.682	AMAP2

實施例	分子式	分子量	熔點	(MH ⁺)	滯留時間	方法
481	C33 H44 N6 O7 S	668.812		669	1.475	AMAP2
482	C31 H42 Br2 N4 O3 S2	742.638		741	1.605	AMAP2
483	C31 H41 Br Cl2 N4 O3 S2	732.632		731	1.622	AMAP2
484	C33 H44 Cl2 N4 O3 S	647.708		647	1.552	AMAP2
485	C33 H43 Cl3 N4 O3 S	682.153		681	1.587	AMAP2
486	C34 H47 Cl1 N4 O3 S	627.289		627	1.524	AMAP2
487	C42 H64 N4 O3 S	705.059		705	1.819	AMAP2
488	C36 H47 Cl1 N4 O3 S2	683.377		683	1.654	AMAP2

分析方法(GC-MS)

基礎方法

5 API 100 95：質量色譜

溶劑：

A% 95%NH₄OAc緩衝液 + 5%乙腈

B% 100%乙腈

10 流動斜面 5.00
 流速(毫升/分鐘) 1.000
 停止時間(分鐘) 20.00
 最小壓力(Psi) 0
 最大壓力(Psi) 6100

15

LC-200四分泵(版本1.08)

柱： Xterra(2.5微米，4.5×50毫米)

柱溫度(°C) 20

柱溫度界限(°C) 20

20

梯度時間表：0.00=相等的，1.00=線性

步驟	時刻(分鐘)	持續時間(分鐘)	A%	B%	流速(毫升/分鐘)	梯度	
5	0	-0.10	0.10	100	0	1.000	0.00
	1	0.00	10.00	5	95	1.000	1.00
	2	10.00	2.00	5	95	1.000	0.00
	3	12.00	0.50	100	0	1.000	1.00
	4	12.50	2.50	100	0	1.000	0.00

通道數目： 2

採樣速率： 每分鐘每個通道0點

10 電壓範圍： 0至0.1伏特

極性： 單極的

通道A： (A)UV 225納米

通道B： (B)ELS Sedex 75(溫度37°C)

15 標準方法

Waters Alliance 2790 LC移動相

溶劑：

C% 95%NH₄OAc緩衝液 + 5%ACN(pH=±5)

D% 100%乙腈(ACN)

20

流動斜面 5.00

流速(毫升/分鐘) 1.000

停止時間(分鐘) 11.00

最小壓力(Bar) 0

25 最大壓力(Bar) 300

脫氣裝置 擺動長度 自動

Waters Alliance 2790 LC柱

柱位置柱1平衡時間(分鐘)	0.00
---------------	------

柱溫度(°C)	20
---------	----

柱溫度界限(°C)	20
-----------	----

5

Waters Alliance 2790 LC快速平衡

系統路徑關閉系統流速(毫升/分鐘)	0.00
-------------------	------

系統時間(分鐘)	0.00
----------	------

再平衡時間(分鐘)	0.00
-----------	------

10 柱前體積(微升)	0.00
-------------	------

Waters Alliance 2790 I/O

轉換1：無變化；轉換2：無變化；轉換3：無變化；轉換4：無變化

類似的輸出設置：流速

15

Waters Alliance 2790 LC梯度時間表

該梯度時間表含有6個條目：

時間(分鐘)	C%	D%	流速(毫升/分鐘)	曲線
0.00	100.0	0.0	1.000	1
20 1.00	100.0	0.0	1.000	6
7.00	0.0	100.0	1.000	6
8.00	0.0	100.0	1.000	6
8.50	100.0	0.0	1.000	6
11.00	100.0	0.0	1.000	6

	起始波長(nm)	225.00
	終止波長(nm)	260.00
	解析度(nm)	1.2
5	採樣速率(光譜/秒)	1.000
	濾波器回應	1
	暴露時間(ms)自動插入	656
	Yes獲得停止時間(分鐘)	10.75
	Waters996 PDA類似通道1	
10	ELS PL ELS 1000(溫度80°C)	

曲線4方法

Waters Alliance 2790 LC移動相

溶劑

15	C%	95%NH ₄ OAc緩衝液 + 5%ACN(pH=±5)
	D%	100%乙腈

	流動斜面	5.00
	流速(毫升/分鐘)	1.000
20	停止時間(分鐘)	11.00
	最小壓力(Bar)	0
	最大壓力(Bar)	320
	脫氣裝置 擺動長度	自動

Waters Alliance 2790 LC柱

柱位置柱1平衡時間(分鐘)	0.00
柱溫度(°C)	20
柱溫度界限(°C)	20

5

Waters Alliance 2790 LC快速平衡

系統路徑關閉系統流速(毫升/分鐘)	0.00
系統時間(分鐘)	0.00
再平衡時間(分鐘)	0.00

10	柱前體積(微升)	0.00
----	----------	------

Waters Alliance 2790 I/O

轉換1：無變化；轉換2：無變化；轉換3：無變化；轉換4：無變化

類似的輸出設置：流速

15

Waters Alliance 2790 LC梯度時間表

該梯度時間表含有6個條目：

時間(分鐘)	C%	D%	流速	曲線
0.00	100.0	0.0	1.000	1
20 1.00	100.0	0.0	1.000	4
7.00	0.0	100.0	1.000	4
8.00	0.0	100.0	1.000	6
9.00	100.0	0.0	1.000	6
11.00	100.0	0.0	1.000	6

25

	起始波長(nm)	205.00
	終止波長(nm)	350.00
	解析度(nm)	1.2
	採樣速率(光譜/秒)	1.000
5	濾波器回應	1
	暴露時間(ms)自動插入	656
	Yes獲得停止時間(分鐘)	10.75
	Waters996 PDA類似通道1	
	ELS PL ELS 1000(溫度80°C)	

10

AMAP 2方法

LC-MS系統由2個 Perkin Elmer 200系列微泵構成。這兩個泵藉助50微升T形混合器而相互連接。該混合器與Gilson 215自動採樣器相連。

15 LC方法為：

	步驟	總時間	流速(微升/分鐘)	A(%)	B(%)
	0	0	2300	95	5
	1	1.6	2300	0	100
	2	1.8	2300	0	100
20	3	1	2300	95	5
	4	2.2	2300	95	5

A=100%水，並具有0.025%HCOOH和10mmol NH₄HCOO pH=±3

B=100%ACN，並具有0.025%HCOOH

25 自動採樣器具有2微升的注射環。自動採樣器與具有3微米顆

粒的Phenomenex Luna C18(2)30*4.6毫米柱相連。將柱於40°C在Perkin Elmer 200系列柱烘箱中進行熱固定。柱與具有2.7微升流槽的Applied biosystems ABI 785 UV計量儀相連。波長設置為254納米。UV計量儀與Sciex API 150EX質譜儀相連。質譜儀具有下列

5 參數：

掃描範圍： 150-900 Amu

極性： 正

掃描模式： 側面

解析度Q1： 單位

10 步驟大小： 0.10 amu

每次掃描時間： 0.500秒

噴霧器(NEB)： 10

幕簾氣體(CUR)： 10

離子源(IS)： 5200伏特

15 溫度(TEM)： 325°C

偏轉器(DF)： 30伏特

聚焦電壓(FP)： 225伏特

進入電壓(EP)： 10伏特

光散射檢測器與Sciex API 150相連。光散射檢測器為Sedere

20 Sedex 55，其在50°C和3巴N₂壓力下工作。

整個系統由在Windows NT下工作的Dell optiplex GX400電腦控制。

AMAP 3方法

25 與AMAP 2方法一樣，除了LC方法之外，後者為：

步驟	總時間	流速(微升/分鐘)	A(%)	B(%)
0	0	2300	95	5
1	1.8	2300	0	100
2	2.5	2300	0	100
5 3	2.7	2300	95	5
4	3.0	2300	95	5

配製在動物研究中使用的化合物的實施例

對於口服(p.o.)施用將所希望的數量(直至20微摩爾)的固體
 10 實施例1加入到1毫升1%(w/v)甲基羥乙基纖維素和0.1%(w/v)泊洛沙姆的水溶液中。化合物藉助渦旋攪拌10分鐘而懸浮。

對於皮下(s.c.)施用將所希望的數量(直至15微摩爾)的固體實施例1溶解或懸浮在1毫升鹽水溶液中。

藥理學資料

	親和性		體外激動作用	體內激動作用		
				輸送	腹瀉	超敏
	ORL1	μ-阿片劑	cAMP測定	平均滯留時間	平均得分	最大抑制
實施例	pK _i	pK _i	pEC ₅₀	%控制	%控制	%控制
1	9.3	7.7	10.2			49(皮下)
12	8.8	7.1	8.1	110(皮下)		
13	8.9	7.4	8.7	105(皮下)	59(皮下)	
14	9.2	7.2	9.9	111(皮下)	64(皮下)	
15	8.5	7.5				
16	9.1	7.4				
17	8.6	7.0				
21	8.1	7.4				
22	8.2	7.4				
28	9.2	8.0		106(皮下) 94(口服)	78(皮下) 58(口服)	35(皮下)
29	8.2	7.4				
34	8.3	7.6				

37	8.8	7.7	10.6			34(皮下)
39	9.4	7.2				
42	8.2	7.4				
45	8.5	8.1				
51	9.1	7.9		102(皮下) 105(口服)		45(皮下) 44(口服)
58	8.1	7.4				
59	8.1	7.4				
61	9.2	7.7				
68	7.9	7.6				
70	8.1	7.6				
83	8.6	7.8				
91	8.1	7.4				
214	8.0	7.3				
219	8.2	6.7				
223	7.9	7.1				
230	8.0	7.0				
233	7.6	6.8				
238	7.9	7.0				
275	8.1	7.4				
277	8.1	7.0				
279	7.7	6.8				
285	7.9	7.1				
292	8.2	7.1				
293	7.9	7.0				
298	8.1	7.1				
313	7.8	6.9				
315	8.0	6.8				
327	7.9	7.1				
328	7.7	6.9				
346	8.0	6.9				

【圖式簡單說明】

(無)

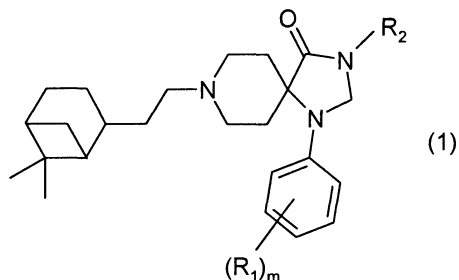
【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明涉及一組為人ORL1(傷害感受素)受體的激動劑的氫諾葡醇衍生物。本發明還涉及這些化合物的製備，涉及含有藥理有效量的至少一種這些新型氫諾葡醇衍生物作為活性成分的藥物組合物，以及涉及這些藥物組合物用於治療牽涉ORL1受體的病症的用途。

本發明涉及通式(1)的化合物

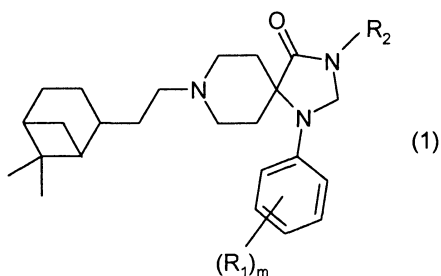


其中符號具有說明書中所給出的含義。

六、英文發明摘要：

The invention relates to a group of hydronopol derivatives which are agonists on human ORL1 (nociceptin) receptors. The invention also relates to the preparation of these compounds, to pharmaceutical compositions containing a pharmacologically active amount of at least one of these novel hydronopol derivatives as an active ingredient, as well as to the use of these pharmaceutical compositions for the treatment of disorders in which ORL1 receptors are involved.

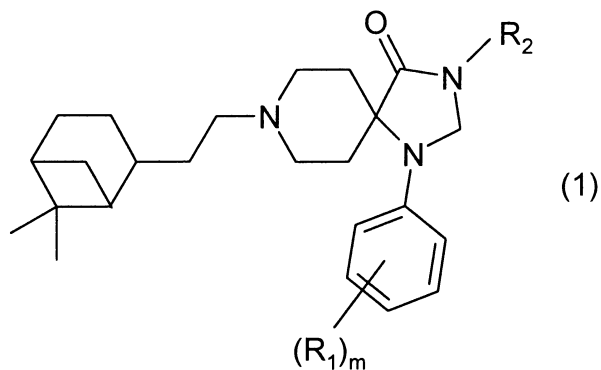
The invention relates to compounds of the general formula (1)



wherein the symbols have the meanings as given in the description.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式(1)的化合物

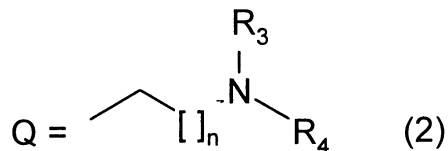


其中：

5 R_1 表示氫、鹵素、 CF_3 、烷基(1-6C)、環烷基(3-6C)、
 苯基、氨基、烷基(1-3C)氨基、二烷基(1-3C)氨基、羥基、羥
 烷基(1-3C)、(1-3C)烷氧基、 OCF_3 、羧基、氨基羰基或者(1-3C)
 烷基磺醯基，

m 為1-4的整數，但條件是當 m 為2、3或4時， R_1 取代
 10 基可以是相同的或不同的，

R_2 表示氫、可選取代的烷基(1-6C)、環烷基(3-6C)、
 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、羧基、乙醯基、可選取代的苄基或者
 具有下面結構(2)的基團Q：



15 其中：

$[]_n$ 表示 $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 為0-7的整數，

R_3 表示氫或烷基(1-3C)

R_4 表示氫，可選取代的烷基(1-6C)，飽和、不飽和或部

分飽和的單、雙或三環的可選取代環，或者經飽和、不飽和或部分飽和的且可選取代的並可選地含有一個或多個雜原子的五或六元環進行取代的烷基(1-3C)基團，或者

(R₃ + R₄)與一個氮原子結合在一起，它們表示飽和、不飽和或部分飽和的單、雙或三環的可選取代環，

所有的立體異構體，以及藥物上可接受的鹽和前體藥物，具有式(1)的化合物的衍生物，其中存在在施用之後易於去除的基團，例如脞、烯胺、曼尼希鹼、羥基亞甲基衍生物、O-(醯氧基亞甲基氨基甲酸酯)衍生物、氨基甲酸酯或者烯胺酮。

2. 如申請專利範圍第1項中所述的通式(1)的化合物，其中R₁表示氫、鹵素、CF₃、烷基(1-6C)、羥基、(1-3C)烷氧基或者OCF₃，m=1，和所有的其他符號具有如申請專利範圍第1項中給出的含義。

3. 如申請專利範圍第2項中所述的通式(1)的化合物，其中R₂表示具有通式(2)的基團Q，和所有的其他符號具有如申請專利範圍第2項中給出的含義。

4. 如申請專利範圍第3項中所述的通式(1)的化合物，其中R₃表示甲基，R₄表示經飽和的、可選取代的並可選地含有一個或多個雜原子的六元環進行取代的烷基(1-3C)，和所有的其他符號具有如申請專利範圍第3項中給出的含義。

5. 如申請專利範圍第4項中所述的通式(1)的化合物，其中R₄表示用可選取代的吡啶環取代的亞甲基，和所有的其他符號具有如申請專利範圍第4項中給出的含義。

6. 如申請專利範圍第1-5項中任一項所述的化合物，包括所有的立體異構體以及其藥物上可接受的鹽和前體藥物，以便在藥物中使用。
7. 一種藥物組合物，其含有藥理有效量的至少一種在如申請專利範圍第1-5項中任一項中所述的化合物而作為活性成分。
8. 一種如申請專利範圍第1-5項中任一項中所述的化合物用於製備藥物組合物的用途，該藥物組合物用於治療牽涉ORL1受體的病症，或者治療可以藉助操作那些受體而得到治療的病症。
9. 如申請專利範圍第8項中所述的用途，其特徵在於該病症為急性和慢性疼痛狀態；代謝疾病如神經性食欲缺乏和神經性食欲過盛、肥胖症；胃腸疾病特別是腸激惹綜合症、炎症腸病(克隆氏病和潰瘍性結腸炎)、腹瀉、便秘；內臟痛；尿路炎症；以水瀦留/排泄或鹽排泄的不平衡為特徵的腎臟疾病；心血管疾病如心肌梗塞、心律失常、高血壓、血栓形成、貧血、動脈硬化、心絞痛；眼科疾病如青光眼；呼吸性疾病，包括慢性梗阻性肺病、支氣管炎和囊性纖維化；免疫系統疾病；和病毒感染。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。 (無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

