

I296627

公 告 本

申請日期：92.9.8

IPC分類

申請案號：92124686

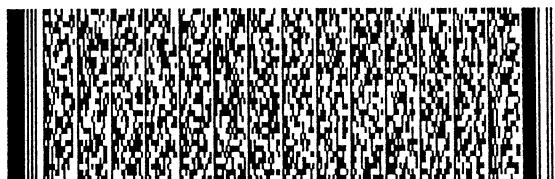
C09D471/00, A61K31/438, A61P25/60

(以上各欄由本局填註)

2006.01

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	有效用於治療ORL-1受體中介疾病之經羥基烷基取代的1, 3, 8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮衍生物	
	英 文	Hydroxy alkyl substituted 1, 3, 8-triazaspiro[4.5]decan-4-one derivatives useful for the treatment of ORL-1 receptor mediated disorders	
二、 發明人 (共8人)	姓 名 (中文)	1. 巴凱斯 2. 畢吉爾 3. 古彼得	
	姓 名 (英文)	1. Kathleen Battista 2. Gilles C. Bignan 3. Peter J. Connolly	
	國 籍 (中英文)	1. 2. 3.	
	住居所 (中 文)	1. 美國新澤西州艾溫市史尼路1016號 2. 美國新澤西州橋水市布爾街4號 3. 美國新澤西州新布羅市德威街74號	
	住居所 (英 文)	1. 1016 Scenic Drive, Ewing, NJ 08628, U.S.A. 2. 4 Burr Street, Bridgewater, NJ 08807, U.S.A. 3. 74 Delwick Lane, New Providence, NJ 07974, U.S.A.	
	三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	1. 比商健生藥品公司
		名稱或 姓 名 (英文)	1. Janssen Pharmaceutica N.V.
		國 籍 (中英文)	1. 比利時 BE
住居所 (營業所) (中 文)		1. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 (本地址與前向貴局申請者相同)	
住居所 (營業所) (英 文)		1. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium	
代表人 (中文)		1. 寇菲立	
代表人 (英文)		1. Filip De Corte	



92460(9)JANSSEN ptd

I296627

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一 發明名稱	中文	
	英文	
二 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	4. 呂艾倫 5. 羅緹娜 6. 史瑪爾
	姓名 (英文)	4. Allen B. Reitz 5. Tina Morgan Ross 6. Malcolm Scott
	國籍 (中英文)	4. 5. 6.
	住居所 (中 文)	4. 美國賓州藍斯市格林路109號 5. 美國賓州羅依斯市羅斯蒙街101號 6. 美國賓州泰爾市奇爾克路850號
	住居所 (英 文)	4. 109 Greenbriar Road, Lansdale, PA 19445, U.S.A. 5. 101 Rosemont Lane, Royersford, PA 19468, U.S.A. 6. 850 Keller Creamery Road, Telford, PA 18969, U.S.A.
	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
三 申請人 (共1人)	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



92460(9TANSN) ptd

I296627

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一 發明名稱	中 文	
	英 文	
二 發明人 (共8人)	姓 名 (中文)	7. 米史提 8. 歐麥克
	姓 名 (英文)	7. Steven A. Middleton 8. Michael Orsini
	國 稷 (中英文)	7. 8.
	住居所 (中 文)	7. 美國新澤西州費藍蒙市格特路2號 8. 美國新澤西州斯蒙市尼帕路24號
	住居所 (英 文)	7. 2 Gateshead Drive, Flemington, NJ 08822, U.S.A. 8. 24 Nepote Place, Somerset, NJ 08873, U.S.A.
	三 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 稷 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



92460 (QIANSN) ptd

一、本案已向

國家(地區)申請專利 申請日期 案號 主張專利法第二十四條第一項優先權
 美國 US 2002/09/09 60/409,134 有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間

日期：

四、有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

無

寄存日期：

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

五、發明說明 (1)

相關申請案之交互參考

本申請案申請在 2002 年 9 月 09 日提出的美國臨時專利申請案 60/409,134 之優先權，其整份併於本文供參考。

5

發明領域

本發明係關於新穎的經羥基烷基取代的 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮衍生物，其可用於治療 ORL-1 G-蛋白偶合的受體仲介之疾病與情形，更確定地說，本發明之化合物可用於治療疾病與情形例如焦慮症、抑鬱症、恐慌症、癡呆、躁狂、雙相性情感障礙、藥物濫用、神經病性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、氣喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癲癇、高血壓、肥胖症、飲食障礙、癆、糖尿病、心律不整、應激性腸徵候群、Crohn 氏症、尿失禁、腎上腺障礙、注意力不集中的障礙(ADD)、注意力不集中的過度反應症(ADHD)、阿爾茲海默氏症，用於改進辨識或記憶力及情緒穩定。

裝

計

線

發明背景

ORL-1 (孤類鴉片受體) G-蛋白偶合的受體，也稱為傷害受素(nociceptin)受體，最先報導於 1994，且基於其與典型 δ -(OP-1)、 μ -(OP-3) 及 κ -(OP-2) 類鴉片受體之相似性而被發現，ORL-1 G-蛋白偶合的受體對類鴉片配體之結合沒有很高的親和力，ORL-1 之胺基酸序列是 47% 相同於類鴉片受體整體，且 64% 相同於跨膜部份 (*Nature*, 1995, 377, 532.)。

五、發明說明 (2)

裝

計

線

ORL-1 之內生性配體，稱為傷害受素，一種高度鹼性的 17 肽氨基酸，在 1995 從組織萃取液分離，其同時被稱為傷害受素，因為當其注射至小鼠腦內時，可增加對疼痛的敏性，及稱為孤兒素(orphanin) FQ (QFQ)，因為末端苯基苯胺(F)及穀胺醯胺(Q)殘基分別在肽的 N-及 C-端側翼上(WO97/07212)。

傷害受素結合至 ORL-1 受體造成抑制 cAMP 合成、抑制電壓-門控的鈣通道及活化鉀傳導力，在活體內，傷害受素產生多種藥理效應其時常與類鴉片相反，10 包括痛覺過敏及抑制嗎啡誘發的痛覺缺失，缺少傷害受素之突變小鼠在學習及記憶力事項中顯示較佳的表現，這些突變小鼠對於疼痛刺激也有正常的回應。

ORL-1 受體廣泛分布/表達在整個人體，包括腦及脊髓，在脊髓中，ORL-1 受體同時存在於脊髓後角及前角，且前驅物 mRNA 被發現在脊髓後角之表層，其為傷害受器末端之主要傳入纖維，因此，ORL-1 在脊髓的感受傷害傳輸中有重要的角色，此在最近的研究中經證實，其中傷害受素當經由腦室內注射給予後，誘發痛覺過敏及降低行動活性(Brit. J. Pharmacol. 2000, 129, 20 1261.)。

Ito et al. 在 EP 0997464 揭示 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物作為 ORL-1 受體刺激劑，在哺乳動物受治療者中作為止痛劑等使用。

Hohlweg et al. 在 PCT 公告 WO 01/36418 揭示對類

五、發明說明 (3)

鴉片受體副型具有高親和力之三氮雜螺癸酮，用於治療偏頭痛、非胰島素相關的糖尿病、敗血症、發炎、失禁及/或血管運動失調。

Tulshian et al. 在 PCT 公告 WO 00/06545 揭示對傷
5 害受素受體 ORL-1 具有高親和力之配體且使用該化合物作為傷害受素受體抑制劑，用於治療疼痛、焦慮症、咳嗽、氣喘、抑鬱症及酒精濫用。

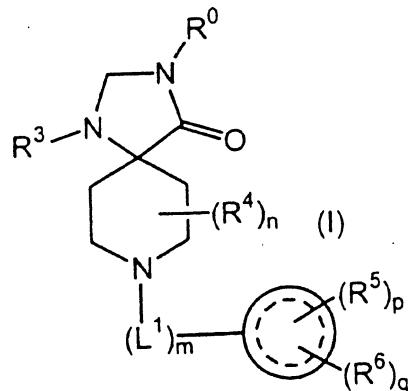
Higgins et al 在 European Forum of Neuroscience
2000, Brighton, U.K., June 24-28, 2000, Poster 077.22 揭
10 示 8-[(1R,3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-1-基]-1-苯基-
1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮作為識別強化劑。

我們現在揭示 ORL-1 受體之新穎的小分子調節
劑，可用於治療 ORL-1 受體中介之疾病與情形，例如焦
慮症、抑鬱症、恐慌症、癡呆、躁狂、雙相性情感障
礙、藥物濫用、神經病性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、
15 偏頭痛、氣喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癲癇、高
血壓、肥胖症、飲食障礙、癆、糖尿病、心律不整、應
激性腸徵候群、Crohn 氏症、尿失禁、腎上腺障礙、注
意力不集中的障礙(ADD)、注意力不集中的過度反應症
20 (ADHD)、阿爾茲海默氏症，用於改進辨識或記憶力及
情緒穩定。

發明概述

本發明係關於通式(I)之化合物

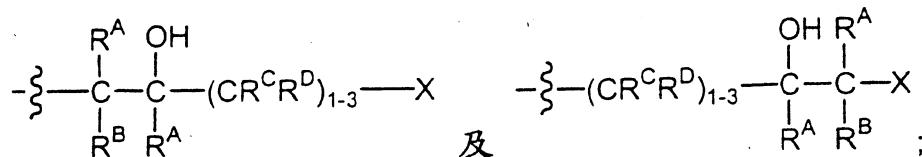
五、發明說明（4）



5

其中

R^0 是選自包括



各 R^A 及 R^B 是獨立地選自包括氫及 C_{1-4} 烷基；

各 R^C 及 R^D 是獨立地選自包括氫、羥基、羧基、

C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、芳基、

15 arC₁₋₄ 烷基、雜芳基或雜環烷基；其中芳基、arC₁₋₄ 烷

基、雜芳基或雜環烷基取代基是視需要經一或多個獨立

地選自包括羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、硝

基、氰基、 $N(R^E)_2$ 之取代基取代；

各 R^E 是獨立地選自包括氫及 C_{1-4} 烷基；

20 X 是選自包括 -NR¹R²、 -C(O)-NR¹R²、 -NR¹-C(O)-

R^2 、-OR¹、-SR¹、-SOR¹、-SO₂R¹、-S-(C₂₋₄烷基)-

NR¹R²、-S-(C₂₋₄烷基)-NR¹-C(O)O-C(CH₃)₃、-SO-(C₁₋₄

烷基)-NR¹R² 及 -SO₂-(C₁₋₄ 烷基)-NR¹R²；其中 -S-(C₂₋₄ 烷

基)-NR¹R²、-SO-(C₁₋₄烷基)-NR¹R²或-SO₂-(C₁₋₄烷基)-

裝
討
線

五、發明說明 (5)

NR^1R^2 基之烷基部份是視需要經一或多個獨立地選自包括羧基、羥基、羥基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酯基或 $-CONR^1R^2$ 之取代基取代；

各 R^1 及 R^2 是獨立地選自包括氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8}

- 5 烷氧基、 C_{1-8} 烷酯基、環烷基、環烷基- C_{1-4} 烷基、部份不飽和的碳環基、部份不飽和的碳環基- C_{1-4} 烷基、芳基、 arC_{1-4} 烷基、 arC_{1-4} 烷氧基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、雜環烷基、雜環烷基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-$ 芳基、 $-C(O)-arC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-$ 雜芳基、 $-C(O)-$ 雜環烷基、 $-C(O)-$ 雜環烷基及 $-C(O)O-$ 芳基、 $-C(O)O-$ arC_{1-4} 烷基、 $-C(O)O-$ (部份不飽和的碳環基)、 $-C(O)-$ 雜芳基、 $-C(O)O-$ 雜環烷基；其中 C_{1-8} 烷基、環烷基、部份不飽和的碳環基、芳基、 arC_{1-4} 烷基、雜芳基或雜環烷基，不論是單獨或是取代基之一部份，是視需要經一或多個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷酯基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $N(R^E)_2-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R^E)-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基及 $-N(R^E)-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、芳基、芳氧基、環烷基、雜芳基、芳基取代之雜芳胺基磺醯基或 C_{1-6} 烷硫基之取代基取代；

或者是當 R^1 及 R^2 同時結合至相同的氮原子時， R^1 及 R^2 與和其連接之氮原子可一起形成雜芳基或雜環烷基；其中雜芳基或雜環烷基是視需要經一或多個獨立地

裝

計

線

五、發明說明 (6)

選自包括鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、羥基取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酯基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、芳基、arC₁₋₄烷基、雜芳基、雜環烷基、二(C₁₋₆)烷胺基-羧基、C₁₋₄烷酯基-

5 N(R^E)-或芳胺基-C₁₋₄烷基之取代基取代；其中芳基、arC₁₋₄烷基、雜芳基、雜環烷基是視需要經一或多個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、苯基或經取代之苯基之取代基取代；其中在苯基上的取代基是經一或多個獨立地選自鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或N(R^E)₂之取代基取代；

10 R³是選自包括芳基、arC₁₋₆烷基及雜芳基；其中芳基、arC₁₋₆烷基或雜芳基是視需要經一或多個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或N(R^E)₂之取代基取代；

n 是從 0 至 2 之整數；

15 R⁴是選自包括羥基、C₁₋₄烷基及羥基取代之 C₁₋₄烷基；

m 是從 0 至 1 之整數；

L¹是選自包括 C₁₋₆烷基及 C₃₋₆烯基；其中 C₃₋₆烯基之雙鍵是至少一個碳原子從連接點移至 N 原子；且其中 C₁₋₆烷基或 C₃₋₆烯基是視需要經一或二個獨立地選自

裝
計
線

五、發明說明 (7)

包括羥基、氟、C₁₋₆烷基、氟化C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基之取代基取代；



是選自包括環烷基、部份不飽和的碳環

5 基、芳基、雜芳基及雜環烷基；

p 是從 0 至 5 之整數；

R⁵ 是選自包括羥基、羧基、鹵基、C₁₋₆烷基、羥基取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氰基、NR¹R²、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷酯基、-SO-NR¹R²、-10 SO₂-NR¹R² 及-C(O)-NR¹R²；

q 是從 0 至 1 之整數；

R⁶ 是選自包括-(L²)₀₋₁-R⁷；

L² 是選自包括-C₁₋₆烷基-、-C₂₋₄烯基-、-C₂₋₆炔基-、-O-、-S-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₆烷基-S-、-O-C₁₋₆烷基-、-S-C₁₋₆烷基-、-O-C₂₋₆烷基-O-、-S-C₂₋₆烷基-S-、-SO₂-、-SO₂NH-、-SO₂N(C₁₋₄烷基)-、-NH-SO₂-、-N(C₁₋₄烷基)-SO₂-、-C(O)-O-及-O-C(O)-；

R⁷ 是選自包括芳基、部份不飽和的碳環基、環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中芳基、部份不飽和的碳環基、環烷基、雜芳基或雜環烷基是視需要經一或多個獨立地選自包括羥基、羧基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷酯基、-SO₂-N(R^E)₂ 及-C(O)-N(R^E)₂ 之取代基取代；

裝

計

線

五、發明說明 (8)

或其藥學上可接受的鹽。

本發明之例證是一種含藥學上可接受的載劑及任何上述化合物之醫藥組成物，本發明之例證是一種經由混合任何上述化合物及藥學上可接受的載劑製成之醫藥組成物，
5 本發明之例證是一種用於製造醫藥組成物之方法包括混合任何上述化合物及藥學上可接受的載劑。

本發明之實例是在對其有需要之受治療者中治療經由 ORL-1 仲介的疾病及情形，其包括用藥至受治療者有效醫療量的任何上述化合物或醫藥組成物。

10 本發明之實例是在對其有需要之受治療者中治療下列情形之方法，選自包括焦慮症、抑鬱症、恐慌症、癡呆、躁狂、雙相性情感障礙、藥物濫用、神經病性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、氣喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癲癇、高血壓、肥胖症、飲食障礙、
15 癪、糖尿病、心律不整、應激性腸徵候群、Crohn 氏症、尿失禁、腎上腺障礙、注意力不集中的障礙(ADD)、注意力不集中的過度反應症(ADHD)、阿爾茲海默氏症，用於改進辨識或記憶力及情緒穩定，其包括用藥至受治療者有效醫療量的任何上述化合物或醫藥組成物。
20

本發明之另一個實例是任何上述化合物製造藥劑之用途，在對其有需要之受治療者中用於治療：(a)焦慮症、(b)抑鬱症、(c)恐慌症、(d)躁狂、(e)癡呆、(f)雙相性情感障礙、(g)藥物濫用、(h)神經病性疼痛、(i)急性

裝

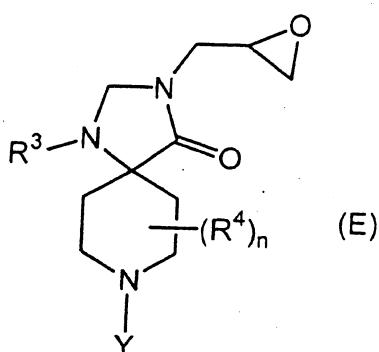
計

線

五、發明說明 (9)

疼痛、(j)慢性疼痛、(k)偏頭痛、(l)氣喘、(m)咳嗽、(n)精神病、(o)精神分裂症、(p)癲癇、(q)高血壓、(r)肥胖症、(s)飲食障礙、(t)癬、(u)糖尿病、(v)心律不整、(w)應激性腸徵候群、(x) Crohn 氏症、(uy)尿失禁、(z)腎上腺障礙、(aa)注意力不集中的障礙(ADD)、(bb)注意力不集中的過度反應症(ADHD)、(cc)阿爾茲海默氏症，用於(dd)改進辨識、(ee)改進記憶力及(ff)情緒穩定。

本發明還關於式(E)化合物



其中

R^3 是選自包括芳基、 arC_{1-6} 烷基及雜芳基；其中芳基、 arC_{1-6} 烷基或雜芳基是視需要經一或多個獨立地選自包括齒基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$ 之取代基

取代；

其中各 R^E 是獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

n 是從 0 至 2 之整數；

R^4 是選自包括羥基、 C_{1-4} 烷基及羥基取代之 C_{1-4} 烷基；

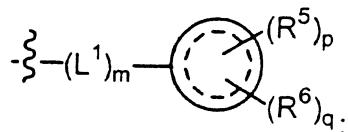
裝

計

線

五、發明說明 (10)

Y 是選自包括氫、C₁₋₄烷基、第三丁酯基及



5 m 是從 0 至 1 之整數；

L¹ 是選自包括 C₁₋₆烷基及 C₃₋₆烯基；其中 C₃₋₆烯基之雙鍵是至少一個碳原子從連接點移至 N 原子；且其中 C₁₋₆烷基或 C₃₋₆烯基是視需要經一或二個獨立地選自包括羥基、氟、C₁₋₆烷基、氟化 C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氧基之取代基取代；



是選自包括環烷基、部份不飽和的碳環基、芳基、雜芳基及雜環烷基；

p 是從 0 至 5 之整數；

15 R⁵ 是選自包括羥基、羧基、鹵基、C₁₋₆烷基、羥基取代之 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氰基、NR¹R²、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷酯基、-SO-NR¹R²、-SO₂-NR¹R² 及 -C(O)-NR¹R²；

q 是從 0 至 1 之整數；

20 R⁶ 是選自包括 -(L²)₀₋₁-R⁷；

L² 是選自包括 -C₁₋₆烷基-、-C₂₋₄烯基-、-C₂₋₆炔基-、-O-、-S-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₆烷基-S-、-O-C₁₋₆烷基-、-S-C₁₋₆烷基-、-O-C₂₋₆烷基-O-、-S-C₂₋₆烷基-S-、-SO₂-、-SO₂NH-、-SO₂N(C₁₋₄烷基)-

裝

計

線

五、發明說明 (11)

、-NH-SO₂-、-N(C₁₋₄烷基)-SO₂-、-C(O)-O-及-O-C(O)-

；

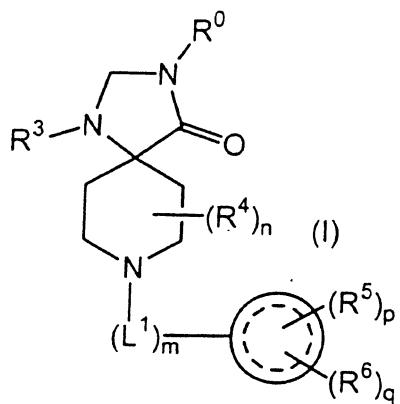
R⁷是選自包括芳基、部份不飽和的碳環基、環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中芳基、部份不飽和的碳環基、環烷基、雜芳基或雜環烷基是視需要經一或多個獨立地選自包括羥基、羧基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氟基、N(R^E)₂、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷酯基、-SO₂-N(R^E)₂及-C(O)-N(R^E)₂之取代基取代；
或其藥學上可接受的鹽。

10

發明之詳細說明

本發明提供經羥基烷基取代的1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮衍生物用於治療ORL-1受體仲介之疾病及情形，更確定地說，本發明化合物是具有通式(I)

15



20

其中R⁰、R³、n、R⁴、m、L¹、、p、R⁵、q及R⁶是根據本文之定義，或其藥學上可接受的鹽，式(I)化合物可用於治療ORL-1受體仲介之疾病，式(I)化合物還可用於治療與腎上腺相關的疾病。

裝
計
線

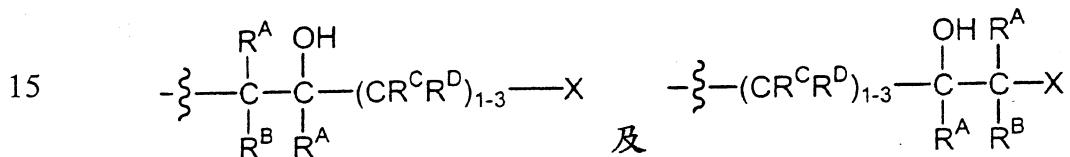
五、發明說明 (12)

裝
計
線

更確定地說，式(I)化合物可用於治療焦慮症、抑鬱症、恐慌症、癡呆、躁狂、雙相性情感障礙、藥物濫用、神經病性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、氣喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癲癇、高血壓、肥胖症、飲食障礙、癥、糖尿病、心律不整、應激性腸徵候群、Crohn 氏症、尿失禁、腎上腺障礙、注意力不集中的障礙(ADD)、注意力不集中的過度反應症(ADHD)、阿爾茲海默氏症，用於改進辨識或記憶力及情緒穩定，較宜式(I)化合物用於治療焦慮症、抑鬱症、藥物濫用、神經病性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、咳嗽、高血壓、心律不整、應激性腸徵候群及 Crohn 氏症。

本發明之一個具體實施例是式(I)化合物其中

R^0 是選自包括



各 R^A 及 R^B 是獨立地選自包括氫及 C_{1-4} 烷基；

各 R^C 及 R^D 是獨立地選自包括氫、羥基、羧基、

C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 、芳基、

20 arC_{1-4} 烷基、雜芳基或雜環烷基；其中芳基、 arC_{1-4} 烷基、雜芳基或雜環烷基取代基是視需要經一或多個獨立地選自包括羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 之取代基取代；

各 R^E 是獨立地選自包括氫及 C_{1-4} 烷基；

五、發明說明 (13)

X 是選自包括 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)-NR^1R^2$ 、 $-NR^1-C(O)-R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 、 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1-C(O)O-C(CH_3)_3$ 、 $-SO-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 及 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ ；其中 $-S-(C_{2-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 、 $-SO-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 或 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 烷基})-NR^1R^2$ 基之烷基部份是視需要經一或多個獨立地選自包括羧基、羥基、羥基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酯基或 $-CONR^1R^2$ 之取代基取代；

各 R^1 及 R^2 是獨立地選自包括氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷酯基、環烷基、環烷基- C_{1-4} 烷基、部份不飽和的碳環基、部份不飽和的碳環基- C_{1-4} 烷基、芳基、 arC_{1-4} 烷基、 arC_{1-4} 烷氧基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、雜環烷基、雜環烷基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-$ 芳基、 $-C(O)-arC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-$ 雜芳基、 $-C(O)-$ 雜環烷基、 $-C(O)-$ 雜環烷基及 $-C(O)O-$ 芳基、 $-C(O)O-$ arC_{1-4} 烷基、 $-C(O)O-$ (部份不飽和的碳環基)、 $-C(O)-$ 雜芳基、 $-C(O)O-$ 雜環烷基；其中 C_{1-8} 烷基、環烷基、部份不飽和的碳環基、芳基、 arC_{1-4} 烷基、雜芳基或雜環烷基，不論是單獨或是取代基之一部份，是視需要經一或多個獨立地選自包括齒基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷酯基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $N(R^E)_2-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R^E)-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基及 $-N(R^E)-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、芳基、芳氧基、環烷

裝

計

線

五、發明說明 (14)

基、雜芳基、芳基取代之雜芳胺基磺醯基或 C₁₋₆ 烷硫基之取代基取代；

或者是當 R¹ 及 R² 同時結合至相同的氮原子時，R¹ 及 R² 與和其連接之氮原子可一起形成雜芳基或雜環烷

5 基；其中雜芳基或雜環烷基是視需要經一或多個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄ 烷基、羥基取代之 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷酯基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、芳基、arC₁₋₄ 烷基、雜芳基、雜環烷基、二(C₁₋₆)烷胺基-羧基、C₁₋₄ 烷酯基-10 N(R^E)-或芳胺基-C₁₋₄ 烷基之取代基取代；其中芳基、arC₁₋₄ 烷基、雜芳基、雜環烷基是視需要經一或多個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、苯基或經取代之苯基之取代基取代；其中在苯基上的取代15 基是經一或多個獨立地選自鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 N(R^E)₂ 之取代基取代；

R³ 是選自包括芳基、arC₁₋₆ 烷基及雜芳基；其中芳基、arC₁₋₆ 烷基或雜芳基是視需要經一或多個獨立地選20 自包括鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 N(R^E)₂ 之取代基取代；

n 是從 0 至 2 之整數；

R⁴ 是選自包括羥基、C₁₋₄ 烷基及羥基取代之 C₁₋₄ 烷

裝
計
線

五、發明說明 (15)

基；

m 是從 0 至 1 之整數；

L^1 是選自包括 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 烯基；其中 C_{3-6} 烯基之雙鍵是至少一個碳原子從連接點移至 N 原子；且其

5 中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 烯基是視需要經一或二個獨立地選自包括羥基、氟、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基之取代基取代；



是選自包括環烷基、部份不飽和的碳環

10 基、芳基、雜芳基及雜環烷基；

p 是從 0 至 5 之整數；

R^5 是選自包括羥基、羧基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、羥基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、氰基、 NR^1R^2 、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷酯基、 $-SO-NR^1R^2$ 、-

15 $SO_2-NR^1R^2$ 及 $-C(O)-NR^1R^2$ ；

q 是從 0 至 1 之整數；

R^6 是選自包括 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ ；

L^2 是選自包括 $-C_{1-6}$ 烷基-、 $-C_{2-4}$ 烯基-、 $-C_{2-6}$ 烷基-、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-C_{1-6}$ 烷基-O-、 $-C_{1-6}$ 烷基-S-、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-、 $-S-C_{1-6}$ 烷基-、 $-O-C_{2-6}$ 烷基-O-、 $-S-C_{2-6}$ 烷基-S-、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}$ 烷基)-、 $-NH-SO_2-$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)- SO_2- 、 $-C(O)-O-$ 及 $-O-C(O)-$ ；

R^7 是選自包括芳基、部份不飽和的碳環基、環烷

裝

計

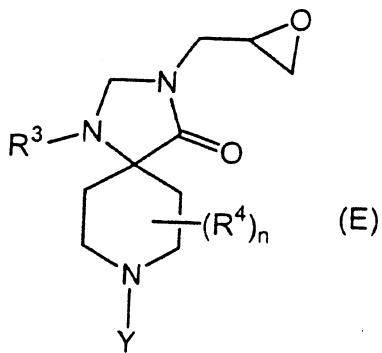
線

五、發明說明 (16)

基、雜芳基及雜環烷基；其中芳基、部份不飽和的碳環基、環烷基、雜芳基或雜環烷基是視需要經一或多個獨立地選自包括羥基、羧基、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷酯基、-SO₂-N(R^E)₂及-C(O)-N(R^E)₂之取代基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

本發明之一個具體實施例是式(E)化合物其中



10

其中 R³、n、R⁴ 及 Y 是根據本文之定義，或其藥學上可接受的鹽，式(E)化合物可作為中間物用於製備式(I)化合物。

本發明之一個具體實施例是式(E)化合物其中 R³ 是選自包括芳基、arC₁₋₆烷基及雜芳基；其中芳基、arC₁₋₆烷基或雜芳基是視需要經一或多個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 N(R^E)₂之取代基取代；其中各 R^E 是獨立地選自氫或 C₁₋₄烷基；

n 是從 0 至 2 之整數；

R⁴ 是選自包括羥基、C₁₋₄烷基及羥基取代之 C₁₋₄烷

裝

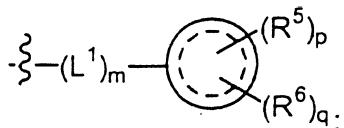
計

線

五、發明說明 (17)

基；

Y 是選自包括氫、C₁₋₄ 烷基、第三丁酯基及



5

m 是從 0 至 1 之整數；

L¹ 是選自包括 C₁₋₆ 烷基及 C₃₋₆ 烯基；其中 C₃₋₆ 烯基
之雙鍵是至少一個碳原子從連接點移至 N 原子；且其
中 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 烯基是視需要經一或二個獨立地選自
10 包括羥基、氟、C₁₋₆ 烷基、氟化 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基
之取代基取代；



是選自包括環烷基、部份不飽和的碳環
基、芳基、雜芳基及雜環烷基；

15 p 是從 0 至 5 之整數；

R⁵ 是選自包括羥基、羧基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、羥基
取代之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、硝基、氰基、NR¹R²、
三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄ 烷酯基、-SO-NR¹R²、-
SO₂-NR¹R² 及 -C(O)-NR¹R²；

20 q 是從 0 至 1 之整數；

R⁶ 是選自包括 -(L²)₀₋₁-R⁷；

L² 是選自包括 -C₁₋₆ 烷基-、-C₂₋₄ 烯基-、-C₂₋₆ 炔基-
、-O-、-S-、-NH-、-N(C₁₋₄ 烷基)-、-C₁₋₆ 烷基-O-、-C₁₋₆
烷基-S-、-O-C₁₋₆ 烷基-、-S-C₁₋₆ 烷基-、-O-C₂₋₆ 烷基-O-

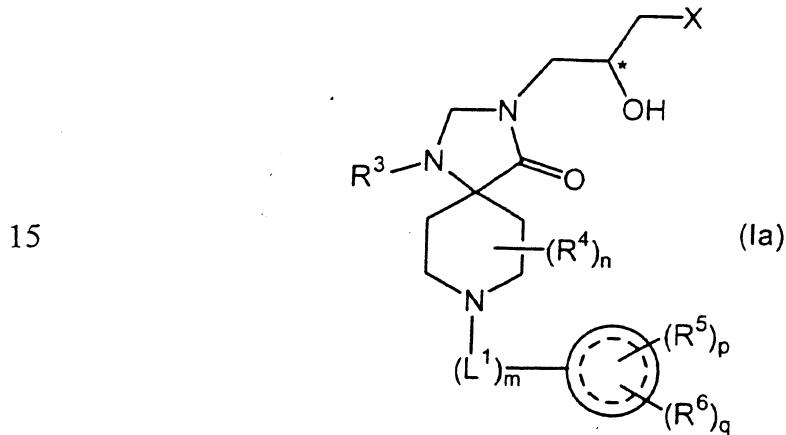
裝
計
線

五、發明說明 (18)

、-S-C₂₋₆烷基-S-、-SO₂-、-SO₂NH-、-SO₂N(C₁₋₄烷基)-；
 、-NH-SO₂-、-N(C₁₋₄烷基)-SO₂-、-C(O)-O-及-O-C(O)-；

R⁷是選自包括芳基、部份不飽和的碳環基、環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中芳基、部份不飽和的碳環基、環烷基、雜芳基或雜環烷基是視需要經一或多個獨立地選自包括羥基、羧基、鹼基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷酯基、-SO₂-N(R^E)₂及-C(O)-N(R^E)₂之取代基取代；
 或其藥學上可接受的鹽。

本發明之一個具體實施例是式(Ia)化合物其中



其中 X、R³、n、R⁴、m、L¹、、p、R⁵、
 q 及 R⁶是根據本文之定義，或其藥學上可接受的鹽，式(I)化合物可用於治療 ORL-1 受體仲介之疾病。

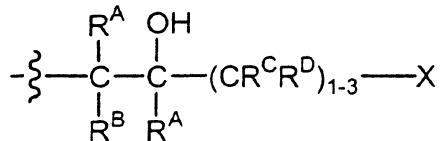
本發明之一個具體實施例是式(I)化合物其中化合物對 ORL-1 受體之結合是 10 倍大於化合物對 μ 類鴉片 (OP-3)受體之結合，本發明之另一個具體實施例是式(I)

五、發明說明 (19)

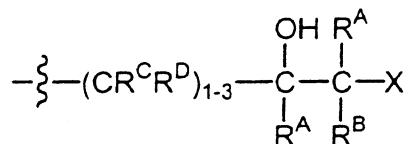
化合物其中化合物對 ORL-1 受體之結合是 100 倍大於，較宜是 500 倍大於，更宜是 1000 倍大於化合物對 μ 類鴉片 (OP-3)受體之結合。

本發明之一個具體實施例是式(I)化合物其中化合物 5 對 ORL-1 受體測量的 IC_{50} 是小於或等於約 100 毫微莫耳濃度，較宜小於或等於約 50 毫微莫耳濃度，本發明之另一個具體實施例是式(I)化合物其中化合物對 ORL-1 受體測量的 Ki 是小於或等於約 100 毫微莫耳濃度，較宜小於或等於約 50 毫微莫耳濃度。

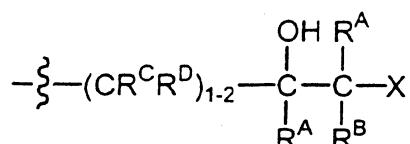
10 在本發明之一個具體實施例中， R^0 是



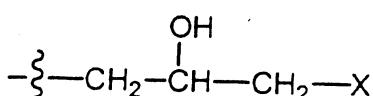
在本發明之另一個具體實施例中， R^0 是



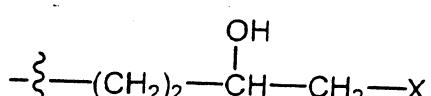
在本發明之再另一個具體實施例中， R^0 是



較宜 R^0 是選自包括



及



裝
計
線

五、發明說明 (20)

，更宜 R⁰ 是 $\text{--}\begin{cases} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-X \end{cases}$ 在本發明之另一

個具體實施例中，R⁰ 是 $\text{--}\begin{cases} \text{OH} \\ | \\ (\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2 \end{cases}$

5 較宜 R⁰ 是 $\text{--}\begin{cases} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2 \end{cases}$

在本發明之一個具體實施例中，在 $\text{--}\begin{cases} \text{OH} & \text{R}^A \\ | & | \\ (\text{CR}^C\text{R}^D)_{1-3}-\text{C} & -\text{C}-X \\ | & | \\ \text{R}^A & \text{R}^B \end{cases}$

上的羥基是存在為 R 立體組態，在本發明之另一個具體

10

實施例中，在 $\text{--}\begin{cases} \text{OH} & \text{R}^A \\ | & | \\ (\text{CR}^C\text{R}^D)_{1-3}-\text{C} & -\text{C}-X \\ | & | \\ \text{R}^A & \text{R}^B \end{cases}$ 上的羥基是存

在為 S 立體組態。

在本發明之一個具體實施例中，R^A 及 R^B 是各獨立地選自包括氫、甲基及乙基，較宜 R^A 及 R^B 各是氫，在本發明之另一個具體實施例中，R^C 及 R^D 是各獨立地選自包括氫及 C₁₋₄ 烷基，較宜 R^C 及 R^D 各是氫，在本發明之再另一個具體實施例中，R^E 是選自包括氫、甲基及乙基，較宜 R^E 是氫。

20

在本發明之一個具體實施例中，X 是選自包括-NR¹R²、-C(O)-NR¹R²、-NR¹-C(O)-R²、-OR¹、-SR¹、-SOR¹、-SO₂R¹、-S-(C₂₋₄ 烷基)-NR¹R²、-SO-(C₁₋₄ 烷基)-NR¹R²、-SO₂-(C₁₋₄ 烷基)-NR¹R²；其中-S-(C₂₋₄ 烷基)-NR¹R²、-S-(C₁₋₄ 烷基)-NR¹-C(O)-C(CH₃)₃、-SO-(C₁₋₄ 烷

裝

計

線

五、發明說明 (21)

基)-NR¹R² 或 -SO₂-(C₁₋₄ 烷基)-NR¹R² 基之烷基部份是視
需要經一或二個獨立地選自包括 C₁₋₄ 烷基、羥基 C₁₋₄ 烷
基、C₁₋₄ 烷酯基或羧基之取代基取代，較宜 X 是選自包
括-NR¹R²、-OR¹、-SR¹、-S-(C₂₋₄ 烷基)-NR¹-C(O)-
5 C(CH₃)₃、-S-(C₂₋₄ 烷基)-NR¹R²，其中 -S-(C₂₋₄ 烷基)-
NR¹R² 或 -S-(C₁₋₄ 烷基)-NR¹-C(O)-C(CH₃)₃ 基之烷基部份
是視需要經羧基或 C₁₋₄ 烷酯基之取代基取代，更宜 X
是選自包括-NR¹R²、-OR¹、-SR¹、-S-CH₂CH(CO₂H)-
10 NH-C(O)-CH₃ 及 -S-CH₂CH(CO₂H)-NH-C(O)O-C(CH₃)₃，
再更宜 X 是選自包括-NR¹R²、-SR¹ 及 -S-CH₂CH(CO₂H)-
NH-C(O)-CH₃。

在本發明之一個具體實施例中，R¹ 是選自包括氫、
C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷酯基、芳基、arC₁₋₄ 烷
基、arC₁₋₄ 烷氧基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環烷基、
15 雜環烷基-烷基、環烷基-烷基、C(O)-C₁₋₄ 烷基及-C(O)-
雜芳基；其中 C₁₋₄ 烷基、芳基、arC₁₋₄ 烷基、雜芳基、
雜環烷基或環烷基，不論是單獨或是取代基之一部份，
是視需要經一至三個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧
基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷酯基、N(R^E)₂、
20 N(R^E)₂-C₁₋₄ 烷基、N(R^E)₂-C(O)OC(CH₃)₃、硝基、三氟甲
基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、雜芳基、環烷基、1-
苯基-吡唑-2-基-氨基磺醯基或 C₁₋₄ 烷硫基之取代基取
代，在本發明之一個具體實施例中，較宜 R¹ 是選自包
括氫、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基、arC₁₋₄ 烷基、arC₁₋

裝

計

線

五、發明說明 (22)

裝

計

線

4 烷氧基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環烷基、雜環烷基-烷基、環烷基-烷基、C(O)-C₁₋₄烷基及-C(O)-雜芳基；其中C₁₋₄烷基、芳基、arC₁₋₄烷基、雜芳基、雜環烷基或環烷基，不論是單獨或是取代基之一部份，是視

5 需要經一至三個獨立地選自包括齒基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酯基、N(R^E)₂、N(R^E)₂-C₁₋₄烷基、N(R^E)₂-C(O)OC(CH₃)₃、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、雜芳基、環烷基、1-苯基-吡唑-2-基-胺基礦醯基或C₁₋₄烷硫基之取代基取代。

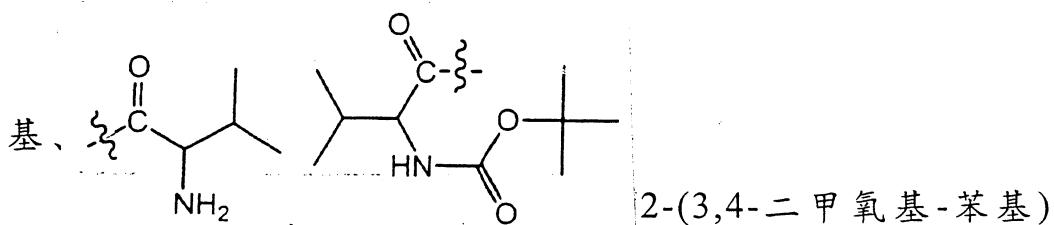
10 在本發明之另一個具體實施例中，R¹是選自包括氫、C₁₋₄烷基、arC₁₋₄烷基、C₁₋₄烷酯基及C(O)-C₁₋₄烷基；其中C₁₋₄烷基、arC₁₋₄烷基或芳基，不論是單獨或是取代基之一部份，是視需要經一至二個獨立地選自包括羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酯基、N(R^E)₂、

15 N(R^E)₂-C₁₋₄烷基或N(R^E)-C(O)OC(CH₃)₃之取代基取代，較宜R¹是選自包括氫、C₁₋₄烷基、arC₁₋₄烷基及C(O)-C₁₋₄烷基；其中C₁₋₄烷基、arC₁₋₄烷基或芳基，不論是單獨或是取代基之一部份，是視需要經一至二個獨立地選自包括羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酯基、

20 N(R^E)₂、N(R^E)₂-C₁₋₄烷基或N(R^E)-C(O)OC(CH₃)₃之取代基取代。

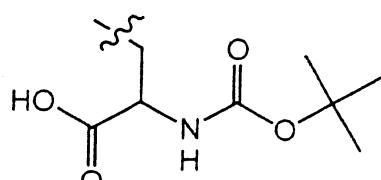
在本發明之另一個具體實施例中，R¹是選自包括氫、甲基、乙基、正丙基、正丁基、第三丁基、胺基-正丙基、二甲胺基乙基、苄基、苯基乙基、4-甲基-苄

五、發明說明 (23)

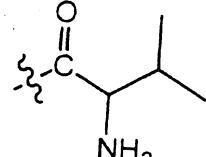


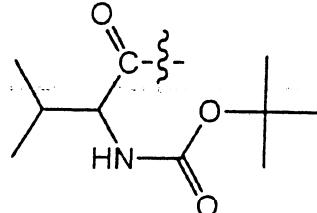
乙基、3-甲基苯基、2-胺基-2-甲酯基-乙基、乙酯基-甲

5

基、第三丁酯基及，較宜 R^1 是選自包括氫、甲基、正丙基、正丁基、第三丁基、二甲胺

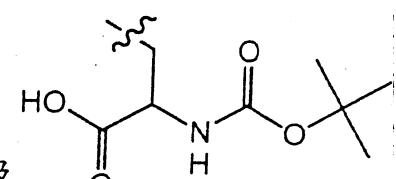
10

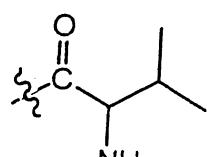
基乙基、苄基、4-甲基-苄基、

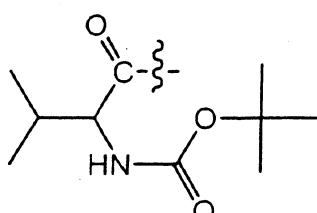


、2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基、3-甲

15

基苯基、2-胺基-2-甲酯基-乙基及

20 基乙基、苄基、苯基乙基、



、3-甲基苯基、2-(3,4-二甲氧基-

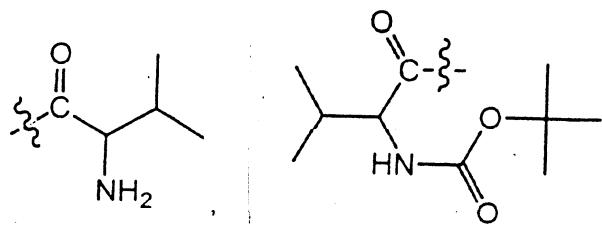
苯基)乙基、乙酯基-甲基、二甲胺基-乙基及2-胺基-2-

裝
計
線

五、發明說明 (24)

甲酯基-乙基，較宜 R¹ 是選自包括氫、甲基、乙基、正丙基、正丁基、第三丁基、二甲胺基乙基、苄基、

5

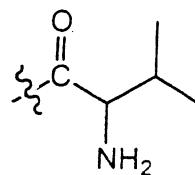


及 3-甲基苯基及 2-胺

基-2-甲酯基乙基。

在本發明之再另一個具體實施例中，R¹ 是選自包括氫、甲基、乙基、正丙基、正丁基、第三丁基、二甲胺基乙基、苄基、苯基乙基、2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙

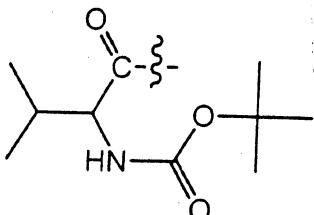
10



及

基、二甲胺基乙基、乙酯基甲基、

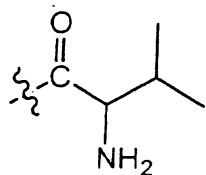
15



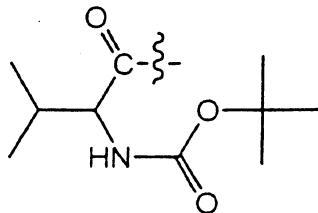
，較宜 R¹ 是選自包括氫、甲基、乙基、正丙基、正丁基、第三丁基、二甲胺基乙基、苄

20

基、



及



在本發明之另一個具體實施例中，R¹ 是選自包括氫、第三丁酯基、2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基、1-(3,4-二甲氧基苯基)-正乙基及胺基-正丙基，在本發明之再另

裝
計
線

五、發明說明 (25)

一個具體實施例中， R^1 是選自包括氫、第三丁酯基及胺基-正丙基。

在本發明之另一個具體實施例中， R^2 是選自包括氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、環烷基、環烷基- C_{1-4} 烷基、芳基、 arC_{1-4} 烷基、 arC_{1-4} 烷氧基、部份不飽和的碳環基、部份不飽和的碳環基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、雜環烷基、雜環烷基- C_{1-4} 烷基、- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、- $C(O)-芳基$ 、- $C(O)-arC_{1-4}$ 烷基、- $C(O)-雜芳基$ 、- $C(O)-雜環烷基$ 、- $C(O)O-$ 環烷基及- $C(OO)-C_{1-4}$ 烷基；其中 C_{1-4} 烷基、芳基、 arC_{1-4} 烷基、部份不飽和的碳環基、雜芳基、雜環烷基或環烷基，不論是單獨或是取代基之一部份，是視需要經一至三個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酯基、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $(CH_3)_3COC(O)-N(R^E)-C_{1-4}$ 烷基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、雜芳基、環烷基、1-苯基取代之雜芳基-胺基礦鹽基、- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷硫基之取代基取代，較宜 R^2 是選自包括氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、環烷基- C_{1-4} 烷基、芳基、 arC_{1-4} 烷基、 arC_{1-4} 烷氧基、部份不飽和的碳環基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、雜環烷基、雜環烷基- C_{1-4} 烷基、- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、- $C(O)-芳基$ 、- $C(O)-arC_{1-4}$ 烷基、- $C(O)-雜芳基$ 及- $C(O)-雜環烷基$ ；其中 C_{1-4} 烷基、芳基、 arC_{1-4} 烷基、部份不飽和的碳環基、雜芳基、雜環烷基或環烷基，不論是單獨或是

裝

計

線

五、發明說明 (26)

取代基之一部份，是視需要經一至三個獨立地選自包括
鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酯
基、N(R^E)₂、N(R^E)₂-C₁₋₄烷基、硝基、氟基、三氟甲
基、三氟甲氧基、苯基、苯氧基、雜芳基、環烷基、1-
5 苯基取代之雜芳基-氨基磺醯基、-C(O)-C₁₋₄烷基或C₁₋₄
烷硫基之取代基取代。

在本發明之一個具體實施例中，R²是選自包括氫、
C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、環烷基、芳基、arC₁₋₄烷基、
arC₁₋₄烷氧基、部份不飽和的碳環基、部份不飽和的碳
10 環基-C₁₋₄烷基、雜芳基、雜芳基-C₁₋₄烷基、雜環烷
基、雜環烷基-C₁₋₄烷基、環烷基-C₁₋₄烷基、-C(O)-arC₁₋
4烷基、-C(O)-雜芳基、-C(OO)-環烷基及-C(O)O-C₁₋₄烷
基；其中C₁₋₄烷基、芳基、arC₁₋₄烷基、部份不飽和的
碳環基、雜芳基、雜環烷基或環烷基，不論是單獨或是
15 取代基之一部份，是視需要經一至三個獨立地選自包括
鹵基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酯
基、N(R^E)₂、N(R^E)₂-C₁₋₄烷基、(CH₃)₃COC(O)-N(R^E)-C₁₋
4烷基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯氧
基、雜芳基、環烷基、1-苯基-吡唑-2-基-氨基磺醯基或
20 C₁₋₄烷硫基之取代基取代，較宜R²是選自包括氫、C₁₋₄
烷基、C₁₋₄烷氧基、芳基、arC₁₋₄烷基、arC₁₋₄烷氧基、
部份不飽和的碳環基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環烷
基、雜環烷基-烷基、環烷基-烷基及-C(O)-雜芳基；其
中C₁₋₄烷基、芳基、arC₁₋₄烷基、部份不飽和的碳環

裝
計
線

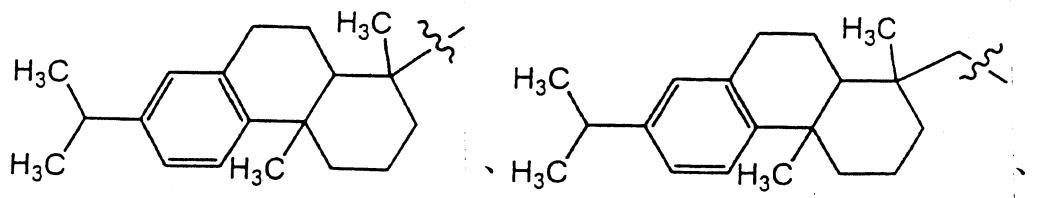
五、發明說明 (27)

基、雜芳基、雜環烷基或環烷基，不論是單獨或是取代基之一部份，是視需要經一至三個獨立地選自包括齒基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酯基、N(R^E)₂、N(R^E)₂-C₁₋₄烷基、硝基、三氟甲基、三氟
5 甲氧基、苯基、苯氧基、雜芳基、環烷基、1-苯基-吡唑-2-基-胺基礦醯基或C₁₋₄烷硫基之取代基取代。

在本發明之一個具體實施例中，R²是選自包括氫、甲基、甲氧基、乙基、羧基-甲基、乙酯基甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲胺基乙基、第三丁酯基胺基-乙基、正丁基、第三丁基、正丙基、3-羥基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲胺基-正丙基、二甲胺基-正丙基、二(正丁基)胺基-正丙基、第三丁酯基胺基-正丙基、3-苯基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2-胺基苯基、4-聯苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-胺基礦醯基)-苯基、4-環己基苯基、4-(胺基乙基)苯基、4-(第三丁酯基胺基-乙基)-苯基、-CH(CH₃)-苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲
15 氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲酯基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄
20

五、發明說明 (28)

基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氨基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、4-(二甲胺基)苄基、2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基、3-(4-嗎福啉基)-正丙基、2-(4-嗎福啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金剛烷基、1-金剛烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、6-甲硫基-2-吡啶基-羧基、噻噁基-甲基、2-噻噁基乙基、4-吡啶基、1-荼基、1-荼基-甲基、1-(3,4-亞甲二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亞甲二氧基苯基)乙基、1-苯基-2-(第三丁酯基)乙基、-C(O)-C(OCH₃)(CF₃)-苯基、-C(O)O-(2-異丙基-5-甲基-環己基)、1-(4-乙酯基-六氫吡啶基)、2-(3H-咪唑-4-基)乙基、2-(1,2,3,4-四氫異噁唑基)、2-呋喃基-甲基、



2S-羥基-S-環戊基-甲基、2S-羥基-S-環己基-甲基、2S-

五、發明說明 (29)

羥基-S-環庚基-甲基、2-苯氧基-乙基、2-(2-吡啶基)-乙基、2-(6-氟-2-吲哚基)乙基及2-苯基-環丙基，較宜R²是選自包括氫、甲基、甲氧基、乙基、羧基-甲基、乙酯基甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲胺基乙基、正丁基、第三丁基、正丙基、二(正丁基)胺基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、苯基、4-聯苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-胺基礦醯基)-苯基、4-環己基苯基、4-(胺基乙基)苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲酯基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、4-(二甲胺基)苄基、2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基、3-(4-嗎福啉基)-正丙基、2-(4-嗎福啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金剛烷基、1-金剛烷基-甲

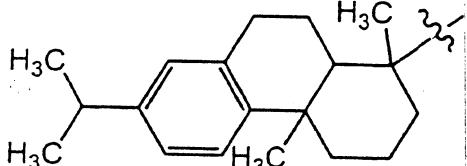
裝

計

線

五、發明說明 (30)

基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-5(6-甲氧基-吡啶基)、6-甲硫基-2-吡啶基-羧基、2-噻噐基乙基、1-荼基、1-荼基-甲基、1-(3,4-亞甲二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亞甲二氧基苯基)乙基、1-苯基-2-(第三丁酯基)乙基、2-(1,2,3,4-四氫異噠啉基)、2-呋喃基-甲基、

10  、2S-羥基-S-環戊基-甲基、2S-羥基-S-環己基-甲基、2S-羥基-S-環庚基-甲基、2-苯氧基-乙基、2-(2-吡啶基)-乙基、2-(6-氟-2-吲哚基)乙基及2-苯基-環丙基。

15 在本發明之一個具體實施例中，R²是選自包括氫、甲基、甲氧基、乙基、乙酯基甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲胺基乙基、正丁基、第三丁基、正丙基、二(正丁基)胺基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、環丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、2-胺基苯基、4-(第三丁酯基胺基-乙基)-苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-聯苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-胺基磺醯基)-苯基、4-(胺基乙基)苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、

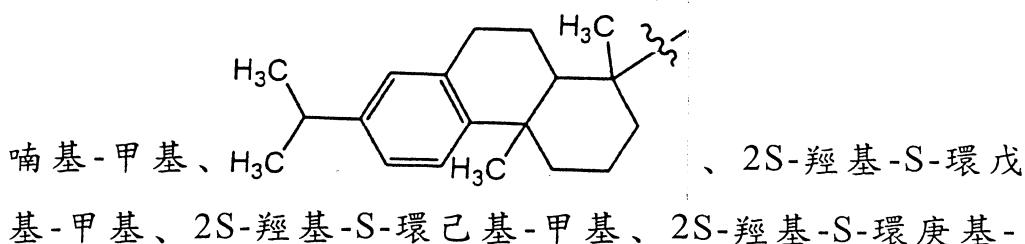
20

裝
計
線

五、發明說明（31）

3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲酯基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、
2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基、3-(4-吗啉基)-正丙基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金刚烷基、1-金刚烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、噻吩基甲基、2-噻吩基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亚甲二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亚甲二氧基苯基)乙基、2-呋

裝計線



五、發明說明 (32)

甲基、2-苯氧基-乙基及2-(6-氟-2-吲哚基)乙基，更宜
 R^2 是選自包括氫、甲基、甲氧基、乙基、乙酯基甲
 基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲胺基乙基、正丁
 基、第三丁基、正丙基、二(正丁基)胺基-正丙基、3-苯
 5 基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、苯基、4-聯苯基、2-
 乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-胺基磺醯基)-苯
 基、4-(胺基乙基)苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、
 3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄
 基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-
 10 溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、
 3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲
 基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲
 氧基苄基、4-甲酯基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氟
 苄基、3,4-二氟苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、
 15 3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄
 基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲
 氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-
 二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、2-苯基乙基、2-(4-
 溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)
 20 乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲
 氧基苯基)乙基、3-(4-嗎福啉基)-正丙基、2-(4-嗎福啉
 基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金剛烷基-甲基、2-(2,5-
 二甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶
 基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶

裝

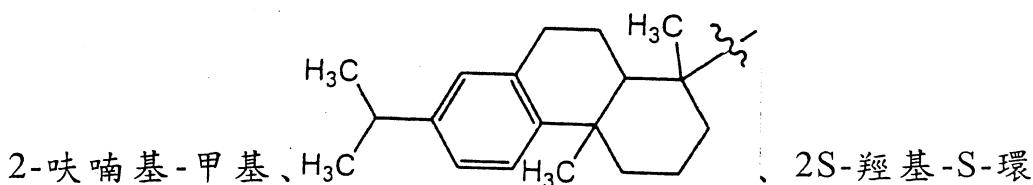
計

線

五、發明說明 (33)

基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、2-噁噃基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亞甲二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亞甲二氧基苯基)乙基、

5



10

在本發明之一個具體實施例中，R²是選自包括氫、甲基、甲氧基、乙基、乙酯基甲基、乙氧基、二甲胺基乙基、正丁基、正丙基、二(正丁基)胺基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、環丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、2-胺基苯基、3,4-二甲氧基苯基、

15

4-(第三丁酯基胺基-乙基)-苯基、4-聯苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-胺基磺醯基)-苯基、4-(胺基乙基)苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-

20

氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲酯基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基

裝
計
線

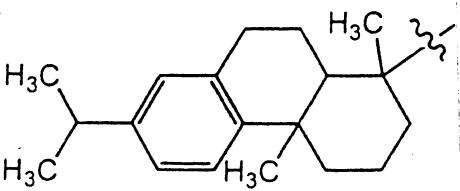
五、發明說明 (34)

裝

計

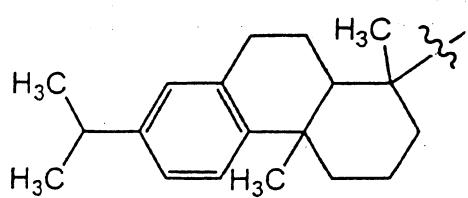
線

苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、
 2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄
 基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、2-苯基乙
 基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲
 氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-
 4,5-二甲氧基苯基)乙基、3-(4-嗎福啉基)-正丙基、2-(4-
 嗡福啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金剛烷基、1-金
 剛烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲
 基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、
 3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶
 基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲
 基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、噻噁基甲基、2-噻
 噁基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亞甲二氧基苯
 基)甲基、2-(3,4-亞甲二氧基苯基)乙基、2-呋喃基-甲
 基、

15  、2S-羥基-S-環戊基-甲基、2S-羥基-S-環己基-甲基、2S-羥基-S-環庚基-甲基及
 2-苯氧基-乙基，較宜 R² 是選自包括氫、甲基、甲氧
 基、乙基、乙酯基甲基、乙氧基、二甲胺基乙基、正丁
 基、正丙基、二(正丁基)胺基-正丙基、3-苯基-正丙
 基、3-(2-吡啶基)-正丙基、4-聯苯基、2-乙氧基苯基、
 4-((1-苯基-吡唑-2-基)-胺基礦醯基)-苯基、4-(胺基乙基)
 苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲

五、發明說明 (35)

基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟
 5 甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲酯基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氟苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、
 10 2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲
 氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-
 15 4,5-二甲氧基苯基)乙基、3-(4-嗎福啉基)-正丙基、2-(4-嗎福啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金剛烷基、1-金剛烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲
 基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、
 3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶
 基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲
 基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、2-噻噁基乙基、1-
 20 蒽基、1-蒽基-甲基、1-(3,4-亞甲二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亞甲二氧基苯基)乙基、2-呋喃基-甲基、

裝
計
線

、2S-羟基-S-環戊基-甲

五、發明說明 (36)

基、2S-羥基-S-環己基-甲基、2S-羥基-S-環庚基-甲基及
2-苯氧基-乙基。

在本發明之一個具體實施例中，R²是選自包括氫、
甲基、正丁基、3-羥基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲
5 腺基-正丙基、二甲胺基-正丙基、第三丁酯基胺基-正丙
基、N-甲基-N-第三丁酯基-胺基-正乙基、3-硝基苄基、
4-甲酯基苄基、-CH(CH₃)-苯基、4-吡啶基、1-(4-乙酯
基六氫吡啶基)及2-(3H-咪唑-4-基)-乙基。

較宜R²是選自包括氫、甲基、正丁基、3-羥基-正
10 丙基、3-甲氧基-正丙基、甲胺基-正丙基、二甲胺基-正
丙基、N-甲基-N-第三丁酯基-胺基-正乙基、3-硝基苄
基、4-甲酯基苄基、-CH(CH₃)-苯基、4-吡啶基及2-(3H-
咪唑-4-基)-乙基。

在本發明之一個具體實施例中，當R¹及R²同時結
合至相同的氮原子時，R¹及R²與和其連接之氮原子可
一起形成雜芳基或雜環烷基；其中雜芳基或雜環烷基是
視需要經一至三個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧基、
C₁₋₄烷基、羥基取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷
酯基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、
20 苯基、arC₁₋₄烷基、雜環烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基-羧
基、C₁₋₄烷酯基胺基或苯胺基-C₁₋₄烷基之取代基取代；
其中在雜芳基或雜環烷基上的苯基或arC₁₋₄烷基取代基
是視需要經一或二個獨立地選自包括鹵基、羥基、羧
基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、

裝

計

線

五、發明說明 (37)

硝基、氰基、 $N(R^E)_2$ 或經取代之苯基之取代基取代；其中在苯基上的取代基是經一至三個獨立地選自鹵基之取代基取代。

在本發明之一個具體實施例中，當 R^1 及 R^2 同時結合至相同的氮原子時， R^1 及 R^2 與和其連接之氮原子可一起形成雜環烷基及雜芳基；其中雜芳基或雜環烷基是視需要經一或多個獨立地選自包括羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、羥基取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苯基、 arC_{1-4} 烷基、雜環烷基、 C_{1-4} 烷酯基、胺基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基-羥基、第三丁酯基、第三丁酯基胺基或苯胺基- C_{1-4} 烷基之取代基取代；其中苯基或 arC_{1-4} 烷基取代基是視需要經一或二個獨立地選自包括氯、三氟甲基或氯苯基之取代基取代。較宜當 R^1 及 R^2 同時結合至相同的氮原子時， R^1 及 R^2 與和其連接之氮原子可一起形成雜環烷基及雜芳基；其中雜芳基或雜環烷基是視需要經一或多個獨立地選自包括 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苯基、 arC_{1-4} 烷基、雜環烷基、 C_{1-4} 烷酯基、二(C_{1-4} 烷基)胺基-羥基或苯胺基- C_{1-4} 烷基之取代基取代；其中苯基或 arC_{1-4} 烷基取代基是視需要經一或二個獨立地選自包括三氟甲基或氯苯基之取代基取代。

在本發明之一個具體實施例中，當 R^1 及 R^2 同時結合至相同的氮原子時， R^1 及 R^2 與和其連接之氮原子可一起形成選自包括 1-嗎福啉基、1-(4-(3-三氟甲基-苯

裝

計

線

五、發明說明 (38)

基)-六氫吡咁基)、1-(4-六氫吡啶基-六氫吡啶基)、1-(4-吡咯啶基-六氫吡啶基)、1-(4-苯基-六氫吡啶基)、1-(3-羥基-六氫吡啶基)、1-(4-羥基-六氫吡啶基)、1-(3-羥基甲基-六氫吡啶基)、1-(3,5-二甲基-六氫吡啶基)、1-(4-5
二甲胺基-六氫吡啶基)、1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基甲基)-六氫吡咁基)、1-(3-(二乙胺基羧基)-六氫吡啶基)、1-(4-第三丁酯基胺基-六氫吡啶基)、1-(2,3-二氫-1H-吡咯基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-六氫吡咁基)、2-
10 (1,2,3,4-四氫-異噃啉基)、1-(4-第三丁酯基-六氫吡咁基)、2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-異噃啉基)、4-(2,6-二甲基-嗎福啉基)、1-(4-苄基-六氫吡咁基)、1-吡咯啶基、1-(2,3-二氫-吡咯啶基)、1-(3-羥基-吡咯啶基)、1-
15 (3-(S)-羥基-吡咯啶基)、1-六氫吡啶基、1-(3-乙酯基-六氫吡啶基)、1-(4-乙酯基-六氫吡啶基)、1-咪唑基、1-(2-苯基胺基甲基)-N-吡咯啶基)、1-(3-(R)-二甲胺基-吡咯
20 級基)、1-(3-(R)-羥基-吡咯啶基)、1-(3,4-二羥基-2,5-雙羥基甲基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-第三丁酯基胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-乙胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-甲胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-甲胺基-吡咯啶基)、1-(3-(N-甲基-N-第三
丁酯基胺基)-吡咯啶基)或1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基)，較宜當 R¹ 及 R² 同時結合至相同的氮原子時，R¹ 及 R² 與和其連接之氮原子可一起形成選自包括 1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-六氫吡咁基)、1-(4-六氫

裝

計

線

五、發明說明 (39)

吡啶基-六氫吡啶基)、1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基甲基)-六氫吡啶基)、1-(3-(二乙胺基羧基)-六氫吡啶基)、1-(2,3-二氫-1H-吡咯基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-異噁啉基)、1-(4-第三丁酯基-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-異噁啉基)、4-(2,6-二甲基-嗎福啉基)、1-(4-苄基-六氫吡啶基)、1-吡咯啶基、1-六氫吡啶基、1-(4-乙酯基-六氫吡啶基)、1-咪唑基及1-(2-(苯基胺基甲基)-N-吡咯啶基)。

在本發明之一個具體實施例中，當R¹及R²同時結合至相同的氮原子時，R¹及R²與和其連接之氮原子可一起形成選自包括1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-六氫吡啶基)、1-(4-苯基-六氫吡啶基)、1-(4-六氫吡啶基-六氫吡啶基)、1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基甲基)-六氫吡啶基)、1-(3-(二乙胺基羧基)-六氫吡啶基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-異噁啉基)、1-(4-第三丁酯基-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-異噁啉基)、4-(2,6-二甲基-嗎福啉基)、1-(4-苄基-六氫吡啶基)、1-嗎福啉基、1-吡咯啶基、1-(2,3-二氫-吡咯啶基)、1-六氫吡啶基、1-(3,5-二甲基-六氫吡啶基)、1-(3-羥基甲基-六氫吡啶基)、1-(3-乙酯基-六氫吡啶基)、1-(4-乙酯基-六氫吡啶基)、1-咪唑基及1-(2-(苯基胺基甲基)-N-吡咯啶基)，較宜當R¹及R²同時結合至相同的氮原子時，R¹及R²與和其連接之氮原子可一起形成選自包括1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-六氫吡啶基)、1-

裝

計

線

五、發明說明 (40)

(4-六氫吡啶基-六氫吡啶基)、1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基
甲基)-六氫吡啶基)、1-(3-(二乙胺基羧基)-六氫吡啶
基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-六氫吡啶基)、2-
5 (1,2,3,4-四氫-異噁啉基)、1-(4-第三丁酯基-六氫吡啶
基)、2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-異噁啉基)、4-(2,6-
二甲基-嗎福啉基)、1-(4-苄基-六氫吡啶基)、1-吡咯啶
基、1-六氫吡啶基、1-(4-乙酯基-六氫吡啶基)、1-咪唑
基及 1-(2-(苯基胺基甲基)-N-吡咯啶基)。

在本發明之一個具體實施例中，當 R¹ 及 R² 同時結
合至相同的氮原子時，R¹ 及 R² 與和其連接之氮原子可
一起形成選自包括 1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-六氫吡啶
基)、1-(4-苯基-六氫吡啶基)、1-(4-六氫吡啶基-六氫吡
啶基)、1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基甲基)-六氫吡啶基)、
1-(3-(二乙胺基羧基)-六氫吡啶基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯
基-甲基]-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-異噁啉基)、1-
15 (4-第三丁酯基-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲
氧基-異噁啉基)、4-(2,6-二甲基-嗎福啉基)、1-(4-苄基-
六氫吡啶基)、1-(3,5-二甲基-六氫吡啶基)、1-(3-羥基甲
基-六氫吡啶基)、1-(3-乙酯基-六氫吡啶基)、1-(4-乙酯
基-六氫吡啶基)、1-六氫吡啶基、1-嗎福啉基、1-吡咯
20 啶基、1-咪唑基、1-(2,3-二氫-吡咯啶基)及 1-(2-(苯基胺
基甲基)-N-吡咯啶基)，較宜當 R¹ 及 R² 同時結合至相同
的氮原子時，R¹ 及 R² 與和其連接之氮原子可一起形成
選自包括 1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-六氫吡啶基)、1-(4-六

裝

計

線

五、發明說明 (41)

氫吡啶基-六氫吡啶基)、1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基甲基)-六氫吡啶基)、1-(3-(二乙胺基羧基)-六氫吡啶基)、
 1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四
 氢-異噁啉基)、1-(4-第三丁酯基-六氫吡啶基)、2-
 5 (1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-異噁啉基)、4-(2,6-二甲基-
 嘴福啉基)、1-(4-苄基-六氫吡啶基)、1-(4-乙酯基-六氫
 吡啶基)、1-六氫吡啶基、1-咪唑基及 1-(2-(苯基胺基甲
 基)-N-吡咯啶基)。

在本發明之一個具體實施例中，當 R¹ 及 R² 同時結
 10 合至相同的氮原子時，R¹ 及 R² 與和其連接之氮原子可
 一起形成選自包括 2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-異噁啉
 基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-六氫吡啶基)、1-吡咯
 吠啶基、1-(3-羥基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-羥基-吡咯啶
 基)、1-(4-羥基-六氫吡啶基)、1-(3-(R)-二甲胺基-吡咯
 15 吠啶基)、1-(4-第三丁酯基胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-第三
 丁酯基胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-胺基-吡咯啶基)、1-
 (3-(S)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-甲胺基-吡咯啶基)、1-
 (3-(S)-乙胺基-吡咯啶基)、1-(4-二甲胺基-吡咯啶基)、1-
 20 (3-(N-甲基-N-第三丁酯基胺基)-吡咯啶基)或 1-(2-(3,5-
 二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基)。

較宜當 R¹ 及 R² 同時結合至相同的氮原子時，R¹ 及
 R² 與和其連接之氮原子可一起形成選自包括 2-(1,2,3,4-
 四氫-6,7-二甲氧基-異噁啉基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-
 甲基]-六氫吡啶基)、1-吡咯啶基、1-(3-羥基-吡咯啶

裝

計

線

五、發明說明 (42)

基)、1-(3-(R)-羥基-吡咯啶基)、1-(4-羥基-六氫吡啶基)、1-(3-(R)-二甲胺基-吡咯啶基)、1-(4-第三丁酯基胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-第三丁酯基胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-甲胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-甲胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-乙胺基-吡咯啶基)、1-(4-二甲胺基-吡咯啶基)、1-(3-(N-甲基-N-第三丁酯基胺基)-吡咯啶基)或1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基)。

在本發明之一個具體實施例中，n是從0至1之整數，較宜n是0，在本發明之一個具體實施例中，m是0，在本發明之另一個具體實施例中，m是1。

在本發明之一個具體實施例中，p是從0至2之整數，較宜p是從0至1之整數，在本發明之一個具體實施例中，q是0，在本發明之另一個具體實施例中，q是1。

在本發明之一個具體實施例中， R^3 是選自包括芳基及 arC_{1-4} 烷基；其中芳基或 arC_{1-6} 烷基是視需要經一至三個獨立地選自包括齒基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基或 $N(R^E)_2$ 之取代基取代，較宜 R^3 是芳基；其中芳基是視需要經一或多個獨立地選自包括齒基之取代基取代，更宜 R^3 是選自包括苯基及4-氟苯基。

在本發明之一個具體實施例中， L^1 是 C_{1-4} 烷基；其中 C_{1-4} 烷基是視需要經一至二個獨立地選自包括羥基、

裝
計
線

五、發明說明 (43)

氟、C₁₋₄烷基、氟化C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基之取代基取代，較宜L¹是未經取代之C₁₋₄烷基，更宜L¹是選自包括-CH₂-、-CH(CH₃)-及-CH₂CH₂-，再更宜L¹是-CH₂-或-CH₂CH₂-。

5

在本發明之一個具體實施例中，是選自包括部份不飽和的碳環基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基。

10

在本發明之一個具體實施例中，是選自包括環辛基、1-范基、R-1-范基、S-1-范基、環己基、苯基、1-萘基、2-萘基、1,2,3,4-四氫-萘基、2-噻噐基、苯並噻噐基、4,5,6,7-四氫-苯並噻噐基、二環[3.1.1]庚烯-2-基、二環[3.1.1]庚基及(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-

15

葩-1-基，較宜是選自包括環辛基、1-范基、R-1-范基、S-1-范基、環己基、苯基、1-萘基、2-萘基、2-噻噐基及(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-1-基。

20

在本發明之另一個具體實施例中，是選自包括環辛基、1-范基、R-1-范基、S-1-范基、環己基、苯基、1-萘基及(3a-S)-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-2-基。

在本發明之另一個具體實施例中，是選

裝

計

線

五、發明說明 (44)

自包括環辛基、1-萘基、1-苊基、R-1-苊基、S-1-苊基、二環[3.1.1]庚烯-2-基及(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-2-基。

在本發明之一個具體實施例中，R⁵是選自包括羥基、羧基、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷酯基、-SO-N(R^E)₂、-SO₂-N(R^E)₂及-C(O)-N(R^E)₂。

在本發明之另一個具體實施例中，R⁵是選自包括鹵基、C₁₋₄烷基及三氟甲基，較宜R⁵是選自包括氯、甲基、正丙基及三氟甲基。

在本發明之另一個具體實施例中，R⁵是選自包括甲基、正丙基、氯及三氟甲基，較宜R⁵是選自包括甲基、正丙基及三氟甲基，更宜R⁵是選自包括甲基及正丙基，在本發明之再另一個具體實施例中，R⁵是甲基。

在本發明之一個具體實施例中，R⁶是-(L²)₀-R⁷，在本發明之另一個具體實施例中，R⁶是-(L²)₁-R⁷且L²是選自包括-C₁₋₄烷基-、-O-、-S-、-N(R^E)-、-C(O)-O-及-O-C(O)-。

在本發明之一個具體實施例中，R⁷是選自包括環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基；其中芳基、雜芳基或雜環烷基是視需要經一至二個獨立地選自包括羥基、羧基、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、硝基、氰基、N(R^E)₂、三氟甲基、三氟甲氧基或C₁₋₄烷酯基之取代基

裝
計
線

五、發明說明 (45)

取代，較宜 R⁷ 是選自包括芳基及雜芳基，更宜 R⁷ 是選自包括苯基及 2-噻噁基，再更宜 R⁷ 是 2-噻噁基。

在本發明之一個具體實施例中，式(I)化合物是選自包括

5 8-(R)苊-1-基-3-(3-胺基-2-(S)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

8-(R)苊-1-基-3-(3-胺基-2-(R)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

10 8-(R)苊-1-基-3-(3-二甲胺基-2-(S)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

3-(3-胺基-2-(R)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

3-(3-二甲胺基-2-(R)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

15 8-(R)苊-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羥基-3-(3-羥基甲基-六氫吡啶-1-基)-丙基]-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

3-(3-胺基-2-(R)-羥基-丙基)-8-環辛基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

20 3-(3-胺基-2-(R)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-1-(S)-(3aS)-(2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-1-基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羥基-3-(3-羥基-丙基胺基)-丙基]-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-

裝
計
線

五、發明說明 (46)

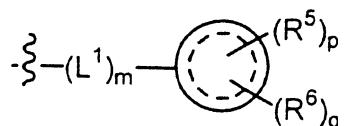
酮；

1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羥基-3-(3-甲基胺基-丙基胺基)-丙基]-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

5 3-[3-(3-二甲胺基-丙基胺基)-2-(R)-羥基-丙基]-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

及其藥學上可接受的鹽類。

關於式(E)化合物，在本發明之一個具體實施例中，Y是選自包括氫、C₁₋₄烷基及第三丁酯基，較宜是C₁₋₄烷基或第三丁酯基，更宜是乙基，在本發明之另一個具體實施例中，Y是



15

本發明之其他具體實施例，包括彼等其中取代基選擇用於一或多個本文定義之變數(也就是 R₀、R³、n、

20 R⁴、m、L¹、、p、R⁵、q、R⁶及Y)是獨立地選自本文定義的全部名單之任何獨立的取代基或任何附屬取代基。

在本文使用時，除非另外說明，”鹵基”係指氯、溴、氟及碘。

在本文使用時，名詞”烷基”不論是單獨使用或作為

五、發明說明 (47)

裝
計
線

取代基之一部份，包括直鏈及支鏈烷基鏈，較宜含一至八個碳原子，例如烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基等，在本文使用時，名詞”低碳烷基”係指含一至四個碳原子之直鏈或支鏈烷基鏈，低碳烷基之合適實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基等。

在本文使用時，除非另外說明，名詞”羥基取代之烷基”係指經一或多個羥基取代之任何直鏈或支鏈烷基鏈，例如羥基甲基、1-羥基-乙-2-基等，較宜烷基鏈是經一至三個羥基取代，更宜是一個羥基。

在本文使用時，除非另外說明，名詞”烷氧基”係指上述直鏈或支鏈烷基之氧醚基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正己氧基等。

在本文使用時，除非另外說明，名詞”芳基”係指未經取代之碳環芳族基例如苯基、萘基等。

在本文使用時，除非另外說明，名詞” arC_{1-4} 烷基”係指經芳基例如苯基、萘基等取代之任何低碳烷基(也就是 C_{1-4} 烷基)， arC_{1-4} 烷基之合適實例包括苄基、2-苯基乙基(也就是苯基- CH_2-CH_2-)、3-苯基-正丙基(也就是苯基- $CH_2-CH_2-CH_2-$)、萘基-甲基等。

在本文使用時，除非另外說明，名詞”醯基”係指經由去除羥基從有機酸形成的基，合適的實例包括乙醯基、苯甲醯基等。

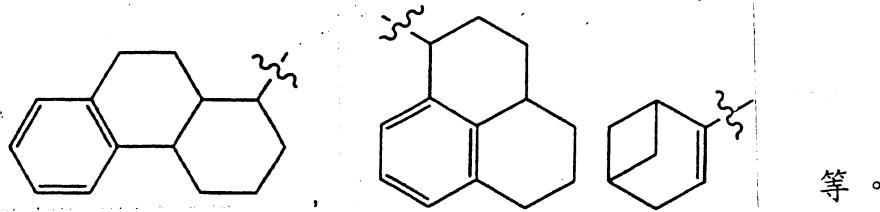
在本文使用時，除非另外說明，名詞”環烷基”係指

五、發明說明 (48)

任何安定的三至十四員單環、二環、三環或橋接碳基質的飽和環系統，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基、二環[3.1.1]庚基等。

在本文使用時，除非另外說明，名詞”碳環基”係指
5 四至十四員，較宜五至十三員，更宜五至十員單環、二環或三環碳基質的環結構，同樣地，除非另外說明，名詞”部份不飽和的碳環基”係指含至少一個不飽和(雙或參)鍵之任何五至十四，較宜五至十三，更宜五至十員單環、二環或三環碳基質的環結構，部份不飽和的碳環
10 基之合適實例包括 1,2,3,4-四氫萘基、環己烯-1-基、1-

范基、



等。

在本文使用時，除非另外說明，名詞”雜芳基”係指
15 含至少一個選自包括 O、N 及 S 的雜原子之任何五至七，較宜五至六員單環芳族環結構，視需要含一至三個獨立地選自包括 O、N 及 S 的其他雜原子；或含至少一個選自包括 O、N 及 S 的雜原子之九至十員二環芳族環結構，視需要含一至四個獨立地選自包括 O、N 及 S 的
20 其他雜原子；雜芳基可在環之任何雜原子或碳原子連接，使得結果是一個安定的結構。

合適的雜芳基實例包括但不限於吡咯基、呋喃基、噻噁基、𫫇唑基、咪唑基、吡唑基、異𫫇唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒阱基、

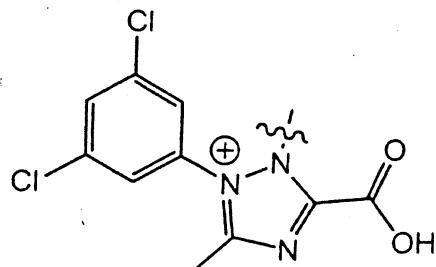
裝
計
線

五、發明說明 (49)

嘧啶基、吡咗基、吡喃基、呋咱基、吲咗基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯並呋喃基、苯並噻噁基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹咗基、喹啉基、異喹啉基、異噻唑基、噃啉基、酞咗基、噃唑啉基、噃噁啉基、萘啶基、噠啶基等，較佳的咱芳基包括噻噁基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、吲哚基及喹啉基。

熟諳此藝者將了解其中咱芳基含一或多個氮原子，該雜芳基可視需要存在或在取代基中是四級形式，例如在 1-(2-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-5-羧基-1,2,4-三唑基)中，下式之取代基

15



20

在本文使用時，名詞”雜環烷基”係指含至少一個選自包括 O、N 及 S 的雜原子之任何五至七，較宜五至六員單環飽和或部份不飽和的環結構，視需要含一至三個獨立地選自包括 O、N 及 S 的其他雜原子；或含至少一個選自包括 O、N 及 S 的雜原子之九至十員飽和、部份不飽和或部份芳族的二環環系統，視需要含一至四個獨立地選自包括 O、N 及 S 的其他雜原子；雜環烷基可在環之任何雜原子或碳原子連接，使得結果是一個安定的結構。

裝

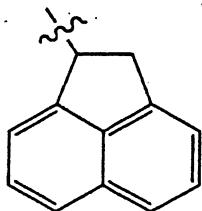
計

線

五、發明說明 (50)

合適的雜環烷基實例包括但不限於吡咯啉基、吡咯啶基、二氫戊環基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、六氫吡啶基、二噁烷基、嗎福啉基、二噁烷基、硫嗎福啉基、六氫吡啶基、三噁烷基、吲哚啉基、5 呲烯基、3,4-亞甲二氫基苯基、2,3-二氫苯並呋喃基、1,2,3,4-四氫異噠啉基、1,2,3,4-四氫噠啉基、4,5,6,7-四氫苯並[b]噁噁基等，較佳的雜環烷基包括吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎福啉基、1,2,3,4-四氫異噠啉基、4,5,6,7-四氫苯並[b]噁噁基、3,4-亞甲二氫基苯基及3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]二噁庚因。

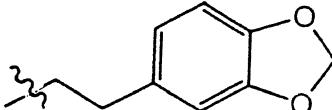
在本文使用時，名詞”1-危基”係指下式之取代基



， 在本文使用時，名詞”2-(3,4-亞甲二

15

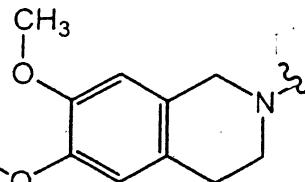
氧基苯基)乙基”係指下式之取代基



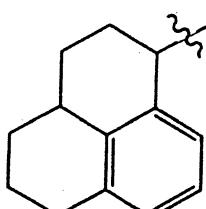
在本文使用時，名詞”2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-異

20

噠啉基)”係指下式之取代基



在本文使用時，名詞”2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-1-基”係



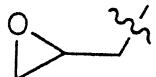
指下式之取代基

， 在本文使用時，名

裝
計
線

五、發明說明 (51)

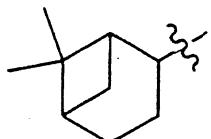
詞”環氧乙烷基-甲基”係指式



之取代

基，在本文使用時，名詞”6,6-二甲基-二環[3.1.1]庚基”

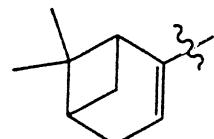
5



係指式

之取代基，在本文使用時，名

詞”6,6-二甲基-二環[3.1.1]庚-2-烯基”係指式



之取代基。

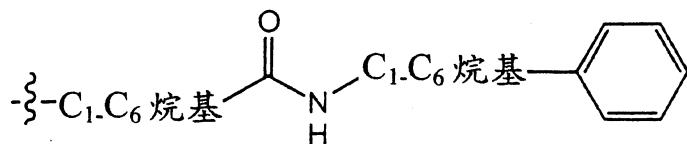
10 在本文使用時，符號”*”係指存在一個立體對掌中心。

當一個特定的基是”經取代”(例如烷基、芳基、碳環基、雜環烷基、雜芳基)時，此基可有一或多個取代基，較宜有一至五個取代基，更宜有一至三個取代基，
15 最宜有一至二個取代基，獨立地選自取代基之名單。

關於取代基，名詞”獨立地”係指當可能有超過一個以上的取代基時，此取代基可以彼此相同或不同。

在本文使用的標準命名下，首先描述指定側鏈之末端部份，隨後是朝向連接點之相鄰官能基，據此，例

20 如”苯基 C₁-C₆ 烷基氨基羧基 C₁-C₆ 烷基”取代基係指下式之基



五、發明說明 (52)

在說明書特別是圖示及實例中使用的縮寫如下：

AcCN	=乙腈
BINAP	=2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘基
Boc	=第三丁酯基
CBz	=苄酯基($C_6H_5-CH_2-O-C(O)-$)
DAMGO	=Tyr-D-Ala-Gly-N-甲基-Phe-Gly-醇
DCC	=N,N-二環己基碳化二亞胺
DCE	=二氯乙烷
DCM	=二氯甲烷
DIPEA 或 DIEA	=二異丙基乙基胺
DMF	=N,N-二甲基甲醯胺
DME	=1,2-二甲氧基乙烷
DMSO	=二甲亞砜
DPDPE	=Tyr-D-Pen-Gly-p-氯-Phe-D-Pen[二 硫橋:2-5]
EDC1	=1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二 亞胺鹽酸鹽
EDTA	=乙二胺四醋酸
EGTA	=乙二醇-O,O'-雙(2-胺基乙基)- N,N,N',N'-四醋酸
EtOAc	=醋酸乙酯
Fmoc	=9-芴基甲酯基
HBTU	=O-(1H-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'- 四甲基錳六氟磷酸鹽

裝
計
線

五、發明說明 (53)

Hex	=己烷
HPLC	=高壓液相層析法
KO-t-Bu	=第三丁醇鉀
LiHMDS	=雙(三鉀矽烷基)氯化鋰
MCPBA	=間-氯過氧化苯鉀酸
MeCN	=乙腈
Ms	=甲磺醯基
μ W	=微波
NaHMDS	=雙(三甲矽烷基)氯化鈉
NatBuO 或 tBuONa	=第三丁醇鈉
NMP	=N-甲基-2-吡咯啶酮
Pd ₂ (dba) ₃	=參(二亞苄基丙酮)二鉑(0)
Pd(OAc) ₂	=醋酸鉑(0)
Pd(PPh ₃) ₄	=肆(三苯基膦)鉑(0)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 或	=二(氯)二(三苯基膦)鉑(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	
P(tBu) ₃	=三第三丁基膦
PEI	=聚乙基亞胺
TEA 或 Et ₃ N	=三乙胺
TFA	=三氟醋酸
THF	=四氫呋喃
TLC	=薄層層析
TNE Buffer	=50 毫莫耳濃度 Tris-HCl, pH 7.4+5 毫莫耳濃度 EDTA+150 毫莫耳濃度

裝

計

線

五、發明說明 (54)

NaCl

Tris HCl = 參[羥基甲基]氨基甲基鹽酸鹽

Ts = 對-甲苯磺醯基

U69593 = (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-甲基-N-7-(1-吡咯啶基)-1-氧雜螺[4.5]癸-8-基]苯乙醯胺

在本文使用時，除非另外說明，名詞”飲食障礙”係指與飲食相關的任何障礙，合適的實例包括但不限於厭食症、貪食症、狂食症、食物渴望等。

在本文使用時，除非另外說明，名詞”腎上腺障礙”
5 係指經由腎上腺仲介的障礙，合適的實例包括但不限於 Cushing 氏徵候群、Addison 氏症等。

在本文使用時，名詞”受治療者”係指動物，較宜是哺乳動物，最宜是人類，其是被治療、觀察或實驗者。

在本文使用時，名詞”有效醫療量”係指活性化合物
10 或藥劑之量，其在組織系統、動物或人類中顯示研究員、獸醫、醫生或其他臨床者尋求的生物或醫學回應，其包括減輕被治療的疾病或障礙之徵狀。

在本文使用時，名詞”組成物”係包括含特定量的特定成份之產物，以及直接或間接從特定量的特定成份之
15 組合產生的任何產物。

在醫學中使用時，本發明化合物之鹽類係指無毒”藥學上可接受的鹽類”，但是其他鹽類可用於製備根據本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽類，本發明化合

裝
計
線

五、發明說明 (55)

裝

計

線

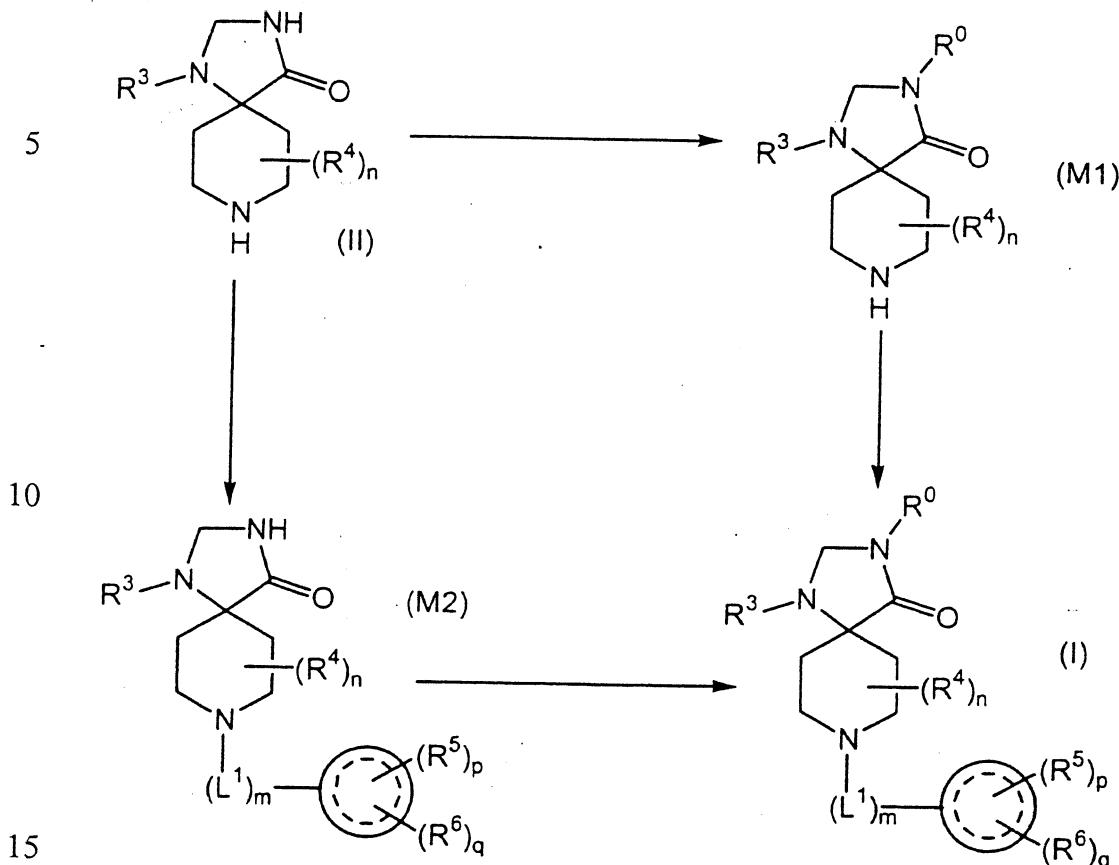
物之合適的藥學上可接受的鹽類包括酸加成鹽，其製備可經由混合化合物之溶液與藥學上可接受的酸之溶液，例如氫氯酸、硫酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、醋酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸，另外，當本發明化合物帶有酸性部份時，其合適的藥學上可接受的鹽類可包括鹼金屬鹽類例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽類例如鈣或鎂鹽；及與合適的有機配體形成的鹽類例如四級銨鹽，據此，代表性的藥學上可接受的鹽類包括下列：

醋酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣、樟腦酸鹽、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽、檸檬酸鹽、二氫氯化物、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、依士多鹽(estolate)、依士鹽(esylate)、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖酸鹽、谷胺酸鹽、乙醇醯阿散酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、海巴胺、溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基荼酸鹽、碘化物、異硫逐酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲基磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、納普酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、N-甲基還原葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、巴莫酸鹽(雙羥荼酸鹽)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖二酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、鹼式醋酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物及戊酸鹽。

本發明之式(I)化合物可根據在本文中更詳細敘述之

五、發明說明 (56)

方法製備，更確定地說，式(I)化合物可根據圖示1之說明經由式(M1)或(M2)之中間物製備。



圖示 1

更確定地說，適當經取代之式(II)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，反應後得到式(M1)中間物，其隨後反應而得到對應的式(I)化合物。

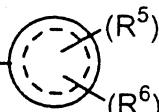
或者是，式(II)化合物反應後得到對應的式(M2)中間物，其隨後反應而得到對應的式(I)化合物。

從事此藝者將了解在上述方法中，更確定地說，在式(II)化合物反應而形成式(M1)化合物時，在1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮核心的8位置之N原子較宜經由已知

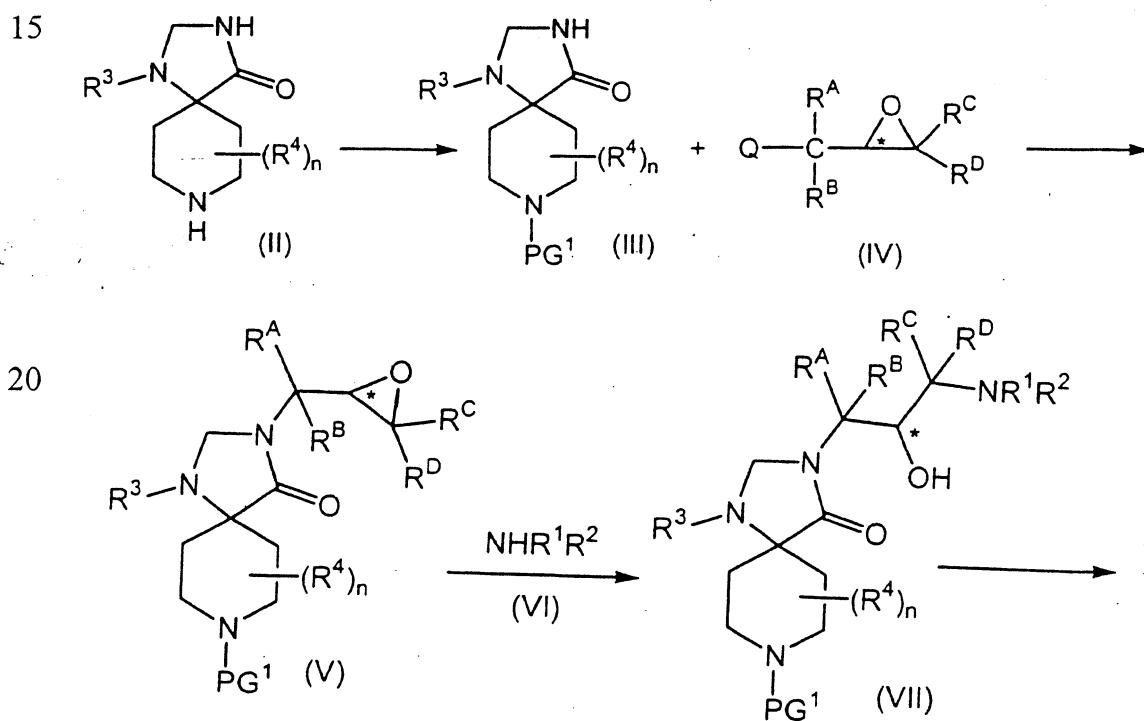
五、發明說明 (57)

方法用已知的保護基保護，例如 BOC、Fmoc、CBz、苯甲醯基、二苯甲基等，從事此藝者還可了解當在式(M1)化合物之製備時使用保護基，在式(M1)化合物反應前經由已知方法將保護基去除而得到式(I)化合物。

5 從事此藝者將了解在下文圖示 2 至 7 敘述之方法將 R^0 或分子之”頂端”取代基部份摻混至核心結構，而圖示

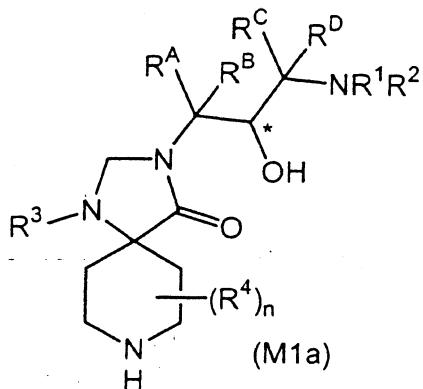
8 至 14 將 $-S-(L^1)_m-$  或分子之”底端”取代基部份摻混至核心結構，從事此藝者還可了解頂端及底端取代基部份可在任何順序下摻混至式(I)化合物而得到所要的產物。
10 其中 R^0 是 $-CR^A R^B -CH(OH)-CR^C R^D -X$ 且 X 是 $NR^1 R^2$

之式(M1)化合物可根據 W 無事 2 敘述之方法從適當經取代之式(II)化合物製備。



五、發明說明 (58)

5



圖示 2

據此，適當經取代之式(II)化合物是經由已知方法用合適的保護基 PG¹ 例如第三丁酯基(BOC)、CBz、
10 Fmoc、二苯甲基、三苯基甲基、4-甲氧基苄基、苯甲醯基等保護，得到對應的式(III)化合物。

式(III)化合物與適當經取代之式(IV)化合物其中 Q 是合適的釋離基例如 Cl、Br、I、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯等，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，
15 在鹼例如 NaH、KO-t-Bu、K₂CO₃、NaHMDS、LiHMDS 等存在下，在例如 NMP、DMF、THF 等有機溶劑中反應，得到對應的式(V)化合物。

式(V)化合物與適當經取代之式(VI)胺，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在例如乙醇、乙
20 脂、甲醇、異丙醇等有機溶劑中反應，得到對應的式(VII)化合物。

式(VII)化合物經由已知方法去除保護，得到對應的式(M1a)化合物。

從事此藝者將了解在上述圖示 2 製備式(I)及(M1a)

裝

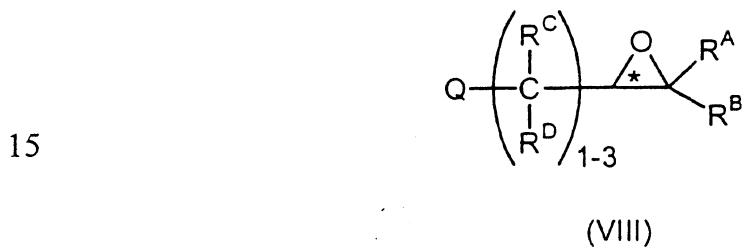
計

線

五、發明說明 (59)

化合物之方法中(也就是用適當經取代之式(VI)化合物打開環氧乙烷基之反應)，羥基之立體組態是由式(IV)化合物之立體組態決定，根據化學命名規則稱為(R或S)之立體中心，據此，例如在上述圖示2揭示之方法中，
 5 R¹、R²、R^A、R^B、R^C及R^D各是氫，式(IV)化合物是2-(R)-氯甲基-環氧乙烷，則式(M1a)化合物將在(R)位置有羥基。

10 式(M1a)化合物其中R⁰是
 根據上述圖示2揭示之方法類似地製備，用經適當取代
 之式(VIII)化合物



其中Q是前述定義之合適離基，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，取代化合物(IV)。

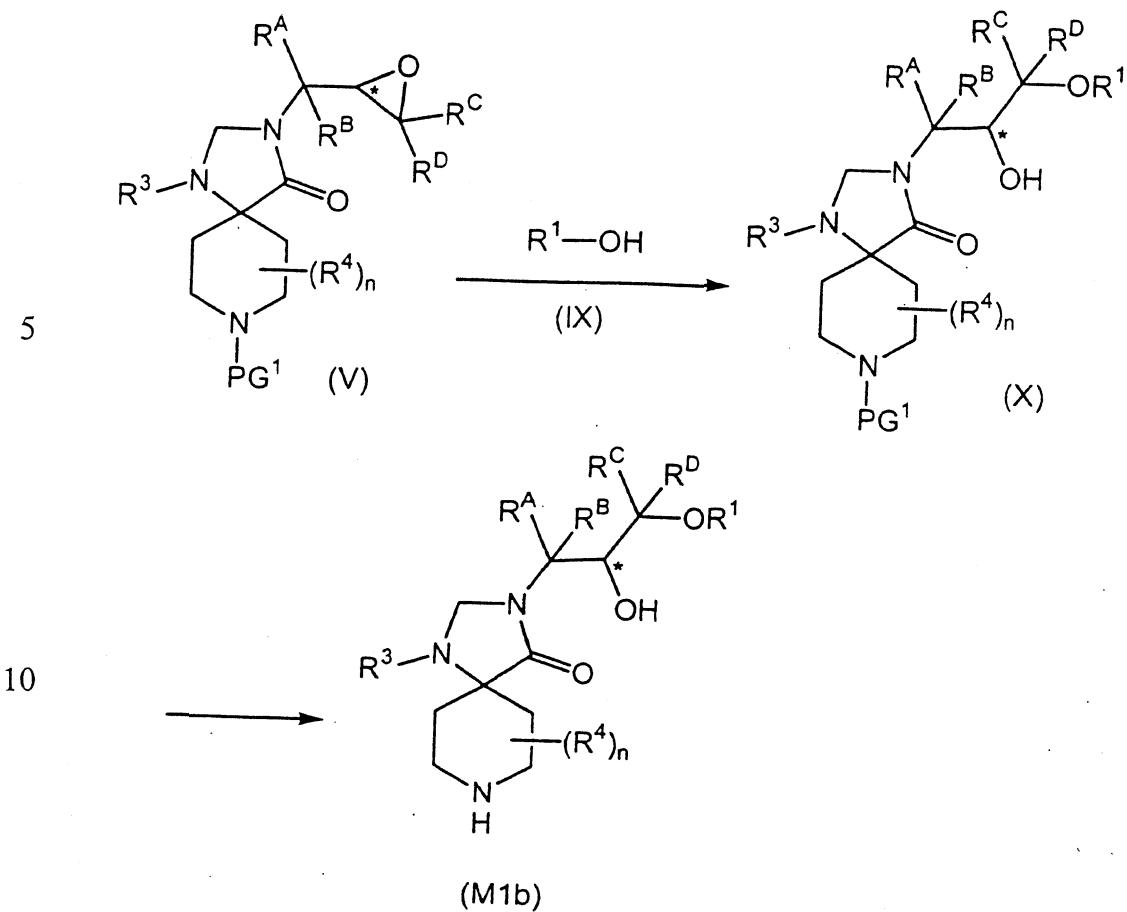
20 其中X是-O-R¹之式(M1)化合物可根據圖示3揭示之方法從經適當取代之式(V)化合物製備。

裝

討

線

五、發明說明 (60)



圖示 3

據此，經適當取代之式(V)化合物與經適當取代之式(IX)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在鹼例如 NaH 、 KH 、三甲矽烷基氯化鈉、TEA、DIPEA 等存在下，其中鹼的存在量是等於或大於約 1 克分子當量，在例如 THF、NMP、DME 等有機溶劑中反應，得到對應的式(X)化合物。

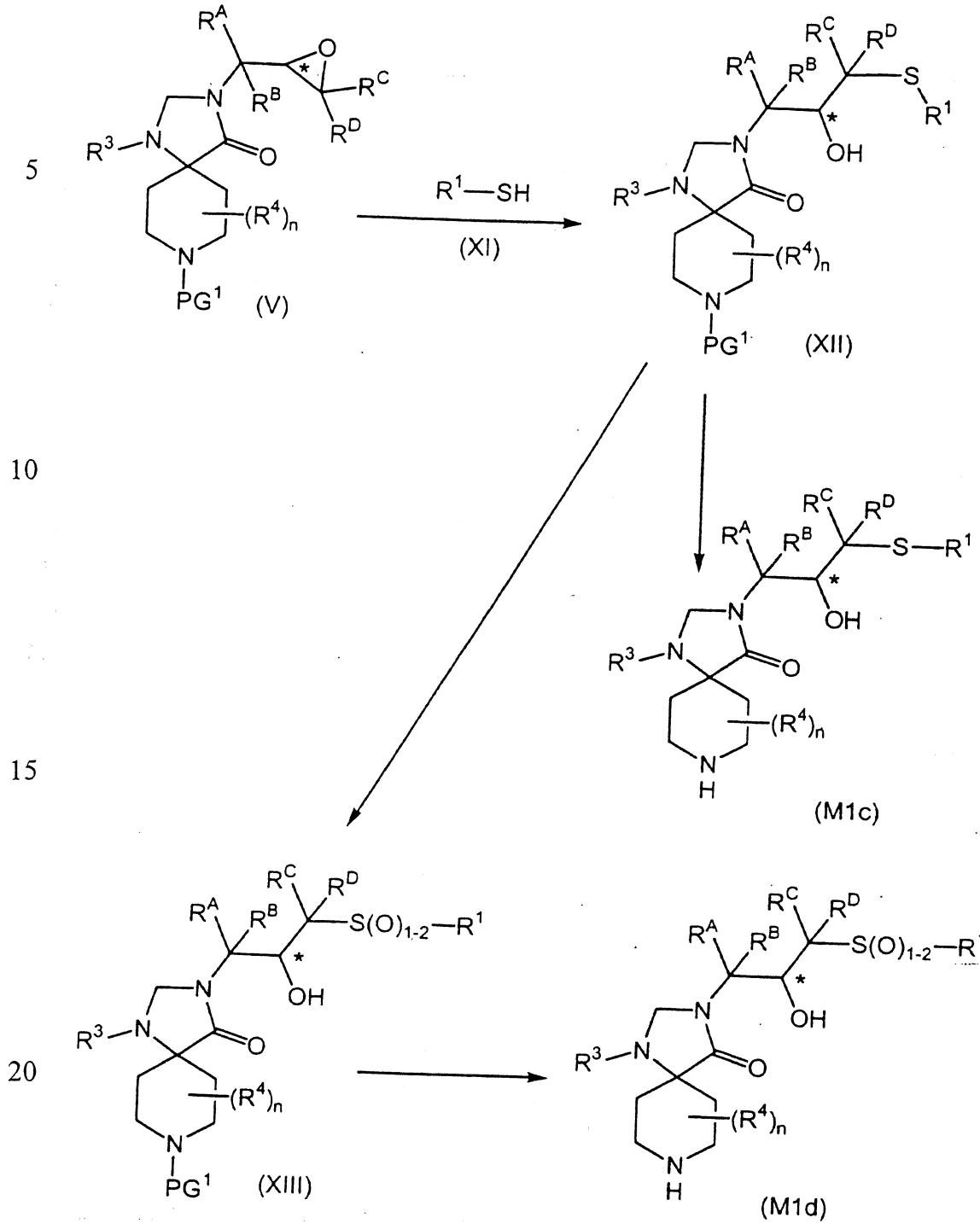
式(X)化合物經由已知方法去除保護，得到對應的式(M1b)化合物。

其中 X 是選自包括 $-S-R^1$ 、 $-SO-R^1$ 或 $-SO_2-R^1$ 之式(M1)化合物可根據圖示 4 揭示之方法從經適當取代之式

裝
計
線

五、發明說明 (61)

(V)化合物製備。



圖示 4

據此，經適當取代之式(V)化合物與經適當取代之

五、發明說明 (62)

式(XI)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在鹼例如 TEA、DIPEA 等存在下，在例如乙醇、甲醇、NMP 等或其混合物之質子溶劑中，較宜在約室溫至約 100°C 之溫度範圍，更宜在約 50 至約 100 5 °C 之溫度範圍反應，得到對應的式(XII)化合物。

式(XII)化合物經由已知方法去除保護，得到對應的式(M1c)化合物，其中 X 是-S-R¹。

或者是，根據已知方法用氧化劑例如過氧化氫、mCPBA 等將式(XII)化合物氧化，得到對應的式(XIII)化 10 合物。

式(XIII)化合物經由已知方法去除保護，得到對應的式(M1d)化合物，其中 X 是-SO-R¹ 或-SO₂-R¹。

從事此藝者將了解在上述圖示 4 揭示之方法中，在 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮的 8-位置之 N 原子上的 PG¹ 15 保護基不是強制性(但是可能較宜)，因為反應將產生所要的化合物，即使在沒有保護 N 原子之情形下。

從事此藝者將了解其中 X 選自-S-(烷基)-NR¹R²、-SO-(烷基)-NR¹R² 或-SO₂-(烷基)-NR¹R² 之式(M1)化合物可根據上述圖示 4 揭示之方法類似地製備，用經適當取 20 代之式(XIV)化合物



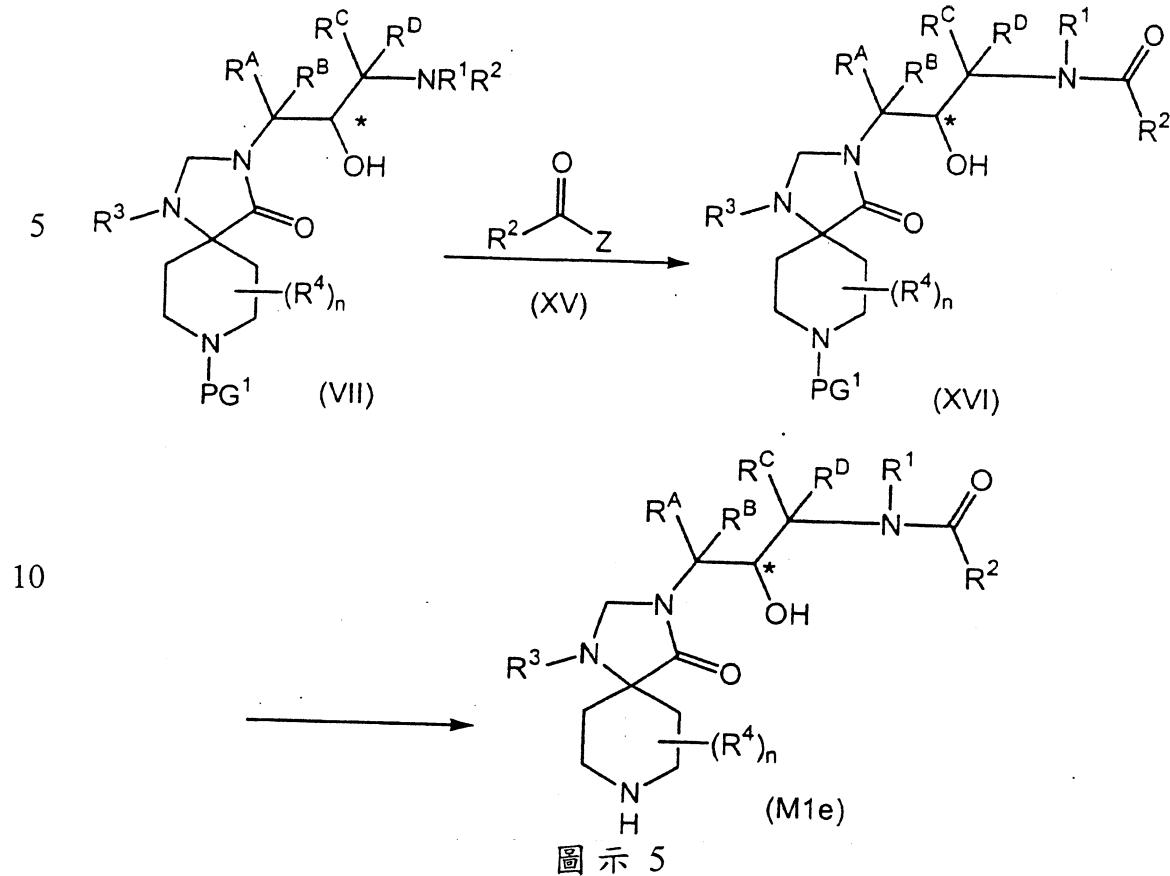
一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，取代化合物(XI)。

其中 X 是-NR¹-C(O)-R² 之式(M1)化合物可根據圖示

裝
計
線

五、發明說明 (63)

5 揭示之方法製備。



- 15 據此，經適當取代之式(VII)化合物，其中R¹是
氫，與經適當取代之式(XV)化合物，其中Z是Cl、Br
或OH，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化
合物，在鹼例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下，其中鹼的
存在量是等於或大於約1克分子當量，在例如THF、
20 DMF、NMP、DCM等有機溶劑中，較宜在室溫下反
應，得到對應的式(XVI)化合物，其中式(XV)化合物Z
是OH，式(VII)化合物與式(XV)化合物在偶合劑例如
HBTU、DCC等存在下反應。

式(XVI)化合物經由已知方法去除保護，得到對應

裝

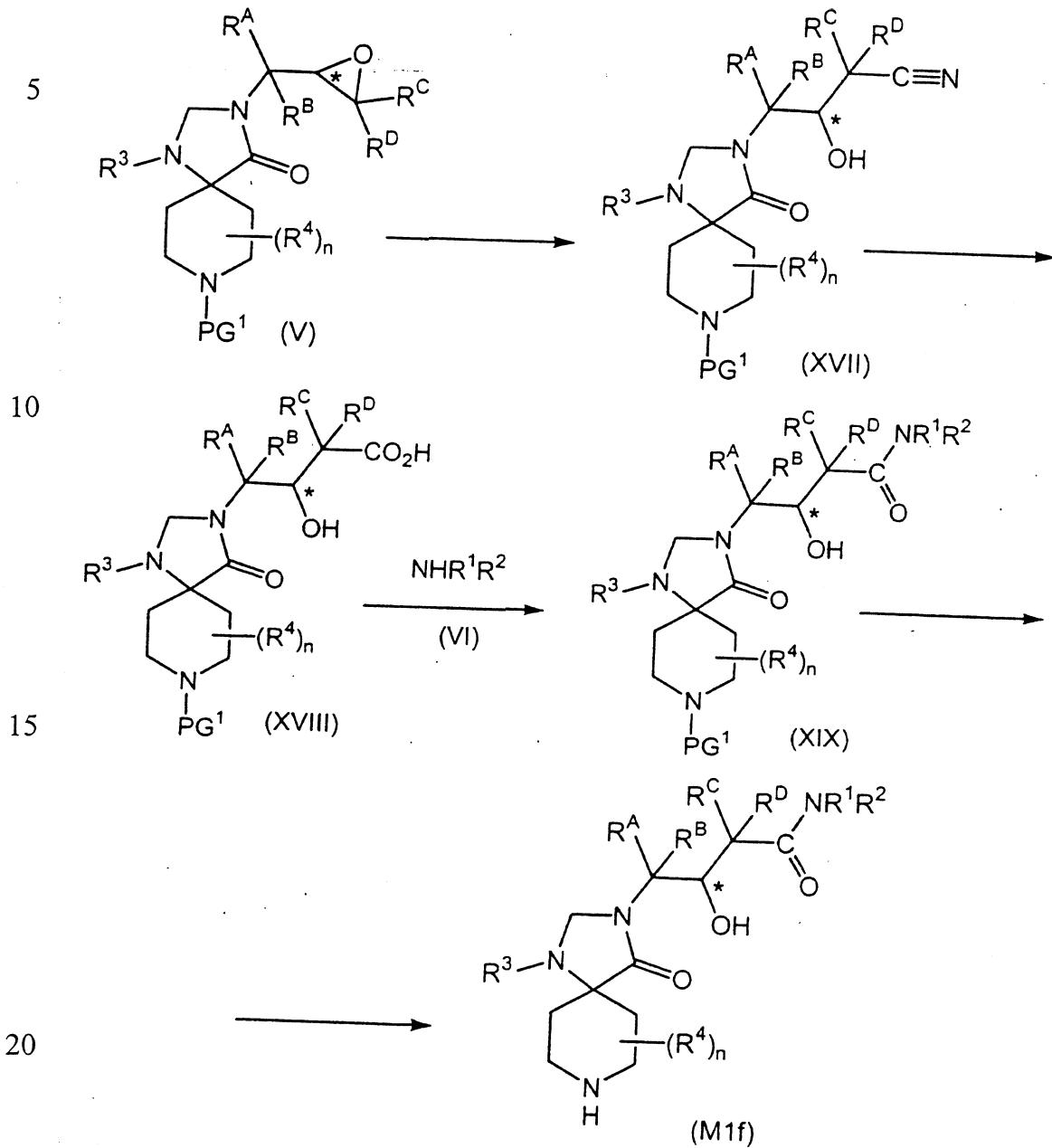
計

線

五、發明說明 (64)

的式(M1e)化合物。

其中 X 是 -C(O)-NR¹NR² 之式(M1)化合物可根據圖示 6 揭示之方法製備。



圖示 6

據此，經適當取代之式(V)化合物與氰化鉀在輔助溶劑例如甲醇-水等中，較宜在室溫下反應，得到對應

五、發明說明 (65)

的式(XVII)化合物。

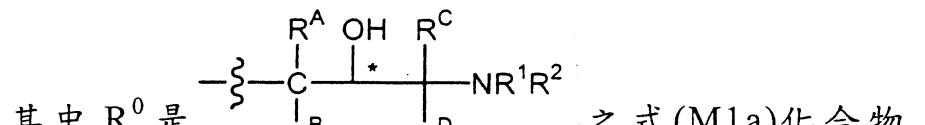
式(XVII)化合物與鹼例如 KOH、NaOH 等或與酸例如 H₂SO₄、HCl 等或 NaBH₄，在 AlCl₃ 存在下反應，得到對應的式(XVIII)化合物。

5 式(XVIII)化合物與經適當取代之式(VI)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在偶合劑例如 DCC、EDC 等存在下，在例如 CH₂Cl₂、THF、DME 等有機溶劑中反應，得到對應的式(XIX)化合物。

10 式(XIX)化合物經由已知方法去除保護，得到對應的式(M1f)化合物。

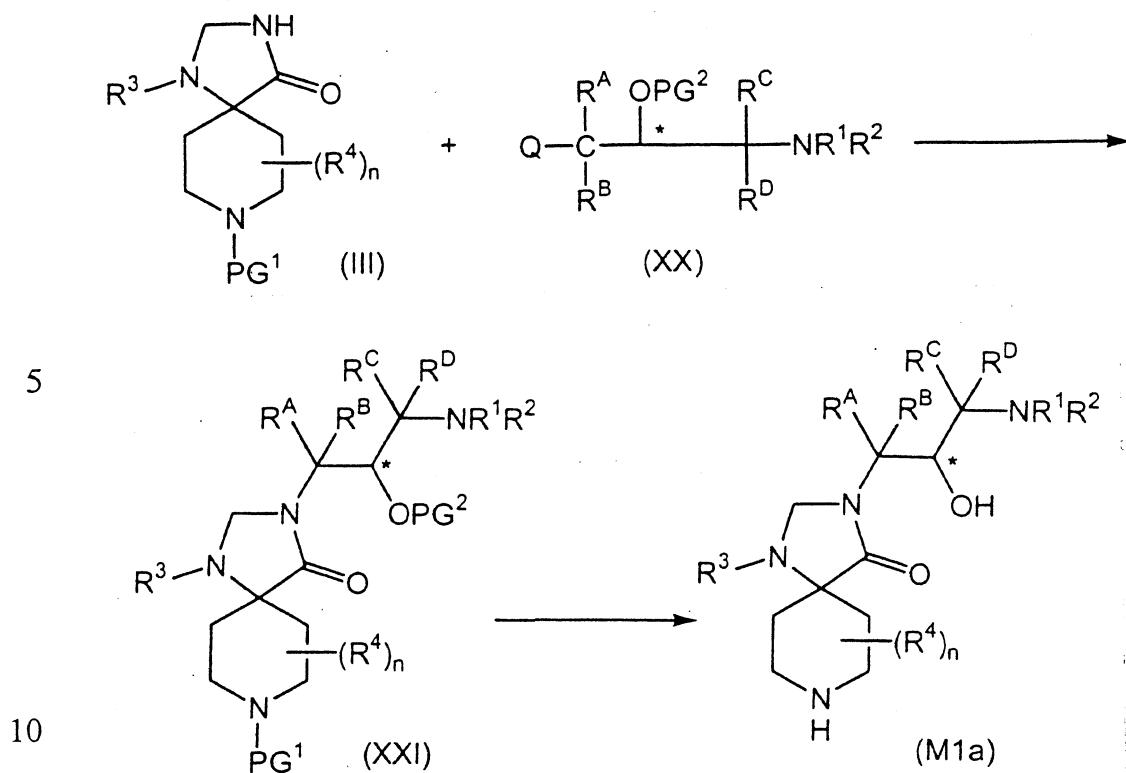
或者是，式(XVII)化合物與經適當取代之醇，一種式 R¹-OH 之化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在酸例如醋酸、H₂SO₄、HCl 等存在下，得到對應的式(M1)化合物其中 X 是 C(O)NHR¹，從事此藝者將了解其中 X 是 C(O)N(R¹)₂ 之式(M1)化合物可類似地製備，經由使式(XVII)化合物與式 R¹-OH 之經適當取代之醇在酸例如 H₂SO₄、HCl 等存在下反應，其中式 R¹-OH 之醇式存在過量。

20



可另外根據圖示 7 揭示之方法製備。

五、發明說明 (66)



圖示 7

據此，經適當取代之式(III)化合物與經適當取代之式(XX)化合物，其中Q是合適的離子例如Cl、Br、

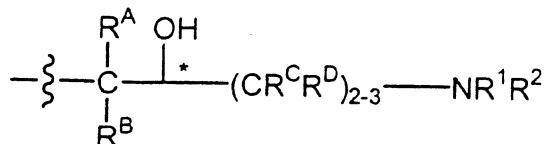
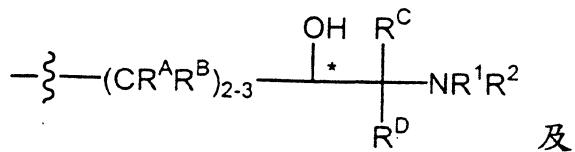
I、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯等，且其中 PG^2 是合適的保護基例如苄基、醯基等，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在鹼例如 NaH 、 KO-t-Bu 、 K_2CO_3 、 NaHMDS 、 LiHMDS 等存在下，在例如NMP、DMF、THF等有機溶劑中反應，得到對應的式(XXI)化
合物。

式(XXI)化合物經由已知方法去除保護，得到對應的式(M1a)化合物，從事此藝者將了解在式(XXI)上的保護基 PG^1 及 PG^2 可經由已知方法同時或在任何順序下依序去除。

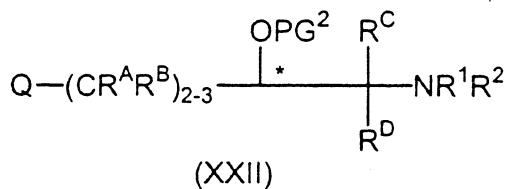
裝
計
線

五、發明說明 (67)

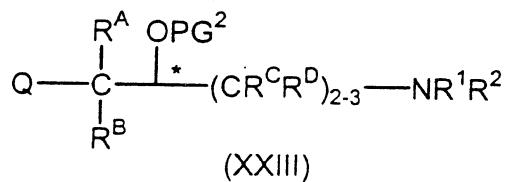
從事此藝者將了解，其中 R^0 是選自包括



之式(M1)化合物，可根據上述圖示 7 揭示之方法類似地
製備，經由選擇及分別用經適當取代之式(XXII)化合物



或式(XXIII)化合物



取代式(XX)化合物。

從事此藝者將了解，上述圖示 2 至 7 揭示之方法可
類似地應用於製備式(I)化合物，用經適當取代之式(M2)

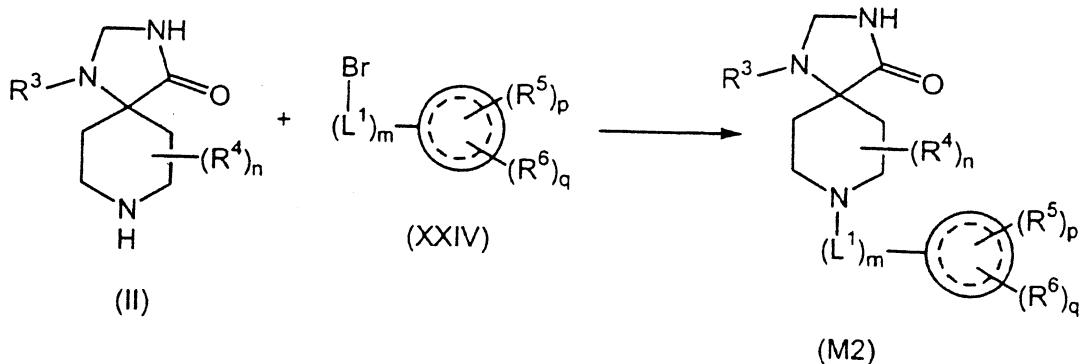
20 化合物取代式(II)化合物。

其中 m 是從 0 至 1 的整數之式(M2)化合物，條件

是當 

是芳基或雜芳基，則 m 是 1，可根據圖
示 8 揭示之方法製備。

五、發明說明 (68)

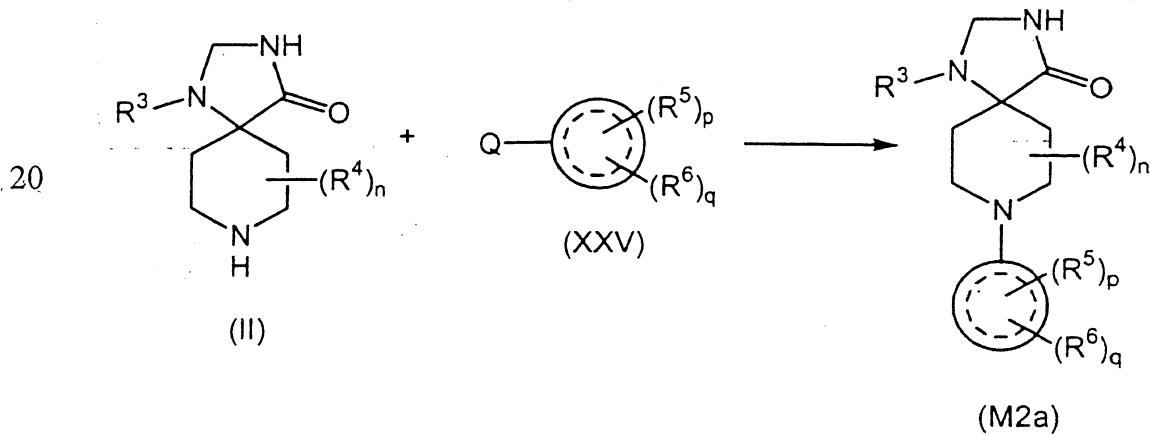


圖示 8

據此，經適當取代之式(II)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，與經適當取代之式 10 (XXIV)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在鹼例如 TEA、DIPEA、吡啶、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等存在下，其中鹼的存在量是等於或大於約 1 克分子當量，在例如 DMF、DMSO、NMP 等有機溶劑中反應，得到對應的式(M2)化合物。

15

其中 m 是 0 且 是芳基或雜芳基之式(M2)化合物可根據圖示 9 揭示之方法製備。

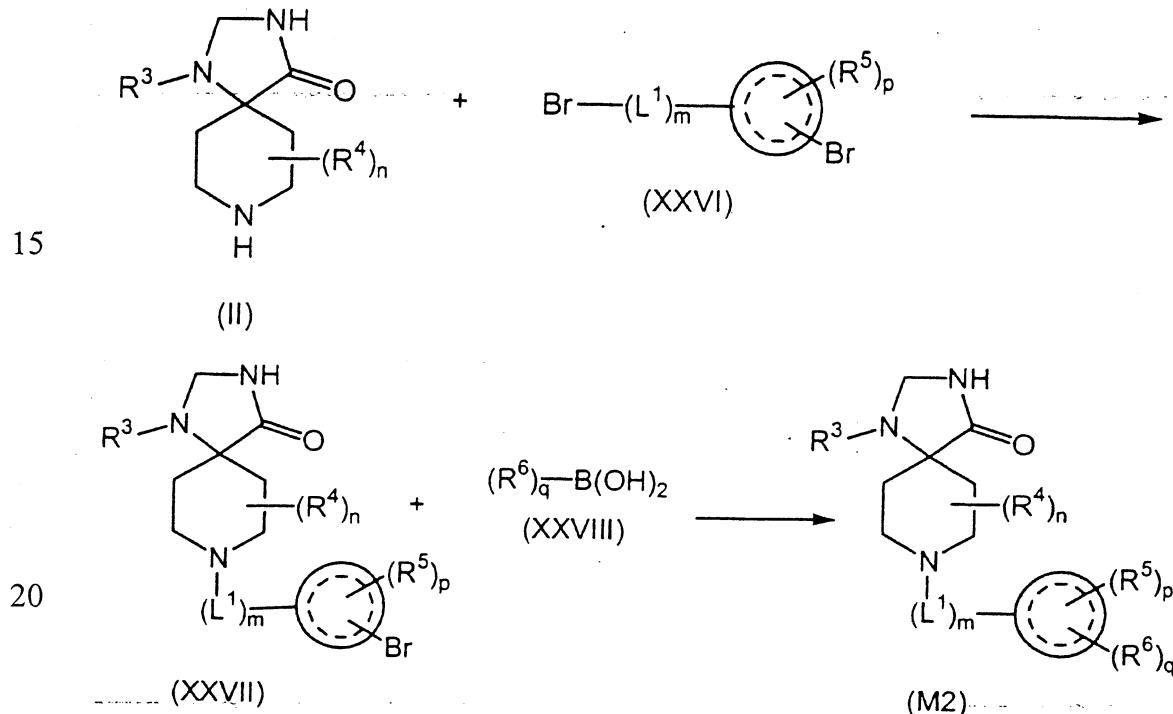


圖示 9

五、發明說明 (69)

據此，經適當取代之式(II)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，與經適當取代之式(XXV)化合物，其中Q是合適的離子基例如Cl、Br、I、三氟甲基磺酸酯等，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在觸媒例如Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃等存在下，在膦配體例如BINAP、P(tBu)₃等存在下，在鹼例如Na₂CO₃、tBuONa等存在下，在例如甲苯、二噁烷等有機溶劑中反應，較宜在約30至約120°C之升溫範圍內進行，得到對應的式(M2a)化合物。

式(M2)化合物可另外根據圖示10揭示之方法製備。



圖示 10

據此，經適當取代之式(II)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，與經適當取代之式

五、發明說明 (70)

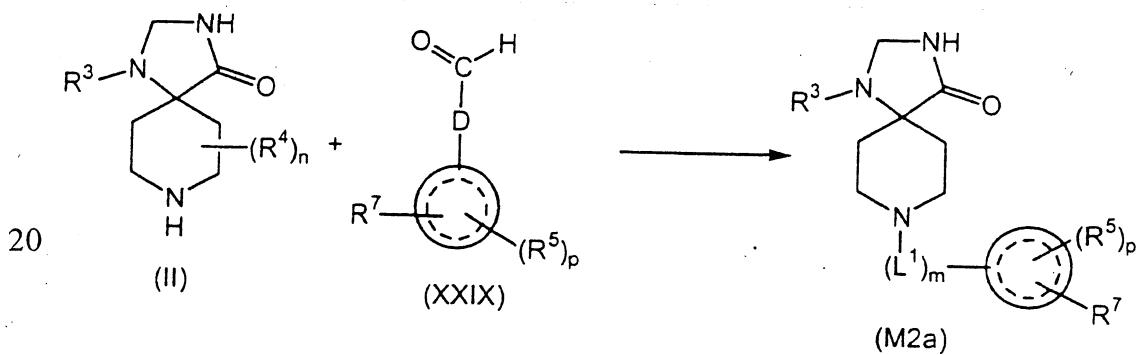
裝
計
線

(XXVI)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在鹼例如 TEA、DIPEA、吡啶、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等存在下，其中鹼的存在量是等於或大於約 1 克分子當量，在例如 DMF、DMSO、NMP 等有機溶劑中 5 反應，得到對應的式(XXVII)化合物。

式(XXVII)化合物與經適當取代之式(XXVIII)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在觸媒例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 等存在下，在鹼例如 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 等存在下，在例如甲苯、DME、10 DMF 等或其混合物例如甲苯/乙醇等非質子溶劑或其混合物中反應，得到對應的式(M2)化合物。

從事此藝者將了解用於式(XXVI)化合物時，Br 可另外用 I 或三氟甲基磺酸酯代替。

其中 m 是 1， L^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 烯基， R^6 是 15 $(L^2)_0\text{-}R^7$ 且 R^7 是芳基或雜芳基之式(M2)化合物可根據圖示 11 揭示之方法製備。



圖示 11

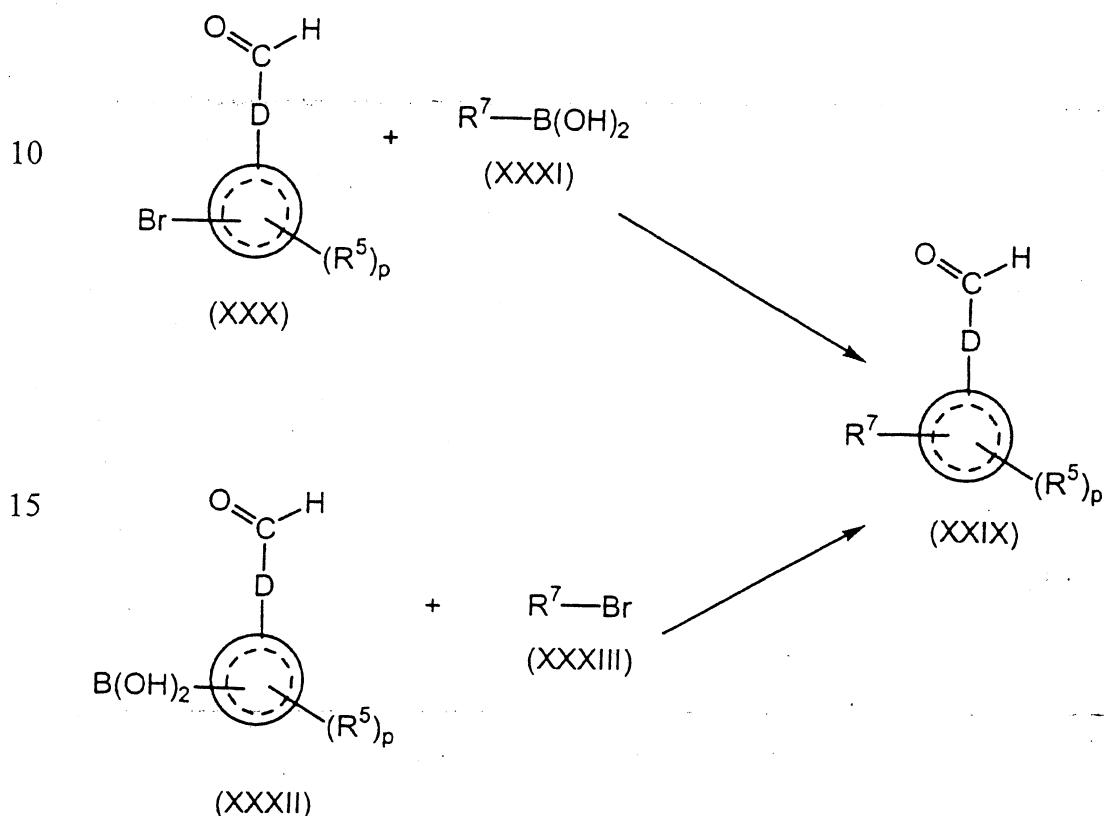
據此，經適當取代之式(II)化合物，一種已知的化

五、發明說明 (71)

裝
計
線

合物或經由已知方法製備的化合物，與經適當取代之
 醛，一種式(XXIX)其中D是C₁₋₅烷基或C₂₋₅烯基，一
 種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在還原
 劑例如三乙醯基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉等存在下，
 5 在酸例如醋酸等存在下，在例如DCE、THF、乙腈等有
 機溶劑中反應，得到對應的式(M2a)化合物。

式(XXIX)化合物可根據圖示12揭示之方法製備。



據此，經適當取代之式(XXX)化合物，其中D是C₁₋₅烷基或C₂₋₅烯基，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，與經適當取代之硼酸，式(XXXI)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，

五、發明說明（72）

在觸媒例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 等存在下，在鹼例如 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 等存在下，在鹼例如 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 K_3PO_4 等存在下，在例如甲苯、甲苯/乙醇、DME、DMF、苯等非質子溶劑或其混合物中反應，得

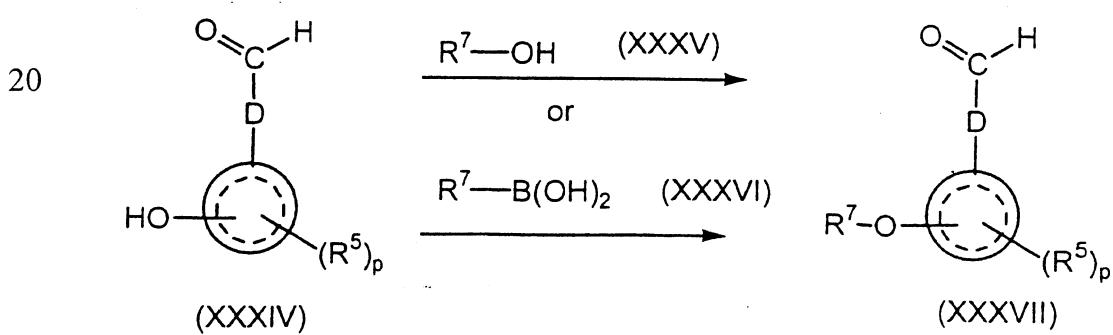
5 到對應的式(XXIX)化合物。

或者是，經適當取代之式(XXXII)化合物，其中D是C₁₋₅烷基或C₂₋₅烯基，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，與經適當取代之式(XXXIII)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，

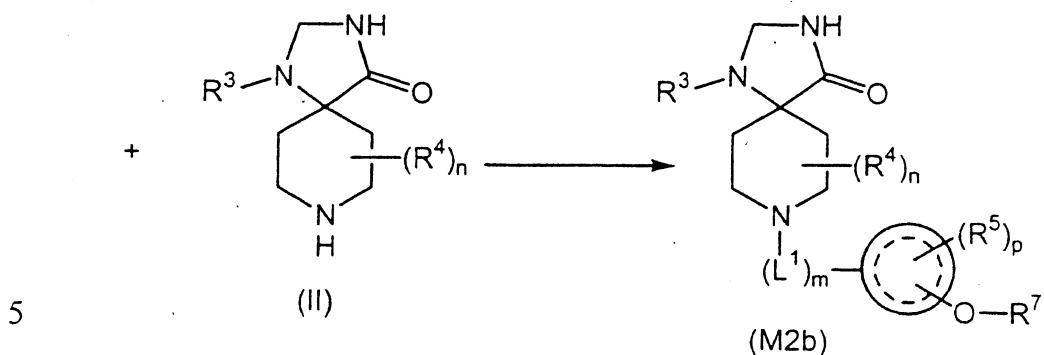
10 在觸媒例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 等存在下，在鹼例如水性 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 等存在下，在例如 DME、DMF、甲苯、苯等有機溶劑中反應，得到對應的式(XXIX)化合物。

從事此藝者將了解用於式(XXXI)化合物及/或式
15 (XXXIII)化合物時，Br 可另外用 I 或三氟甲基磺酸酯代
替。

其中 q 是 1, R^6 是 $(L^2)_1 - R^7$ 且 L^2 是 -O- 之式 (M2) 化合物可根據圖示 13 揭示之方法製備。



五、發明說明（73）



圖示 13

據此，經適當取代之式(XXXIV)化合物，其中D是C₁₋₅烷基或C₂₋₅烯基，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，與式(XXXV)化合物經適當取代之醇，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在活化劑例如三丁基膦、三苯基膦、二乙基-2-吡啶基膦等存在下，在例如苯、THF、DCM等無水有機溶劑中(經由Mitsunobu反應)反應，在脫水劑例如1,1'-(偶氮二羧基)六氫吡啶、偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯存在下進行，得到對應的式(XXXVII)化合物。

或者是，式(XXXVII)化合物可經由式(XXXIV)化合物與式(XXXV)化合物在鹼例如 K_2CO_3 、碳酸鈉、碳酸氫鈉等存在下，在例如 $(CH_3)_2NCOCH_3$ 、DMF、DMSO 等二極性非質子溶劑中反應而製備，其中在式(XXXV)化合物之羥基(OH)經氟、溴或三氟甲基磺酸酯取代。

或者是，式(XXXIV)化合物與式(XXXVI)化合物經適當取代之硼酸，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在觸媒例如醋酸銅(II)等存在下，在鹼例

五、發明說明（74）

如 TEA、吡啶等存在下，在分子篩存在下，較宜是 4Å 分子篩，在例如 DCM、DCE 等有機溶劑中反應，較宜在環境溫度下進行，得到對應的式(XXXVII)化合物。

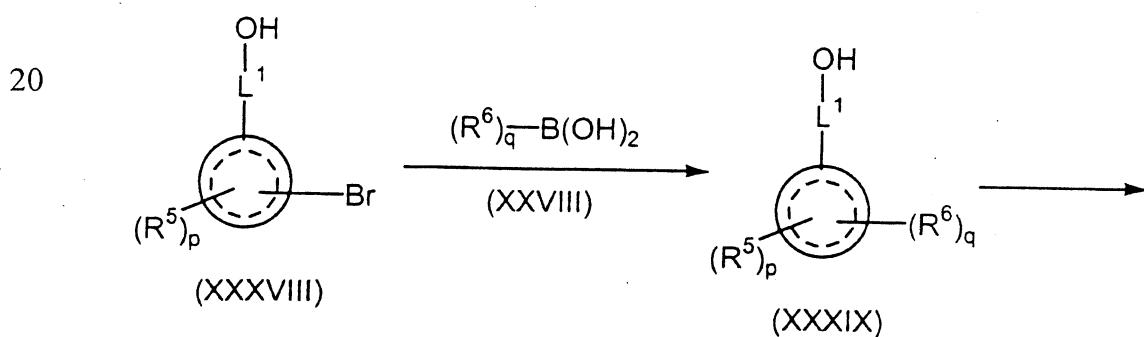
式(XXXVII)化合物與經適當取代之式(II)化合物，

- 5 一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在還原劑例如三乙醯基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉等存在下，在例如 DCE、THF、乙腈等有機溶劑中反應，得到對應的式(M2b)化合物。

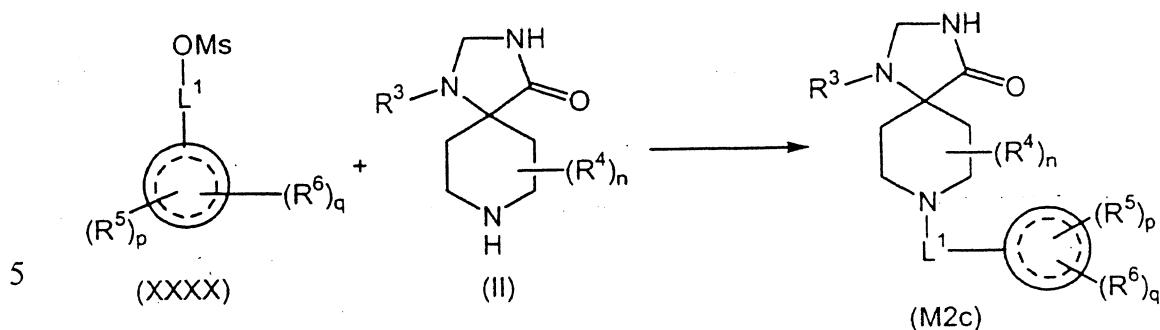
從事此藝者將了解其中 L^2 是-S-之式(M2)化合物可

- 10 根據上述方法類似地製備，適當選擇並用 Cl 或 Br 取代
經適當取代之起始物質(例如取代在式(XXXIV)化合物上
的 OH 基)及根據已知方法用適當取代之式 $R^7\text{-SH}$ 化合
物取代式(XXXV)化合物，較宜在銅觸媒存在下進行，
隨後可根據已知方法用合適的氧化劑例如過氧化氫、
15 mCPBA 等將硫基進一步氧化，得到其中 L^2 是選自 -SO-
或 -SO_2- 之對應的化合物。

其中 R^6 是 $-L^2-R^7$ 且 L^2 是 C_{2-4} 烯基之式(M2)化合物
可根據圖示 14 揭示之方法製備。



五、發明說明 (75)



圖示 14

裝
計
線

據此，經適當取代之式(XXXVIII)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，與式(XXVIII)化合物經適當取代之硼酸，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在觸媒例如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 等存在下，在鹼例如 $NaHCO_3$ 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等存在下反應，得到對應的式(XXXIX)化合物。

15 式(XXXIX)化合物與已知的化合物甲礦醯氯，在有機鹼例如 TEA、DIPEA、N-甲基嗎福啉等存在下，在例如 DCM、THF、乙腈、 $CHCl_3$ 等非質子溶劑中反應，得到對應的式(XXXX)化合物，其中 Ms 是甲礦醯基。

20 式(XXXX)化合物與經適當取代之式(II)化合物，一種已知的化合物或經由已知方法製備的化合物，在還原劑例如三乙醯基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉等存在下，在例如 DCM、DCE、THF、甲醇、乙腈等有機溶劑中反應，得到對應的式(M2c)化合物。

從事此藝者將了解上述圖示 8 至 14 揭示之方法可

五、發明說明 (76)

以類似地應用於製備式(I)化合物，用經適當取代之式(M1)化合物取代式(II)化合物。

當根據本發明之化合物含至少一個對掌中心時，其可據此存在為對掌異構物，當化合物有二或多個對掌中心時，其可另外存在為非對掌異構物，當然全部此異構物及其混合物都包括在本發明之範圍內，另外，化合物之部份結晶形式可存在為多晶型物且其也包括在本發明之範圍內，此外，部份化合物可與水或常見的有機溶劑形成溶劑化物(例如水合物)，這些溶劑化物也包括在本發明之範圍內。

當用於製備根據本發明化合物之方法產生立體異構物之混合物時，這些異構物可經由傳統技藝例如製備性層析法分離，化合物可製備成外消旋異構物形式，或個別的對掌異構物可經由對掌專一性合成法或經由解離製備，化合物可經由標準技藝例如解離成其成份對掌異構物，例如與光學活性酸例如(-)-二-對-甲苯醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對-甲苯醯基-D-酒石酸之鹽形成而形成非對掌異構性對，隨後經由逐步結晶並再生自由態鹼，化合物也可經由形成非對掌異構性酯類或醯胺類，隨後經由層析分離及去除對掌性輔劑，或者是，使用對掌性HPLC 管柱解離化合物。

在用於製備根據本發明化合物之任何方法過程中，可能需要及/或必要去保護在任何相關分子上的敏性或反應性基，此可經由傳統保護基達成，例如揭示在

裝

計

線

五、發明說明 (77)

Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W.

McOmie, Plenum Press, 1973 及 T.W. Greene & P.G.M.

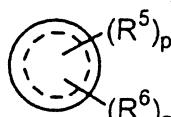
Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley

& Sons, 1991, 保護基可在方便的後續階段中使用此項

5 技藝中已知的方法去除。

本發明在其範圍內包括本發明化合物之前驅藥，通常，此前驅藥是化合物之官能基衍生物，其容易在活體內轉化成所要的化合物，據此，在本發明之治療方法中，名詞”用藥”將包括用特定揭示之化合物或用不是特定揭示之化合物但是其用藥至病人後在活體內可轉化成特定揭示之化合物治療揭示的不同病症，供選擇及製備合適的前驅藥衍生物之慣用方法是揭示在例如 Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

根據本文揭示之步驟製備的本發明代表性化合物列
15 在表 1-8，在下表中，欄位標題*是定義在表中結構
用”**”符號標記的鍵之立體化學組態，除了”R”及”S”標
記外，外消旋性混合物將用名詞”Rac”表示，對於



(R⁵)_p

(R⁶)_q 取代基，其立體組態是外消旋性，除非

20 用”R”或”S”標記，在欄位標題(L¹)_m中，”缺”係指 m 為
0。

裝

計

線

五、發明說明 (78)

表 1

ID #	*	R ²	R ³	(L ¹) _m	
1	S	2-(4-嗎福啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
2	R	3,4-二甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
3	R	3,5-二(三氟甲基)苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
4	R	2-(4-咪唑基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
5	R	4-溴苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
6	R	3,4-二甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
7	S	2,4-二氟苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
8	S	2,4-二甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基

裝
計
線

五、發明說明 (79)

9	S	4-聯苯基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
10	S	2-乙氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
11	S	2-苯基乙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
12	S	2,5-二氟苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
13	S	2-(5-溴吡啶基)	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
14	S	2-甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
15	S	4-溴苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
16	S	3,5-二(三氟甲基)苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
17	S	1-金剛烷基甲基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
18	S	3-甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
19	S	2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃基)甲基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
20	S	3-溴苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
21	S	3-氯苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
22	S	3,4-二甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
23	S	4-硝基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基

裝計線

五、發明說明 (80)

24	S	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
25	S	3,5-二甲氧基 苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
26	S	2-(2-噻噐基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
27	S	2-甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
28	S	2-(4-咪唑基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
29	S	4-三氟甲基 苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
30	S	2-(4-溴苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
31	S	2,4-二氯苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
32	S	3-吡啶基甲基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
33	S	3-三氟甲基 苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
34	S	2-(4-甲氧基 苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
35	S	3-甲氧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
36	S	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基

裝
計
線

五、發明說明 (81)

38	S	2-(3,4-二甲 氧基苯基)乙 基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
39	S	2-吡啶基甲 基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
40	S	1-萘基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
41	S	4-甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
42	S	2-(3,5-二甲 基吡啶基)	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
43	S	3,4,5-三甲氧 基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
44	S	2-溴苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
45	S	2,3-二甲氧基 苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
46	S	3,4-二氯苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
47	R	2-(4-嗎福啉 基)乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
48	S	2-(3,4-二甲 氧基苯基)乙 基	4-氟苯基	缺	1-范基
49	S	2-(3,4-二甲 氧基苯基)乙 基	4-氟苯基	缺	4-正丙基環己 基

裝

討

線

五、發明說明 (82)

50	S	2-(4-嗎福啉基)乙基	4-氟苯基	CH_2CH_2	苯基
51	S	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	4-氟苯基	CH_2CH_2	苯基
52	Ra c	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	苯基	缺	1-范基
53	R	2-(4-嗎福啉基)乙基	苯基	缺	1-范基
251	S	2-(4-嗎福啉基)乙基	4-氟苯基	CH_2	1-荼基
253	S	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	4-氟苯基	CH_2	1-荼基
254	S	2-(3,4-亞甲二氧基苯基)乙基	4-氟苯基	CH_2	1-荼基
255	S	2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基	4-氟苯基	CH_2	1-荼基
259	S	2-(4-嗎福啉基)乙基	4-氟苯基	CH_2	2-荼基

裝
計
線

五、發明說明 (83)

261	S	2-(3,4-二甲 氧基苯基)乙 基	4-氟苯基	CH ₂	2-荼基
262	S	2-(3,4-亞甲 二氧基苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	2-荼基
265	S	2-(4-嗎福啉 基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	4-氯苯基
267	R	2-(3,4-二甲 氧基苯基)乙 基	4-氟苯基	CH ₂	2-荼基
268	R	2-(3,4-亞甲 二氧基苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	4-氯苯基
269	R	2-(2-硝基- 4,5-二甲氧基 苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	2-荼基
271	R	2-(3,4-亞甲 二氧基苯基) 乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
276	S	2-(2-硝基- 4,5-二甲氧基 苯基)乙基	4-氟苯基	缺	1-范基

裝
計
線

五、發明說明 (84)

279	S	1-(第三丁酯基)-2-苯基乙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
281	S	2-乙氧基苯基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
282	S	4-((1-苯基-吡唑-2-基)胺基礦醯基)苯基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
285	S	4-環己基苯基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
292	S	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基-2-噁唑基
293	S	2-(4-嗎福啉基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基-2-噁唑基
298	R	2-(4-嗎福啉基)乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
300	R	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
307	S	3,4-二甲氧基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
308	S	4-硝基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基

裝 計 線

五、發明說明 (85)

309	S	2-(1,2,3,4-四 氫異噁啉基)	4-氟苯基	缺	1-危基
310	S	4-聯苯基	4-氟苯基	缺	1-危基
311	S	2-呋喃基甲 基	4-氟苯基	缺	1-危基
312	S	3-碘苄基	4-氟苯基	缺	1-危基
314	S	3,4-二氟苄基	4-氟苯基	缺	1-危基
315	S	3-溴苄基	4-氟苯基	缺	1-危基
316	S	4-氯苄基	4-氟苯基	缺	1-危基
317	S	4-甲氧基苄 基	4-氟苯基	缺	1-危基
318	S	2-甲氧基苄 基	4-氟苯基	缺	1-危基
319	S	3,5-二(三氟 甲基)苄基	4-氟苯基	缺	1-危基
320	S	3,4,5-三甲氧 基苄基	4-氟苯基	缺	1-危基
321	S	3-氟苄基	4-氟苯基	缺	1-危基
322	S	3-甲氧基苄 基	4-氟苯基	缺	1-危基
323	S	2-(4-甲氧基 苯基)乙基	4-氟苯基	缺	1-危基
324	S	3,5-二甲氧基 苄基	4-氟苯基	缺	1-危基

裝
計
線

五、發明說明 (86)

325	S	4-甲基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
326	S	3-(苯基)-正丙基	4-氟苯基	缺	1-范基
327	S	4-吡啶基	4-氟苯基	缺	1-范基
328	S	4-三氟甲氧基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
329	S	2-(苯氧基)乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
330	S	2-甲基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
331	S	2,3-二甲氧基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
338	S	3-二(正丁基)胺基正丙基	4-氟苯基	缺	1-范基
341	S	2-苯基乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
342	S	2,5-二氟苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
343	S	3,4-二氟苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
344	S	3-三氟甲基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
345	S	苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
346	S	2-氟苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
347	S	4-三氟甲基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
348	S	4-甲酯基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基

裝

計

線

五、發明說明 (87)

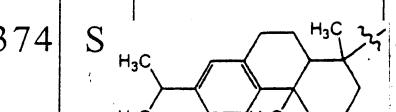
349	S	2,4-二甲氧基 苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
350	S	3-氯苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
351	S	3-乙氧基苄 基	4-氟苯基	缺	1-范基
352	S	4-溴苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
353	S	3-甲基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
354	S	4-氟苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
355	S	2-溴苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
356	S	2-(3,4-亞甲 二氧基苯基) 乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
358	S	2,4-二氟苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
365	S	2-(4-溴苯基) 乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
366	S	3-吡啶基甲 基	4-氟苯基	缺	1-范基
367	S	2,4,6-三甲氧 基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
368	S	2,4-二氯苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
370	S	3-硝基苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
371	S	1-萘基甲基	4-氟苯基	缺	1-范基
372	S	2-(2-噻噁基) 乙基	4-氟苯基	缺	1-范基

裝

計

線

五、發明說明 (88)

373	S	2-三氟甲基 苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
385	R	2-(3,4-二甲 氧基苯基)乙 基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)
386	S	2-(3,4-二甲 氧基苯基)乙 基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)
387	R	2-(4-嗎福啉 基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)
374	S		4-氟苯基	缺	1-范基
375	S	2-(4,6-二甲 基)吡啶基	4-氟苯基	缺	1-范基
376	S	4-吡啶基甲 基	4-氟苯基	缺	1-范基
378	R	2-吡啶基甲 基	4-氟苯基	缺	1-范基
379	R	4-吡啶基	4-氟苯基	缺	1-范基
380	R	3-(6-甲氧基 吡啶基)	4-氟苯基	缺	1-范基
381	R	3-吡啶基	4-氟苯基	缺	1-范基
383	R	2-(5-甲基吡 啶基)	4-氟苯基	缺	1-范基

裝
計
線

五、發明說明 (89)

390	R	2-(3,4-亞甲 二氧基苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
392	R	4-甲氧基苄 基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
393	R	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
396	S	2-(4-嗎福啉 基)乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
398	S	4-甲氧基苄 基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
418	S	2-(3,4-亞甲 二氧基苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
419	S	2-吡啶基	4-氟苯基	缺	1-范基
420	R	H	4-氟苯基	缺	R-1-范基
421	R	2-吡啶基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
422	S	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
424	S	H	4-氟苯基	缺	R-1-范基
425	R	甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
426	R	H	4-氟苯基	缺	S-1-范基
427	R	甲基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
430	S	H	4-氟苯基	缺	S-1-范基
431	S	甲基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
437	S	甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基

裝
計
線

五、發明說明 (90)

438	R	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
443	S	甲氧基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
444	S	乙氧基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
446	R	2-(3,4-亞甲 二氧基苯基) 乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
448	S	2-苯氧基乙 基	4-氟苯基	缺	1-范基
451	S	4-(1-苯基-2- 吡唑基胺基 礦醯基)苯基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
452	S	4-羧基苄基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
453	S	H	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
454	S	正丁基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
458	S	苯基	4-氟苯基	CH ₂	2-三氟甲基-6- 氯苯基
461	R	2-(2-硝基- 4,5-二甲氧基 苯基)乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
463	S	苄氧基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
464	R	4-(胺基乙基) 苯基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
600	S	苯基	4-氟苯基	缺	R-1-范基

裝

計

線

五、發明說明 (91)

601	R	4-(第三丁酯基胺基乙基)苯基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
602	S	4-氟苯基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
603	S	3,4-(二甲氧基)苯基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
604	S	4-(甲基)苯基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
605	R	2-(胺基乙基)苯基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
606	S	1-環丙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
607	S	1-金剛烷基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-雙三氟甲基苯基
608	S	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-雙三氟甲基苯基
609	S	1-(3-吡啶基)甲基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-雙三氟甲基苯基
610	S	3-二(正丁基)胺基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	3,5-雙三氟甲基苯基
611	R	1-(3-吡啶基)甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
612	S	1-(4-吡啶基)甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
613	S	1-(3-吡啶基)甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基

裝

計

線

五、發明說明 (92)

614	S	1-(2-噻噐基) 甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
615	R		4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
616	S	H	4-氟苯基	缺	環辛基
617	S	4-吡啶基	4-氟苯基	缺	環辛基
618	S	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	
619	S	H	4-氟苯基	CH ₂	
620	R	H	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
621	R	4-吡啶基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
622	S		4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
623	R	H	4-氟苯基	缺	環辛基
624	R	正丁基	4-氟苯基	缺	環辛基
625	R	3-硝基苄基	4-氟苯基	缺	環辛基
626	R		4-氟苯基	缺	環辛基

五、發明說明 (93)

627	R	4-吡啶基	4-氟苯基	缺	環辛基
628	R	4-甲酯基苄基	4-氟苯基	缺	環辛基
629	R	1-[2-(3h-咪唑-4-基)乙基]	4-氟苯基	缺	環辛基
630	-		4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)
631	R	C(O)O-第三丁基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)
632	R	H	4-氟苯基	CH(CH ₃)	
633	S	二甲胺基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
634	S	3-羟基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
635	R	3-羟基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
636	R	二甲胺基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基

裝
計
線

五、發明說明 (94)

637	S	3-羥基正丙基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
638	S	二甲胺基正丙基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
639	R	3-羥基正丙基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
640	R	H	苯基	缺	1S-(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6-六 氫-1H-葩-1-基
641	S	3-甲氧基正丙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
642	S	3-羥基正丙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
643	R	3-羥基正丙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
644	R	3-甲氧基正丙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
645	R		4-氟苯基	缺	R-1-范基
646	S		4-氟苯基	缺	R-1-范基

裝計線

五、發明說明 (95)

647	R	二甲胺基正丙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
648	S	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
649	S	3-羟基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
650	S	3-羟基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
651	R	3-羟基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
652	R	3-甲氧基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
653	S	二甲胺基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
654	S	甲胺基正丙基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
655	S	甲胺基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
656	R	甲胺基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
657	R	甲胺基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
658	S	甲胺基正丙基	苯基	缺	1S-(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6-六 氫-1H-葩-1-基

裝
計
線

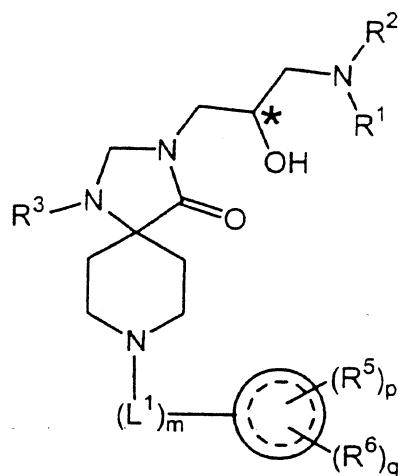
五、發明說明 (96)

659	S	H	苯基	缺	1S-(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6-六 氫-1H-葩-1-基
660	R	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
661	R	甲胺基乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
662	R	1-(4-乙酯基 六氫吡啶基)	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
663	R		4-氟苯基	缺	S-1-苊基
664	R	甲胺基正丙基	4-氟苯基	缺	
665	R	第三丁酯基 胺基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
666	R	二甲胺基正 丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
667	R	N-甲基-N-第 三丁酯基胺 基乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)

裝
計
線

五、發明說明 (97)

表 2



ID#	*	R ¹	R ²	R ³	(L ¹) _m	
54	S	正丁基	苄基	苯基	缺	(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6- 六氫-1H-葩- 1-基
55	S	乙基	4-甲基 苄基	4-氟苯 基	缺	1-葩基
56	S	第三丁 基	苄基	4-氟苯 基	缺	1-葩基
57	S	乙基	4-甲基 苄基	4-氟苯 基	缺	4-正丙基環 己基
58	S	乙基	4-甲基 苄基	4-氟苯 基	CH ₂ CH ₂	苯基
59	S	第三丁 基	苄基	4-氟苯 基	缺	4-正丙基環 己基

裝
計
線

五、發明說明 (98)

60	S	第三丁基	苄基	4-氟苯基	CH_2CH_2	苯基
61	Rac	乙基	4-甲基 苄基	苯基	缺	1-范基
62	Rac	第三丁基	苄基	苯基	缺	1-范基
63	S	2-(二甲胺基)乙基	苄基	4-氟苯基	CH_2	環辛基
64	S	正丁基	苄基	4-氟苯基	CH_2	環辛基
65	S	苄基	2-苯基 乙基	4-氟苯基	CH_2	環辛基
78	S		4-甲基 苄基	4-氟苯基	CH_2	環辛基
79	S		4-甲基 苄基	4-氟苯基	CH_2	環辛基
250	S	第三丁基	苄基	4-氟苯基	CH_2	1-荼基
252	S	乙基	4-甲基 苄基	4-氟苯基	CH_2	1-荼基

裝
計
線

五、發明說明 (99)

256	S	甲基	2-(3,4- 二甲氧 基苯基) 乙基	4-氟苯 基	CH ₂	1-萘基
258	S	乙基	4-甲基 苄基	4-氟苯 基	CH ₂	2-萘基
260	S	第三丁 基	苄基	4-氟苯 基	CH ₂	2-萘基
263	S	甲基	2-(3,4- 二甲氧 基苯基) 乙基	4-氟苯 基	CH ₂	2-萘基
264	S	乙基	4-甲基 苄基	4-氟苯 基	CH ₂	4-氯苯基
266	S	第三丁 基	苄基	4-氟苯 基	CH ₂	4-氯苯基
270	S	甲基	2-(3,4- 二甲氧 基苯基) 乙基	4-氟苯 基	CH ₂	4-氯苯基
275	S	甲基	2-(3,4- 二甲氧 基苯基) 乙基	4-氟苯 基	缺	1-苊基

裝
計
線

五、發明說明 (100)

280	S	正丁基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	2,3,4,5,6-五甲基苯基
283	S	甲基	3-(2-吡啶基)正丙基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
289	S	苄基	(1S,2S)-1-羥基環戊-2-基甲基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
290	S	苄基	(1S,2S)-1-羥基環戊-2-基甲基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
291	S	苄基	(1S,2S)-1-羥基環戊-2-基甲基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
294	S	乙基	4-甲基苄基	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基-2-噁噐基
295	Rac	甲基	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	苯基	缺	1-苊基

裝計線

五、發明說明 (101)

299	R	第三丁基	苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
305	R	甲基	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
313	S	苄基	2-苯基乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
339	R	甲基	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
340	R	甲基	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
362	S	苄基	苄基	4-氟苯基	缺	1-范基
364	S	甲基	2-(2-吡啶基)乙基	4-氟苯基	缺	1-范基
389	R	第三丁基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)

裝
計
線

五、發明說明 (102)

391	R	甲基	2-(3,4-二甲氧基苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)
394	S	乙基	4-甲基 苄基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)
395	S	第三丁基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)
399	S	甲基	2-(3,4-二甲氧基苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基萘基)
423	R	甲基	甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
428	R	甲基	甲基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
429	R	甲基	乙基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
432	S	甲基	甲基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
433	S	甲基	乙基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
434	R	甲基	乙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基

裝
計
線

五、發明說明 (103)

435	S	甲基	甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
436	S	甲基	乙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
439	S	甲基	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
440	S	甲基	乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
441	R	甲基	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-甲基(8-甲基荼基)
442	R	甲基	乙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
455	S	4-甲基 苄基	6-甲硫 基-2-吡 啶基羥基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
456	S	正丁基	苄基	4-氟苯基	CH ₂	2-三氟甲基- 6-氯苯基
457	S	甲基	2-(3,4- 二甲氧 基苯基) 乙基	4-氟苯基	CH ₂	2-三氟甲基- 6-氯苯基
559	S	苄基	2-(二甲 胺基)乙 基	4-氟苯基	CH ₂	2-三氟甲基- 6-氯苯基

裝
計
線

五、發明說明 (104)

562	R	乙基	4-甲基 苄基	4-氟苯 基	缺	1-范基
668	S	乙基	苯基	4-氟苯 基	缺	R-1-范基
669	S	甲基	苯基	4-氟苯 基	缺	R-1-范基
670	S	乙酯基 甲基	苄基	4-氟苯 基	CH ₂	3,5-雙三氟甲 基苯基
671	S	正丁基	苄基	4-氟苯 基	CH ₂	3,5-雙三氟甲 基苯基
672	S	1-苯基 乙基	苄基	4-氟苯 基	CH ₂	3,5-雙三氟甲 基苯基
673	S	2-(3,4- 二甲氧 基苯基) 乙基	甲基	4-氟苯 基	CH ₂	3,5-雙三氟甲 基苯基
674	S	(二甲胺 基)乙基	苄基	4-氟苯 基	CH ₂	3,5-雙三氟甲 基苯基
675	S	2-(3,4- 二甲氧 基苯基) 乙基	甲基	4-氟苯 基	缺	環辛基
676	S	苄基	正丁基	4-氟苯 基	缺	環辛基

裝
計
線

五、發明說明 (105)

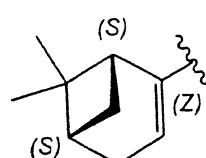
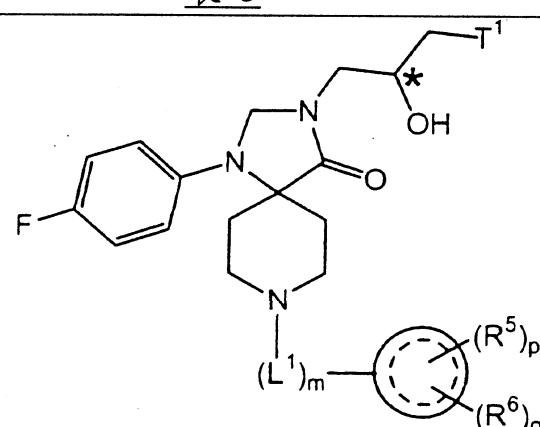
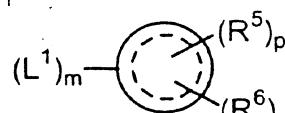
677	S	苄基	正丁基	4-氟苯基	CH ₂	
678	R	2-(3,4-二甲氧基苯基) 乙基	甲基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
679	S	第三丁酯基	甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
680	S	第三丁酯基	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-甲基(8-甲基荼基)
681	R	胺基正丙基	甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)

表 3

ID#	*	T ¹ (NR ¹ R ² 一起)	
66	S	1-(4-(3-三氟甲基苯基)六氫 吡啶基)	

裝
計
線

五、發明說明 (106)

67	S	1-(4-六氫吡啶基六氫吡啶基)	環辛基-甲基
68	S	1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基 甲基)六氫吡啶基)	環辛基-甲基
69	S	1-(3-(二乙胺基羧基)-六氫 吡啶基)	環辛基-甲基
70	S	1-(2,3-二氫-1H-吡咯基)	環辛基-甲基
71	S	1-(4-[(4-氯苯基)苯基甲基] 六氫吡啶基)	環辛基-甲基
72	S	2-(1,2,3,4-四氫異噁啉基)	環辛基-甲基
73	S	1-(4-第三丁酯基六氫吡啶基)	環辛基-甲基
74	S	2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基異噁啉基)	環辛基-甲基
75	S	4-(2,6-二甲基嗎福啉基)	環辛基-甲基
76	S	1-(4-苄基六氫吡啶基)	環辛基-甲基
115	S	2-(1,2,3,4-四氫異噁啉基)	2-(2-(2-噻噁基) 苯基)乙基
160	R	1-(4-第三丁酯基六氫吡啶基)	2-(2-(2-噻噁基) 苯基)乙基
165	S	1-(4-第三丁酯基六氫吡啶基)	2-(2-(2-噻噁基) 苯基)乙基
166	S	2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基異噁啉基)	2-(2-(2-噻噁基) 苯基)乙基

裝
計
線

五、發明說明 (107)

181	R	2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基異噁啉基)	2-(2-(2-噻噁基)苯基)乙基
183	R	1-吡咯啶基	2-(2-(2-噻噁基)苯基)乙基
188	R	1-(4-乙酯基六氫吡啶基)	2-(2-(2-噻噁基)苯基)乙基
257	S	2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基異噁啉基)	2-(2-(2-噻噁基)苯基)乙基
284	S	1-(2S-(苯基氨基甲基)吡咯啶基)	環辛基-甲基
682	S	2-(1,2,3,4-四氫異噁啉基)	3,5-雙三氟甲基 苄基
683	S	1-[4-(3-三氟甲基苯基)六氫 吡啶基]	3,5-雙三氟甲基 苄基
684	S	1-(4-乙酯基六氫吡啶基)	3,5-雙三氟甲基 苄基
685	S	1-(2,3-二氫吡咯啶基)	3,5-雙三氟甲基 苄基
686	S	3-(二乙胺基羰基)六氫吡啶 基	3,5-雙三氟甲基 苄基
687	S		環辛基

裝
計
線

五、發明說明 (108)

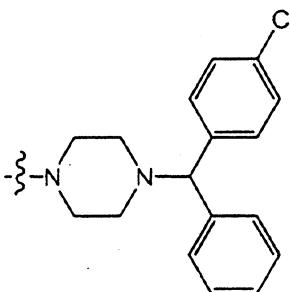
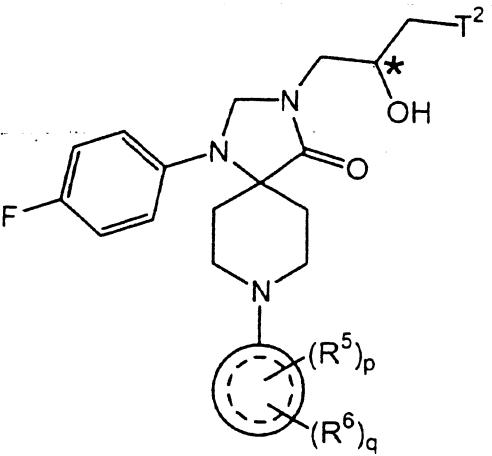
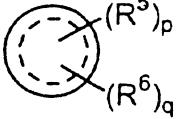
688	R	1-(3,4-二羥基-2,5-雙羥基 甲基吡咯啶基)	環辛基
689	R	2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧 基異噃啉基)	環辛基
690	R		環辛基

表 4

			
ID#	*	$T^2(NR^1R^2 \text{一起})$	
296	R	2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基異 噃啉基)	1-范基
332	S	1-(4-芐基六氫吡咜基)	1-范基
333	S	1-(4-(3-三氟甲基苯基)六氫吡 咜基)	1-范基

裝
計
線

五、發明說明 (109)

334	S	1-(4-(1-六氫吡啶基)六氫吡啶基)	1-范基
335	S	1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基甲基)六氫吡啶基)	1-范基
336	S	1-(3-(二乙胺基羧基)六氫吡啶基)	1-范基
337	S	1-(4-[(4-氯苯基)苯基甲基]六氫吡啶基)	1-范基
360	S	1-(4-乙酯基六氫吡啶基)	1-范基
377	S	2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基異噃啉基)	1-范基
382	R	1-咪唑基	1-范基
388	S	2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基異噃啉基)	1-(8-甲基萘基)
445	R	2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基異噃啉基)	1-范基
465	S	1-六氫吡啶基	R-1-范基
691	S	1-嗎福啉基	R-1-范基
692	S	1-吡咯啶基	R-1-范基
693	R	1-(4-乙酯基六氫吡啶基)	R-1-范基
694	R	1-(4-苯基六氫吡啶基)	R-1-范基
695	R	1-(3-羥基甲基六氫吡啶基)	R-1-范基
696	R	1-(3-乙酯基六氫吡啶基)	R-1-范基
697	R	1-六氫吡啶基	R-1-范基

裝
計
線

五、發明說明 (110)

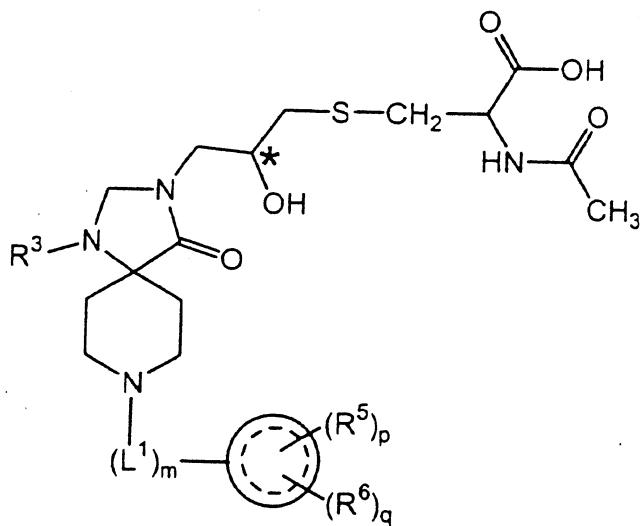
698	R	1-吡咯啶基	R-1-范基
699	S	1-(3,5-二甲基六氫吡啶基)	R-1-范基
700	S	1-(4-苯基六氫吡啶基)	R-1-范基
701	S	1-(4-乙酯基六氫吡啶基)	R-1-范基
702	S	1-(3-羥基甲基六氫吡啶基)	R-1-范基
703	R	1-(3,5-二甲基六氫吡啶基)	R-1-范基
704	S	1-吡咯啶基	1-(8-甲基菸基)
705	R	1-吡咯啶基	1-(8-甲基菸基)
706	R	1-(3-(R)-羥基吡咯啶基)	1-(8-甲基菸基)
707	R	1-(3-羥基六氫吡啶基)	1-(8-甲基菸基)
708	R	1-(3-(R)-二甲胺基吡咯啶基)	1-(8-甲基菸基)
709	R	1-(4-羥基六氫吡啶基)	1-(8-甲基菸基)
710	R	1-(3-(R)-第三丁酯基胺基吡咯 啶基)	1-(8-甲基菸基)
711	R	1-(4-第三丁酯基胺基六氫吡啶 基)	1-(8-甲基菸基)
712	R	1-(3-羥基吡咯啶基)	1-(8-甲基菸基)
713	R	1-(4-吡咯啶基六氫吡啶基)	1-(8-甲基菸基)
714	R	1-(3-(S)-羥基吡咯啶基)	1-(8-甲基菸基)
715	R	1-((3-(S)-乙胺基)吡咯啶基)	1-(8-甲基菸基)
716	R	1-(3-(R)-胺基吡咯啶基)	1-(8-甲基菸基)
717	R	1-(3-(S)-胺基吡咯啶基)	1-(8-甲基菸基)
718	R	1-(4-二甲胺基六氫吡啶基)	1-(8-甲基菸基)
719	R	1-(3-(R)-甲胺基吡咯啶基)	1-(8-甲基菸基)

裝
計
線

五、發明說明 (111)

720	R	1-(3-(S)-甲胺基吡咯啶基)	1-(8-甲基荼基)
721	R	1-(3-(N-甲基-N第三丁酯基胺基)吡咯啶基)	1-(8-甲基荼基)

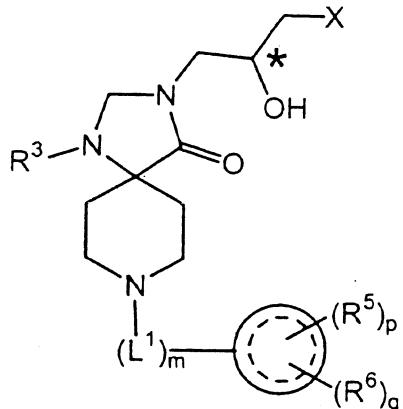
表 5



ID#	*	R ³	(L ¹) _m	(R ⁵) _p (R ⁶) _q
100	R	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
101	S	4-氟苯基	缺	1-范基
102	R	4-氟苯基	CH ₂ CH ₂	苯基
103	R	4-氟苯基	缺	4-正丙基環己基
104	Rac	苯基	缺	1-范基
179	R	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻噁基)苯基
447	R	4-氟苯基	CH ₂	環辛基

五、發明說明 (112)

表 6



ID#	*	X	R ³	(L ¹) _m	(R ⁵) _p (R ⁶) _q
105	R	2-(3,4-二甲氧基 苯基)乙氧基	4-氟苯 基	CH ₂	环辛基
106	R	2-(3,4-二甲氧基 苯基)乙氧基	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻噁基) 苯基
107	R	3-甲基苯硫基	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻噁基) 苯基
108	R	3-甲基苯硫基	4-氟苯 基	CH ₂	环辛基
178	S		苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻噁基) 苯基
460	R		4-氟苯 基	CH ₂	环辛基

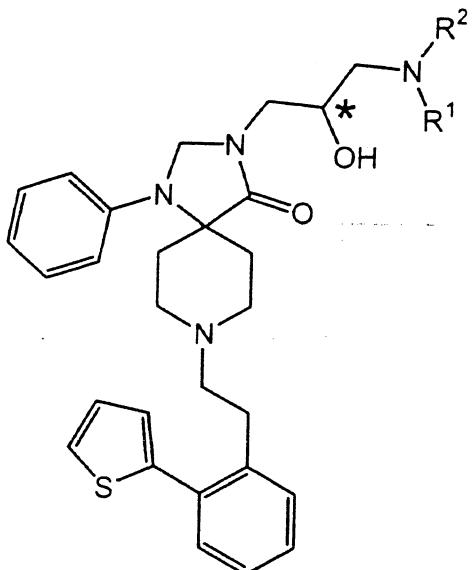
裝

計

線

五、發明說明 (113)

表 7



ID#	*	R¹	R²
110	Rac	H	3-(4-嗎福啉基)正丙基
111	S	H	3-(4-嗎福啉基)正丙基
112	R	H	3-(4-嗎福啉基)正丙基
113	S	H	3-氯苄基
114	S	H	2-乙氧基苄基
116	S	H	(2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲基
117	S	正丁基	苄基
118	S	H	2,5-二氟苄基
119	S	H	2-苯基乙基
120	S	H	2-(5-溴吡啶基)
121	S	H	3-碘苄基
122	S	H	2,2,2-三氟乙基

裝
計
線

五、發明說明 (114)

123	S	H	3-硝基苄基
124	S	H	3,4-二氟苄基
125	S	H	3-溴苄基
126	S	H	4-氯苄基
127	S	H	4-甲氧基苄基
128	S	H	3,4,5-三甲氧基苄基
129	S	H	2-(2-噻吩基)乙基
130	S	H	3-甲基苄基
131	S	H	2-甲氧基苄基
132	S	H	苄基
133	S	H	4-溴苄基
134	S	H	3,5-二(三氟甲基)苄基
135	S	H	2-(3-甲氧基苯基)乙基
136	R	苄基	2-苯基乙基
137	R	H	2-溴苄基
138	R	H	2-(4-溴苯基)乙基
139	R	H	4-(N,N-二甲胺基)苄基
140	R	H	4-甲基苄基
141	R	H	2-甲基苄基
142	R	H	2-(6-氟-2-吲哚基)乙基
143	R	H	3-氟苄基
144	R	H	3-甲氧基苄基
145	R	H	2-(4-甲氧基苯基)乙基
146	R	H	2-三氟甲基苄基

裝
計
線

五、發明說明 (115)

147	R	H	2-(4-咪唑基)乙基
148	R	H	3,5-二甲氧基苄基
149	R	H	第三丁基
150	R	H	2-吡啶基甲基
151	R	H	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基
152	R	H	2-氟苄基
153	R	H	3-三氟甲基苄基
154	R	H	4-吡啶基
155	R	H	4-三氟甲氧基苄基
156	R	H	2-苯氧基乙基
157	R	H	1-萘基甲基
158	R	H	4-氟苄基
159	R	H	4-三氟甲基苄基
161	R	H	4-吡啶基甲基
162	R	H	2,4-二氯苄基
163	S	H	
164	S	苄基	苄基
167	S	H	1-(3,4-亞甲二氧基苯基)甲基
168	S	苄基	乙酯基甲基
169	S	H	2-苯基環丙基
170	S	H	4-甲酯基苄基
171	S	苄基	2-(N,N-二甲胺基)乙基

裝
計
線

五、發明說明 (116)

173	S	甲基	苄基
174	S	乙基	苄基
175	R	苄基	羧基甲基
176	R	苄基	2-(N,N-二甲胺基)乙基
177	R	正丁基	苄基
180	R	H	2-苯基環丙基
182	R	H	4-甲酯基苄基
187	R	H	2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲基
189	R	H	2,4-二甲氧基苄基
190	R	H	4-聯苯基
191	R	苄基	乙酯基甲基
192	R	H	4-甲氧基苄基
193	S	H	2-甲基苄基
194	S	H	3,5-二甲氧基苄基
197	S	H	4-吡啶基
198	S	H	2,4-二氯苄基
203	S	H	3,4-二甲氧基苄基
204	R	H	4-溴苄基
205	R	H	3-甲基苄基
206	R	H	2-(2-噁唑基)乙基
208	S	H	3-硝基苄基
209	S	H	2-溴苄基
210	S	H	2-(4-咪唑基)乙基

裝
計
線

五、發明說明 (117)

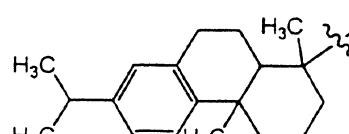
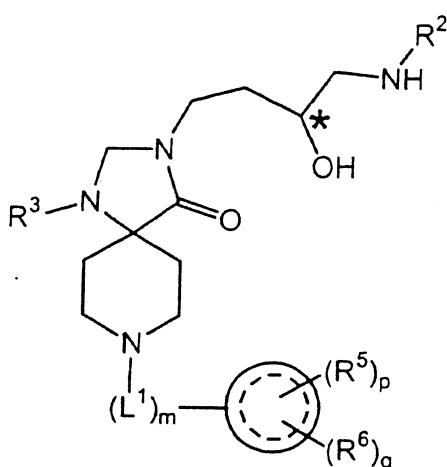
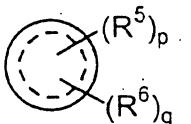
211	S	H	2-(苯氧基)乙基
215	S	H	2,3-二甲氧基苄基
216	S	H	
217	S	H	金剛烷基
218	S	H	正丙基
219	S	正丙基	正丙基
220	S	苄基	苄基
224	S	H	3-甲氧基苄基
225	S	H	3-吡啶基甲基
227	S	H	2,4-二氟苄基
228	R	H	2-甲氧基苄基
229	S	H	3-(苯基)正丙基
230	S	苄基	2-苯基乙基

表 8

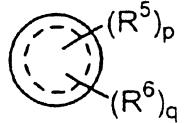
裝
計
線

五、發明說明 (118)

ID #	*	R ²	R ³	(L ¹) _m	
722	S	H	4-氟苯基	缺	R-1-范基

本發明化合物製備中的代表性中間物列在表 9 及 10，在表 9 中，A 列出沒有指明立體組態之環氧乙烷基-甲基，表示環氧化合物-甲基存在為外消旋異構物。

表 9

ID#	A	R ³	(L ¹) _m	
500	H	4-氟苯基	缺	1-范基
501	H	4-氟苯基	CH ₂ - CH(CH ₃)-CH ₂	苯基
502	H	4-氟苯基	CH ₂ CH ₃	
503	H	4-氟苯基	CH ₂ CH ₂	苯基
504	H	4-氟苯基	缺	4-正丙基環己基

裝
計
線

五、發明說明 (119)

505	H	4-氟苯基	C(O)O-第三 丁基	
506	H	4-氟苯基	CH ₂	2-荼基
507	H	4-氟苯基	CH ₂	1-荼基
508	H	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
521	H	4-氟苯基	CH ₂	4-喹啉基
522	H	4-氟苯基	CH ₂	8-喹啉基
544	H	4-氟苯基	缺	1,3,4-三氮-2-荼 基
546	H	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基-2-噁噃 基
547	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
548	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(4-甲基荼基)
549	H	4-氟苯基	缺	2-羥基環庚基
551	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(2-甲基荼基)
555	H	4-氟苯基	缺	R-1-范基
556	H	4-氟苯基	缺	S-1-范基
509	環氧乙烷 基-甲基	4-氟苯基	缺	1-范基
510	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	缺	4-正丙基環己 基
511	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂ CH ₂	苯基

裝
計
線

五、發明說明 (120)

512	環氧乙烷 基-甲基	4-氟苯基	缺	1-范基
513	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	4-氟苯基
514	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-荼基
516	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	C(O)O-第三 丁基	缺
517	S-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	C(O)O-第三 丁基	缺
518	環氧乙烷 基-甲基	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻噁基)苯 基
519	S-環氧乙 烷基-甲基	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻噁基)苯 基
520	R-環氧乙 烷基-甲基	苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻噁基)苯 基
540	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
541	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	5-苯基噻噁基
542	S-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	2-荼基
543	S-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂ CH ₃	缺

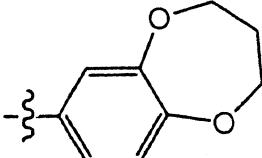
裝
計
線

五、發明說明 (121)

550	S-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
552	甲酯基甲 基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
553	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
554	R-2,3-二羥 基正丙基	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基荼基)
564	S-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
565	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
566	S-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
567	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	缺	S-1-范基
568	2R-羥基- 3-乙氧基 正丙基	4-氟苯基	缺	1-范基
569	2R-羥基- 3-乙氧基 正丙基	4-氟苯基	缺	S-1-范基

裝
計
線

五、發明說明 (122)

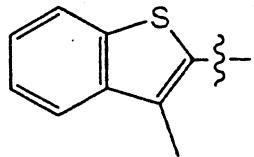
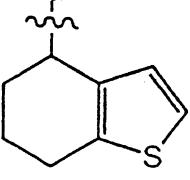
570	2S-羥基-3-乙氧基正丙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
571	2R-羥基-3-乙氧基正丙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
572	H	4-氟苯基	CH ₂	
573	H	4-氟苯基	CH ₂	3-(2H)-唆烯基
576	環氧化乙基-甲基	苯基	缺	1-范基
578	R-環氧化乙烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	2-三氟甲基-6-氯苯基
579	3-氯-2S-羥基正丙基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
580	S-環氧化乙烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
581	H	4-氟苯基	CH ₂ CH ₂	2-(2-噻噁基)苯基
582	H	4-氟苯基	CH ₂	環辛基
583	H	4-氟苯基	CH ₂	2,3,4,5,6-戊甲基苯基

裝

計

線

五、發明說明 (123)

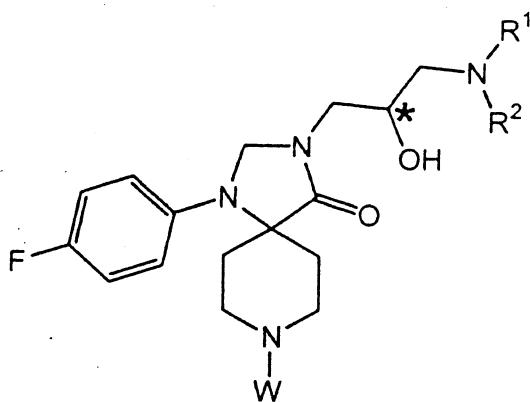
584	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	2,3,4,5,6-戊甲 基苯基
723	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	缺	R-1-范基
725	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	2,3,4,5,6-戊甲 基苯基
726	H	4-氟苯基	CH ₂	
727	R-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	CH ₂	
728	H	4-氟苯基	CH ₂	1-(8-甲基- 1,2,3,4-四氫萘 基)
729	H	4-氟苯基	CH(CH ₃)	
730	H	4-氟苯基	缺	
731	S-環氧乙 烷基-甲基	4-氟苯基	缺	環辛基

裝
計
線

五、發明說明 (124)

732	H	4-氟苯基	CH ₂	
733	H	4-氟苯基	CH ₂	1-[8-甲氧基茶基]
734	H	4-氟苯基	CH ₂	1-[8-羟基甲基茶基]
735	H	4-氟苯基	缺	环辛基

表 10



ID#	*	R ¹	R ²	W
523	R	乙基	4-甲基苄基	H
524	R	H	2-(4-吗福啉基)乙基	H
525	R	第三丁基	苄基	H
526	R	H	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	H
527	R	H	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	H
528	R	H	2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基	H
529	S	乙基	4-甲基苄基	H

裝

計

線

五、發明說明 (125)

530	S	H	2-(4-嗎福啉基)乙基	H
531	S	第三丁基	苄基	H
532	S	H	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	H
533	S	H	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	H
534	S	H	2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基	H
535	S	乙基	4-甲基苄基	第三丁酯基
536	R	乙基	4-甲基苄基	乙基
537	R	H	2-(4-嗎福啉基)乙基	乙基
538	R	第三丁基	苄基	乙基
539	R	H	2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基	乙基

上述表 1-10 中舉例的本發明代表性化合物之分子量是使用 Micromass Platform LC-Electrospray Mass Spectrometer, Chemical Ionization Spectrometer HP5989A 或 Agilent LC/MSA Electrospray Mass Spectrometer 測量，結果列在表 11。

表 11

ID#	Theor. MW	M/e[MH ⁺]
1	559.77	560.8
2	596.78	597.7
3	672.73	673.6
4	540.72	541.7
5	615.63	617.9
6	610.81	611.8
7	572.71	573.3

10

五、發明說明 (126)

8	596.78	597.5
9	598.8	599.5
10	580.78	581.5
11	550.76	551.5
12	572.71	573.5
13	602.60	604.3
14	566.76	567.5
15	615.60	617.4
16	672.73	673.5
17	594.85	595.5
18	550.76	551.5
19	588.76	589.5
20	615.63	617.4
21	571.18	571.5
22	596.78	597.5
23	581.73	582.5
24	537.72	538.4
25	596.78	597.2
26	556.79	557.4
27	550.76	552.4
28	540.72	541.5
29	604.73	605.5
30	629.65	630.5
31	605.62	607.3
32	537.72	538.4
33	604.73	605.4
34	566.76	567.5
35	566.76	567.7
36	523.69	523.9
38	610.81	611.5
39	537.72	538.5
40	586.79	587.4
41	550.76	551.4
42	551.75	551.5
43	626.81	627.4
44	615.63	616.4
45	596.78	597.3
46	605.62	607.4
47	587.70	588.3
48	638.70	639.3
49	610.81	611.4
50	539.63	540.3
51	590.74	591.3
52	621.00	622.0
53	569.00	570.0
54	620.88	621.5
55	606.70	607.3
56	620.80	621.3

裝

計

線

五、發明說明 (127)

57	578.81	579.5
58	558.74	559.3
59	592.84	593.4
60	572.77	573.3
61	588.00	589.0
62	602.00	603.0
63	607.28	608.3
64	592.84	593.5
65	640.88	641.5
66	659.81	660.1
67	597.86	598.2
68	649.85	650.1
69	613.86	614.3
70	498.68	499.5
71	716.38	717.4
72	562.77	563.5
73	615.83	616.4
74	622.82	623.2
75	544.75	545.4
76	605.84	606.2
78	649.89	650.2
79	750.01	751.5
100	592.77	593.8
101	620.70	621.3
102	572.70	573.3
103	592.77	593.3
104	602.70	603.0
105	611.79	612.4
106	655.86	656.4
107	597.84	598.4
108	553.78	554.6
110	617.85	618.3
111	617.85	618.3
112	617.85	618.3
113	615.24	615.3
114	624.85	625.3
115	606.83	607.3
116	632.82	633.3
117	636.90	637.4
118	616.78	617.3
119	594.80	595.3
120	646.65	648.2
121	706.68	707.2
122	572.69	573.3
123	625.79	626.3
124	616.77	617.3
125	659.68	661.2
126	615.30	615.3

裝

計

線

五、發明說明 (128)

127	610.82	611.3
128	670.87	671.3
129	600.85	601.2
130	594.82	595.3
131	610.82	611.3
132	580.79	581.2
133	659.69	661.2
134	716.79	717.2
135	624.85	625.3
136	684.94	685.3
137	659.69	661.2
138	673.72	675.3
139	623.86	624.4
140	594.82	595.4
141	594.82	595.4
142	651.85	652.3
143	598.78	599.3
144	610.82	611.3
145	624.85	625.3
146	648.80	649.3
147	584.76	585.3
148	640.85	641.3
149	546.77	547.3
150	581.78	582.3
151	654.87	655.5
152	598.78	599.3
153	648.79	649.3
154	567.75	568.3
155	664.79	665.3
156	610.82	611.3
157	630.85	631.3
158	598.78	599.3
159	648.80	649.3
160	659.89	660.4
161	581.78	582.3
162	649.68	651.1
163	759.11	759.1
164	670.82	671.4
165	659.89	660.5
166	666.88	667.4
167	624.80	625.4
168	666.88	667.4
169	606.83	607.5
170	638.83	639.4
171	651.92	653.0
173	594.80	595.8
174	608.85	609.9
175	638.83	639.6

裝

計

線

五、發明說明 (129)

176	651.92	652.9
177	636.90	637.6
178	694.91	695.8
179	636.90	637.6
180	606.83	607.9
181	666.88	667.8
182	638.83	639.8
183	544.76	545.7
187	632.82	633.9
188	630.85	631.9
189	640.85	641.9
190	642.86	643.8
191	666.88	667.8
192	610.82	611.9
193	594.82	595.8
194	640.85	641.9
197	567.75	568.8
198	649.68	651.6
203	640.85	641.7
204	659.69	662.0
205	594.82	595.9
206	600.85	601.7
208	625.79	626.8
209	659.69	661.2
210	584.79	585.8
211	610.82	611.8
215	640.85	641.7
216	759.11	759.7
217	638.92	639.8
218	532.75	533.6
219	574.83	575.9
220	670.92	671.7
224	610.82	611.8
225	581.78	582.7
227	616.78	617.7
228	610.82	611.8
229	608.85	609.7
230	684.94	685.7
250	608.79	609.3
251	575.72	576.3
252	594.76	595.3
253	626.76	627.3
254	610.72	611.2
255	671.76	672.3
256	640.79	641.4
257	638.77	639.3
258	594.76	595.3
259	575.72	576.3

裝

計

線

五、發明說明 (130)

260	608.79	609.3
261	626.76	627.3
262	610.72	611.2
263	640.78	641.4
264	579.15	579.3
265	560.10	560.2
266	593.17	593.3
267	611.15	691.2
268	595.10	595.2
269	656.14	656.2
270	625.17	625.3
271	622.72	623.2
275	652.80	653.4
276	683.79	684.3
279	650.88	651.3
280	628.88	629.2
281	566.77	567.5
282	743.95	744.1
283	565.75	566.4
284	605.85	605.9
285	604.86	605.3
289	634.89	635.3
290	648.91	649.2
291	662.94	663.3
292	658.84	659.2
293	607.80	608.3
294	626.84	627.3
295	634.82	635.4
296	650.80	651.3
298	587.74	588.3
299	620.82	621.4
300	638.79	639.3
305	652.82	653.3
307	624.76	625.3
308	609.71	610.3
309	619.79	620.3
310	626.78	627.3
311	554.67	555.4
312	690.61	691.2
313	668.86	669.3
314	600.69	601.3
315	643.61	643.6
316	599.15	599.2
317	594.74	595.3
318	594.74	595.3
319	700.71	701.2
320	654.79	655.3
321	582.70	583.3

裝

計

線

五、發明說明 (131)

322	594.74	595.3
323	608.76	609.3
324	624.76	625.3
325	578.74	579.3
326	592.76	593.4
327	551.67	552.3
328	648.71	649.3
329	594.74	595.3
330	578.74	579.0
331	624.76	625.3
332	633.82	634.3
333	687.79	688.3
334	625.84	626.4
335	677.83	678.3
336	641.84	642.5
337	744.36	744.3
338	643.90	644.4
339	652.82	653.4
340	652.82	653.4
341	578.74	579.3
342	600.69	601.3
343	633.60	633.2
344	632.71	634.0
345	564.71	565.3
346	582.70	583.3
347	632.71	634.0
348	622.75	623.2
349	624.76	625.3
350	599.15	599.2
351	608.76	609.3
352	643.10	643.2
353	578.74	579.3
354	584.72	583.3
355	643.61	645.2
356	608.72	609.0
358	600.69	601.0
360	614.77	615.0
362	654.84	655.3
364	593.75	594.2
365	657.63	659.2
366	565.70	566.2
367	654.79	655.3
368	633.60	635.2
370	609.71	610.3
371	614.77	615.3
372	584.76	595.3
373	632.71	633.3
374	743.03	743.6

-133-

裝

計

線

五、發明說明 (132)

375	579.72	580.3
376	565.70	566.2
377	650.80	651.3
378	551.67	552.2
379	551.67	552.2
380	581.70	582.2
381	551.67	552.3
382	525.63	526.2
383	565.70	566.2
385	640.81	641.4
386	640.81	641.4
387	589.76	590.4
388	652.82	653.4
389	622.83	623.4
390	624.76	625.3
391	654.83	655.3
392	596.75	597.3
393	553.69	554.2
394	608.81	609.4
395	622.83	623.4
396	589.76	590.4
398	596.75	597.3
399	654.83	655.3
418	624.76	625.3
419	551.67	552.3
420	474.58	475.2
421	551.67	552.3
422	476.6	477.3
423	502.64	503.3
424	474.58	475.2
425	488.61	489.3
426	474.58	475.2
427	488.61	489.3
428	502.64	503.3
429	516.66	517.3
430	474.58	475.2
431	488.61	489.3
432	502.64	503.3
433	516.66	517.3
434	516.66	517.3
435	502.64	503.3
436	516.66	517.3
437	488.61	489.3
438	476.6	477.3
439	504.65	505.4
440	518.68	519.3
441	504.65	505.4
442	518.68	519.3

裝

計

線

五、發明說明 (133)

443	504.61	505.2
444	518.64	519.3
445	650.80	651.3
446	622.75	623.2
447	592.78	593.4
448	594.74	595.3
451	743.95	744.1
452	580.75	581.5
453	446.61	447.9
454	502.72	503.2
455	701.95	702.0
456	661.19	662.5
457	693.19	694.0
458	591.05	592.0
459	676.20	677.4
460	564.77	565.2
461	683.79	684.3
462	606.79	607.3
463	580.71	581.3
464	593.75	594.3
465	542.70	543.3
500	401.49	402.2
501	367.47	368.2
502	277.34	278.2
503	353.44	354.2
504	373.52	374.2
505	349.41	372.0
506	389.48	390.1
507	389.48	390.1
508	373.86	374.1
509	439.56	440.2
510	409.51	410.2
511	429.58	430.3
512	457.55	458.3
513	429.93	430.2
514	445.54	446.3
516	405.47	428.3
517	405.47	428.3
518	473.65	474.1
519	473.65	474.1
520	473.65	474.1
521	390.45	391.2
522	390.45	391.0
523	454.58	455.0
524	435.54	436.0
525	468.61	469.0
526	486.58	487.0
527	470.54	471.0

裝

計

線

五、發明說明 (134)

528	531.58	532.0
529	454.48	544.0
530	435.54	436.0
531	468.61	469.0
532	486.58	488.0
533	470.54	471.0
534	531.58	532.0
535	554.70	555.3
536	482.65	483.3
537	463.60	464.3
538	496.67	497.4
539	514.65	515.2
540	429.58	430.5
541	477.61	478.2
542	445.54	446.3
543	333.41	334.2
544	379.48	380.2
546	421.54	422.1
547	403.50	404.2
548	403.50	404.2
549	361.46	362.3
550	459.57	460.2
551	403.50	404.2
552	475.57	476.2
553	459.57	460.2
554	477.58	478.2
555	401.49	402.1
556	401.49	402.1
564	457.55	458.3
565	457.55	458.3
566	457.55	458.3
567	457.55	548.3
568	503.62	504.3
569	503.62	504.3
570	503.62	504.3
571	503.62	504.3
572	411.48	412.2
573	393.47	394.2
576	439.56	458.3
578	497.92	498.9
579	494.01	494.2
581	417.58	418.1
582	373.52	374.1
583	409.55	410.5
584	465.62	466.1
600	550.68	551.7
601	693.87	694.9
602	568.67	569.7

裝計線

五、發明說明 (135)

603	610.74	611.7
604	564.71	565.7
605	593.75	594.8
606	514.65	515.7
607	696.76	697.8
608	625.59	626.6
609	639.62	640.6
610	717.82	718.8
611	565.7	566.7
612	565.7	566.7
613	565.7	566.7
614	570.73	571.7
615	692.76	693.8
616	432.59	433.6
617	509.67	510.7
618	533.7	534.7
619	456.61	457.6
620	446.61	447.6
621	523.7	524.7
622	692.76	693.8
623	432.59	433.6
624	488.69	489.7
625	567.71	568.7
626	701.03	702.0
627	509.67	510.7
628	580.75	581.8
629	526.7	527.7
630	658.86	659.9
631	576.72	577.7
632	496.65	497.7
633	531.76	532.8
634	504.69	505.7
635	504.69	505.7
636	531.76	532.8
637	532.66	533.7
638	559.73	560.7
639	532.73	533.7
640	474.65	475.7
641	546.69	547.7
642	532.66	533.7
643	532.66	533.7
644	546.69	547.7
645	690.74	691.7
646	690.74	691.7
647	559.73	560.7
648	490.63	491.6
649	534.68	535.7
650	548.71	549.7

裝

計

線

五、發明說明 (136)

651	534.68	535.7
652	235.13	236.1
653	430.5	431.5
654	545.71	546.7
655	547.72	548.7
656	547.72	548.7
657	517.74	518.7
658	545.77	546.8
659	474.65	475.7
660	490.63	491.6
661	533.7	534.7
662	631.8	632.8
663	578.74	579.7
664	529.75	530.8
665	633.81	634.8
666	561.75	562.8
667	633.80	634.2
668	578.74	579.7
669	564.71	565.7
670	724.73	725.7
671	694.74	695.7
672	742.79	743.8
673	726.74	727.7
674	709.76	710.8
675	610.82	611.8
676	578.82	579.8
677	602.84	603.8
678	564.74	565.7
679	645.82	646.8
680	647.84	648.8
681	547.72	548.7
682	664.67	665.7
683	761.71	762.7
684	688.69	689.7
685	600.58	601.6
686	715.76	716.8
687	688.66	689.7
688	578.73	579.7
689	608.8	609.8
690	702.36	703.4
691	544.68	545.7
692	528.68	529.7
693	614.77	615.8
694	618.8	619.8
695	572.73	573.7
696	614.77	615.8
697	542.7	543.7
698	528.68	529.7

裝

計

線

五、發明說明 (137)

5

10

15

20

裝

計

線

699	570.76	571.8
700	618.8	619.8
701	614.77	615.8
702	572.73	573.7
703	570.76	571.8
704	530.69	531.7
705	530.69	531.7
706	546.69	547.7
707	560.72	561.7
708	573.76	574.8
709	560.72	561.7
710	645.82	646.8
711	659.85	660.9
712	546.69	547.7
713	613.83	614.8
714	546.60	647.7
715	573.76	574.8
716	545.71	546.7
717	545.71	546.7
718	587.79	588.8
719	559.73	560.7
720	559.73	560.7
721	659.85	660.9
722	488.61	489.6
723	471.58	472.6
725	465.62	466.6
726	383.51	384.5
727	439.58	440.6
728	407.54	408.5
729	423.56	424.6
730	385.51	386.5
731	415.56	416.6
732	385.53	386.4
733	433.53	434.5
734	419.5	420.5
735	359.49	360.5

本發明也提供含一或多種及藥學上可接受的載劑之醫藥組成物，較宜這些組成物是在單元給藥劑量形式，例如片劑、丸劑、膠囊劑、粉劑、粒劑、無菌不經腸道溶液或懸浮液、計量氣溶膠或液體噴霧劑、滴劑、瓿劑、自動注射裝置或栓劑；供口服、不經腸道、鼻內、

五、發明說明 (138)

舌下或直腸用藥，或供經由吸入或吹入用藥，或者是，組成物可存在為合適每週一次或每月一次用藥之形式，例如活性化合物之不溶解的鹽，例如癸酸鹽，可以調適而提供用於肌肉內注射之儲積製劑，對於製備固體組成物例如片劑，是將主要的活性成份混合醫藥載劑，例如慣用的片劑製造成份例如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠質，及其他醫藥稀釋劑例如水，形成含本發明化合物或其藥學上可接受的鹽之均勻混合物之固體預調製組成物，當提到這些預調製組成物是均勻時，係指活性成份均勻分散在整個組成物中，使得組成物可容易地再分成相等有效給藥形式例如片劑、丸劑及膠囊劑，此固體預調製組成物隨後再分成上述種類之單元給藥形式，含從 5 至約 1000 毫克之本發明活性成份，新穎組成物之片劑或丸劑可以包衣或混合而提供具有延長作用的優點之給藥形式，例如片劑或丸劑可含內部給藥及外部給藥成份，後者是包覆前者之形式，兩種成份可經由腸衣層分隔，其係在胃中作為耐分解並使內部成份完整通過進入十二指腸或延遲釋出，多種物質可作為此腸衣層或塗料使用，此物質包括多種多元酸例如蟲膠、鯨蠟醇及纖維素醋酸酯。

其中本發明之新穎組成物可摻混供口服或經由注射用藥之液體形式包括水溶液、適當調味的漿劑、水性或油性懸浮液、及與食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油

裝

計

線

五、發明說明 (139)

或花生油、以及馳劑及類似的醫藥媒劑之調味乳液，用於水性懸浮液之合適的分散或懸浮劑包括合成及天然膠質例如西黃蓍膠、阿拉伯膠、藻酸鹽、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯基-吡咯酮或明膠。

5 在本發明敘述中治療經由 ORL-1 受體仲介的病症之方法也可使用含任何本文定義的化合物及藥學上可接受的載劑之醫藥組成物進行，該醫藥組成物可含介於約 1 毫克及 1000 毫克，較宜約 10 至 500 毫克之化合物，且可調製成合適供選擇的用藥模式使用之任何形式，載劑包括必須且惰性的醫藥賦形劑，包括但不限於黏著劑、懸浮劑、潤滑劑、調味劑、甜化劑、防腐劑、染料及塗料，合適供口服用藥之組成物包括固體形式例如丸劑、片劑、錠劑、膠囊劑(各包括即時釋放、定時釋放及持續釋放的調製物)、粒劑及粉劑，及液體形式例如溶液、漿劑、馳劑、乳液及懸浮液，合適供不經腸道用藥之形式包括無菌溶液、乳液及懸浮液。

本發明化合物合適在每日一次給藥下用藥，或將每日總給藥量分成每日二、三或四次用藥，另外，本發明化合物可在鼻內形式經由使用合適的鼻內媒劑用藥，或經由從事此藝者熟知的經皮貼布用藥，為了在經皮輸送系統之形式用藥，在整個給藥攝生法中的劑量用藥當然是連續而不是間斷。

例如對於片劑或膠囊劑形式之口服用藥，活性藥劑成份可結合口服無毒的藥學上可接受的惰性載劑例如乙

裝

計

線

五、發明說明 (140)

裝
計
線

醇、甘油、水等，而且當必要或需要時，在混合物中可
摻混合適的黏著劑、潤滑劑、分解劑及染劑，合適的黏
著劑包括但不限於澱粉、明膠、天然糖類例如葡萄糖或
 β -乳糖、玉米甜化劑、天然及合成膠質例如阿拉伯

5 膠、西黃蓍膠或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸
鈉、醋酸鈉、氯化鈉等，分解劑包括但不限於澱粉、甲
基纖維素、瓊脂、澎潤土、黃原膠等。

液體形式可包括適當調味的懸浮或分散劑例如天然
及合成膠質例如西黃蓍膠、阿拉伯膠、甲基纖維素等，
10 對於不經腸道用藥，需要是無菌懸浮液及溶液，當需要
靜脈內用藥時，是使用通常含合適的防腐劑之等滲性製
劑。

本發明化合物也可在脂質體輸送系統之形式用藥，
例如小單層泡囊、大單層泡囊及多層泡囊，脂質體可從
15 多種磷脂體形成，例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼。

本發明化合物也可經由從事此藝者熟知的經皮貼布
用藥，為了在經皮輸送系統之形式用藥，在整個給藥攝
生法中的劑量用藥當然是連續而不是間斷。

本發明化合物也可經由使用與化合物分子偶合之單
20 克隆抗體作為個別的載劑而輸送，本發明化合物也可與
可作為標的藥劑載體之可溶性聚合物偶合，這些聚合物
可包括聚乙烯基吡咯酮、吡喃共聚物、聚羥基丙基甲基
丙烯醯胺酚、聚羥基乙基天冬醯胺酚或經棕櫚醯基取代
之聚乙基-烯氧化物聚賴氨酸，另外，本發明化合物也

五、發明說明 (141)

可偶合至可生物分解的聚合物用於達到控制性釋放藥劑，例如聚乳酸、聚ε己內醯胺、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氯基丙烯酸酯及水膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

5 當需要時，本發明化合物可在任何上述組成物及根據此項技藝中建立的給藥攝生法用藥，治療經由 ORL-1 受體仲介的病症。

產品之每日劑量是在每個成人每天從 1 至 1,000 毫克之大範圍內變化，對於口服用藥，組成物較宜提供為
10 含 0.5、1.0、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250 及 500 毫克活性成份之片劑形式，根據症狀調整被治療的病人之劑量，藥劑之有效量通常在每天從約 0.01 毫克/公斤至約 30 毫克/公斤體重之劑量範圍內提供，較宜此範圍是在每天從約 0.1 毫克/公斤至約 10 毫克/公斤體
15 重，且尤其是在每天從約 0.5 毫克/公斤至約 10 毫克/公斤體重，化合物可在每天 1 至 4 次之攝生法下用藥。

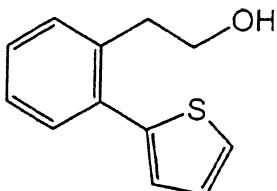
從事此藝者可以很容易地決定用藥之最適化劑量，且將隨著使用的特定化合物、用藥模式、製劑強度及病情發展而變化，此外，與受治療的特定病人相關的因素，包括病人年齡、體重、飲食及用藥時間，將導致需要調整劑量。
20

陳述下列實例是用於輔助了解本發明，且不是也不能以任何方式構成下文陳述的申請專利範圍之限制。

實例 1

裝
計
線

五、發明說明 (142)

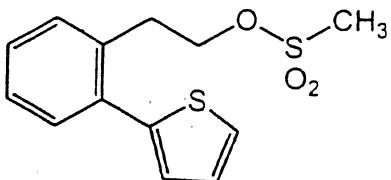
2-噻噁基苯基-2-乙醇

5

將 3-溴苯乙基醇(4 毫升， 29.8 毫莫耳)溶解在 1,2-二甲氧基乙烷(225 毫升)並在室溫與肆三苯基膦鉈[0] (2.6 克， 2.25 毫莫耳)混合， 然後將反應混合物添加至 2-噻噁基-硼酸(12.6 克， 99 毫莫耳)及 1 當量濃度 10 NaHCO₃ (90 毫升)之溶液， 將反應混合物在氮氣壓下迴流加熱 48 小時， 將反應混合物分配在水及醋酸乙酯， 將有機層用 MgSO₄ 乾燥， 經由矽膠層過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油， 將粗油經由快速層析法(30% EtOAc/己烷)純化， 得到標題化合物之油。

15 MS (化學游離)=221 (M+NH₄)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.3 (t, 1H), 3.0 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 7.0-7.4 (m, 7H)。

實例 2甲烷磺酸 2-(2-噻噁-2-基苯基)乙酯

20

將 2-噻噁基苯基-2-乙醇(13.6 毫莫耳)及三乙胺(2.4

五、發明說明 (143)

毫升，17.1 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(50 毫升)，然後緩慢加入甲磺醯氯(1.1 毫升，14 毫莫耳)，將反應混合物在室溫攪拌 1.5 小時，將反應混合物小心分配在水及二氯甲烷，將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到標題化合物，其不在純化而使用。

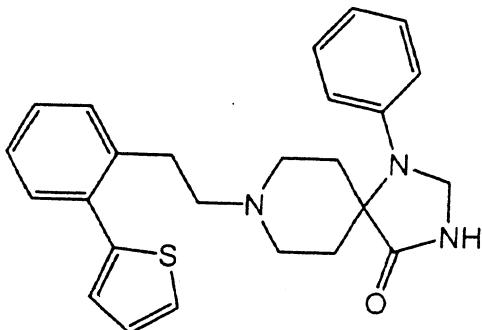
MS (化學游離)=300 ($\text{M}+\text{NH}_4$), 283 (MH^+), 187
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.8 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H)。

實例 3

10 1-苯基-8-[2-(2-噻噁-2-基苯基)乙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]

癸-4-酮化合物#581

15



將甲烷磺酸 2-(2-噻噁-2-基苯基)乙酯(23.14 毫莫耳)在 NMP (100 毫升)中與 1-苯基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(5.08 克，22 毫莫耳)及 DIPEA (5.11 毫升，27.8 毫莫耳)在密封的試管內混合並在 70°C 加熱過夜，將反應混合物分配在水及醋酸乙酯，將有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(5% 甲醇/ CH_2Cl_2)純化，得到標題化合物之固

裝

計

線

五、發明說明 (144)

體。

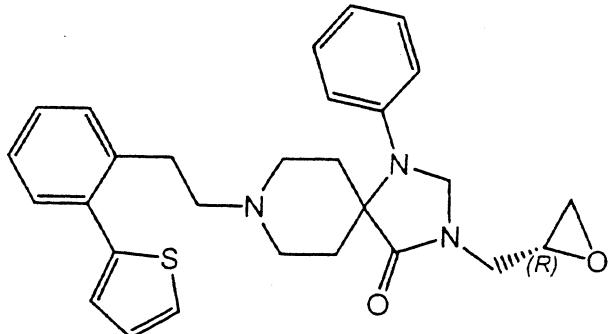
MS (電子霧化)=418.1 (MH^+), 313.0

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5 (d, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.6 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 6.7-6.8 (m, 5 3H), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.6 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)。

實例 4

(R)-3-環氧乙烷基甲基-1-苯基-8-[2-(2-噻噁-2-基苯基)乙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#520

10



15 將 1-苯基-8-[2-(2-噻噁-2-基苯基)乙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.7 克, 1.68 毫莫耳)溶解在 NMP (50 毫升), 然後在混合物中加入氫化鈉(60% 在礦物油中, 0.1, 2.52 毫莫耳)並將反應混合物攪拌 1 小時, 然後在反應混合物中加入 S-(+)- ϵ 氨吡啶(0.15 毫升, 1.9 毫莫耳), 將反應混合物在室溫攪拌過夜, 將反應混合物分 20 配在飽和的碳酸氫鈉及醋酸乙酯, 隨後將有機層用水分配, 將有機層用 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油, 將粗油經由快速層析法(80% EtOAc/己烷)純化, 得到標題化合物之油。

裝

計

線

五、發明說明 (145)

MS (電子霧化)=474.1 (MH^+)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.6 (t, 2H), 2.5-3.0 (m, 12H), 3.1-3.2 (m, 2H), 4.05 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 9H)。

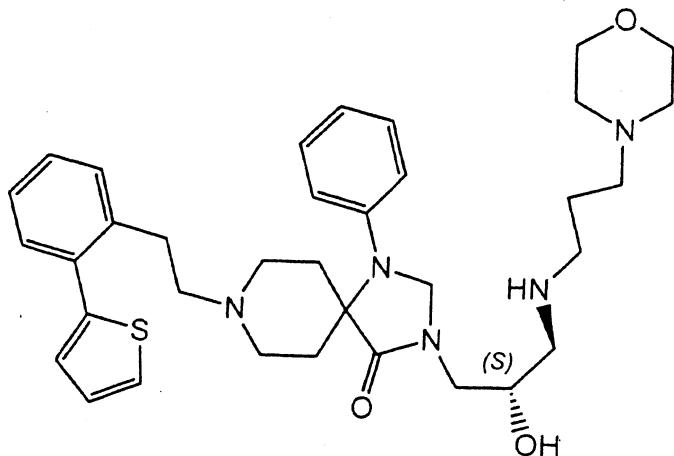
5

實例 5

3-[2-(S)-羥基-3-(3-嗎福啉-4-基丙胺基)丙基]-1-苯基-8-[2-(2-噻噁-2-基苯基)乙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮

化合物#111

10



15

將 3-(R)-環氧乙烷基甲基-1-苯基-8-[2-(2-噻噁-2-基苯基)乙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.1 克， 0.21 毫莫耳)溶解在無水乙醇(2 毫升)，與 3-胺基丙基嗎福啉(90 微升， 0.63 毫莫耳)混合並在 70°C 加熱過夜，將溶劑蒸發並將所得的殘留物經由逆相層析法($\text{AcCN}/\text{水}$)純化，得到標題化合物三氟醋酸鹽之固體。

20

MS (電子霧化)=618.3 (MH^+)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.0 (d, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.72-2.88 (m, 2H), 3.0-4.3 (m, 23H), 4.8-5.05 (m,

裝

計

線

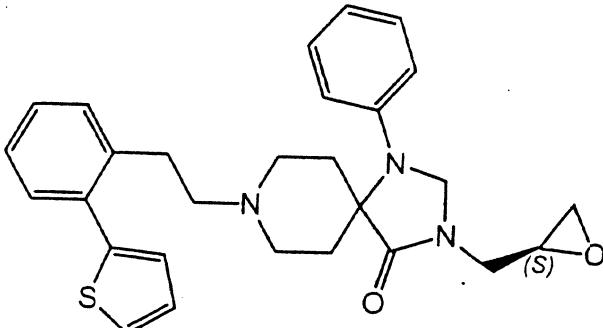
五、發明說明 (146)

6H), 6.8-7.5 (m, 12H)。

實例 6

(S)-3-環氧乙烷基甲基-1-苯基-8-[2-(2-噻噁-2-基苯基)乙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#519

5



10

將 1-苯基-8-[2-(2-噻噁-2-基苯基)乙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.13 克, 0.3 毫莫耳)溶解在 NMP (10 毫升), 然後在混合物中加入氫化鈉(60% 在礦物油中, 31 毫克, 0.8 毫莫耳)並將反應混合物攪拌 1 小時, 然後在反應混合物中加入 R-(-)- ϵ 氯吡啶(927 微升, 0.35 毫莫耳), 將反應混合物在室溫攪拌過夜, 將反應混合物分配在飽和的碳酸氫鈉及醋酸乙酯, 隨後將有機層用水分配, 將有機層用 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油, 將粗油經由快速層析法(80% EtOAc/己烷)純化, 得到標題化合物之油。

MS (電子霧化)=474.1 (MH^+)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65 (t, 2H), 2.0 (q, 1H), 2.4 (t, 1H), 2.5-3.0 (m, 11H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (t, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.0 (m,

裝
計
線

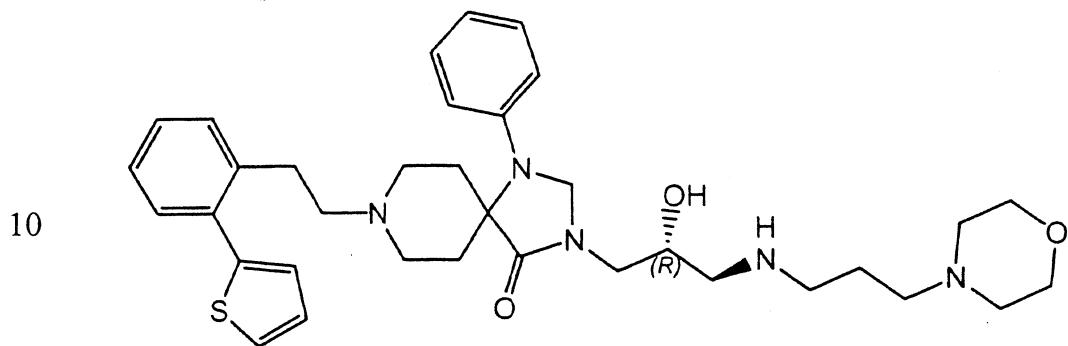
五、發明說明 (147)

1H), 7.15-7.4 (m, 9H)。

實例 7

3-[2-(R)-羥基-3-(3-嗎福啉-4-基丙胺基)丙基]-1-苯基-8-[2-(2-噻噁-2-基苯基)乙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮

5

化合物#111

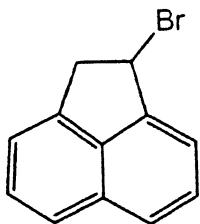
將 3-(S)-環氧乙烷基甲基-1-苯基-8-[2-(2-噻噁-2-基苯基)乙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.13 克， 0.27 毫莫耳)溶解在無水乙醇(2 毫升)，與 3-胺基丙基嗎福啉(100 微升， 0.68 毫莫耳)混合並在 70°C 加熱過夜，將溶劑蒸發並將所得的殘留物經由逆相層析法(乙腈/水)純化，得到標題化合物三氟醋酸鹽之固體。

MS (電子霧化)=618.3 (MH⁺)

20 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.0 (d, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.75-2.9 (m, 2H), 3.0-4.3 (m, 23H), 4.8-5.05 (m, 6H), 6.8-7.5 (m, 12H)。

實例 81-溴-范

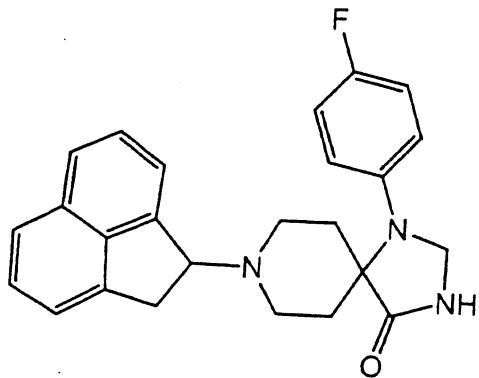
五、發明說明 (148)



5 將 茴 -1- 醇(88 莫耳)溶解在乙醚(150 毫升)並冷卻至
0°C，然後在氮氣壓下緩慢加入三溴化磷(3.2 毫升，35
毫莫耳)，將反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘後冷卻至 0
°C，將反應混合物用水及乙醚分配，將有機層經由
Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到標題化
10 合物之黃色固體。

實例 98-茴-1-基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物物#500

15



20 將 1-溴-茴(20.5 克，87.9 毫莫耳)及 1-(4-氟苯基)-
1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(9.15 克，36.6 毫莫耳)溶解
在 N,N-二甲基甲醯胺(190 毫升)，然後加入碳酸鉀
(15.15 克，110 毫莫耳)並將反應混合物在室溫及氮氣壓
下攪拌 18 小時，將反應混合物用水及乙醚分配，將有

裝
計
線

五、發明說明 (149)

機層經由 Na_2SO_4 乾燥，標題化合物從有機層沈澱成灰色固體。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.53-7.49 (2H, m), 7.43 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.04-6.94 (4H, m), 6.67 (1H, br s), 4.95 (1H, br s), 4.66-4.63 (2H, m), 3.51 (1H, d), 3.34 (1H, dd, $J=7.6$ 及 17.5 Hz), 3.13-2.94 (2H, m), 2.83 (1H, br s), 2.43 (1H, br, a), 2.24 (1H, m), 1.80-1.66 (3H, m)。

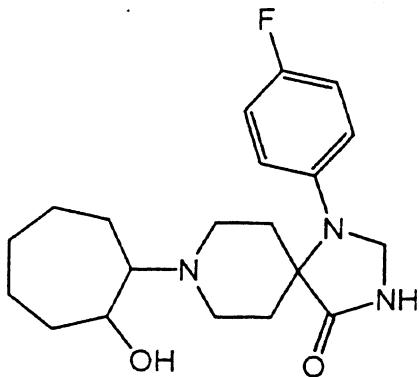
MS (ES^+) m/z 402.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

對掌性解離：根據上述製備之外消旋物使用 CHIRALCEL OD-H 管柱及使用甲醇作為動相解離，得到兩種純的對掌異構物 R ($RT=6.174$ 分鐘, ee>99%) 及 S ($RT=10.175$ 分鐘, ee>99%)。

實例 10

1-(4-氟苯基)-8-(2-羥基環庚基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-

酮化合物#549



將 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.15

裝
計
線

五、發明說明 (150)

克，0.6毫莫耳)在氮氣壓下溶解在二氯甲烷(1毫升)及1,2-二氯乙烷(0.25毫升)，然後將反應混合物緩慢添加至0°C在甲苯中的1.9莫耳濃度三乙基鋁(0.315毫升，0.6毫莫耳)，在室溫攪拌30分鐘後，在反應混合物中5緩慢加入8-氧雜二環[5.1.0]辛烷(68毫克，0.6毫莫耳)在二氯甲烷(16毫升)之溶液，將反應混合物在室溫及氮氣壓下攪拌13天，用1當量濃度NaOH及DCM分配，將有機層經由Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(2%甲醇/DCM)純化，得到標題化合物之油。

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05-6.88 (4H, m), 4.69 (s, 2H), 3.44-3.31 (2H, m), 2.96-2.88 (1H, m), 2.73-2.69 (1H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.42-2.17 (3H, m), 2.11-2.02 (1H, m), 1.94-1.87 (1H, m), 1.78 (1H, d), 1.72-1.19 (11H, m)。

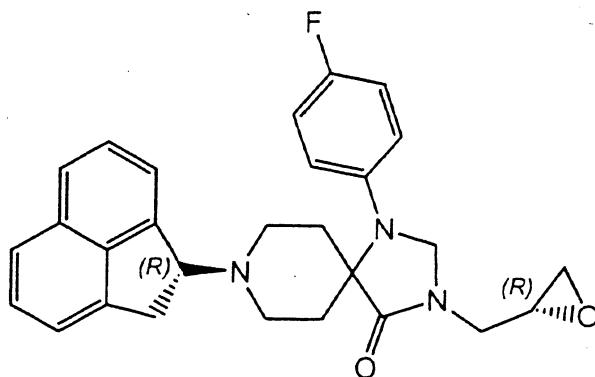
15 MS (ES⁺) m/z 362.3 (M+H⁺)。

實例 11

(R)-8-范-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(R)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-

三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#556

20



裝
計
線

五、發明說明 (151)

將(R)-8-菸-1-基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(1.5克，3.736毫莫耳)溶解在N,N-二甲基甲醯胺(10.0毫升)，然後在0°C之反應混合物中在氮氣壓下加入氫化鈉(60%在礦物油中，0.195克，4.856毫莫耳)，將反應混合物在0°C攪拌40分鐘後溫熱至室溫，在反應混合物中加入(S)- ϵ 氯吡啶(0.87毫升，11.208毫莫耳)，將反應混合物在室溫及氮氣壓下攪拌18小時並用水及醋酸乙酯分配，將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(1.5%甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.54-7.49 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.05-6.93 (4H, m), 4.95 (1H, dd, J=3.4 及 7.8 Hz), 4.77-4.74 (1H, m), 4.66-4.64 (1H, m), 4.0 (1H, d, J=12.5 Hz), 3.56-3.32 (2H, m), 3.21-3.03 (4H, m), 2.83-2.80 (2H, m), 2.59-2.55 (1H, m), 2.46-2.30 (2H, m), 2.27-2.21 (1H, m), 1.77-1.60 (2H, m)。

MS (ES⁺) m/z 458.3 (M+H⁺)。

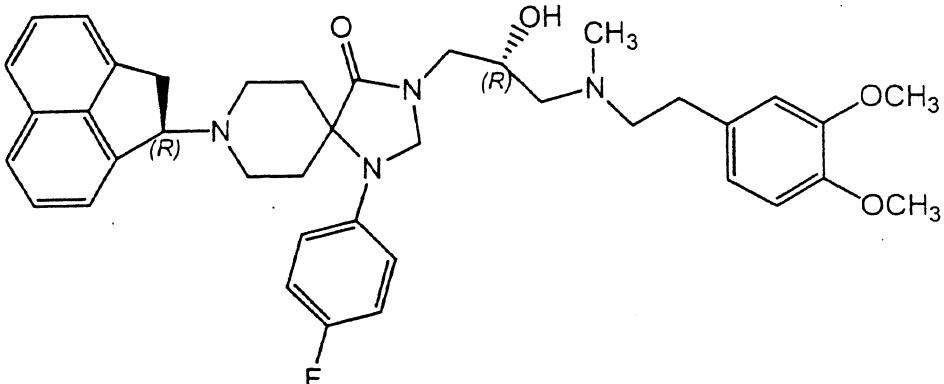
實例 12

(R)-8-菸-1-基-3-{[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]甲基胺基}-(R)-2-羥基丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]

癸-4-酮化合物#339

裝
計
線

五、發明說明 (152)

裝
計
線

將 8-菸-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-
 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(1.5 克， 3.28 毫莫耳)、 [2-
 (3,4-二甲氧基苯基)乙基]甲基胺鹽酸鹽(2.3 克， 9.92 毫
 莫耳)及 N,N-二異丙基乙基胺(5 毫升， 28.7 毫莫耳)
 10 溶解在乙醇(40 毫升)， 將反應混合物在 80°C 加熱 18 小時，
 然後冷卻至室溫並在真空將溶劑蒸發後得到油， 將油用
 水及醋酸乙酯分配， 將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥， 過濾
 並在真空將溶劑蒸發後得到粗油， 將粗油經由快速層析
 15 法(2%[在 2.0 莫耳濃度氯中的甲醇]/二氯甲烷)純化， 得
 到標題化合物之泡沫。

對掌性解離：根據上述製備之外消旋物使用
 CHIRALCEL OD-H 管柱及使用甲醇作為動相解離， 得
 到兩種純的對掌異構物 R,R 及 R,S。

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.65 (1H, m), 7.60
 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.27-
 7.25 (1H, m), 7.04-6.92 (4H, m), 6.77-6.64 (3H, m), 4.97-
 4.94 (1H, m), 4.79-4.71 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.81 (3H, s),
 3.58-3.51 (3H, m), 3.38-3.02 (5H, m), 2.84-2.80 (1H, m),

五、發明說明 (153)

2.77-2.53 (4H, m), 2.49-2.26 (7H, m), 1.76-1.59 (2H, m)。

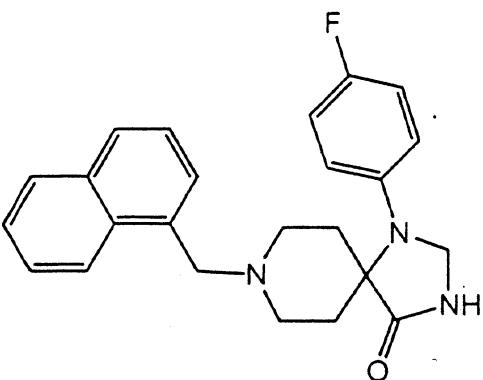
MS (ES⁺) m/z 653.4 (M+H⁺)。

實例 131-(4-氟苯基)-8-萘-1-基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮

5

化合物#507

10

裝
計
線

將 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(1.0 克, 4.01 毫莫耳)及萘-1-醛(0.75 克, 4.81 毫莫耳)溶解在無水四氫呋喃(60 毫升), 在 0°C 之反應混合物中在氮氣壓下加入三乙醯基硼氫化鈉(1.27 克, 6.01 毫莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時, 然後將反應混合物用 1 當量濃度 NaOH 及醋酸乙酯分配, 將有機層用鹽水清洗, 經由 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油, 將粗油經由快速層析法(3% 甲醇/二氯甲烷)純化, 得到標題化合物之固體。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.36 (1H, m), 7.87-7.75 (2H, m), 7.56-7.37 (4H, m), 6.99-6.85 (4H, m), 4.67 (2H, s), 3.97 (2H, s), 2.91-2.83 (4H, m), 2.42-2.31 (2H, m), 1.75-1.71 (2H, m)。

五、發明說明 (154)

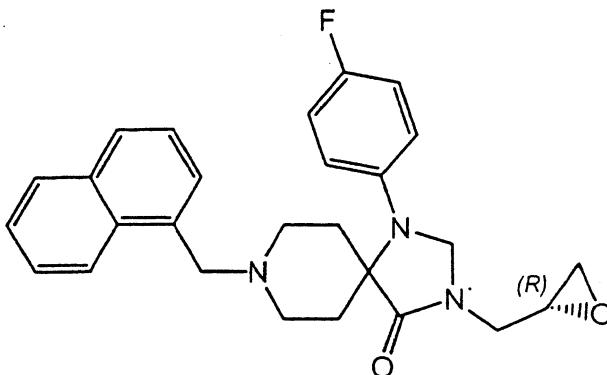
MS (ES⁺) m/z 390.1 (M+H⁺)。

實例 14

1-(4-氟苯基)-8-萘-1-基甲基-(R)-3-環氧乙烷基甲基-

1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#514

5



10

裝

計

線

- 將(R)-1-(4-氟苯基)-8-萘-1-基甲基-1,3,8-三氮雜螺
[4.5]癸-4-酮(0.218 克， 0.559 毫莫耳)溶解在 N,N-二甲
基甲醯胺(2.2 毫升)，在 0°C 之反應混合物中在氮氣壓下
加入氫化鈉(60% 在礦物油中， 30 毫克， 0.727 毫莫耳)
15 並將反應混合物在 0°C 攪拌 40 分鐘，在 0°C 之反應混合
物中加入(S)-ε 氨吡啶(0.13 毫升， 1.679 毫莫耳)，將反
應混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 18 小時並用水及醋酸
乙酯分配，將有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空將
溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(2% 甲醇/
20 二氯甲烷)純化，得到標題化合物之固體。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38-8.35 (1H, m),
7.87-7.75 (2H, m), 7.56-7.37 (4H, m), 6.99-6.86 (4H, m),
4.78-4.65 (2H, m), 4.08-3.97 (3H, m), 3.21-3.12 (2H, m),
2.95-2.82 (5H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.40-2.30 (2H, m),

五、發明說明 (155)

1.72-1.59 (2H, m)。

MS (ES⁺) m/z 446.3 (M+H⁺)。

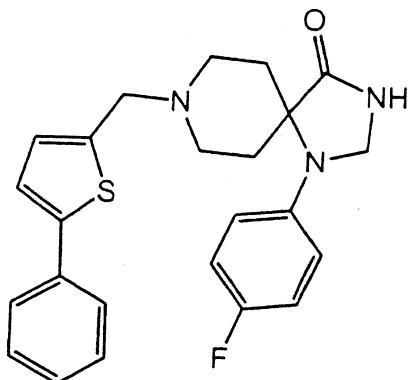
實例 15

1-(4-氟苯基)-8-(5-苯基-噻噐-2-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺

5

[4.5]癸-4-酮化合物#546

10



裝

計

線

將 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.15
克，0.601 毫莫耳)及 5-苯基噻噐-2-基醛(0.136 克，
0.722 毫莫耳)溶解在無水四氫呋喃(12 毫升)，在 0°C 之
反應混合物中在氮氣壓下加入三乙醯基硼氫化鈉
15 (0.192 克，0.902 毫莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18
小時，然後將反應混合物用 1 當量濃度 NaOH 及醋酸乙
酯分配，將有機層用鹽水清洗，經由 Na₂SO₄ 乾燥，過
濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層
析法(2% 甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之固
體。
20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.56 (2H, m), 7.38-
7.33 (2H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 7.05-
6.92 (4H, m), 6.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.26 (1H, br s), 4.67

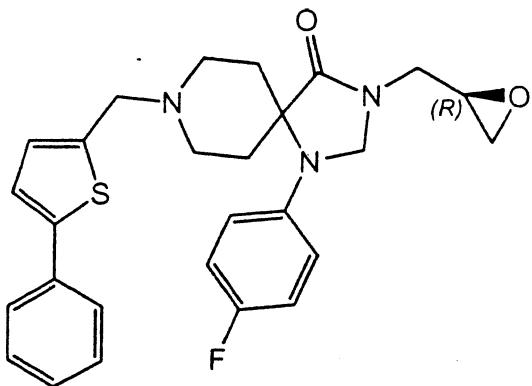
五、發明說明（156）

(2H, s), 3.75 (2H, s), 2.87-2.78 (4H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 1.76 (2H, d, $J=14.1$ Hz) \circ .

MS (ES⁺) m/z 422.1 (M+H⁺) .

實例 16

5 (R)-1-(4-氟苯基)-3-环氧乙烷基甲基-8-(5-苯基-噁噁-2-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#541



將 1-(4-氟苯基)-8-(5-苯基-噻噁-2-基甲基)-1,3,8-三
氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.105 克， 0.249 毫莫耳)溶解在

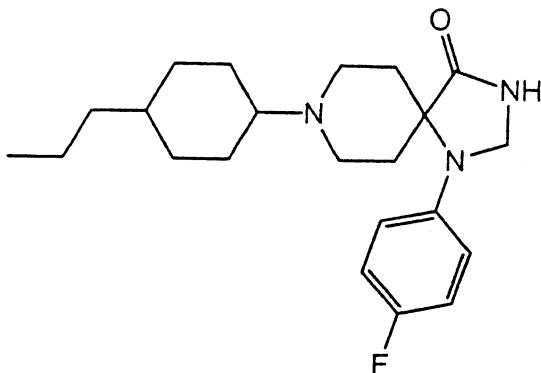
15 N,N-二甲基甲醯胺(2.5 毫升), 在 0°C 之反應混合物中在
氣氣壓下加入氫化鈉(60%在礦物油中, 13 毫克, 0.323
毫莫耳)並將反應混合物在 0°C 攪拌 40 分鐘, 在 0°C 之
反應混合物中加入(S)- ϵ 氯吡啶(0.058 毫升, 0.747 毫莫
耳), 將反應混合物在室溫及氣氣壓下攪拌 18 小時並用
水及醋酸乙酯分配, 將有機層用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並
在真空將溶劑蒸發後得到粗油, 將粗油經由快速層析法
(2%甲醇/二氯甲烷)純化, 得到標題化合物之固體。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.55 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=3.6

五、發明說明 (157)

Hz), 7.05-6.92 (4H, m), 6.87 (1H, d, J=3.5 Hz), 4.77 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.66 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.06-3.99 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.20-3.13 (2H, m), 2.95-2.82 (3H, m), 2.60-2.58 (1H, m), 2.38-2.30 (2H, m), 1.75-1.67 (2H, m)。

5 MS (ES⁺) m/z 478.2 (M+H⁺)。

實例 171-(4-氟苯基)-8-(4-丙基環己基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#504

10 將 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.25
克, 1.00 毫莫耳)溶解在無水甲苯(10 毫升), 在反應混
合物中加入 4-丙基環己酮(0.14 克, 1.00 毫莫耳)、粉狀
分子篩 4A (0.5 克)並將反應混合物在氮氣壓下迴流 18
小時, 使反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土過濾, 將
20 矽藻土濾餅用無水二氯甲烷清洗並將合併的過濾液在真
空蒸乾, 將殘留物溶解在無水四氫呋喃(4 毫升)及無水
甲醇(0.5 毫升), 然後在溶液中加入氰基硼氫化鈉(21 毫
克), 用數滴冰醋酸將溶液之 pH 調整至 pH 4 並將反應
混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 48 小時, 將反應混合物

裝
計
線

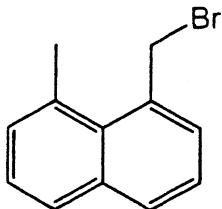
五、發明說明 (158)

用 1 當量濃度 NaOH 及醋酸乙酯分配，將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(梯度 2-4% 甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物。

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.02-6.93 (4H, m), 6.54 (1H, br d, $J=9.1$ Hz), 4.67 (2H, s), 3.05-2.70 (4H, m), 2.38-2.15 (3H, m), 1.9-1.11 (15H, m), 0.94-0.84 (3H, m)。
 MS (ES^+) m/z 374.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 18

10 1-溴甲基-8-甲基-萘



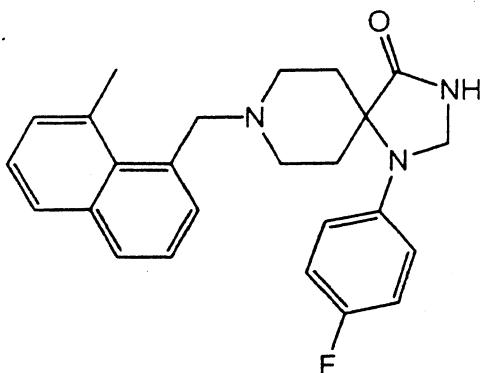
15 將 1,8-二甲基-萘(1.30 克，8.32 毫莫耳)溶解在無水四氯化碳(80 毫升)，在反應混合物中加入 N-溴代琥珀醯亞胺(1.39 克，7.82 毫莫耳)、過氧化二苯甲醯(6 毫克，觸媒)並將反應混合物在氮氣壓下迴流 6 小時，使反應混合物冷卻至室溫，冷卻時沈澱物形成並經由過濾
 20 收集沈澱物，將過濾液在真空蒸發後得到標題化合物之固體，其不再純化而用在下一個步驟。

實例 19

1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]

癸-4-酮化合物 #547

五、發明說明 (159)



將 1-溴甲基-8-甲基-萘(1.72 克， 7.31 毫莫耳)及 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(1.29 克， 5.17 毫莫耳)溶解在 N,N-二甲基甲醯胺(50 毫升)，加入碳酸鉀

10 (2.4 克， 15.52 毫莫耳)及碘化鉀(0.02 克)並將反應混合物在 30°C 及氮氣壓下攪拌 18 小時，將反應混合物用水及醋酸乙酯分配，將有機層用鹽水清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗固體，將粗固體從乙醚再結晶，得到標題化合物之固體。

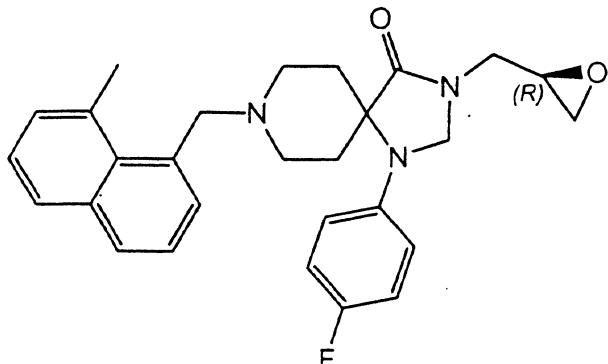
15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.76 (1H, m),
7.72-7.69 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.98-6.92 (2H, m),
6.87-6.82 (2H, m), 6.24 (1H, br s), 4.66 (2H, s), 4.01 (2H, s),
3.12 (3H, s), 2.86-2.78 (4H, m), 2.33-2.23 (2H, m),
1.72 (2H, d, J=14.1 Hz)。

20 MS (ES⁺) m/z 404.2 (M+H⁺)。

實例 20

1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-3-(R)-環氧乙烷基
甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#553

五、發明說明 (160)

裝
計
線

將 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.91 克， 2.25 毫莫耳)溶解在 N,N-二甲基甲醯胺(10.5 毫升)，在 0°C 之反應混合物中在氮氣壓下加入氫化鈉(60% 在礦物油中， 117 毫克， 2.93 毫莫耳)並將反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時後溫熱至室溫，然後在反應混合物中加入(S)- ϵ 氯吡啶(0.53 毫升， 6.76 毫莫耳)，將反應混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 18 小時並用水及醋酸乙酯分配，將有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(2.5% 甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.99-6.92 (2H, m), 6.88-6.83 (2H, m), 4.76 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.64 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.0 (2H, s), 3.21-3.11 (6H, m), 2.86-2.78 (5H, m), 2.60-2.58 (1H, m), 2.30-2.22 (2H, m), 1.70-1.62 (2H, m)。

MS (ES⁺) m/z 460.2 (M+H⁺)。

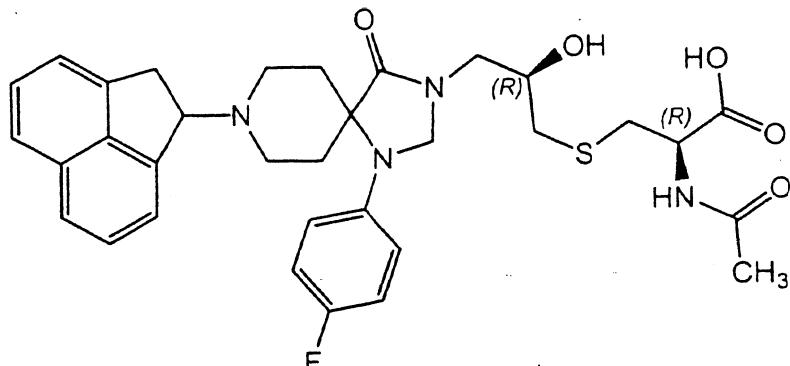
實例 21

五、發明說明 (161)

3-[3-[8-菸-1-基-1-(4-氟苯基)-4-酮基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]

癸-3-基]-2-(R)-羥基丙基硫醯基}-2-乙醯基胺基-(R)-丙

酸化合物#100



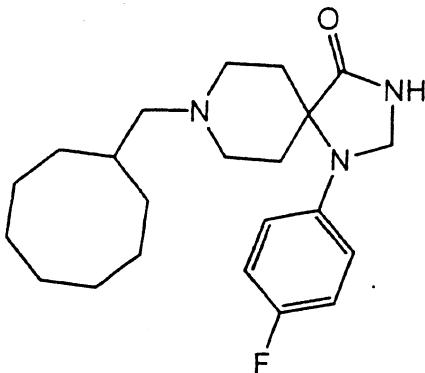
將 8-菸-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(R)-環氧乙烷基甲基-

10 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.022 克, 0.048 毫莫耳)及
N-乙醯基-L-半胱氨酸(0.03 克, 0.184 毫莫耳)溶解在乙
醇(1 毫升), 將反應混合物在 80°C 加熱 18 小時, 然後
冷卻至室溫並在真空將溶劑蒸發後得到油, 將油用水及
醋酸乙酯分配, 將有機層用 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真
15 空將溶劑蒸發後得到粗油, 將粗油經由製備性 TLC 板
(10% 甲醇/二氯甲烷)純化, 得到標題化合物之油。

實例 22

8-環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-4-酮基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]

癸-4-酮化合物#582



五、發明說明 (162)

根據 Kawamoto, H. et al. Tetrahedron 2001, 57, 981-986 揭示之方法合成之環辛醛(0.676 克，4.8 毫莫耳)與 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(1 克，4 毫莫耳)在四氫呋喃(無水，100 毫升)中，加入三乙醯基硼氫化鈉(1.2 克，6 毫莫耳)在 0°C 反應，然後將反應在室溫攪拌過夜，將有機層用 1 當量濃度 NaOH、水及鹽水分配，將有機層用硫酸鈉乾燥並過濾後得到透明殘留物，將殘留物經由快速層析法純化，得到標題化合物之白色粉末。

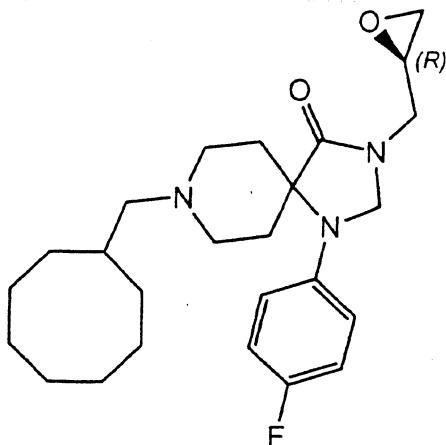
MS (電子霧化)=374.1 (MH^+)。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.1-1.9 (m, 15H), 2.1 (d, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.7 (d, 4H), 3.3 (d, 2H), 4.7 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H)。

實例 23

15 8-環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-(R)-3-環氧乙烷基甲基-

1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物 #540



將 8-環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-4-酮基-1,3,8-三氮雜

五、發明說明 (163)

螺[4.5]癸-4-酮(4.3克，8毫莫耳)溶解在NMP(150毫升)並在0°C攪拌，在反應混合物中加入氫化鈉(60%在礦物油中，0.75克，18.7毫莫耳)後在0°C攪拌30分鐘，加入S-(+)- ϵ 氯吡啶(1.88毫升，24毫莫耳)，將反應在室溫攪拌過夜，將反應用水及醋酸乙酯分配，將有機層用硫酸鈉乾燥並過濾，將溶劑蒸發後得到標題化合物之油。

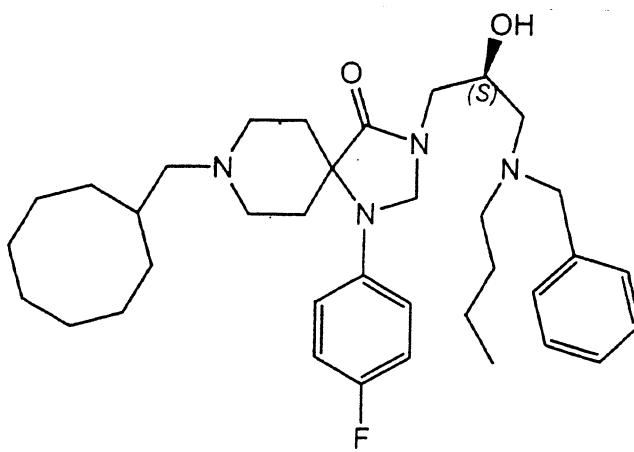
MS(電子霧化)=430.5(MH⁺)。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.1-1.9 (m, 17H), 2.15
10 (d, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.5-2.85 (m, 4H), 3.1 (m, 2H),
4.0 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H)。

實例 24

3-[3-(苄基丁基胺基)-2-(S)-羥基丙基]-8-環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#64

15



20

將環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-3-(R)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(3.4克，8毫莫耳)溶解在無水乙醇(75毫升)，與N-丁基苄基胺(3.1毫升，17.6毫莫耳)。

五、發明說明 (164)

耳)混合並在迴流下加熱過夜，將溶劑蒸發並將所得的殘留物經由管柱層析法(5% MeOH/CH₂Cl₂)純化，得到自由態鹼之油，將此油(2.2克，3.7毫莫耳)溶解在乙醚(10毫升)並與 HCl(11毫升，[1莫耳濃度在乙醚])在 5 °C 反應，經由過濾收集所得的結晶，用乙醇再結晶後得到標題化合物之白色粉末。

MS (電子霧化)=593.5 (MH⁺)，592.6。

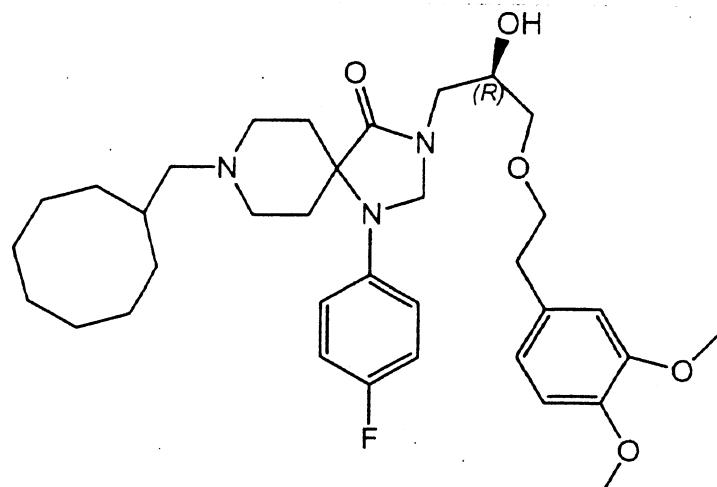
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.1 (m, 3H), 1.3-1.9 (m, 15H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.9-3.6 (m, 14H), 3.65-3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.3-4.3 (m, 3H), 4.8 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4-7.7 (m, 5H)。

實例 25

8-環辛基甲基-3-{3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙氧基]-2-(R)-羥基丙基}-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化

15

合物#105



將 3,4-二甲氧基苯乙基醇溶解在 NMP (2 毫升)並攪拌 30 分鐘，加入 NaH (在油中的 60% 分散液)並將混合

裝
計
線

五、發明說明 (165)

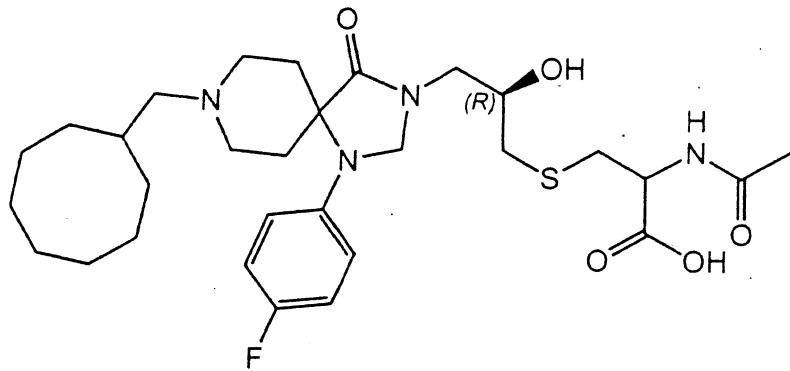
物攪拌 30 分鐘，加入 8-環辛基甲基-3-(S)-環氧乙烷基
甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.2 克，0.46 毫莫耳)
並將反應在室溫攪拌過夜，將反應用飽和的 NaHCO_3 溶
液及醋酸乙酯分配，將有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並
5 在真空將溶劑蒸發後得到粗產物，經由逆相層析法
($\text{AcCN}/\text{水}$)純化後得到標題化合物三氟醋酸鹽之固體。

MS (電子霧化)=612.1 (MH^+)，522.0，402.2。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.3-1.8 (m, 14H), 2.0-
2.1 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (d, 2H),
10 3.35-3.8 (m, 13H), 3.9 (m, 4H), 4.7 (m, 2H), 6.8 (m, 3H),
7.1 (m, 4H)。

實例 26

2-乙醯基氨基-3-{3-[8-環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-4-酮基-
1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基]-2-(R)-羥基丙基硫醯基}-丙

15 酸化合物 #100

20

將 1-(4-氟苯基)-3R-環氧乙烷基甲基-8-環辛基甲基-
1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.06 克，0.14 毫莫耳)溶解
在無水乙醇(1 毫升)，與 N-乙醯基半胱氨酸(68 毫克，

五、發明說明 (166)

0.42 毫莫耳)混合並在 70°C 加熱過夜，將溶劑蒸發並將所得的殘留物經由逆相層析法(AcCN/水)純化，得到標題化合物三氟醋酸鹽之固體。

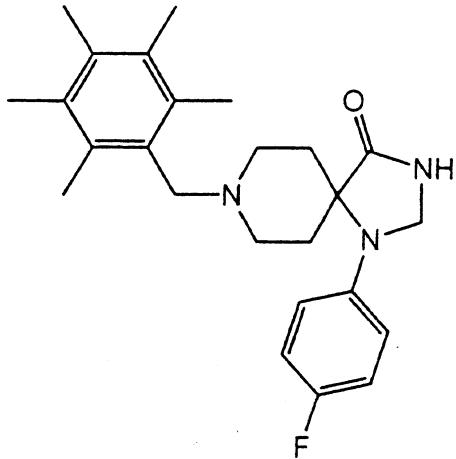
MS (電子霧化)=593.8 (MH^+)。

5

實例 27

1-(4-氟苯基)-8-五甲基苯基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物 #583

10



15

將五甲基苯甲醛(4 克，23 毫莫耳，商業化供應)與 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(5.5 克，20 毫莫耳)在四氫呋喃(無水，250 毫升)中，加入三乙醯基硼氫化鈉(8.2 克，42 毫莫耳)在 0°C 反應，然後將反應在室溫攪拌過夜，將有機層用 1 當量濃度 NaOH、水及鹽水分配，將有機層用硫酸鈉乾燥並過濾後得到標題化合物之白色粉末。

20

MS (電子霧化)=410.5 (MH^+)，250.0。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.6 (d, 2H), 2.2-2.3 (m, 17H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.8 (m,

裝

計

線

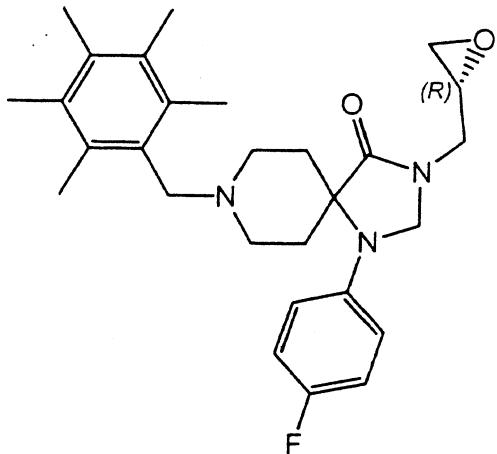
五、發明說明 (167)

2H), 7.1 (t, 2H), 8.65 (s, 1H)。

實例 28

1-(4-氟苯基)-3R-環氧乙烷基甲基-8-五甲基苯基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#584

5



10

將 1-(4-氟苯基)-8-五甲基苯基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.6 克, 1.46 毫莫耳)溶解在 NMP (5 毫升)並在室溫攪拌, 加入 NaH (在油中的 60% 分散液, 0.11 克, 1.6 毫莫耳)並將混合物再攪拌 30 分鐘, 加入 S-(+)- ϵ 氣吡啶(0.3 毫升, 3.2 毫莫耳)並將反應在室溫攪拌過夜, 將反應用水及醋酸乙酯分配, 將有機層用硫酸鈉乾燥並過濾, 將溶劑蒸發後得到標題化合物之油。

MS (電子霧化)=466.1 (MH^+)。

20

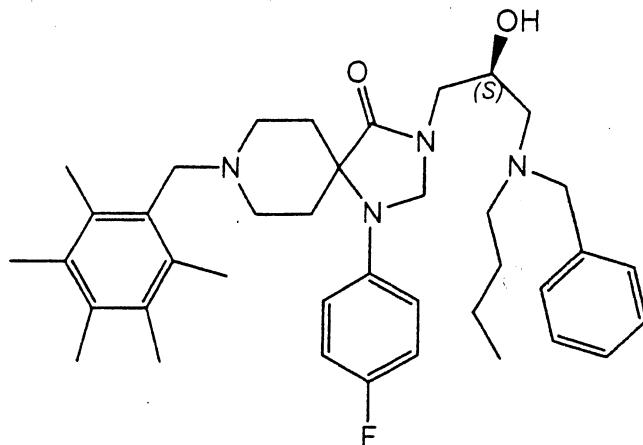
實例 29

3-[3-(苄基丁基胺基)-2-(S)-羥基丙基]-1-(4-氟苯基)-8-五甲基苯基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#280

裝
計
線

五、發明說明 (168)

5



將 1-(4-氟苯基)-3R-環氧乙烷基甲基-8-五甲基苯基
甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.1 克， 0.21 毫莫耳)

10 溶解在無水乙醇(75 毫升)，與 N-丁基苄基胺(0.1 毫升，
0.6 毫莫耳)混合並在迴流下加熱過夜，將溶劑蒸發並將
所得的殘留物經由逆相層析法(AcCN/水)純化，得到標
題化合物之油。

15 MS (電子霧化)=629.2 (MH^+)， 468.9， 315.3，
311.9， 161.1。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.0 (m, 3H), 1.3 (m,
2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.25 (d, 9H), 2.3 (s, 6H),
3.2 (m, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.9 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.4
(m, 4H), 4.8 (m, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.5 (m, 9H)。

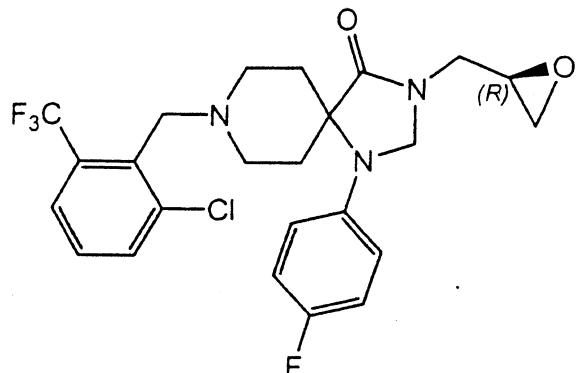
20

實例 30

8-(2-氯-6-三氟甲基-苄基)-1-(4-氟苯基)-3R-環氧乙烷基
甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#578

裝
計
線

五、發明說明 (169)



將 8-(2-氯-6-三氟甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.3 克， 0.68 毫莫耳)溶解在 NMP (20 毫升)並在室溫攪拌，加入 NaH (在油中的 60% 分散液， 0.066 克， 0.95 毫莫耳)並將混合物再攪拌 30 分鐘，加入 S-(+)- ϵ 氯吡啶(0.14 毫升， 1.5 毫莫耳)並將反應在室溫攪拌過夜，將反應用水及醋酸乙酯分配，將有機層用硫酸鈉乾燥並過濾，將溶劑蒸發後得到標題化合物之油。

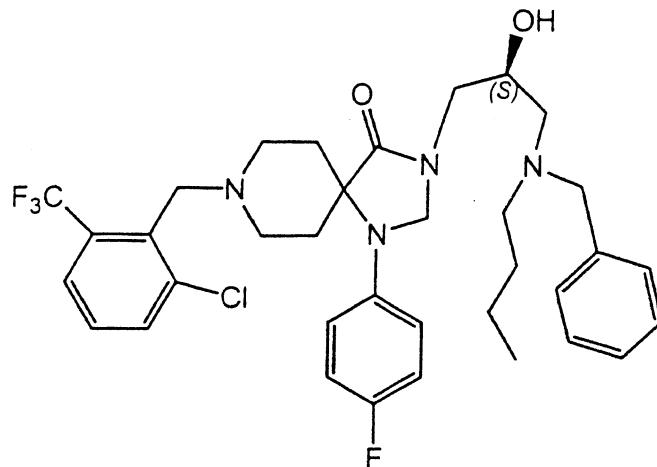
15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.6 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (bt, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.8 (s, 2H), 4.0 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.8 (d, 2H), 6.8 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.6 (t, 2H)。

實例 31

20 3-[3-(苄基丁基胺基)-2-(S)-羥基丙基]-8-(2-氯-6-三氟甲基-苄基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物

物#456裝
計
線

五、發明說明 (170)

裝
計
線

將 8-(2-氯-6-三氟甲基苄基)-1-(4-氟苯基)-3-(R)-環
10 氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.05 克， 0.1
毫莫耳)溶解在無水乙醇(0.5 毫升)，與 N-丁基苄基胺
(0.05 毫升， 0.4 毫莫耳)混合並在迴流下加熱過夜，將
溶劑蒸發並將所得的殘留物經由逆相層析法(AcCN/水)
純化，得到標題化合物之油。

MS (電子霧化)=661.0 (MH^+)， 571.1， 331.4。

15

實例 32

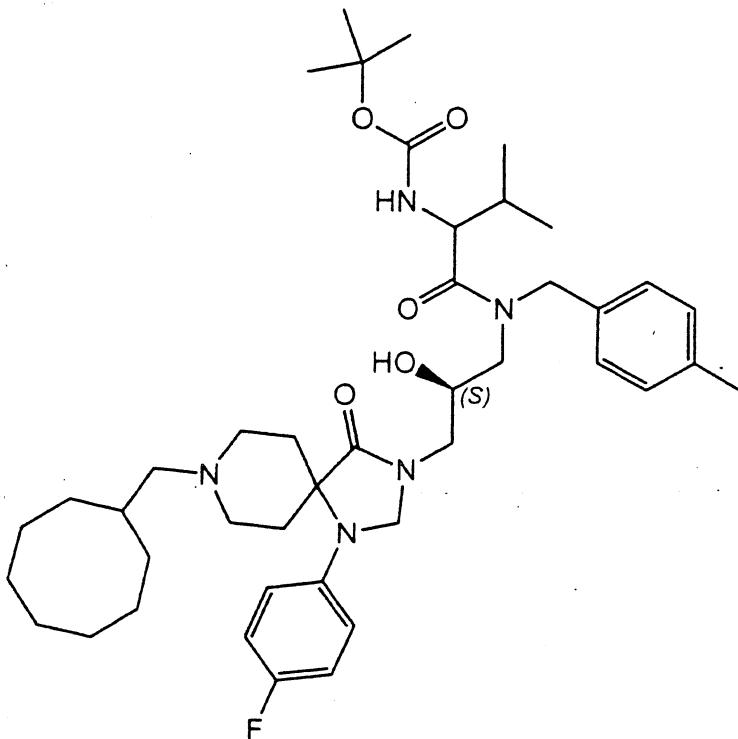
{1-[{3-[8-環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-4-酮基-1,3,8-三氮雜
螺[4.5]癸-3-基]-2-(S)-羥基丙基}-(4-甲基苄基)氨基甲醯
基]-2-甲基丙基}-氨基甲酸第三丁酯化合物#79

20

五、發明說明 (171)

5

10



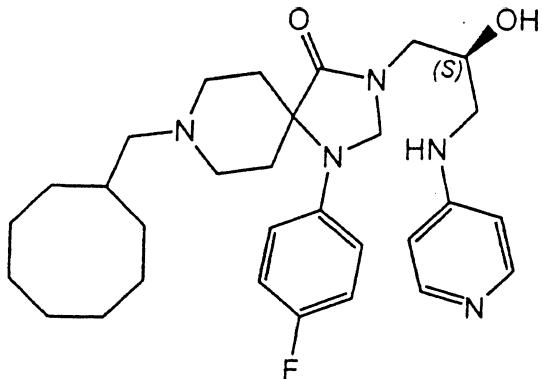
將 8-環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-3-[2-羥基-3-(4-甲基
15 芒基胺基)丙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.05 克,
0.091 毫莫耳)溶解在 DMF (1 毫升), 與 BocD-脯氨酸
(0.02 克, 0.091 毫莫耳)、HBTU(0.035 克, 0.09 毫莫耳)
及二異丙基乙基胺(0.1 毫升)混合並在室溫攪拌過夜,
將反應混合物用飽和的 NaHCO_3 及醋酸乙酯分配, 將有
機層用 MgSO_4 乾燥, 過濾並再真空將溶劑蒸發後得到
標題化合物之油。

MS (電子霧化)=751.5 (MH^+), 749.8, 373.6,
20 372.8, 203.1, 171.1。

實例 33

8-環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-3-[2-(S)-羥基-3-(吡啶-4-基
胺基)丙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#36

五、發明說明 (172)

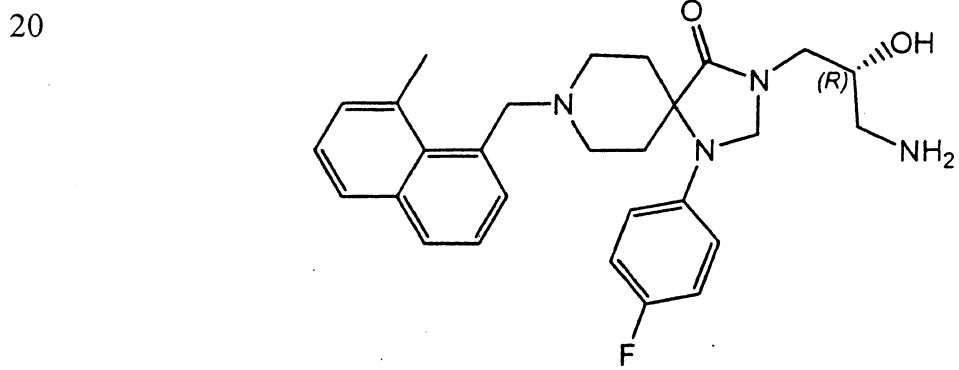


將環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-3-(R)-環氧化乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.5克，1.16毫莫耳)溶解在無水乙醇(1毫升)，與4-氨基吡啶(0.5毫升，5.3毫莫耳)混合並在迴流下加熱過夜，將溶劑蒸發並將所得的殘留物經由逆相層析法(乙腈/水)純化，得到標題化合物之油。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.35 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 13H), 1.9 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 3.1 (d, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 4.0 (m, 1H), 15 4.15 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (m, 4H), 8.1 (d, 2H)。

實例 34

3-(3-胺基-2-(R)-羥基丙基)-1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#438



五、發明說明 (173)

將 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基荼-1-基甲基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.06 克， 0.13 毫莫耳)溶解在乙醇(2 毫升)及甲醇(0.4 毫升)，在溶液中加入濃氫氧化銨(1 毫升)並將反應混合物在壓力容器內
 5 在 40°C 加熱 2 小時，在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(5.0% 氨 2.0 莫耳濃度於甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.75 (1H, m),
 7.71-7.68 (1H, m), 7.37-7.30 (4H, m), 6.97-6.91 (2H, m),
 10 6.87-6.83 (2H, m), 4.74 (2H, s), 4.0 (2H, s), 3.79-3.74 (1H, m), 3.57-3.52 (1H, m), 3.41-3.36 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.91-2.74 (4H, m), 2.66-2.61 (1H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 1.66 (2H, d, J=13.7 Hz)。

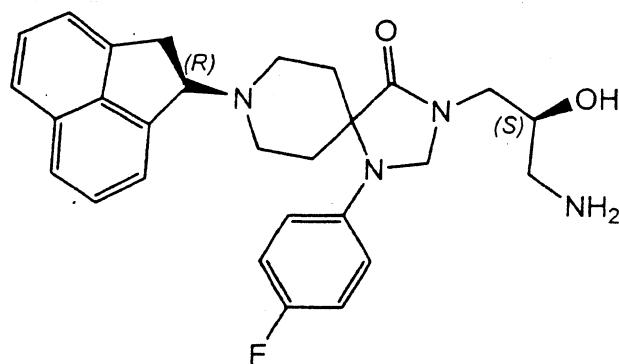
MS (ES⁺) m/z 477.1 (M+H)⁺。

15

實例 35

(R)-8-范-1-基-3-(3-胺基-2-羥基-(S)-丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#424

20



將(R)-8-范-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(R)-環氧乙烷基甲

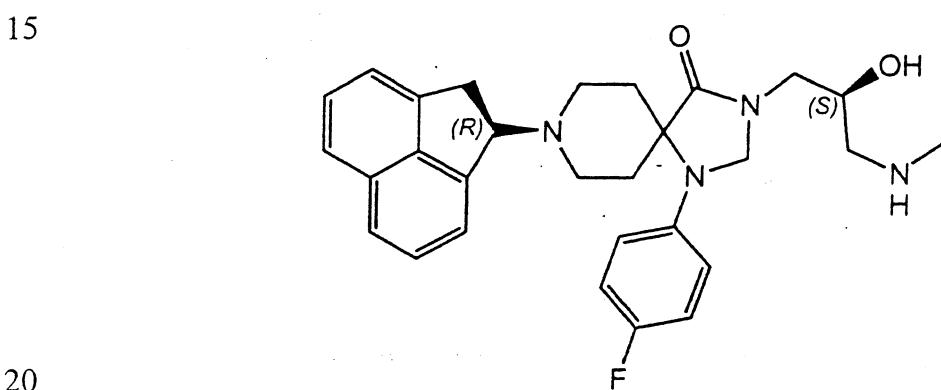
五、發明說明 (174)

基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.514 克， 1.123 毫莫耳)溶解在乙醇(16 毫升)，在溶液中加入濃氫氧化銨(8 毫升)並將反應混合物在壓力容器內在 40°C 加熱 2.5 小時，在真空將溶劑蒸發後得到標題化合物之泡沫。

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.52-7.49 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.03-6.94 (4H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.76-4.72 (2H, m), 3.74 (1H, br s), 3.55-3.48 (2H, m), 3.38-3.32 (2H, m), 3.16-3.03 (2H, m), 2.88-2.82 (2H, m), 2.59 (1H, br s), 10 2.44-2.41 (2H, m), 2.31-2.24 (1H, m), 1.76-1.62 (2H, m)。
 MS (ES⁺) m/z 475.2 (M+H)⁺。

實例 36

(R)-8-苊-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(2-羥基-3-甲基胺基-(S)-丙基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#437



將(R)-8-苊-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(R)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.045 克， 0.098 毫莫耳)溶解在乙醇(2 毫升)，在溶液中加入在 THF 之 2.0 莫耳濃度甲胺溶液(1 毫升)並將反應混合物在壓力容器內在

五、發明說明 (175)

40°C 加熱 2.5 小時，在真空將溶劑蒸發後得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.53-7.49 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.26-5 7.24 (1H, m), 7.03-6.94 (4H, m), 4.96-4.93 (1H, m), 4.78-4.73 (2H, m), 3.86-3.83 (1H, m), 3.55-3.47 (2H, m), 3.37-3.30 (2H, m), 3.16-2.99 (2H, m), 2.87-2.79 (2H, m), 2.70-2.66 (1H, m), 2.52-2.23 (6H, m), 1.75-1.61 (2H, m)。

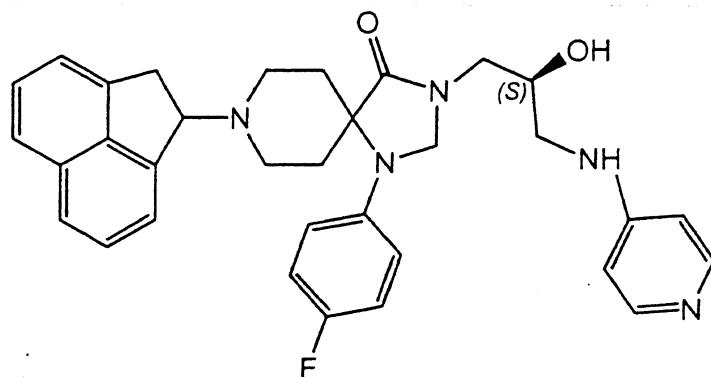
MS (ES⁺) m/z 489.3 (M+H)⁺。

10

實例 37

8-菸-1-基-1-(4-氟苯基)-3-[2-羥基-3-(吡啶-4-基胺基)丙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物 #327

15



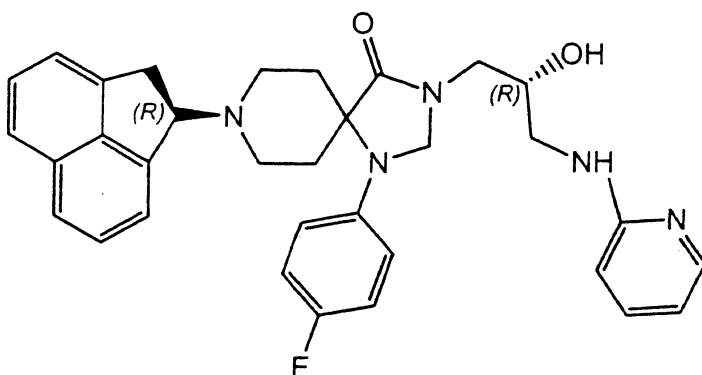
將 8-菸-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(R)-環氧乙烷基甲基-20 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.100 克，0.21 毫莫耳)溶解在無水乙醇(0.5 毫升)，與 4-氨基吡啶(0.2 毫升)混合並在迴流下加熱過夜，將溶劑蒸發並將所得的殘留物經由逆相層析法(MeCN/水)純化，得到標題化合物之油。

實例 38

五、發明說明 (176)

(R)-8-范-1-基-1-(4-氟苯基)-3-[2-羟基-3-(吡啶-2-基胺基)-(R)-丙基]-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮化合物#421

5



裝
計
線

將胺基鈉(0.0085 克， 0.21 毫莫耳)及 2-胺基吡啶

10 (0.0165 克， 0.17 毫莫耳)懸浮在甲苯(0.25 毫升)及苯
 (0.15 毫升)，然後在反應混合物中加入(R)-8-范-1-基-1-
 (4-氟苯基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]
 癸-4-酮(0.100 克， 0.21 毫莫耳)，將反應在氮氣壓及迴
 流下加熱過夜，冷卻至室溫並用鹽水及二氯甲烷分配，
 15 將有機層用鹽水清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空
 將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(3.25%
 氨 2.0 莫耳濃度於甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合
 物之油。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.96 (1H, m),

20 7.69-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.53-7.51 (2H,
 m), 7.47-7.40 (1H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 7.03-6.92 (4H,
 m), 6.66-6.47 (3H, m), 5.08-5.04 (1H, m), 4.98-4.94 (1H,
 m), 4.79-4.73 (2H, m), 4.0-3.94 (1H, m), 3.72-3.61 (2H,
 m), 3.57-3.49 (1H, m), 3.40-3.28 (2H, m), 3.14-3.02 (2H,

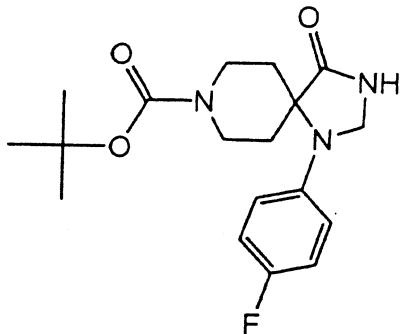
五、發明說明 (177)

m), 2.85-2.81 (1H, m), 2.44-2.26 (3H, m), 1.74-1.25 (2H, m)。

MS (ES⁺) m/z 552.3 (M+H)⁺。

實例 395 1-(4-氟苯基)-4-酮基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-8-羧酸第三丁酯化合物#535

10

裝
計
線

將二碳酸二第三丁酯(2.2 克， 10.0 毫莫耳)及 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(2.5 克， 10.0 毫莫耳)溶解在二噁烷(50 毫升)及水(100 毫升)，然後加入碳酸氫鈉(1.7 克， 20 毫莫耳)並將反應混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 18 小時，將反應混合物在真空濃縮並用水及醋酸乙酯分配，將有機層用鹽水清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到固體，從熱醋酸乙酯再結晶後得到標題化合物之白色固體。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (1H, br s), 7.0-6.95 (2H, m), 6.82-6.77 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.08-3.8 (2H, m), 3.65-3.40 (2H, m), 2.35-2.15 (2H, m), 1.8-1.65 (2H, m), 1.48 (9H, s)。

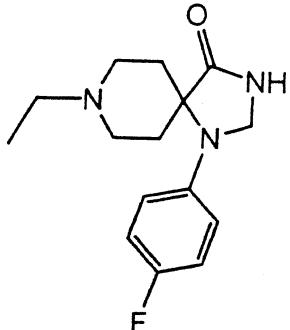
五、發明說明 (178)

MS (ES⁺) m/z 372.1 (MNa)⁺。

實例 408-乙基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物

#536

5



10

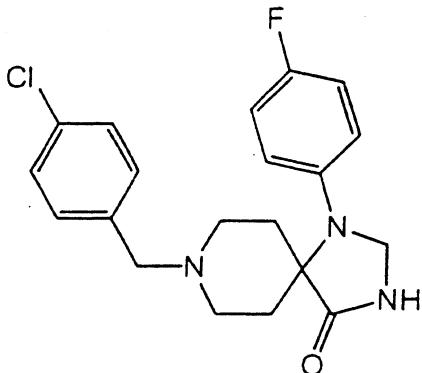
將 2-碘乙烷(0.47 克， 3.0 毫莫耳)及 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.6 克， 2.4 毫莫耳)溶解在乙腈(15 毫升)，然後加入碳酸鉀(0.66 克， 4.8 毫莫耳)並將反應混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 18 小時，將反應混合物用水及乙醚分配，將有機層用鹽水清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(30-50%醋酸乙酯/己烷)純化，得到標題化合物之油。

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.03-6.93 (4H, m), 6.46 (1H, br s), 4.67 (2H, s), 2.82-2.69 (4H, m), 2.48 (2H, q), 2.31-2.21 (2H, m), 1.81-1.76 (2H, m), 1.08 (3H, t)。

MS (ES⁺) m/z 278.2 (M+H)⁺。

實例 418-(4-氯苄基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化裝
計
線

五、發明說明 (179)

合物#508

將 1-(4-氯苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(3.0
克，12.03 毫莫耳)及 4-氯苯甲醛(2.03 克，14.44 毫莫耳)
10 溶解在無水四氫呋喃(120 毫升)，然後在 0°C 及氮氣壓
下在反應混合物中加入三乙醯基硼氫化鈉(3.82 克，
18.05 毫莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時，然
後將反應混合物用 1 當量濃度 NaOH 及醋酸乙酯分配，
將有機層用鹽水清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空
15 將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(3.5%
甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之白色泡沫。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.15 (4H, m),
7.01-6.87 (4H, m), 4.63 (2H, s), 3.47 (2H, s), 2.78-2.65
(4H, m), 2.31-2.0 (2H, m), 1.73-1.68 (2H, m)。
20 MS (ES^+) m/z 374.1 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。

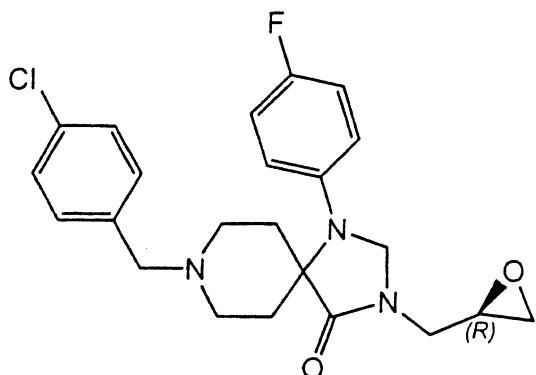
實例 42

8-(4-氯苄基)-1-(4-氯苯基)-3-(R)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-
三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#513

裝
計
線

五、發明說明 (180)

5



將 8-(4-氯苯基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]

癸-4-酮(0.220 克, 0.588 毫莫耳)溶解在 N,N-二甲基甲
醯胺(2.2 毫升), 然後在 0°C 及氮氣壓下在反應混合物中
10 加入氫化鈉 (60% 在礦物油中, 31 毫克, 0.765 毫莫耳)
並將反應混合物在 0°C 攪拌 40 分鐘, 然後在 0°C 之反應
混合物中加入(S)-ε 氯吡啶(0.14 毫升, 1.765 毫莫耳),
將反應混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 18 小時, 用水及
醋酸乙酯分配, 將有機層用鹽水清洗, 用 Na₂SO₄ 乾
燥, 過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油, 將粗油經由
15 快速層析法(2% 甲醇/二氯甲烷)純化, 得到標題化合物
之泡沫。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.26 (4H, m),
7.04-6.91 (4H, m), 4.77 (1H, d, J=4.9 Hz), 4.66 (1H, d,
20 J=4.9 Hz), 4.06-3.99 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.20-3.14 (2H,
m), 2.85-2.68 (5H, m), 2.60-2.58 (1H, m), 2.33-2.23 (2H,
m), 1.73-1.60 (2H, m)。

MS (ES⁺) m/z 430.2 (M+H)⁺。

實例 43

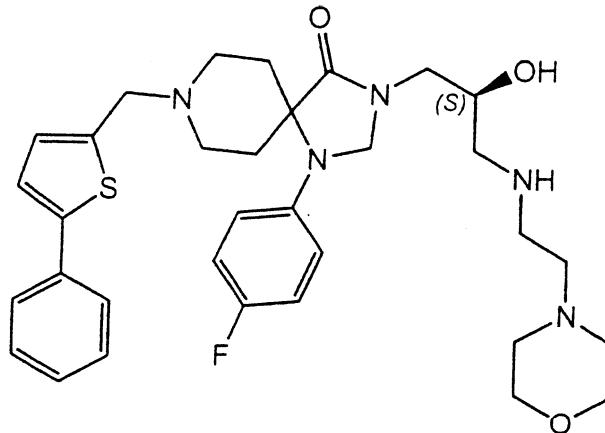
五、發明說明 (181)

1-(4-氟苯基)-3-(S)-[2-羟基-3-(2-吗福啉-4-基乙基胺基)

丙基]-8-(5-苯基噻噁-2-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-

4-酮化合物#293

5



10

將(R)-1-(4-氟苯基)-3-環氧乙烷基甲基-8-(5-苯基噻噁-2-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.02克，0.041毫莫耳)溶解在無水乙醇(1毫升)，與2-嗎福啉-4-基乙基胺(16.3毫克，0.125毫莫耳)混合並在70°C加熱攪拌過夜，將溶劑蒸發並將所得的殘留物經由快速層析法(9%甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之油。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.56 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.28-7.25 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.04-6.91 (3H, m), 6.87 (1H, d, J=3.5 Hz), 4.80-4.76 (2H, m), 3.86-3.69 (6H, m), 3.61-3.55 (1H, m), 3.36-3.29 (1H, m), 2.85-2.71 (7H, m), 2.58-2.32 (10H, m), 1.72 (2H, d, J=13.7 Hz)。

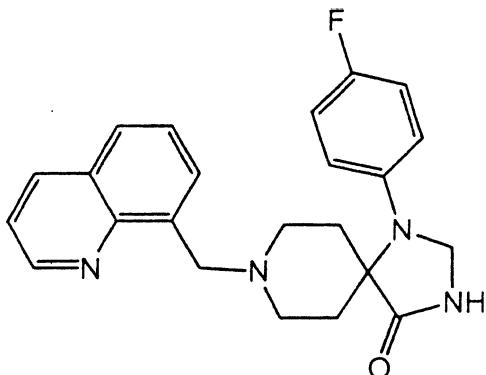
MS (ES⁺) m/z 608.3 (M+H)⁺。

實例 44

五、發明說明 (182)

1-(4-氟苯基)-8-喹啉-8-基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#522

5



將 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.15

10 克，0.601 毫莫耳)及喹啉-8-醛(0.113 克，0.722 毫莫耳)
 溶解在無水四氫呋喃(12 毫升)，然後在 0°C 及氮氣壓下
 在反應混合物中加入三乙醯基硼氫化鈉(0.192 克，
 0.902 毫莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時，然
 後將反應混合物用 1 當量濃度 NaOH 及醋酸乙酯分配，
 15 將有機層用鹽水清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空
 將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(5% 甲
 醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之白色固體。

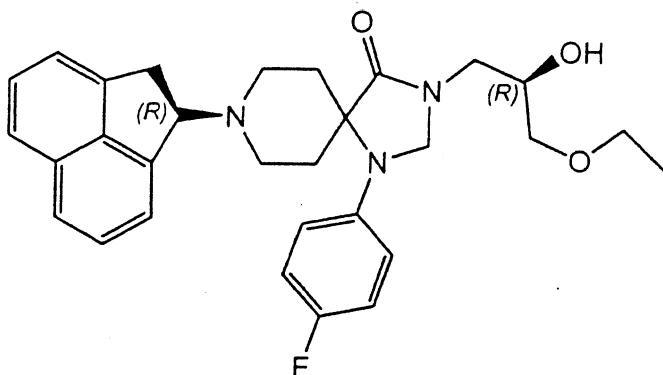
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.93-8.91 (1H, m), 8.14
 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.89 (1H, br s), 7.71 (1H, m), 7.55 (1H,
 20 t, $J=7.7$ Hz), 7.41-7.38 (1H, m), 7.05-7.01 (4H, m), 6.79
 (1H, br s), 4.69 (2H, s), 4.35 (2H, s), 3.01-2.90 (4H, m),
 2.41 (2H, br s), 1.80 (2H, d, $J=13.8$ Hz)。

MS (ES^+) m/z 391.0 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。實例 45

五、發明說明 (183)

(R)-8-苊-1-基-3-(R)-(3-乙氧基-2-羥基丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#571

5



10 將(R)-8-苊-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(R)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.084克，0.183毫莫耳)溶解在乙醇(4毫升)，將反應混合物在80°C加熱18小時，然後冷卻至室溫並在真空將溶劑蒸發後得到油，將油用水及醋酸乙酯分配，將有機層用Na₂SO₄乾燥，過15 濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(4%[在2.0莫耳濃度氨中的甲醇]/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之油。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.66 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.27-20 7.25 (1H, m), 7.05-7.90 (4H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.77-4.71 (2H, m), 4.03-3.98 (1H, m), 3.57-3.31 (8H, m), 3.16-3.01 (3H, m), 2.88-2.85 (1H, m), 2.43 (2H, br s), 2.32-2.24 (1H, m), 1.77-1.62 (2H, m), 1.18 (3H, t)。

MS (ES⁺) m/z 504.3 (M+H)⁺。

裝
計
線

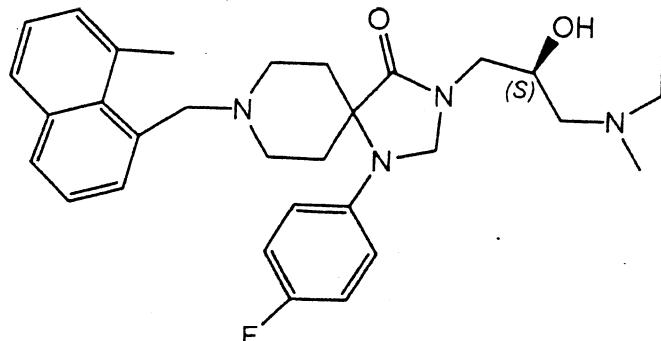
五、發明說明 (184)

實例 46

3-[3-(乙基甲基胺基)-2-羥基-(S)-丙基]-1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物

#440

5



10

將 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-3-(R)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.02 克， 0.043 毫莫耳)溶解在乙醇(2 毫升)，然後在溶液中加入 N-甲基乙基胺(0.2 毫升)並將反應混合物在壓力容器內在 40°C
15 攪拌 3 小時，然後在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(5.0% 在 2.0 莫耳濃度氨中的甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之油。

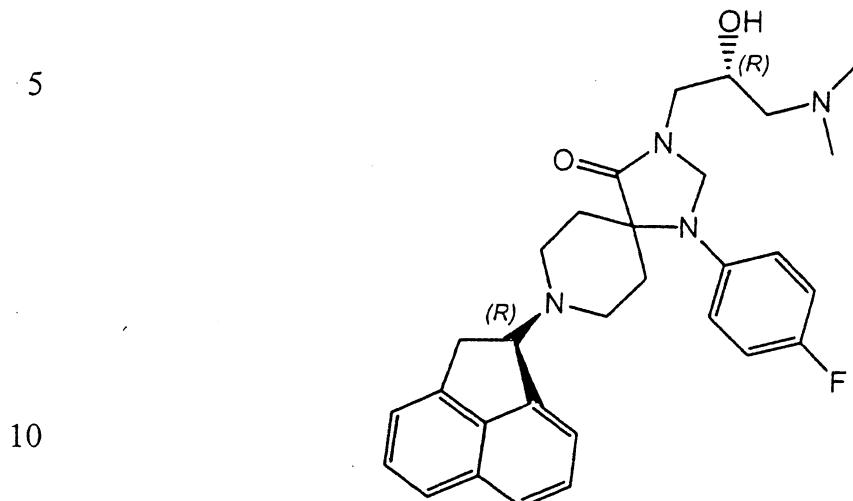
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.75 (1H, m),
7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.96-6.91 (2H, m),
20 6.88-6.84 (2H, m), 4.82-4.75 (2H, m), 4.08-3.98 (3H, m),
3.61-3.57 (1H, m), 3.34-3.29 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.83-
2.54 (8H, m), 2.44 (3H, s), 2.32-2.23 (2H, m), 1.68-1.63
(2H, m), 1.15 (3H, t, J=7.2 Hz)。

MS (ES⁺) m/z 519.3 (M+H)⁺。裝
計
線

五、發明說明 (185)

實例 47

(R)-范-1-基-3-(3-二甲胺基-2-羥基-(R)-丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#423



將(R)-8-范-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.057 克, 0.124 毫莫耳)溶解在乙醇(2 毫升), 然後在溶液中加入在 THF 之 2.0 莫耳濃度二甲胺溶液(1 毫升)並將反應混合物在壓力容器內在 40°C 加熱 2.5 小時, 然後在真空將溶劑蒸發後得到粗油, 將粗油經由快速層析法(6.0% 在 2.0 莫耳濃度氨中的甲醇/二氯甲烷)純化, 得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (1H, m), 7.59
 20 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.52-7.49 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.26-
 7.25 (1H, m), 7.03-6.94 (4H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.83-
 4.80 (2H, m), 4.77-4.75 (1H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.60-
 3.03 (7H, m), 2.85-2.82 (1H, m), 2.49-2.42 (2H, m), 2.32-
 2.24 (8H, m), 1.75-1.62 (2H, m)。

裝
計
線

五、發明說明 (186)

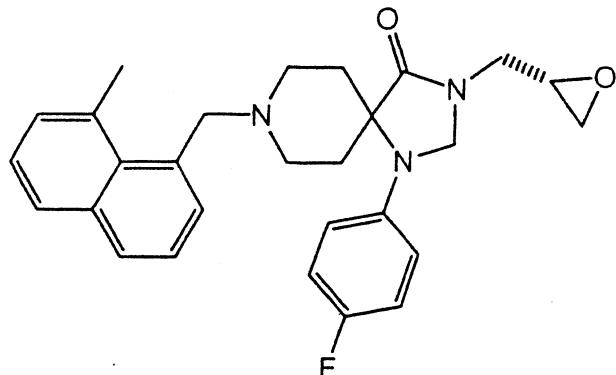
MS (ES⁺) m/z 503.3 (M+H)⁺。

實例 48

1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-3-(S)-環氧乙烷基

甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#550

5



10

將 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(2.0 克，4.95 毫莫耳)溶解在 N,N-二甲基甲醯胺(25.0 毫升)，然後在 0°C 及氮氣壓下在反應混合物中加入氫化鈉 (60% 在礦物油中，238 毫克，5.94 毫莫耳)並將反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時，然後在 0°C 之反應混合物中加入(2R)-(-)-甘油基-3-硝基苯磺酸酯(1.54 克，5.94 毫莫耳)，將反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時，然後在室溫及氮氣壓下攪拌 18 小時，用水及醋酸乙酯分配，將有機層用鹽水清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(2.5% 甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.76 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.99-6.91 (2H, m),

五、發明說明 (187)

6.89-6.84 (2H, m), 4.76 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.65 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.01 (2H, s), 3.20-3.11 (6H, m), 2.86-2.77 (5H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 1.69-1.63 (2H, m)。

5 MS (ES⁺) m/z 460.2 ($M+H$)⁺。

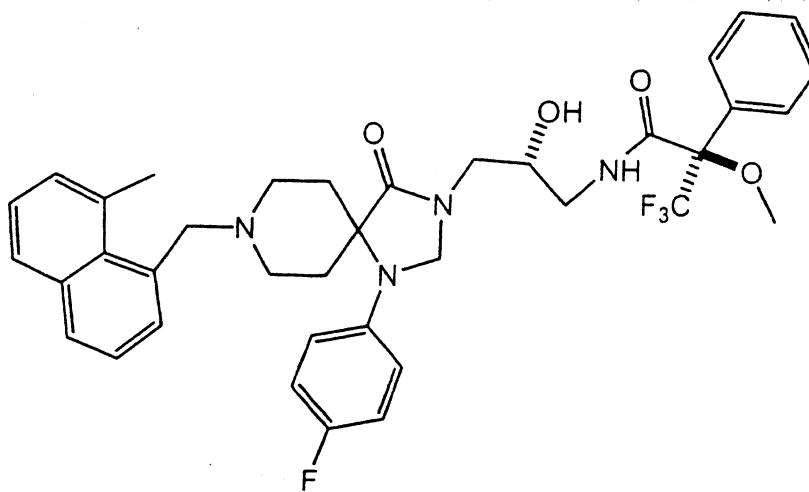
實例 49

3,3,3-三氟-N-{3-[1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-4-酮基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基]-2-(R)-羥基丙基}-2-甲氧基-2-苯基-(R)-丙醯胺化合物#615

裝
計
線

10

15



將 3-(3-胺基-2-(R)-羥基丙基)-1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.0118 克，
20 0.024 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(1.0 毫升)及吡啶(0.15 毫升)，然後在 0°C 及氮氣壓下在反應混合物中加入(S)-(+)- α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙醯基氯(8.7 毫克，0.034 毫莫耳)，將反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時，然後在真空將溶劑蒸發後得到粗泡沫，將粗泡沫溶解在醋酸

五、發明說明 (188)

乙酯並依序用 0.5 當量濃度 HCl 水溶液清洗兩次，用 NaHCO₃ 水溶液清洗一次，用鹽水清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到白色泡沫。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m),

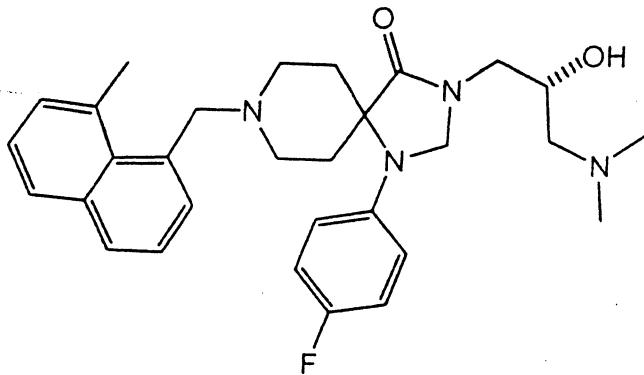
5 7.71-7.68 (1H, m), 7.64-7.61 (1H, m), 7.56-7.54 (2H, m),
7.42-7.40 (3H, m), 7.39-7.30 (3H, m), 6.97-6.93 (2H, m),
6.87-6.83 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=4.9 Hz), 4.64 (1H, d,
J=4.9 Hz), 3.99 (3H, s), 4.01 (1H, s), 3.60-3.54 (1H, m),
3.45-3.32 (5H, m), 3.1 (3H, s), 2.82-2.74 (4H, m), 2.24-
10 2.20 (2H, m), 1.70-1.63 (4H, m)。

MS (ES⁺) m/z 693.0 (M+H)⁺。

實例 50

3-(3-二甲胺基-2-(R)-羥基丙基)-1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基
荼-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#441

15



20

將 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基荼-1-基甲基)-3-(S)-環氧
乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.035 克， 0.07
毫莫耳)溶解在乙醇(2 毫升)，然後在溶液中加入在甲醇
中的 2.0 莫耳濃度二甲胺溶液(1.0 毫升， 2.0 毫莫耳)並

五、發明說明 (189)

將反應混合物在壓力容器內在 45°C 攪拌 3 小時，然後在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法 (5.0% 在 2.0 莫耳濃度氨中的甲醇/二氯甲烷) 純化，得到標題化合物之泡沫。

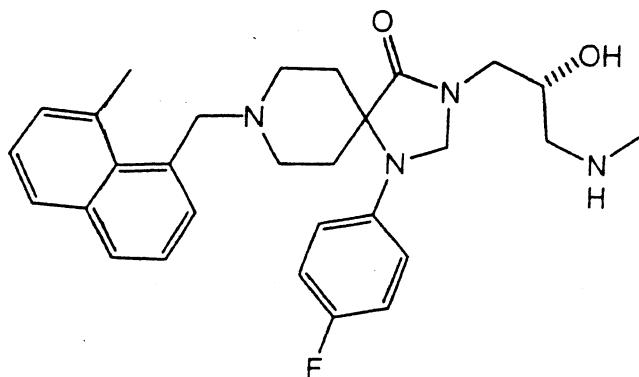
5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.75 (1H, m),
7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.96-6.91 (2H, m),
6.88-6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 4.77 (1H, d,
 $J=5.1$ Hz), 4.01 (2H, m), 3.95-3.87 (1H, m), 3.62-3.58 (1H,
m), 3.31-3.26 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.86-2.78 (6H, m),
10 2.36-2.22 (9H, m), 1.68-1.63 (2H, m)。

MS (ES^+) m/z 505.4 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。

實例 51

1-(4-氟苯基)-3-(2-(R)-羟基-3-甲基氨基丙基)-8-(8-甲基
萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#660

15



20

將 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.05 克， 0.109 毫莫耳)溶解在甲醇(3 毫升)，然後在溶液中加入在甲醇中的 2.0 莫耳濃度甲胺溶液(1.0 毫升， 2.0 毫莫耳)並將

裝
計
線

五、發明說明 (190)

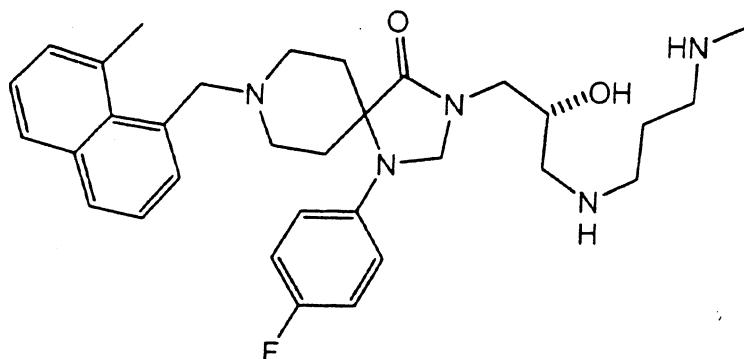
反應混合物在壓力容器內在 45°C 攪拌 3 小時，然後在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法 (5.0% 在 2.0 莫耳濃度氨中的甲醇/二氯甲烷) 純化，得到標題化合物之泡沫。

5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m),
7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.96-6.91 (2H, m),
6.88-6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.77 (1H, d,
J=5.1 Hz), 4.00 (2H, m), 3.97-3.86 (1H, m), 3.58-3.53 (1H,
m), 3.43-3.35 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.84-2.69 (7H, m),
10 2.56-2.49 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.31-2.24 (2H, m), 1.67-
1.64 (2H, m)。

MS (ES⁺) m/z 491.1 (M+H)⁺。

實例 52

15 1-(4-氟苯基)-3-[2-(R)-羥基-3-(3-甲基胺基丙基胺基)丙基]-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮

化合物 #656

20

將 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮 (0.035 克, 0.07

五、發明說明 (191)

毫莫耳)溶解在甲醇(4毫升)，然後在溶液中加入N-甲基-1,3-丙二胺(0.027克，0.35毫莫耳)並將反應混合物在壓力容器內在45°C攪拌12小時，然後在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(5.0%在2.0
5 毫耳濃度氯中的甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m),
7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.95-6.91 (2H, m),
6.87-6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, J=5.05 Hz), 4.77 (1H, d,
10 J=5.05 Hz), 4.00 (2H, s), 3.96-3.89 (1H, m), 3.58-3.54 (1H, m), 3.32-3.30 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.85-2.77 (6H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.49-2.12 (10H, m), 1.68-1.63 (4H, m)。

MS (ES⁺) m/z 548.3 (M+H)⁺。

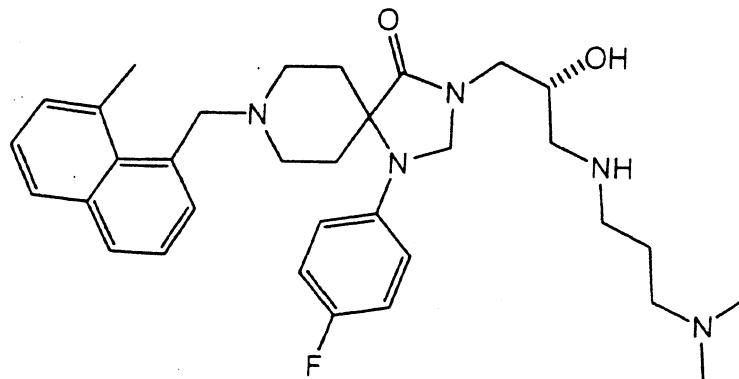
15

實例 53

3-[3-(3-二甲胺基-丙基胺基)-2-(R)-羥基丙基]-1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮

化合物#666

20

裝
計
線

五、發明說明 (192)

將 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基菸-1-基甲基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.037 克， 0.07 毫莫耳)溶解在乙醇(2 毫升)，然後在溶液中加入二甲胺基丙胺(0.03 克， 0.3 毫莫耳)並將反應混合物在壓力容器內在 45°C 攪拌 12 小時，然後在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(5.0% 在 2.0 莫耳濃度氯中的甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.97-6.90 (2H, m), 10 6.87-6.82 (2H, m), 4.78-4.73 (2H, m), 4.00 (2H, s), 3.96-3.82 (1H, m), 3.59-3.53 (1H, m), 3.37-3.30 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.86-2.50 (9H, m), 2.35-2.11 (11H, m), 1.68-1.59 (4H, m)。

MS (ES⁺) m/z 562.2 (M+H)⁺。

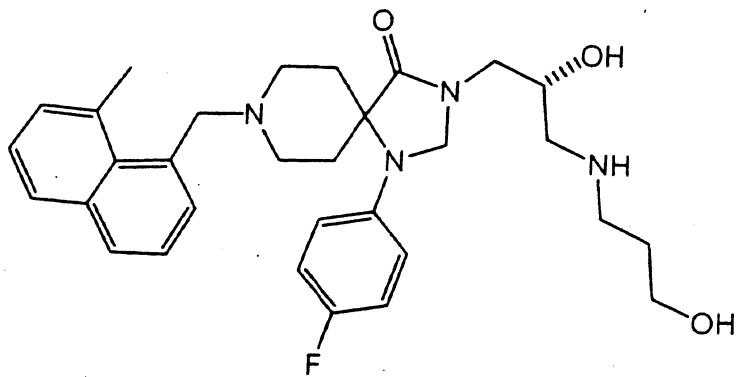
15

實例 54

1-(4-氟苯基)-3-[2-(R)-羥基-3-(3-羥基丙基胺基)丙基]-8-(8-甲基菸-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物

#651

20

裝
計
線

五、發明說明 (193)

將 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基荼-1-基甲基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(1.16 克， 2.5 毫莫耳)溶解在甲醇(20 毫升)，然後在溶液中加入 3-胺基-1-丙醇(0.375 克， 5.0 毫莫耳)並將反應混合物在壓力容器內在 45°C 攪拌 12 小時，然後在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(5.0% 在 2.0 莫耳濃度氨中的甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.97-6.90 (2H, m), 10 6.87-6.82 (2H, m), 4.74-4.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 3.96-3.90 (1H, m), 3.81-3.77 (2H, m), 3.47-3.42 (3H, m), 3.11 (3H, s), 2.91-2.56 (10H, m), 2.30-2.20 (2H, m), 1.76-1.63 (4H, m)。

MS (ES⁺) m/z 535.2 (M+H)⁺。

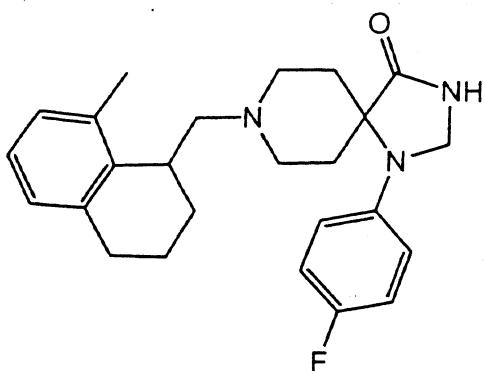
15

實例 55

1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基-1,2,3,4-四氫-荼-1-基甲基)-1,3,8-

三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物 #728

20



步驟 A：

五、發明說明 (194)

裝

計

線

將 8-甲基-1,2,3,4-四氫-萘-1-羧酸(*J. Org. Chem.*
 1982, 47, 2590-2593)(0.066 克, 0.34 毫莫耳)溶解在四氫
 呋喃(3 毫升), 然後在 0°C 之溶液中加入硼烷-甲基硫複
 合物在二氯甲烷之 1.0 莫耳濃度溶液(0.7 毫升, 0.69 毫
 5 莫耳), 溫攪拌 15 分鐘, 迴流 2 小時, 然後冷卻至 0°C
 並用甲醇淬火, 然後在真空將溶劑蒸發後得到粗油, 將
 粗油用水及乙醚分配, 將有機層用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾
 並在真空將溶劑蒸發, 得到粗(8-甲基-1,2,3,4-四氫-萘-
 1-基)甲醇之油, 其直接用於下一個步驟。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05-6.92 (3H, m),
 3.70-3.59 (2H, m), 3.15-3.10 (1H, m), 2.83-2.71 (2H, m),
 2.34 (3H, s), 2.21-2.16 (1H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.79-
 1.67 (2H, m), 1.52 (1H, br s)。

步驟 B :

15 將(8-甲基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)甲醇(0.03 克, 0.17
 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(0.5 毫升), 然後在溶液中加入
 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯碘醇-3(1H)-酮也稱為
 Dess-Martin 過碘烷(0.087 克, 0.20 毫莫耳), 將反應混
 合物攪拌 2 小時後用硫代硫酸鈉之飽和水溶液及二氯甲
 20 烷分配, 將有機層用硫代硫酸鈉之飽和水溶液、碳酸氫
 鈉之飽和水溶液、鹽水清洗, 用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並
 在真空將溶劑蒸發, 得到 8-甲基-1,2,3,4-四氫-萘-1-醛
 之固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (1H, d, $J=1.8$ Hz),

五、發明說明 (195)

7.13-6.99 (3H, m), 3.74-3.72 (1H, m), 2.81-2.77 (2H, m),
2.37-2.31 (1H, m), 2.2 (3H, s), 1.95-1.61 (3H, m)。

步驟 C：

將 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.035
5 克, 0.14 毫莫耳)及 8-甲基-1,2,3,4-四氫-萘-1-醛(0.03
克, 0.17 毫莫耳)溶解在無水四氫呋喃(2 毫升)及無水二
氯甲烷(0.5 毫升), 在 0°C 及氮氣壓下在反應混合物中加
入三乙醯基硼氫化鈉(0.045 克, 0.21 毫莫耳)並將反
應混合物在室溫攪拌 18 小時, 然後將反應混合物用 1
10 當量濃度 NaOH 及醋酸乙酯分配, 將有機層用鹽水清
洗, 用 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真空將溶劑蒸發後得到
粗油, 將粗油經由快速層析法(5% 甲醇/二氯甲烷)純
化, 得到標題化合物之油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06-6.90 (7H, m), 6.56
15 (1H, br s), 4.68 (2H, s), 3.12-2.33 (12H, m), 1.91-1.53 (6H,
m), 1.25-1.21 (2H, m)。

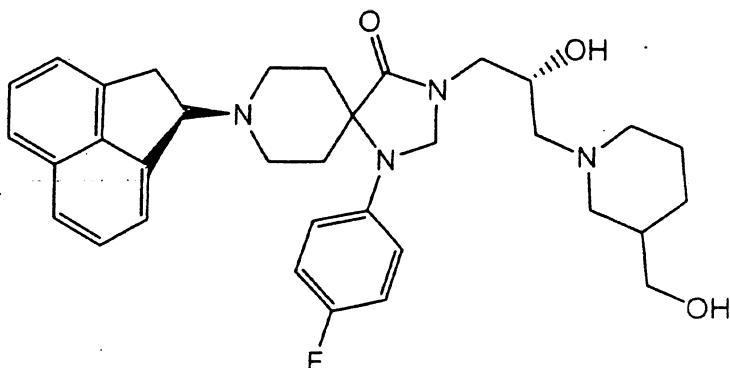
MS (ES⁺) m/z 408.1 (M+H)⁺。

實例 56

(R)-8-菸-1-基-1-(4-氟苯基)-3-[2-羥基-3-(3-羥基甲基六
20 氢吡啶-1-基)-(R)-丙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合

物 #695

五、發明說明 (196)



5

裝

計

線

將(R)-8-茚-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.02克，0.04毫莫耳)溶解在乙醇(1.5毫升)，然後在溶液中加入3-六氫吡啶甲醇(0.01克，0.08毫莫耳)並將反應混合物在壓力容器內在60°C攪拌12小時，然後在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(6.0%在2.0莫耳濃度氯中的甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

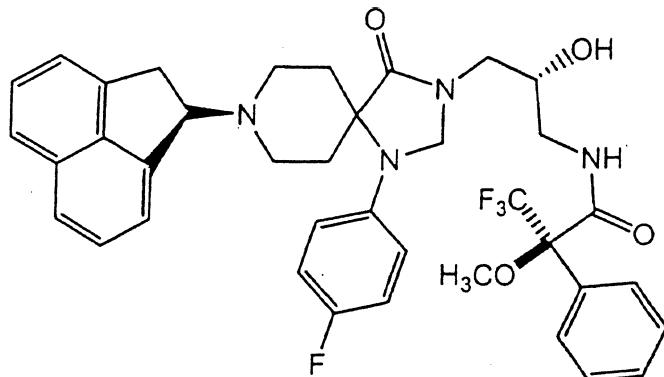
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.49 (4H, m),
 15 7.46-7.41 (1H, m), 7.26-7.25 (1H, m), 7.04-6.95 (4H, m),
 4.97-4.94 (1H, m), 4.81-4.74 (2H, m), 3.97-3.90 (1H, m),
 3.58-1.6 (27H, m)。

MS (ES⁺) m/z 573.3 (M+H)⁺。

實例 57

20 N-{3-[(R)-8-茚-1-基-1-(4-氟苯基)-4-酮基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基]-2-羥基-(R)-丙基}-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基-(R)-丙醯胺化合物#645

五、發明說明 (197)



將(R)-8-苊-1-基-3-(3-胺基-2-羥基-(R)-丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.02 克， 0.042 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(3 毫升)及吡啶(0.3 毫升)，然後在 0
10 °C 及氮氣壓下在反應混合物中加入(S)-(+) - α -甲氧基-
 α -(三氟甲基)苯基乙醯基氯(13.8 毫克， 0.055 毫莫耳)，將反應混合物在 0°C攪拌 1 小時，然後在真空將溶劑蒸發後得到粗泡沫，將粗泡沫溶解在醋酸乙酯並依序用 0.5 當量濃度 HCl 水溶液清洗兩次，用 NaHCO₃ 水溶液清洗一次，用鹽水清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在
15 真空將溶劑蒸發後得到白色泡沫。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.59 (3H, m),
7.55-7.39 (8H, m), 7.03-6.99 (2H, m), 6.98-6.93 (2H, m),
4.95-4.92 (1H, m), 4.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.65 (1H, d,
20 J=4.9 Hz), 3.99-3.97 (1H, s), 3.76 (1H, s), 3.57-3.29 (5H,
m), 3.08-3.00 (2H, m), 2.79-2.76 (1H, m), 2.46-2.37 (1H,
m), 2.37-2.29 (1H, m), 2.24-2.16 (1H, m), 2.00 (3H, s),
1.74-1.60 (4H, m)。

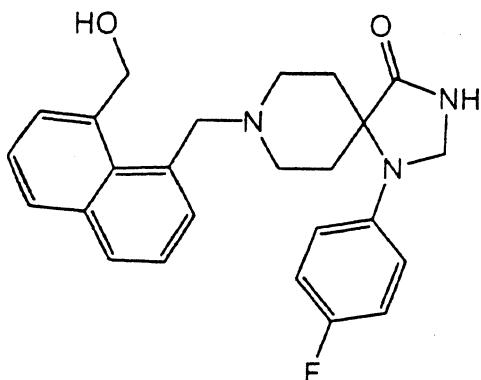
MS (ES⁺) m/z 691.3 (M+H)⁺。

五、發明說明 (198)

實例 58

1-(4-氟苯基)-8-(8-羥基甲基萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#734

5



10 步驟 A：

將 [8-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-萘-1-基]-甲醇 (*Aust. J. Chem.* 1996, 49, 793-800)(0.2 克, 0.66 毫莫耳) 溶解在二氯甲烷(8 毫升), 然後在溶液中加入 1,1,1-三乙醯氨基-1,1-二氫-1,2-苯碘醇-3(1H)-酮也稱為 Dess-

Martin 過碘烷(0.56 克, 1.32 毫莫耳), 將反應混合物攪拌 1 小時後用硫代硫酸鈉之飽和水溶液及二氯甲烷分配, 將有機層用硫代硫酸鈉之飽和水溶液、碳酸氫鈉之飽和水溶液、鹽水清洗, 用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油, 將粗油經由快速層析法 (6.0% 在 2.0 莫耳濃度氨中的甲醇/二氯甲烷)純化, 得到 8-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-萘-1-醛之透明油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.73 (1H, s), 8.05-7.98 (2H, m), 7.86-7.84 (1H, m), 7.65-7.63 (1H, m), 7.55-7.48 (2H, m), 5.07 (2H, s), 0.83 (9H, s), 0.01 (6H, s)。

五、發明說明 (199)

步驟 B：

將 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.056 克， 0.22 毫莫耳)及 8-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-
5 蒽-1-醛(0.067 克， 0.22 毫莫耳)溶解在無水 1,2-二氯乙
烷(5 毫升)， 在反應混合物中加入碎 4A 分子篩(0.028 克)、 催化量之冰醋酸， 將反應混合物在室溫攪拌 1 小時後在室溫及氮氣壓下加入三乙醯基矽硼氫化鈉
10 (0.071 克， 0.33 毫莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時， 然後將反應混合物用水及二氯甲烷分配， 將有機層用鹽水清洗， 用 Na_2SO_4 乾燥， 過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油， 將粗油經由半製備性 HPLC (水性 0.5% TFA/乙腈)純化， 得到粗 8-[8-(第三丁基二甲基矽
15 烷氧基甲基)蒽-1-基甲基]-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮， 其直接用於下一個步驟。

步驟 C：

在步驟 B 製備之粗中間物加入乙腈(5 毫升)及水性 0.5% TFA (5 毫升)， 將反應混合物在室溫攪拌 6 小時，在真空將溶劑蒸發後得到標題化合物之固體。

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (1H, br s), 7.86-
20 7.81 (2H, m), 7.53-7.51 (1H, m), 7.43-7.33 (3H, m), 6.98-
6.92 (2H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 6.55 (1H, s), 5.12 (2H, br s), 4.66 (2H, s), 4.33 (1H, br s), 3.03-2.93 (4H, m), 2.38-
2.31 (2H, m), 1.79-1.75 (2H, m)。

MS (ES^+) m/z 420.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

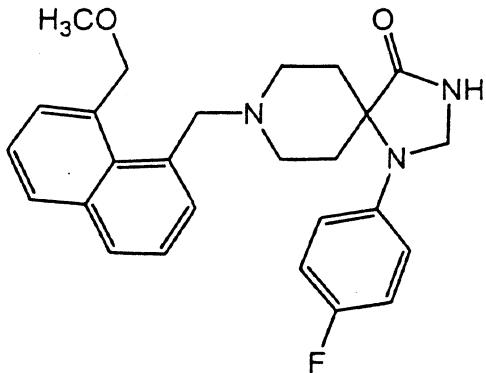
裝
計
線

五、發明說明 (200)

實例 59

1-(4-氟苯基)-8-(8-甲氧基甲基荼-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#733

5



10 步驟 A：

將(8-甲氧基甲基-荼-1-基)-甲醇(*Tetrahedron Lett.*

1997, 38, 8161-8164)(0.36 克， 1.8 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(10 毫升)，然後在溶液中加入 1,1,1-三乙醯氨基-1,1-二氫-1,2-苯碘醇-3(1H)-酮也稱為 Dess-Martin 過碘烷

15 (1.5 克， 3.6 毫莫耳)，將反應混合物攪拌 1 小時後用硫代硫酸鈉之飽和水溶液及二氯甲烷分配，將有機層用硫代硫酸鈉之飽和水溶液、碳酸氫鈉之飽和水溶液、鹽水清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗 8-甲氧基甲基-荼-1-醛，其直接用於下一個步驟。

20 步驟 B：

將 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.45 克， 1.8 毫莫耳)及粗 8-甲氧基甲基-荼-1-醛(0.35 克， 1.8 毫莫耳)溶解在無水二氯甲烷(25 毫升)、無水 1,2-二氯乙烷(5 毫升)及冰醋酸(0.5 毫升)，將反應混合物在室

裝
計
線

五、發明說明 (201)

溫攪拌 1 小時，將反應混合物在室溫及氮氣壓下加入三乙醯基硼氫化鈉(0.57 克，2.7 毫莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 4 天，然後將反應混合物用水及二氯甲烷分配，將有機層用鹽水清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(在己烷中的 40% 醋酸乙酯)純化，得到標題化合物之固體。

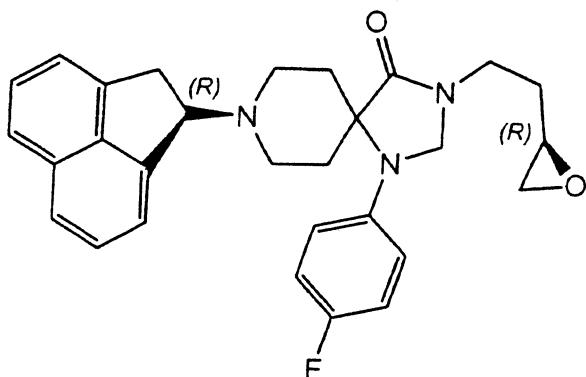
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.80 (2H, m),
7.60-7.58 (1H, m), 7.49-7.37 (3H, m), 6.94-6.83 (4H, m),
6.12 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.10 (2H, s), 3.38
10 (3H, s), 2.91-2.81 (4H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 1.73-1.70
(2H, m)。

MS (ES^+) m/z 434.2 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。

實例 60

15 (R)-8-苊-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(2-(R)-環氧化基乙基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物 #723

20



將(R)-8-苊-1-基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]

五、發明說明 (202)

癸-4-酮(0.25 克， 0.62 毫莫耳)溶解在 N,N-二甲基甲醯胺(2.0 毫升)，然後在 0°C 及氮氣壓下在反應混合物中加入氫化鈉(60% 在礦物油中， 0.03 克， 0.80 毫莫耳)，將反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘，然後在 0°C 之反應混合物中加入 2-(R)-(2-溴乙基)環氧乙烷(0.14 克， 0.93 毫莫耳)，將反應混合物在 0°C 及氮氣壓下攪拌 1 小時，在室溫 18 小時後用水及醋酸乙酯分配，將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(6% 甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.04-6.93 (4H, m), 4.95 (1H, dd, $J=3.4$ 及 7.8 Hz), 4.64 (2H, dd, $J=4.3$ 及 10.7 Hz), 3.64-3.50 (3H, m), 3.38-3.31 (1H, m), 3.19-3.03 (2H, m), 2.97-2.92 (1H, m), 2.83-2.80 (1H, m), 2.75-2.73 (1H, m), 2.48-2.39 (3H, m), 2.29-2.21 (1H, m), 2.03-1.95 (1H, m), 1.75-1.62 (3H, m)。

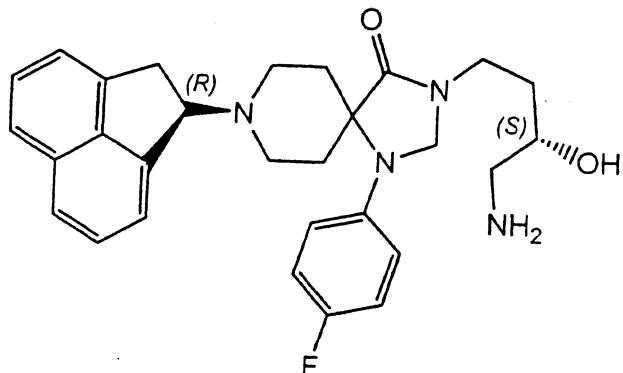
MS (ES^+) m/z 472.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 61

(R)-8-菸-1-基-3-(4-胺基-3-(S)-羥基丁基)-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物#722

裝
計
線

五、發明說明 (203)

裝
計
線

將(R)-8-范-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(2-(R)-(環氧乙烷基乙基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.03克，0.06毫莫耳)溶解在乙醇(1.0毫升)，然後在溶液中加入濃氫氧化銨(1.0毫升)並將反應混合物在壓力容器在40°C攪拌7小時，在真空將溶劑蒸發後得到粗油，將粗油經由快速層析法(6.0%在2.0莫耳濃度氨中的甲醇/二氯甲烷)純化，得到標題化合物之泡沫。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.04-6.93 (4H, m), 4.96-4.94 (1H, m), 4.64 (2H, dd, J=4.3 及 10.7 Hz), 3.86-3.76 (1H, m), 3.57-3.45 (2H, m), 3.39-2.98 (4H, m), 2.85-2.76 (2H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.52-2.40 (2H, m), 2.32-2.24 (1H, m), 2.10-1.90 (3H, m), 1.76-1.51 (4H, m)。

MS (ES⁺) m/z 489.1 (M+H)⁺。

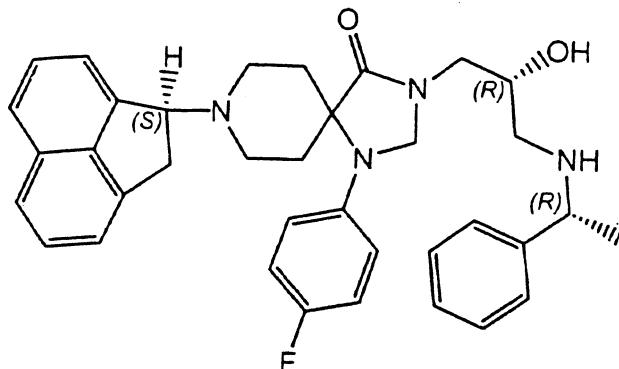
實例 62

8-(S)-8-乙醯基-1-基-1-(4-氟苯基)-3-[2-(R)-羥基-3-(1-苯基乙基胺基)丙基]-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物

五、發明說明 (204)

#663

5



裝

計

線

將 8-苊-1-基-1-(4-氟苯基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-
 10 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.45 克， 0.98 毫莫耳)及 R-
 (+)- α -甲基苄基胺(0.178 克， 1.47 毫莫耳)溶解在乙醇(3
 毫升)，將反應混合物在 120°C 微波加熱 600 秒，在真空
 將溶劑蒸發後得到油，將粗油經由快速層析法(80%醋酸
 乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物之固體。

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (1H, t), 7.60 (1H,
 d, $J=8.2$ Hz), 7.50-7.54 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 7.44 (1H, t),
 7.07-7.28 (6H, m), 6.8-7.0 (4H, m), 4.9 (1H, m), 4.6 (2H,
 s), 3.8 (2H, m), 3.25-3.55 (5H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 2.78-
 2.82 (1H, m), 2.6 (1H, m), 2.1-2.4 (5H, m), 1.5 (2H, m),
 20 1.3 (3H, d)。

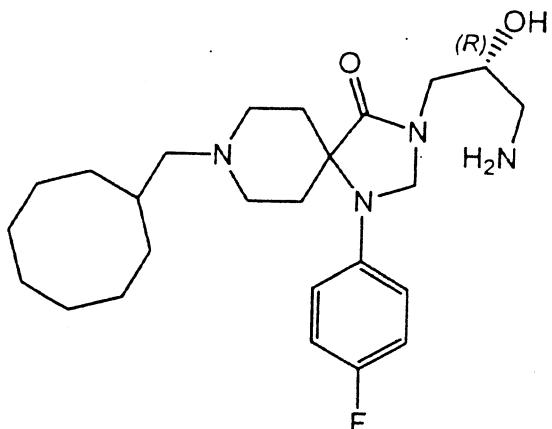
MS (ES^+) m/z 579.2 ($\text{M}+\text{H})^+$, 427.2。

實例 63

3-(3-胺基-2-(R)-羥基丙基)-8-環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-
 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物 #620

五、發明說明 (205)

5

裝
計
線

將環辛基甲基-1-(4-氟苯基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-
1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(0.71 克， 1.65 毫莫耳)溶解
10 在無水乙醇(5 毫升)，然後與氫氧化銨(2 毫升， 14.4 毫
莫耳)混合並在 120°C 微波加熱 600 秒，在真空將溶劑蒸
發後得到油，將粗油經由管柱層析法(80%醋酸乙酯/庚
烷)純化，得到標題化合物之油。

MS (電子霧化) = 447.4 (MH^+)。

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.1-1.3 (m, 2H), 1.4-1.8
(m, 16H), 2.1 (d, 2H), 2.2-2.38 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 5H),
2.8-3.0 (m, 2H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 4.7 (s,
2H), 6.8-7.0 (m, 4H)。

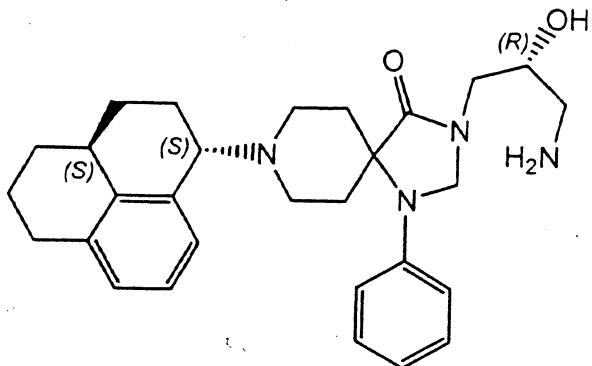
實例 64

20 3-(3-胺基-2-(R)-羥基丙基)-1-(4-氟苯基)-8-(2,3,3a,4,5,6-
六氫-1H-葩-1-基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮化合物

#640

五、發明說明 (206)

5

裝
計
線

將 1-(4-氟苯基)-8-(2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-1-基)-3-(S)-環氧乙烷基甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮(60 毫克, 0.131 毫莫耳)溶解在無水乙醇(1 毫升), 然後與氫氧化銨(0.3 毫升)混合並在 120°C 微波加熱 480 秒, 將溶劑蒸發, 將所得的殘留物溶解在醋酸乙酯並加入在乙醚中的 HCl(1 莫耳濃度, 1 毫升), 得到標題化合物之固體。

15 MS (電子霧化) = 457.2 (MH^+), 305.1。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.9-1.0 (m, 1H), 1.1-1.5 (m, 5H), 1.7-1.8 (m, 1H), 2.0-2.25 (m, 6H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.7-3.2 (m, 7H), 3.32-3.7 (m, 2H), 3.85-4.2 (m, 2H), 4.9 (m, 2H), 6.9-7.4 (m, 8H)。

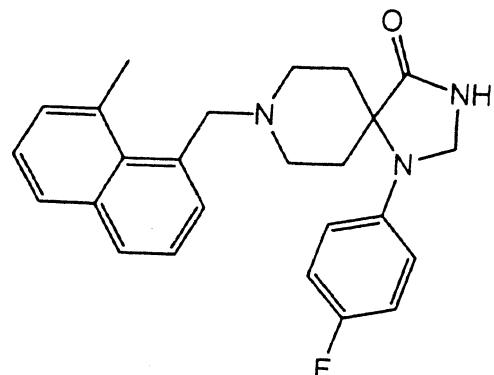
20

實例 65

1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基荼-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]

癸-4-酮化合物 #547

五、發明說明 (207)



5

步驟 A：(8-羥基甲基萘-1-基)-甲醇

在配備熱電偶、頂上攪拌器、2-升添加漏斗及冷凝管之12-升4-頸燒瓶中，在N₂及室溫溫下加入在甲苯
10 (2.5升)中的1,8-萘酸酐(200克，1.0莫耳)，攪拌反應混合物並經由添加漏斗加入DIBAL-H(1.5莫耳濃度在甲苯，2.664升，4莫耳)歷經1.5小時，然後將溶液在95°C加熱過夜，冷卻至15°C並緩慢用醋酸乙酯(2.2升)及H₂O(2升)稀釋後加入濃HCl(320毫升)，將所得的懸浮液在室溫攪拌30分鐘，過濾，在濾紙上空氣乾燥2小時，將所得的物質在70°C乙醇(1.2升)中攪拌2小時，過濾後得到溼固體，將其在濾紙上空氣乾燥過夜，然後在70°C真空離中乾燥，得到(8-羥基甲基萘-1-基)-甲醇之固體。

20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (2H, dd, J=1.3及8.2 Hz), 7.61 (2H, dd, J=1.0及7.0 Hz), 7.46-7.42 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.82 (4H, s)。

步驟 B：1H,3H-苯並[de]異噁烯

在配備頂上攪拌器、冷凝管及熱電偶之1-升3-頸燒

裝
計
線
線

五、發明說明 (208)

瓶中加入(8-羥基甲基荼-1-基)-甲醇(33.0 克， 0.175 莫耳)、濃磷酸(225 毫升)及水(5 毫升)，將反應混合物在 140°C 攪拌 3 小時，冷卻至室溫，用 CH₂Cl₂ (800 毫升) 稀釋並轉移至 2-升分液漏斗，將有機層用水及飽和的 5 NaHCO₃ 清洗後，經由 MgSO₄ 乾燥並蒸發，得到 1H,3H-苯並[de]異噁烯之固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.96-6.92 (2H, m), 6.62-6.58 (2H, m), 6.39-6.37 (2H, m), 4.17 (3H, s)。

步驟 C：(8-甲基荼-1-基)-甲醇

10 在配備頂上攪拌器、熱電偶、冷凝管、氮氣入口及 1-升添加漏斗之 3-升 4-頸燒瓶中加入鉀(30 克， 0.764 莫耳)及 THF (1 升)，將金屬懸浮液在 60°C 加熱 30 分鐘後在室溫攪拌，然後在反應混合物中加入荼(2 克， 0.015 莫耳)，將懸浮液在室溫攪拌 10 分鐘後冷卻至 -20 15 °C 而得到藍色懸浮液，經由添加漏斗緩慢加入在 THF (500 毫升)中的 1H,3H-苯並[de]異噁烯(26 克， 0.153 莫耳)，控制使反應溫度不超過 -15°C，在 -20°C 攪拌 5 小時後，將懸浮液從冷卻浴取出，溫熱並攪拌至 0°C，然後不攪拌放置(鉀金屬沈澱)，將溶液傾析並將殘留的鉀冷卻且在 N₂ 下小心用異丙醇(IPA)分解，在傾析的溶液中在氮氣壓下小心加入水(20 毫升)並持續攪拌 20 分鐘，20 加入水及乙醚並將有機層分離，將水層用 CH₂Cl₂ 萃取並將合併的有機層經由 MgSO₄ 乾燥並在真空濃縮而得到粗物質，將粗物質經由快速層析法(7.5/2.5 己烷

裝
計
線

五、發明說明 (209)

/EtOAc)純化，得到 8-甲基-1-萘甲醇之固體。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82-7.80 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.52-7.50 (1H, m), 7.41-7.32 (3H, m), 5.17 (2H, bs), 3.01 (3H, s)。

5 步驟 D：8-甲基-萘-1-醛

在配備頂上攪拌器、冷凝管及熱電偶之 1 升 4-頸燒瓶中加入在 CH₂Cl₂ (500 毫升) 之 8-甲基-1-萘甲醇 (18.5 克，0.107 莫耳) 並在 N₂ 及室溫下攪拌，小心加入固體 Mn_(IV)O₂ (61 克，0.7 莫耳) 並將反應在室溫攪拌 3 小時，然後在 40°C 攪拌 6 小時，隨後在室溫攪拌過夜，將反應混合物用 CH₂Cl₂ (500 毫升) 稀釋，過濾並將過濾液用 1 當量濃度 HCl 清洗並經由 MgSO₄ 乾燥，將所得的粗物質使用矽膠層析法 (8/2 己烷/醋酸乙酯) 純化，得到 8-甲基-萘-1-醛之固體。

10 在配備頂上攪拌器、冷凝管及熱電偶之 1 升 4-頸燒瓶中加入在 CH₂Cl₂ (500 毫升) 之 8-甲基-1-萘甲醇 (18.5 克，0.107 莫耳) 並在 N₂ 及室溫下攪拌，小心加入固體 Mn_(IV)O₂ (61 克，0.7 莫耳) 並將反應在室溫攪拌 3 小時，然後在 40°C 攪拌 6 小時，隨後在室溫攪拌過夜，將反應混合物用 CH₂Cl₂ (500 毫升) 稀釋，過濾並將過濾液用 1 當量濃度 HCl 清洗並經由 MgSO₄ 乾燥，將所得的粗物質使用矽膠層析法 (8/2 己烷/醋酸乙酯) 純化，得到 8-甲基-萘-1-醛之固體。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.3 及 8.1 Hz), 7.96 (1H, dd, J=1.4 及 7.1 Hz), 7.82-7.73 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 2.82 (3H, s)。

步驟 E：1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮

20 雜螺[4.5]癸-4-酮

在配備頂上攪拌器及熱電偶之 1 升 3-頸燒瓶中，在 N₂ 下加入在 CH₂Cl₂ (500 毫升) 之 8-甲基萘-1-醛 (13.75 克，0.08 莫耳) 及 1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮 (21.5 克，0.085 毫莫耳)，攪拌 20 分鐘後，加入

裝

計

線

五、發明說明 (210)

HOAc (1 毫升), 隨後小心加入固體 NaBH(OAc)₃ (33.4 克, 0.157 莫耳), 將混合物在室溫攪拌 16 小時(懸浮液變成溶液), 然後將反應在 50°C 溫熱 2 小時, 冷卻至室溫後加入 0.5 當量濃度 NaOH (50 毫升), 攪拌 10 分鐘
 5 後用 CH₂Cl₂ (100 毫升)稀釋, 將有機層分離並經由 MgSO₄ 乾燥, 將溶劑蒸發後得到殘留物, 將其懸浮在乙醚, 攪拌 20 分鐘, 過濾並在 60°C 真空爐中乾燥, 得到 1-(4-氟苯基)-8-(8-甲基萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮之白色固體。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.76 (1H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 6.24 (1H, br s), 4.66 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.86-2.78 (4H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.72 (2H, d, J=14.1 Hz)。

15 MS (ES⁺) m/z 404.2 (M+H)⁺。

元素分析

理論值:C:69.26%,H:7.06%,N:11.34%,F:3.91%,H₂O:1.85%

實驗值:C:68.96%,H:6.83%,N:11.38%,F:4.00%,H₂O:0.58%

實例 66

20 製造表達 ORL-1、δ、κ 或 μ受體之細胞

將 HEK293 細胞轉染傷害受素受體 (ORL-1, 人類 mRNA GenBank #AF348323) 或任何類鴉片受體副型 δ (δ, 人類 mRNA GenBank #U07882)、κ (κ, 人類 mRNA GenBank #U17298) 及 μ (μ, 人類 mRNA GenBank

裝

計

線

五、發明說明 (211)

#L29301)，使用的媒介物是 pCi-neo (G418 selection)，使用下列步驟用 LipofectAMINE 2000 (Life Technologies Cat.#11668-019)進行轉染。

轉染前一天，在 24 槽平板的每個槽的 0.5 毫升一般生長介質(MEM+EBSS+NEAA+10% BCS)中培養 2×10^5 個細胞，對於每個細目準備兩個槽及一個無 DNA 的對照組，對於每個轉染的槽，將 0.8 微克的 DNA 稀釋至 50 微升(總體積)之 OPTI-MEM I Reduced Serum Medium (Life Technologies Cat.#51985-034)，對於每個轉染的槽，將 2 微升的 LipofectAMINE 2000 (LF2000)稀釋至 50 微升(總體積)之 OPTI-MEM I 介質並在室溫培養 5 分鐘，將稀釋的 DNA 及 LF2000 合併並在室溫培養 20 分鐘，從各槽吸出生長介質並用 1 毫升 OPTI-MEM I 代替，總共 100 微升之 DNA-LF2000 複合物添加至各槽並溫和漩渦混合，將平板在 37°C 及 5% CO₂ 下培養 5 小時，將 OPTI-MEM I 介質從各轉染的槽吸出並用 1 毫升生長介質代替，將平板放回培養室經 24 小時，將槽胰蛋白處理並將細胞加入 100 毫米組織培養皿(每槽 2 個培養皿)，將培養皿培養 24 小時，將介質從各培養皿吸出並用含 400 微克/毫升傷害受素(G418)選擇性抗體之生長介質代替，將平板每 3-4 天查照一次。

在約 3 週顯現獨特的菌落，一週後，將每個培養皿約 100 菌落中的 48 個次培養至兩個 24 槽平板中的一個槽，每槽含 1 毫升選擇性介質。

裝
計
線

五、發明說明 (212)

融合槽擴展至 6 槽平板，然後 T25 燒瓶及 T75 燒瓶，顯示不良生長模式之細胞系消失，從各細胞系製備膜並用受體結合測試法測定受體活性。

實例 67

5 測量對 ORL-1 受體親和力之方法

傷害受素受體結合測試法測量 ^{125}I -Tyr 14 -傷害受素 (2200 Ci/毫莫耳，New England Nuclear) 在 HEK293 細胞膜上的人類傷害受素受體(ORL-1)之結合。

- 將 HEK293 細胞膜(根據 Pulito, V.L. *et al.*, 2000, J.
 10 *Pharmacol. Exp. Ther.* **294**, 224-229 之揭示製備，不同點是使用的緩衝液是 50 毫莫耳濃度 Tris-HCl pH 7.8、5 毫莫耳濃度 MgCl₂ 及 1 毫莫耳濃度 EGTA 之混合物)在 1 微克/槽下添加至 PEI 處理的 WGA FlashPlates (New England Nuclear) 之 50 毫莫耳濃度 Tris-HCl pH 7.8、5
 15 毫莫耳濃度 MgCl₂ 及 1 毫莫耳濃度 EGTA 之結合緩衝液中，在最終濃度是 0.5 毫微莫耳濃度下加入 ^{125}I -Tyr 14 -傷害受素並用結合緩衝液將體積調整至 50 微升，將平板在室溫培養 2 小時，吸出反應並將槽用 200 微升結合緩衝液清洗兩次後填入 200 微升結合緩衝液，然後將平
 20 板密封並在 Packard Top Count 上計數以測定結合至膜之放射性。

對於各測試化合物，在數個濃度下測量總結合 (%Inh) 並使用下列計算從 X=濃度對數對 Y=回應之圖形顯示測定 IC₅₀ (50%結合被抑制之濃度)：

五、發明說明 (213)

$$Y = (\text{最小值}) + \frac{(\text{最大值} - \text{最小值})}{(1 + 10^{\log(E_{C50}/X)})}$$

對於部份測試化合物，使用下列計算測定 K_i ：

使用 Graphpad Prism 軟體計算 K_i 值，其中

5 $K_i = (IC_{50}) / (+[\text{放射性配體}] / K_d)$

對於 ORL-1 結合， K_d 是 0.5 毫微莫耳濃度，使用的 [放射性配體] 與 K_d 相同。

根據上述方法使用放射性標示的傷害受素作為替換性配體測量本發明各化合物在 HEK 細胞系中結合至
10 ORL-1 受體之能力，結果列在表 12，(註：對於測試一次以上的化合物，列在表 12 的值是其平均值)。

表 12

ID#	ORL-1 IC ₅₀ (nM)	ORL-1 Ki (nM)
1	8.10	
2	8.49	
3	173.0	
4	3.63	
5	20.1	
6	4.66	
7	13.4	
8	4.86	
9	233.0	
10	10.5	
11	22.3	
12	21.0	
13	10.6	
14	25.2	
15	31.8	
16	122.0	
17	10.8	
18	10.3	
19	15.0	
20	15.8	
21	9.22	
22	20.7	
23	80.5	
24	34.8	
25	33.0	

裝

計

線

五、發明說明 (214)

26	20.3	
27	11.0	
28	7.74	
29	121.0	
30	23.2	
31	44.5	
32	13.7	
33	95.3	
34	26.9	
35	30.3	
36	8.73	
38	8.88	
39	149.0	
40	9.40	
41	8.32	
42	19.2	
43	19.9	
44	43.1	
45	6.45	
46	16.2	
47	0.86	
48	1.28	
49	14.8	
50	298.0	
51	259.0	
52	0.48	
53	0.47	
54	3.03	
55	2.75	
56	4.70	
57	20.0	
58	476.0	
59	94.5	
60	396.0	
61	1.09	
62	0.78	
63	19.2	
64	33.9	
65	88.5	
66	39.2	
67	12.2	
68	10.4	
69	20.5	
70	72.9	
71	59.3	
72	82.6	
73	14.0	
74	8.08	

裝

計

線

五、發明說明 (215)

75	21.1	
76	16.1	
78	18.0	
79	18.2	
100	4.10	
101	1.79	
102	199.0	
103	18.5	
104	0.72	
105	81.6	
106	55.4	
107	57.7	
108	36.9	
110	45.0	
111	25.2	
112	18.0	
113	27.4	
114	15.1	
115	14.0	
116	17.0	
117	99.7	
119	2.8	
121	39.9	
122	32.4	
123	61.2	
124	41.6	
125	44.1	
126	38.6	
127	61.0	
128	38.6	
129	160.0	
130	48.8	
131	17.0	
132	33.9	
133	108.0	
134	329.0	
135	17.3	
136	1330.0	
137	101.0	
138	31.9	
139	139.0	
140	108.0	
141	26.0	
142	49.9	
143	39.7	
144	40.0	
145	12.8	
146	85.6	

裝 計 線

五、發明說明 (216)

147	34.3	
148	81.1	
149	40.9	
150	28.5	
151	10.9	
152	37.6	
153	60.4	
154	6.96	
155	98.9	
156	21.8	
157	43.5	
158	41.9	
159	298.0	
160	53.5	
161	90.7	
162	46.0	
163	539.0	
164	252.0	
165	54.5	
166	52.2	
167	45.5	
168	151.0	
169	219.0	
170	>10,000	
171	19.9	
173	31.8	
174	68.7	
175	86.3	
176	51.3	
177	166.0	
178	62.2	
179	33.0	
180	116.0	
181	67.3	
182	7.7	
183	40.0	
187	17.1	
188	7.1	
189	7.6	
190	41.0	
191	10.7	
192	4.2	
193	14.0	
194	7.00	
197	2.00	
198	46.0	
203	1.3	
204	30.9	

裝

計

線

五、發明說明 (217)

205	17.5
206	8.0
208	10.7
209	33.00
210	3.10
211	2.90
215	9.35
217	12.7
218	6.6
219	6.6
220	100.0
224	9.00
225	7.3
227	25.0
228	3.3
229	7.6
230	105.0
250	59.7
251	10.5
252	35.2
253	20.4
254	16.3
255	66.5
256	23.5
257	14.9
258	343.0
259	199.0
260	560.0
261	54.1
262	182.0
263	86.7
264	283.0
265	366.0
266	471.0
267	178.0
268	147.0
269	157.0
270	148.0
271	0.70
275	1.19
276	7.97
280	118.0
281	8.90
282	6.35
283	13.9
284	7.86
285	78.3
289	7.05

裝

計

線

五、發明說明 (218)

290	14.2	
291	17.5	
292	462.5	
293	279.0	
294	1360.0	
295	0.52	
296	1.78	
298	0.87	
299	3.06	
300	0.89	
305	0.996	
307	2.22	
308	1.99	
309	0.36	
310	10.7	
311	0.83	
312	1.16	
313	6.03	
314	1.37	
315	0.78	
316	1.01	
317	1.06	
318	0.87	
319	3.44	
320	1.70	
321	0.65	
322	0.51	
323	0.82	
324	2.51	
325	1.64	
326	0.74	
327	0.23	
328	4.55	
329	2.02	
330	0.91	
331	0.90	
332	0.41	
333	1.68	
334	0.53	
335	0.40	
336	0.50	
337	1.40	
338	0.82	
339	0.75	
340	0.12	
341	0.30	
342	135.0	
343	1.05	

裝

計

線

五、發明說明 (219)

344	1.92	
345	0.24	
346	0.72	
347	2.72	
348	0.66	
349	0.90	
350	0.58	
351	0.81	
352	1.55	
353	0.42	
354	0.92	
355	2.13	
356	0.57	
358	0.10	
360	0.25	
362	2.37	
364	1.67	
365	1.30	
366	1.59	
367	4.05	
368	5.54	
370	2.10	
371	2.96	
372	1.13	
373	3.48	
374	20.9	
375	3.93	
376	0.85	
377	0.82	
378	0.56	
379	0.17	
380	1.03	
381	0.28	
382	0.80	
383	0.32	
385	135.0	
386	111.0	
387	37.8	
388	30.5	
389	106.0	
390	69.7	
391	51.5	
392	121.0	
393	6.68	
394	198.0	
395	130.0	
396	23.1	
398	77.5	

裝

計

線

五、發明說明 (220)

399	65.8	
418	79.5	
419	1.17	
420	0.33	
421	0.26	
422	13.6	
423	0.34	
424	0.23	
425	1.01	
426	2.19	
427	3.23	
428	2.48	
429	2.53	
430	2.64	
431	2.07	
432	3.41	
433	1.95	
434	1.02	
435	0.78	
436	0.99	
437	1.24	
438	49.6	
439	34.2	
440	22.7	
441	70.5	
442	27.4	
443	1.19	
444	1.18	
445	1.78	
446	1.98	
447	17.9	
448	2.02	
451	6.35	
452	29.0	
453	39.4	
454	4.71	
455	183.0	
456	462.0	
457	377.0	
458	35.9	
459	128.0	
460	42.7	
461	1.32	
462	1.54	
463	1.44	
464	0.81	
465	0.16	
500	0.74	

裝

訂

線

五、發明說明 (221)

501	567.0	
502	3920.0	
503	563.0	
504	39.3	
505	9770	
506	493.6	
507	23.9	
508	383.0	
509	0.36	
510	165.0	
511	35.7	
512	1.02	
513	254.0	
514	20.8	
516	>10,000	
517	>10,000	
518	19.0	
519	24.4	
520	84.0	
521	>10,000	
522	213.4	
523	>10,000	
524	>10,000	
525	>10,000	
526	>10,000	
527	>10,000	
528	>10,000	
529	>10,000	
530	>10,000	
531	>10,000	
532	>10,000	
533	>10,000	
534	>10,000	
535	5720	
536	4300	
537	569.	
538	>10,000	
539	>10,000	
541	897	
542	283	
543	2640	
544	204.0	
546	3530	
547	42.6	
548	132.0	
549	1220	
550	13.5	
551	37.4	

裝

計

線

五、發明說明 (222)

552	92.0	
553	11.0	
554	80.4	
555	0.25	
556	1.27	
564	0.22	
565	0.38	
566	0.77	
567	1.41	
568	1.36	
569	0.83	
570	0.24	
571	0.23	
572	5600	
573	896	
576	0.46	
578	164.0	
579	0.83	
581	9.00	
582	40.00	
600	1.11	
601	7.59	
602	1.11	
603	1.98	
604	2.06	
605	0.81	
606	1.03	
607	3.05	
608	10.00	
609	10.00	
610	10.00	
611	0.37	
612	1.85	
613	0.83	
614	1.69	
616		17.95
617		5.83
618		6.23
619		30.21
620		6.16
621		5.05
623		19.77
624		5.83
625		5.50
626		158.30
627		4.66
628		20.21
629		19.58

裝

計

線

五、發明說明 (223)

633		18.87
634		6.49
635		4.80
636		6.08
637		2.26
638		4.30
639		0.11
640		0.61
641		0.28
642		0.43
643		0.47
644		0.42
647		0.44
648		320.4
649		35.44
650		21.43
651		5.87
652		17.34
653		177.1
654		1.10
655		26.55
656		8.17
657		2.18
658		0.32
659		0.75
660		19.2
661		25.74
662		29.86
663		1.60
664		117.90
665		44.36
666		8.02
667		0.04
668	3.25	
669	1.40	
670	10.00	
671	10.00	
672	10.00	
673	10.00	
674	10.00	
675		25.49
677		56.99
678		6.73
679		0.53
680		115.7
681		7.54
682	10.00	
683	10.00	

裝

訂

線

五、發明說明 (224)

684	10.00	
685	10.00	
686	10.00	
687		18.68
688		76.33
689		25.05
690		23.51
691	0.35	
692		0.48
693	0.37	
694	0.46	
695	0.19	
696	0.29	
697	0.34	
698	0.26	
699	0.55	
700	0.94	
701	0.52	
702	0.84	
703	0.72	
704		20.11
705		11.78
706		15.04
707		13.72
708		9.42
709		17.45
710		23.32
711		17.87
712		27.59
713		4.87
714		27.61
715		5.16
716		5.76
717		5.25
718		4.41
719		4.34
720		5.21
721		17.62
722	0.57	
723	0.88	
726		10.58
727		75.12
728		104.9
729		476.6
733		3.77
734		72.8

裝

計

線

五、發明說明 (225)

實例 68過濾結合測試法：ORL-1、 μ 、 κ 及 δ 類鴉片受體

用於測量代表性化合物對 ORL-1、 μ 、 κ 及 δ 類鴉片受體結合之測試法，是類似地經由適當選擇及取代細胞膜與放射性標示的配體進行，使用下列細胞膜及配體測量對各類鴉片受體之結合。

ORL-1 (傷害受素) 1 微克/槽之 3C4 細胞系膜及 0.5 毫微莫耳濃度最終濃度之 ^{125}I 傷害受素

δ 類鴉片： 1 微克/槽之 2D4 細胞系膜及最終濃度是 2.44 毫微莫耳濃度之 DPDPE- ^3H 配體

μ 類鴉片： 5 微克/槽之 1D4 細胞系膜及最終濃度是 0.8993 毫微莫耳濃度之 DAMGO- ^3H 配體

κ 類鴉片： 7 微克/槽之 2C2 細胞系膜及最終濃度是 2.76 毫微莫耳濃度之 U-69,593- ^3H 配體

將膜及配體稀釋，使得 25 微升的添加可輸送上述每槽所需的量，將膜及配體稀釋在 1xORL-1 緩衝液，ORL-1 緩衝液是由 50 毫莫耳濃度 Tris-HCl pH 7.4、5 毫莫耳濃度 MgCl_2 及 1 毫莫耳濃度 EGTA 組成，用 100% DMSO 稀釋各測試化合物至濃度範圍是從 100 微莫耳濃度至 10 微微莫耳濃度(半對數曲線)，根據需要在 96 槽

裝
計
線

五、發明說明 (226)

平板之各槽內加入 25 微升細胞膜(如上述)、1 微升稀釋的測試化合物及 25 微升標示的配體(如上述)用於 μ 、 δ 、 κ 或 ORL-1 類鴉片受體。

將平板在室溫下的旋轉搖動器上培養 2 小時，在 5 Filtermate 196 裝置(Packard)上將平板經由預先在 0.03% 聚乙亞胺中溼化的 GF/C Filterplates 過濾，然後在過濾裝置中將平板用 ORL-1 緩衝液清洗 6 次，在 50°C 之真空爐內乾燥 1 小時。

然後在各槽內加入 25 微升 Microscint 20 10 (Packard)(用於溶解結合的放射活性)，使用最適化用於特定放射性配體/測試的類鴉片受體之計數裝置將各槽在 Packard TopCount 上計數 1 分鐘/槽，使用 DMSO 作為最大結合(無抑制作用)，計算各反應中相對於對照組之百分比放射活性配體結合，套入曲線並使用 15 Graphpad Prizm 軟體(v3.0)測定 K_i ，經由 Graphpad Prizm 軟體使用下式計算 K_i ，其中

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + [\text{放射性配體}] / K_d)$$

對於 ORL-1， K_d 是 0.5 毫微莫耳濃度，對於 μ ，其為 0.8993 毫微莫耳濃度，對於 κ ，其為 2.76 毫微莫耳濃度，且對於 δ ，其為 2.44 毫微莫耳濃度，註：[放射性配體](放射性配體之濃度)是相當於 K_d 。

使用上述步驟、細胞膜及配體，測試本發明代表性化合物對於 μ 、 κ 及 δ 類鴉片受體之結合，其結果列在表 13，列在下文之值對應於 IC_{50} 測量，除非另外註

五、發明說明 (227)

明” K_i ”，其表示列出的值是 K_i 測量，(註：對於測試一次以上的化合物，列在表 13 的值是其平均值)。

表 13

5

ID#	Delta IC ₅₀ (μM)	Kappa IC ₅₀ (μM)	Mu IC ₅₀ (μM)
1	>10	0.13	0.62
2	>10	0.19	1.20
3	9.16	0.44	4.05
4	>10	0.11	0.16
5	>10	0.12	0.78
6	>10	0.23	0.42
7	7.11	0.13	1.38

10

裝

計

線

五、發明說明 (228)

8		0.05	0.83
9		1.40	0.94
10		0.08	0.85
11		0.29	0.82
12		0.20	0.52
13		0.12	0.62
14		0.40	1.20
15		0.33	0.85
16		0.55	1.12
17	>10	0.25	0.65
18	>10	0.28	0.45
19		0.09	0.59
20	>10	0.44	1.28
21	>10	0.32	0.80
22		0.30	0.60
23		0.49	9.20
24	>10	0.75	1.25
25		0.45	1.10
26		0.29	0.79
27		0.03	0.40
28	>10	0.18	0.41
29		0.41	5.41
30	>10	0.71	2.73
31		0.28	2.93
32	>10	0.27	0.45
33		1.16	>10
34		0.27	0.68
35	>10	0.66	0.82
36	1.76	0.23	1.76
38	>10	0.20	0.99
39	>10	3.25	8.83
40	>10	0.40	1.22
41	>10	0.25	2.10
42		0.26	0.54
43		0.32	0.54
44		0.16	1.13
45	1.18	0.10	0.51
46	9.87	0.19	1.32
47	>10	0.09	0.21
48	>10	0.17	0.54
49			0.08
50			1.04
51			0.18
52	4.41	0.05	0.29
53	4.74	0.03	0.07
54	>10	0.11	0.35
55	3.90	0.37	0.60

裝

訂

線

五、發明說明 (229)

56	1.25	0.50	0.08
57			0.07
58			1.12
59			0.10
60			0.35
61	0.64	0.08	0.32
62	0.90	0.10	0.06
63	8.78	0.23	3.43
64	7.34	0.24	1.19
65		0.51	0.58
66	5.93	0.13	0.55
67	>10	0.04	0.71
68	>10	0.02	0.26
69	>10	0.04	0.51
70			0.63
71			0.57
72		0.79	1.84
73	>10	0.25	0.68
74	8.02	0.09	0.89
75	>10	0.30	0.98
76	>10	0.02	0.51
78			0.82
79		1.04	3.11
100	>10	0.28	0.23
101	3.93	0.78	0.076
102			0.18
103			0.02
104	0.52	0.08	0.02
105			2.26
106			0.016
107			0.003
108			0.54
115			0.012
116			0.022
117			0.036
124			0.023
127			0.029
129			0.029
130			0.061
131			0.051
132			0.043
133			0.087
137			0.100
138			0.066
139			0.103
140			0.074
142			0.104

裝

計

線

五、發明說明 (230)

143			0.048
144			0.049
145			0.104
146			0.038
147			0.044
148			0.037
149			0.057
152			0.044
153			0.057
155			0.050
156			0.016
158			0.066
159			0.068
160			0.021
161			0.049
164			0.082
165			0.011
166			0.022
167			0.053
168			0.010
169			0.057
171			0.037
173			0.038
174			0.022
175			0.030
176			0.055
177			0.047
178			0.018
179			0.020
180			0.045
181			0.034
183			0.047
192	2.51	0.01	
203	3.08	0.02	0.04
228			0.070
229			0.060
230			0.152
250	>10	0.38	1.20
251	>10	0.45	1.58
252	>10	1.34	3.70
253	2.16	0.40	0.76
254	>10	0.80	2.83
255	>10	0.62	2.49
256	>10	1.18	5.45
257	>10	0.38	0.88
259			0.50
261	>10	0.27	1.56

裝

計

線

五、發明說明 (231)

262			0.85
263			0.59
267			0.77
268			0.95
269			2.49
270			0.41
271	>10	0.07	0.37
275	5.01	0.09	0.45
276	>10	0.70	0.86
280		1.08	2.52
281		0.96	0.58
282		0.77	0.324
283		1.15	3.24
284		0.42	3.20
285		2.69	4.78
289		0.19	1.39
290			0.93
291		0.57	4.56
298	6.06	0.05	0.38
299	>10	1.98	0.43
300	4.84	0.13	0.51
305	8.27	0.171	0.592
307		0.21	0.75
308		0.05	0.20
309		0.09	0.04
310		1.63	1.09
311	1.70	0.28	0.27
312		0.33	0.32
313		0.50	0.33
314		0.16	0.13
315		0.28	0.30
316		0.19	0.49
317		0.22	0.92
318		0.08	0.23
319		0.58	0.32
320		0.12	0.34
321		0.15	0.16
322		0.22	0.13
323		0.10	0.72
324		0.23	0.11
325		0.21	0.73
326		0.01	0.25
327	>10	0.11	0.13
328		0.30	1.03
330	>10	0.48	0.19
331		0.12	0.46
332		0.02	0.08

裝

計

線

五、發明說明 (232)

333		0.39	0.24
334		0.03	0.06
335		0.07	0.13
336		0.04	0.06
337		0.25	0.55
338		0.14	0.74
339	>10	0.18	0.21
340	7.34	0.495	1.29
341	>10	0.29	0.81
342	>10	0.29	0.35
343	2.70	0.42	0.55
344	4.81	0.23	0.55
345	9.27	0.668	0.37
346	1.10	0.14	0.17
347	9.13	0.62	5.4
348	>10	0.93	5.42
349	>10	0.38	1.4
350	3.16	0.078	0.25
351	8.00	0.081	0.38
352	>10	0.27	0.94
353	8.89	0.24	0.47
354	>10	0.15	0.30
355	4.15	0.16	0.18
356	>10	0.08	0.63
358	2.46	0.13	0.17
360	2.51	0.03	0.15
362		0.82	0.20
364		0.18	0.21
365		0.79	1.75
366		0.34	0.26
367		0.36	1.86
368		0.43	1.08
370		0.29	0.35
371		0.73	0.57
372		0.26	0.70
373		1.24	0.37
374		0.73	1.96
376		0.14	0.07
377	2.61	0.093	0.16
378		0.20	0.64
379		0.14	0.16
380		0.23	0.07
381		0.10	0.22
382		0.21	0.15
383		0.06	0.54
386		3.69	>10
388		0.23	>10

裝

計

線

五、發明說明 (233)

389		9.84	7.06
390		1.22	1.79
391		2.18	>10
392		1.39	>10
393		1.04	>10
395		>10	1.10
396		0.81	>10
398	>10	0.25	>10
399		0.75	>10
418	>10	>10	>10
419		0.16	0.13
420	>10	0.42	0.41
421		0.13	0.04
422		>10	>10
423	>1	0.59	0.31
424	0.28	0.60	0.28
425		0.82	0.29
426	>10	1.06	2.74
427		1.45	2.37
428		0.75	0.90
429		0.67	0.80
430	>10	0.89	2.47
431		0.58	1.74
432		0.37	1.00
433		0.42	1.26
434		0.88	0.24
435		0.60	0.22
436		0.83	0.25
437		1.40	0.36
438		>10	>10
439		>10	>10
440		>10	>10
441		>10	>10
442		>10	>10
443		1.75	0.17
444		1.71	0.25
445	>10	0.10	0.06
446	4.12	0.13	0.45
447	0.48		0.48
448		0.17	1.14
451		0.77	0.32
452		1.52	0.57
453		0.39	1.70
454		0.12	0.51
455		0.38	5.16
456		>10	>10
457		9.43	>10

裝

計

線

五、發明說明 (234)

458		1.45	>10
459		3.21	>10
460		0.83	0.90
461	>10	0.25	1.03
462	5.62	0.15	0.12
463		1.77	0.17
464		0.34	2.38
465		0.10	0.38
505	>10	>10	>10
506		0.67	0.529
507	>10	0.277	1.29
508		0.874	0.156
509	0.50	0.11	0.02
510	5.77	0.24	0.69
511	3.91	0.42	0.14
512	0.82	0.98	0.086
513		0.46	0.05
514		0.21	0.26
516		0.77	>10
517		0.45	>10
541	9.28	2.14	0.48
542	>10	0.53	0.16
543	>10	0.71	2.09
544	>10	0.379	0.582
546	>10	2.13	1.29
547	>10	>10	>10
548	>10	0.07	0.54
549	>10	4.37	>10
550	2.61	0.09	0.16
551			1.51
552	>10	1.22	0.066
553	>10	0.75	3.4
554	10.0	9.47	>10
555	0.1	0.56	0.10
556	>10	0.438	0.382
564		0.49	0.04
565		0.41	0.03
566		0.98	0.27
567		1.00	0.17
568		0.72	0.11
569		0.29	0.14
570		0.79	0.05
571	0.05	0.20	0.04
572	3.87	9.85	
573	2.09	7.22	
576	1.4	0.185	0.03
578		>10	2.86

裝

討

線

五、發明說明 (235)

579		2.75	0.17
600		0.49	0.04
601		1.77	0.77
602		0.88	0.07
603		1.32	0.08
604		0.79	0.08
605		0.33	2.38
606		0.58	0.09
607		10.0	10.0
608		10.0	10.0
609		10.0	10.0
610		9.02	10.0
611		0.18	0.05
612		0.44	0.28
613		0.51	0.27
614		1.58	0.56
616	> 5 Ki	0.09 Ki	0.20 Ki
617	> 5 Ki	0.02 Ki	0.09 Ki
618	> 5 Ki	0.04 Ki	0.08 Ki
619	> 5 Ki	0.17 Ki	0.14 Ki
620	> 5 Ki	0.19 Ki	0.28 Ki
621	> 5 Ki	0.02 Ki	0.04 Ki
623	> 5 Ki	0.03 Ki	0.14 Ki
624	> 5 Ki	0.006 Ki	0.07 Ki
625	0.35 Ki	0.003 Ki	0.01 Ki
626	1.45 Ki	0.05 Ki	0.05 Ki
627	> 5 Ki	0.01 Ki	0.06 Ki
628	1.43 Ki	0.008 Ki	0.03 Ki
629	> 5 Ki	0.01 Ki	0.07 Ki
633	> 5 Ki	0.04 Ki	0.44 Ki
634	> 5 Ki	0.03 Ki	0.12 Ki
635	> 5 Ki	0.03 Ki	0.13 Ki
636	3.40 Ki	0.01 Ki	0.23 Ki
637	> 5 Ki	0.08 Ki	0.10 Ki
638	> 5 Ki	0.07 Ki	0.40 Ki
639	1.60 Ki	0.03 Ki	0.01 Ki
640	> 5 Ki	0.21 Ki	0.12 Ki
641	1.58 Ki	0.02 Ki	0.01 Ki
642	3.06 Ki	0.08 Ki	0.02 Ki
643	4.42 Ki	0.04 Ki	0.01 Ki
644	2.28 Ki	0.03 Ki	0.03 Ki
647	> 5 Ki	0.02 Ki	0.05 Ki
648	> 5 Ki	2.87 Ki	5.00 Ki
649	> 5 Ki	0.68 Ki	0.89 Ki
650	> 5 Ki	0.46 Ki	0.74 Ki
651	> 5 Ki	0.31 Ki	0.67 Ki
652	> 5 Ki	0.75 Ki	1.06 Ki

裝

訂

線

五、發明說明 (236)

653	> 5 Ki	1.58 Ki	5.00 Ki
654	> 5 Ki	0.06 Ki	0.13 Ki
655	> 5 Ki	0.43 Ki	2.19 Ki
656	> 5 Ki	0.42 Ki	1.52 Ki
657	> 5 Ki	0.04 Ki	0.09 Ki
658	> 5 Ki	0.13 Ki	0.17 Ki
659	> 5 Ki	0.42 Ki	0.13 Ki
660			0.87 Ki
661			0.80 Ki
662			1.60 Ki
663	> 5 Ki	0.018 Ki	0.071 Ki
664	> 5 Ki	0.72 Ki	0.26 Ki
665	> 5 Ki	0.29 Ki	2.71 Ki
666	> 5 Ki	0.14 Ki	2.59 Ki
667	4.14 Ki	0.45 Ki	0.77 Ki
668		1.25	0.19
669		1.36	0.13
670		10.00	10.00
671		10.00	10.00
672		10.00	10.00
673		10.00	10.00
674		10.00	10.00
675	3.10 Ki	0.01 Ki	0.04 Ki
677	0.53 Ki	0.10 Ki	0.08 Ki
678	5.0 Ki	0.04 Ki	0.14 Ki
679	1.52 Ki	0.03 Ki	0.05 Ki
680	> 5 Ki	0.66 Ki	3.02 Ki
681	> 5 Ki	0.58 Ki	0.71 Ki
682		10.00	10.00
683		10.00	10.00
684		5.90	10.00
685		10.00	10.00
686		2.52	10.00
687	0.51 Ki	0.01 Ki	0.01 Ki
688	> 5 Ki	0.16 Ki	0.11 Ki
689	1.46 Ki	0.005 Ki	0.01 Ki
690	1.07 Ki	0.004 Ki	0.03 Ki
691		0.25	0.03
692	3.36 Ki	0.06 Ki	0.02 Ki
693		0.03	0.17
694		0.01	0.85
695		0.16	0.18
696		0.05	0.04
697		0.16	0.20
698		0.19	0.17
699		0.07	0.19
700		0.03	0.92

裝

計

線

裝

計

線

五、發明說明 (237)

	701		0.05	0.20
	702		0.41	0.30
	703		0.45	0.11
	704	> 5 Ki	0.34 Ki	1.33 Ki
	705	> 5 Ki	0.71 Ki	1.50 Ki
5	706			0.48 Ki
	707			0.55 Ki
	708			0.49 Ki
	709			0.89 Ki
	710	> 5 Ki	0.36 Ki	1.09 Ki
	711			0.82 Ki
	712			1.95 Ki
	713			0.23 Ki
	714	> 5 Ki		0.59 Ki
	715	> 5 Ki	0.15 Ki	0.56 Ki
	716	> 5 Ki	0.47 Ki	1.31 Ki
	717	> 5 Ki	0.33 Ki	1.32 Ki
10	718	> 5 Ki	0.03 Ki	0.48 Ki
	719	> 5 Ki	0.17 Ki	0.64 Ki
	720	> 5 Ki	0.16 Ki	0.57 Ki
	721	> 5 Ki	0.17 Ki	0.59 Ki
	722		0.44	0.48
	723		0.83	0.08
	726	0.53 Ki	0.005 Ki	0.04 Ki
	727	> 5 Ki	0.21 Ki	0.12 Ki
	728	> 5 Ki	0.14 Ki	0.08 Ki
	729	0.35 Ki	0.01 Ki	0.003 Ki
	733	> 5 Ki	0.07 Ki	0.08 Ki
	734	> 5 Ki	1.93 Ki	> 5 Ki

15

實例 69試管內測試法-過濾結合測試法，多巴胺

經由適當選擇及取代細胞膜與放射性標示的配體，
 使用此測試法測量代表性化合物對於 D2 受體之結合，
 使用下列細胞膜與配體測量對於代表性 D2 受體之結
 合。

多巴胺： 0.4 微克/槽從 cos-7 細胞之膜，其經
 轉染複製的人類多巴胺，最終濃度
 是 150 微微莫耳濃度之 Spiperone-
 I^{125} 配體

五、發明說明 (238)

裝

計

線

將膜及配體稀釋，使得 25 微升的添加可輸送上述每槽所需的量，將膜及配體稀釋在 TEN 緩衝液，TEN 緩衝液是由 50 毫莫耳濃度 Tris-HCl pH 7.4、5 毫莫耳濃度 EDTA 及 50 毫莫耳濃度 NaCl 組成，用 100% DMSO
 5 稀釋各測試化合物至濃度範圍是從 10 微莫耳濃度至 1 微微莫耳濃度，在 96 槽平板之各槽內加入 140 微升 TEN 緩衝液、10 微升在 DMSO 中的稀釋測試化合物、25 微升 spiperone 及 25 微升膜。

將平板在室溫下的旋轉搖動器上培養 1 小時，在
 10 Filtermate 196 裝置 (Packard) 上將平板經由預先在 0.03% 聚乙亞胺中溼化的 GF/C Filterplates 過濾，然後在過濾裝置中將平板用 ORL-1 緩衝液清洗 6 次，在 50°C 之真空爐內乾燥 1 小時。

然後在各槽內加入 25 微升 Microscint 20
 15 (Packard)(用於溶解結合的放射活性)，使用最適化用於特定放射性配體/測試的類鴉片受體之計數裝置將各槽在 Packard TopCount 上計數 1 分鐘/槽，使用 DMSO 作為最大結合(無抑制作用)，計算各反應中相對於對照組之百分比放射活性配體結合，套入曲線並使用
 20 Graphpad Prism 軟體 (v3.0) 測定 K_i 。

根據上述步驟，本發明代表性化合物之結果列在表 14。

表 14

ID#	IC_{50} (毫微莫耳濃度)
422	2208

五、發明說明 (239)

424	278.2
426	>10,000
430	>10,000
433	3520
439	2334
440	1517
442	3229
327	387.5

實例 70

高正迷宮(Elevated Plus Maze, (EPM))及自發性行動活動 (SMA)

(Pellow, S., Chopin, P., File, S.E. and Briley, M., J

5 *Neurosci Methods*, (1985) 14, 149-167)

在 EPM 使用的方法是基於齧齒動物對探險光亮照
明的開放且高的地方之自然規避以及其對於趨觸性之本
能傾向，當大鼠放在高正迷宮時，其正常傾向是停留在
迷宮的幽閉臂側且避免冒險進入開放臂側，典型或非典
10 型抗焦慮劑處理的動物顯示增加進入開放臂側之停留時
間百分比(%時間)及/或進入次數百分比(%進入)。

自發性行動活動測試(SMA)是用於測量測試化合物
在開放空間對於自發性行動活動的效應之一種自動方
法，藥劑誘發的降低自發性水平或垂直行動活動視為鎮
15 靜作用之指標。

動物

從 Charles River Inc (Portage MI)購買重量是 180 至
200 克之雄性 Long-Evans Hooded 大鼠，將每四隻一組
的大鼠養在環境溫度是 21 至 23°C 之室內，自動 12/12

裝
計
線

五、發明說明 (240)

小時亮光/黑暗週期，且無限制供應水及商業化齧齒食物。

EPM 測試裝置

每個黑色塑膠迷宮有同樣從右角中心延伸 50 公分長度之兩個開放臂側及兩個有 40 公分高牆的臂側(封閉臂側)，使得類似形態之臂側彼此相對，各正迷宮是高於地板約 60 公分，穿過各臂側入口及迷宮中心的紅外線光束偵測動物在迷宮之探險活動，將齧齒動物分組(N=8 至 12)且在劑量體積相當於 5 毫升/公斤經由胃管灌食法口服(p.o.)用藥或在劑量體積是 1 毫升/公斤經由腹膜內(i.p.)用藥，給藥經 1 小時(口服用藥)或給藥經 30 分鐘(腹膜內用藥)後，將大鼠放入面向中心的正迷宮之開放臂側，當大鼠進入裝置中心時開始 10 分鐘測試，數據自動收集。

SMA 測試裝置

測試裝置包括一個放在主結構中心之塑膠小臥室(長 42.0 公分，寬 42.0 公分且高 30.5 公分)，在結構的側邊中建立光電管感測器(16 個光束從前面至後面及 16 個光數叢側邊至側邊)用於監視水平活動，光電管是位在彼此之右角，投射間距 2.5 公分且高於地板 3 公分之水平紅外光束的光以測量水平活動，及間距 2.5 公分且高於地板 14 公分之光以測量垂直活動，將大鼠分組(N=8 至 12)且在劑量體積相當於 5 毫升/公斤經由胃管灌食法口服(p.o.)用藥或在劑量體積是 1 毫升/公斤經由

裝
計
線

五、發明說明 (241)

裝
計
線

腹膜內(i.p.)用藥，口服用藥經 50 分鐘或腹膜內用藥經 20 分鐘後，將各大鼠放入分開的塑膠小臥室內，並記錄自發性探險活動 10 分鐘，經由計數光束被中斷之次數(水平及垂直計數)記錄大鼠之水平活動及垂直活動，
 5 數據收集及初步數據分析是自動進行。

合併的 SMA/EPM 測試方法

全部動物是在用藥 50 分鐘後在 SMA 測試 10 分鐘，完成 SMA 測試後，將相同的動物立即放入 EPM 進行 10 分鐘測試。

10 測試化合物

將測試化合物溶解在分子量 200 之聚乙二醇(PEG-200)用於腹膜內用藥，將測試化合物懸浮在含 0.5% 甲基纖維素之水性媒劑(MC)用於口服用藥。

EPM 數據之衍生及分析

15 使用兩種參數定量測試化合物在 EPM 之抗焦慮活性，大鼠在裝置中的兩個開放臂側其中一個之總停留時間百分比(%開放臂側時間)是計算為 $100 \times (\text{開放臂側時間}) / (\text{測試期間總時間})$

20 大鼠進入開放臂側相對於進入全部臂側及中心區域之次數(%開放臂側進入次數)是計算為 $100 \times (\text{進入開放臂側次數}) / (\text{進入開放及封閉臂側與中心之次數})$

當測試化合物在大鼠之%開放臂側時間或%開放臂側進入次數是明顯高於接受媒劑的大鼠時視為有活性，經由單尾 Mann-Whitney T-Test 在藥劑與媒劑處理的群

五、發明說明 (242)

組間分析數據之統計意義，如果機率低於 5%($p<0.05$)，則在用藥劑處理的組與用媒劑處理的組比較時所增加的 %開放臂側時間及/或 %開放臂側進入次數是基於偶然，則測試化合物之給藥視為有活性。

5 進入 EPM 全部臂側及中心之總次數在此測試中是記錄為自動數據收集之一部份，此資訊(總次數)在 EPM 是作為自發性行動活動之一個測量，有鎮靜活性之化合物在 EPM 測試中降低總進入次數，當總進入次數明顯低於接受媒劑的大鼠時，測試化合物視為在大鼠中有鎮
10 靜活性，經由單尾 Mann-Whitney T-Test 在藥劑與媒劑處理的群組間分析數據之統計意義，如果機率低於 5%($p<0.05$)，則在用藥劑處理的組與用媒劑處理的組比較時所減少的總進入次數是基於偶然，則測試化合物之劑量視為化合物產生鎮靜作用之劑量。

15 SMA 數據之衍生及分析

當其水平活動(HA)或垂直活動(VM，站起)計數明顯低於用媒劑處理的大鼠時，測試化合物視為在大鼠有鎮靜作用，經由變異數之單向分析，在用藥媒劑或測試化合物各劑量之藥劑與媒劑處理的群組間分析 HA 數據
20 之統計意義，使用 Dunnett 氏多重比較法，與同時在用媒劑處理的組比較，測試在用藥劑處理的組之 HA 計數或 VM 計數的平均數之下降($p<0.05$, 1-尾)，如果機率小於 5%($p<0.05$)，與同時在用媒劑處理的組比較，用藥劑處理的 HA 及/或 VM 下降是基於偶然，則測試化合

裝
計
線

五、發明說明 (243)

物之劑量視為有鎮靜活性，當數據分布是非高斯之情形時，使用 Mann-Whitney T-Test。

根據上述 EPM 及 SMA 方法，測試本發明之代表性化合物，其結果列在下表 15-19，使用 Mann-Whitney

5 U-Test (單-尾)測試統計意義($P<0.05$)，NS 表示結果無統計意義。

表 15-EPM 及 SMA 測試結果

急性(30分鐘)腹膜內用藥化合物#64(*)

劑量 毫克/公斤 腹膜內 (#動物)	統計	%開放臂 側時間 (EPM)	%開放臂 側進入次 數 (EPM)	總進入次 數(EPM)	水平活動 (SMA)	醇值活動 (SMA)
媒劑 (PEG-200) (40)	平均 S.E.M. %變化	8.92 ± 1.65 0.0%	5.50 ± 0.86 0.0%	94.8 ± 4.11 0.0%	3210 ± 158 0.0%	50.0 ± 2.82 0.0%
0.03 毫克/ 公斤 (28)	平均 S.E.M. %變化 P-值	9.21 ± 2.14 3.2% NS	5.92 ± 1.17 7.6% NS	95.7 ± 2.73 0.95% NS	3259 ± 169 1.5% NS	49.8 ± 2.37 -0.4% NS
0.1 毫克/ 公斤 (32)	平均 S.E.M. %變化 P-值	15.3 ± 1.97 71.5% 0.0053	10.6 ± 1.17 92.7% 0.0004	95.4 ± 3.91 0.63% NS	3845 ± 200 19.8% 0.0091	55.7 ± 2.72 11.4% NS
0.3 毫克/ 公斤 (32)	平均 S.E.M. %變化 P-值	13.7 ± 1.96 53.6% 0.0159	7.86 ± 0.87 42.9% 0.0146	99.7 ± 3.60 5.2% NS	3561 ± 181 10.9% NS	58.01 ± 2.69 16.0% 0.0270
1 毫克/公 斤 (32)	平均 S.E.M. %變化 P-值	14.0 ± 2.11 57.0% 0.0155	7.78 ± 0.89 41.4% 0.0099	94.8 ± 3.73 0.0% NS	3611 ± 184 12.5% NS	53.8 ± 1.83 7.6% NS
3 毫克/公 斤 (28)	平均 S.E.M. %變化 P-值	11.2 ± 1.86 25.6% NS	7.38 ± 1.00 34.2% NS	90.8 ± 3.90 -4.2% NS	3449 ± 172 7.4% NS	51.1 ± 2.14 2.2% NS
10 毫克/ 公斤 (8)	平均 S.E.M. %變化 P-值	11.8 ± 4.03 32.3% NS	7.36 ± 1.85 38.8% NS	86.8 ± 6.91 -8.4% NS	2803 ± 165 -12.7% NS	46.9 ± 3.72 -6.2% NS

(*)化合物#64 也在 SMA 及 EPM 測試法中測試，使用口

裝
計
線

五、發明說明 (244)

服用藥，但發現是無活性。

表 16-EPM 及 SMA 測試結果

急性(1小時)口服用藥-混合3組份化合物#422(*)：1組

份化合物#438

劑量 毫克/公斤 口服 (#動物)	統計	%開放臂 側時間 (EPM)	%開放臂 側進入次 數 (EPM)	總進入次 數(EPM)	水平活動 (SMA)	醉值活動 (SMA)
媒劑 (0.5%甲基 纖維素) (80)	平均 S.E.M. %變化	9.61 ±1.04 0.0%	6.59 ±0.59 0.0%	102.0 ±3.02 0.0%	3085 ±129 0.0%	50.7 ±1.27 0.0%
0.03 毫克/ 公斤 (16)	平均 S.E.M. %變化 P-值	7.80 ±1.82 -18.8% NS	5.53 ±1.00 -16.1% NS	88.3 ±5.25 13.4% 0.0235	3307 ±240 7.2% NS	53.6 ±2.41 5.7% NS
0.1 毫克/ 公斤 (32)	平均 S.E.M. %變化 P-值	11.5 ±1.97 19.7% NS	7.73 ±1.04 17.3% NS	101 ±3.56 -1.0% NS	3467 ±165 12.4% 0.0077	59.4 ±2.50 17.2% 0.0011
0.3 毫克/ 公斤 (56)	平均 S.E.M. %變化 P-值	12.1 ±1.38 25.9% NS	7.85 ±0.64 19.1% NS	98.7 ±2.26 -3.2% NS	3397 ±150 10.1% 0.0227	53.7 ±1.68 5.9% 0.0480
1 毫克/公 斤 (48)	平均 S.E.M. %變化 P-值	14.0 ±1.68 45.7% 0.0082	9.55 ±0.75 44.9% 0.0009	99.7 ±3.34 -2.3% NS	3645 ±164 18.2% 0.0015	55.7 ±1.83 9.9% 0.0180
3 毫克/公 斤 (48)	平均 S.E.M. %變化 P-值	14.0 ±1.44 45.7% 0.0032	8.88 ±0.70 34.7% 0.0043	102.0 ±2.23 0.0% NS	3621 ±188 17.4% 0.0051	55.0 ±1.81 8.5% 0.0338
10 毫克/ 公斤 (56)	平均 S.E.M. %變化 P-值	17.0 ±1.51 76.9% P<0.0001	10.3 ±0.77 56.3% P<0.0001	97.6 ±3.06 -4.3% NS	3207 ±124 4.0% NS	51.5 ±1.51 1.6% NS
30 毫克/ 公斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	10.6 ±1.55 10.3% NS	8.90 ±1.16 35.1% 0.0197	80.7 ±4.20 -20.9% P<0.0001	2741 ±171 -11.2% NS	46.3 ±2.39 -8.7% 0.0091

5 (*)化合物#422 也在 SMA 及 EPM 測試法中測試，使用
口服用藥，但發現是無活性。

表 17-EPM 及 SMA 測試結果

五、發明說明 (245)

急性(1小時)口服用藥化合物#424(†)

劑量 毫克/公斤 口服 (#動物)	統計	%開放臂 側時間 (EPM)	%開放臂 側進入次 數 (EPM)	總進入次 數(EPM)	水平活動 (SMA)	醇值活動 (SMA)
媒劑 (0.5%甲基 纖維素) (24)	平均 S.E.M. %變化	5.76 ± 1.50 0.0%	5.48 ± 1.21 0.0%	96.7 ± 4.65 0.0%	2881 ± 208 0.0%	49.1 ± 3.28 0.0%
0.3毫克/ 公斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	9.80 ± 2.09 70.1% 0.0206	7.33 ± 1.09 33.8% NS	90.0 ± 4.90 -6.9% NS	3033 ± 232 5.3% NS	54.6 ± 3.11 11.2% NS
1毫克/ 公斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	9.76 ± 1.83 69.4% NS	7.49 ± 1.28 36.7% NS	91.5 ± 3.11 -5.3% NS	2752 ± 188 -4.5% NS	50.3 ± 3.65 2.4% NS
3毫克/ 公斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	10.1 ± 1.83 75.3% 0.0426	7.92 ± 1.15 44.5% 0.0398	96.3 ± 3.43 -0.4% NS	3300 ± 145 14.5% 0.0239	56.8 ± 2.35 15.7% NS
10毫克/ 公斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	7.54 ± 1.75 30.9% NS	7.49 ± 1.32 36.7% NS	102.6 ± 4.63 6.1% NS	2588 ± 215 -10.2% NS	44.2 ± 3.32 -10.1% NS

(†)化合物#424也在SMA及EPM測試法中測試，使用腹膜內用藥，結果如下。

在大鼠EPM中，在劑量是0.1毫克/公斤、0.3毫克/公斤及3.0毫克/公斤時，化合物#424產生明顯增加開放臂側時間百分比($P<0.04$)，最高活性發生在劑量0.1毫克/公斤及3毫克/公斤(與媒劑比較增加97.5%)，在劑量0.1毫克/公斤、0.3毫克/公斤、3.0毫克/公斤及10.0毫克/公斤，化合物#424也產生明顯增加開放臂側進入次數百分比($P<0.03$)，最高活性發生在3.0毫克/公斤及10.0毫克/公斤(與媒劑比較分別增加205%及237%)，化合物#424在劑量1.0毫克/公斤、3.0毫克/公斤及10.0

裝
計
線

五、發明說明 (246)

毫克/公斤明顯降低迷宮內不同區域之最進入次數(分別是減少 18.6%、60.3%及 76.7%)。

在大鼠 SMA 中，在劑量是 3.0 毫克/公斤及 10.0 毫克/公斤時，化合物#424 產生明顯減少(分別是減少 55% 及 83.7%)水平活動($P<0.001$, Dunnett 氏多重比較測試法)，在劑量是 1.0 毫克/公斤、3.0 毫克/公斤及 10.0 毫克/公斤時，化合物#424 產生明顯減少(分別是減少 17.8%、73.4%及 93.9%)垂直活動(站立行為)之次數($P<0.05$, Dunnett 氏多重比較測試法)。

10

表 18-EPM 及 SMA 測試結果

急性(1 小時)口服用藥化合物#438

劑量 毫克/公斤 口服 (#動物)	統計	%開放臂 側時間 (EPM)	%開放臂 側進入次 數 (EPM)	總進入次 數(EPM)	水平活動 (SMA)	醇值活動 (SMA)
媒劑 (0.5%甲基 纖維素) (40)	平均 S.E.M. %變化	8.21 ± 1.18 0.0%	5.78 ± 0.532 0.0%	101.0 ± 3.81 0.0%	3244 ± 168 0.0%	48.7 ± 1.85 0.0%
0.03 毫克/ 公斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	6.67 ± 1.59 -18.8% NS	5.14 ± 0.984 -11.1% NS	102.0 ± 3.67 1.0% NS	3565 ± 216 9.9% NS	54.8 ± 2.75 12.5% NS
0.1 毫克/ 公斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	12.1 ± 1.92 47.4% 0.0434	7.77 ± 0.913 34.4% 0.0352	103 ± 3.81 2.0% NS	3435 ± 160 5.9% NS	53.1 ± 2.25 9.0% NS
0.3 毫克/ 公斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	13.8 ± 1.56 68.1% 0.0038	8.95 ± 0.891 54.8% 0.0010	99.8 ± 3.64 -1.2% NS	3450 ± 155 6.4% NS	51.7 ± 2.36 6.2% NS
1 毫克/公 斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	14.8 ± 2.13 80.3% 0.0053	9.95 ± 1.23 72.1% 0.0025	103.0 ± 4.08 2.0% NS	3772 ± 170 16.3% NS	56.6 ± 2.32 16.2% NS
3 毫克/公 斤 (24)	平均 S.E.M. %變化 P-值	12.4 ± 1.73 51.0% 0.0170	8.34 ± 1.02 44.3% 0.0336	101.0 ± 4.75 0.0% NS	3502 ± 223 8.0% NS	55.3 ± 2.17 13.6% NS

五、發明說明 (247)

10 毫克/ 公斤 (24)	平均 S.E.M. % 變化 P-值	8.14 ± 1.30 0.9% 0.3644	6.42 ± 0.856 11.1% NS	94.5 ± 3.41 -6.4% NS	3115 ± 168 -4.0% NS	54.5 ± 1.73 11.9% NS
30 毫克/ 公斤 (7/8)	平均 S.E.M. % 變化 P-值	3.21 ± 1.76 -60.9% 0.0486	6.65 ± 2.28 15.1% NS	86.3 ± 6.40 -14.6% NS	2730 ± 185 -15.8% NS	45.3 ± 3.34 -7.0% NS

表 19-EPM 及 SMA 測試結果

次慢性(8-天/每天一次)口服用藥化合物#438

劑量 毫克/公斤 口服 (#動物)	統計	%開放臂 側時間 (EPM)	%開放臂 側進入次 數 (EPM)	總進入次 數(EPM)	水平活動 (SMA)	醇值活動 (SMA)
媒劑 (0.5%甲基 纖維素) (16)	平均 S.E.M. % 變化	7.96 ± 1.87 0.0%	6.53 ± 1.05 0.0%	101.0 ± 4.72 0.0%	3451 ± 196 0.0%	54.6 ± 3.35 0.0%
0.1 毫克/ 公斤 (16)	平均 S.E.M. % 變化 P-值	17.2 ± 1.84 116.1% 0.0012	9.17 ± 0.931 40.4% 0.0338	102 ± 4.82 1.0% NS	3813 ± 170 10.5% NS	62.9 ± 1.75 15.2% NS
0.3 毫克/ 公斤 (16)	平均 S.E.M. % 變化 P-值	21.8 ± 1.8 173.9% P<0.0001	11.8 ± 0.891 80.7% 0.0007	99.1 ± 5.56 -1.9% NS	4390 ± 253 27.2% P<0.05	61.1 ± 3.61 11.9% NS
1 毫克/公 斤 (16)	平均 S.E.M. % 變化 P-值	15.1 ± 1.96 89.7% 0.0064	9.57 ± 1.12 46.6% 0.0007	99.6 ± 3.42 -1.4% NS	3979 ± 151 15.3% NS	59.5 ± 2.53 9.0% NS
3 毫克/公 斤 (16)	平均 S.E.M. % 變化 P-值	16.9 ± 2.9 112.3% 0.0047	9.0 ± 1.21 37.8% 0.0367	106.0 ± 4.42 5.0% NS	4253 ± 306 23.2% P<0.05	59.9 ± 3.47 9.7% NS

實例 71

活體內研究-Vogel 大鼠心理矛盾測試法

5 (Vogel, J.R., et al., *Psychopharmacology*, (1971), 21, 1)

此行為測試法經由測定大鼠釋放(去除抑制)因處罰被抑制的行為能力而評估測試化合物之抗焦慮活性。

方法

測試前將雄性成年大鼠剝奪飲水經 48 小時且剝奪

五、發明說明 (248)

裝
計
線

食物經 24 小時，剝奪飲水經前 24 小時後，將大鼠放入心理矛盾腔經一個訓練期，期間使大鼠從含自來水的瓶子有 200 次未處罰的舐，第二天進行實驗，將大鼠經由胃管灌食法或腹膜內(i.p.)用藥測試化合物，在預期的最 5 高活性時(腹膜內用藥是 30 分鐘，且口服用藥是 60 分鐘)，將大鼠放入心理矛盾腔並使其可到達自來水，如果其沒有飲用，在 5 分鐘內停止實驗，並評估動物 CNS 抑鬱之現象，第一次舐開啟 3 分鐘測試期，隨後每 20 次舐用經由不鏽鋼水管輸送之 0.6 毫安培(RMS)電擊處罰 0.2 秒，媒劑處理的對照組動物在每個測試期內通常 10 願意接受中值 3 至 8 次電擊，用活性抗焦慮劑處理的動物明顯地比對照組動物更能耐受電擊，使用 Wilcoxon 排列-總數(rank-sum)測試(Mann-Whitney U-測試)比較用藥劑處理的組及同時用媒劑處理的對照組之中值電擊數 15 增加($p < 0.05$ ，單尾)，如果一種已知抗焦慮劑(正對照組)之效應是在相同實驗中被偵測，則試驗法視為適用，如果藥劑處理與對照組之間耐受中值電擊數有明顯差異，則測試化合物視為有活性。

根據上述方法測試化合物#64 及三組份化合物#422 20 與 1 組份化合物 438 之混合物(在下表中以”CMPD 混合物”表示)，其結果列在下表 20，數量/組表示對於列出的劑量之測試動物數量，中值電擊數之%增加是與媒劑比較，有統計意義的結果是 Mann-Whitney U-測試(單尾)之 p 值 < 0.05 。

五、發明說明 (249)

表 20

	劑量 (毫克/公斤 腹膜內)	數量/組	中值電擊數之 %增加	p 值
PEG-200 (媒劑)	0	25	0	-
化合物#64	0.3	8	-10%	0.3294
化合物#64	1	24	25%	0.3480
化合物#64	3	24	96%	0.0692
化合物#64	10	22	150%	0.0002
化合物#64	30	8	-26%	0.5000
	劑量 (毫克/公斤 腹膜內)	數量/組	中值電擊數之 %增加	p 值
0.5%甲基纖維素 (媒劑)	0	17	0	-
CMPD 混合物	0.3	8	8%	0.3304
CMPD 混合物	1	8	39%	0.4418
CMPD 混合物	3	8	47%	0.0425
CMPD 混合物	10	18	54%	0.1634
CMPD 混合物	30	12	47%	0.0327

實例 72應激誘發的高熱在活體內的測試法方法

5 從 Charles River Laboratories (Raleigh, North

五、發明說明 (250)

Carolina)得到購買時重量是 180 至 200 克之雄性 Long-Evans Hooded 大鼠，抵達時，在環境溫度是 21 至 23°C 之每個鐵網籠子內飼養四隻動物經 5 天，自動 12/12 小時亮光/黑暗週期及無限制供應水及商業化齧齒動物食
5 物，然後將大鼠轉移至一般飼養房一週使適應飼養及環境條件，以及 12/12 小時亮光/黑暗週期情形，實驗前將動物禁食過夜(18 小時)。

實驗當天，將同組飼養(4 隻/組)的 Long-Evans Hooded 大鼠分成不同的處理組(N=8 至 32)且在劑量體積相當於 5 毫升/公斤下經由食管灌時法口服用藥(p.o.)0.03-3.0 毫克/公斤之測試化合物或媒劑，給藥後經 1 小時，記錄各隻大鼠之底線直腸溫度，然後用 ALPHA-DRY 墊草將動物立即分隔在鞋盒內，然後在分隔 15 分鐘、30 分鐘及 45 分鐘後記錄直腸溫度(也就是 15 用藥測試化合物或媒劑經 1 小時 15 分鐘、1 小時 30 分鐘及 1 小時 45 分鐘後)，全部實驗室在亮光週期內進行，完成行為部份之研究後，使用鋸刀經由斷頭將動物殺死並將軀幹血收集在含 EDTA 之 5 毫升真空容器管內並放在冰上，然後將樣本在 3800 RPM 離心 10 分鐘，
20 取出血漿並放在乾冰上的 Eppendorff 樣本管內，將血漿樣本儲存在 -80°C 且隨後用於測定 ACTH、皮質酮及葡萄糖含量，血漿樣本是外送至 Anilytics, Inc. 供測定血漿中的 ACTH、皮質酮及葡萄糖含量，使用 Mann-Whitney U t-測試(單尾)進行行為數據之統計分析並使用非配對

裝
計
線

五、發明說明 (251)

t-測試(單尾)進行血漿中的 ACTH、皮質酮及葡萄糖含量分析。

結果

將化合物#438懸浮在含 0.5%(w/v)甲基纖維素(15
5 厘泊)溶液之水性媒劑。

在上述 SIH 模式中，在 0.03 毫克/公斤、0.01 毫克/
公斤、0.3 毫克/公斤、1.0 毫克/公斤及 3.0 毫克/公斤用
化合物#438處理的動物顯示直腸溫度下降，測量的溫
度及 p 值列在表 21，在下表中，縮寫”S.E.M.”代表平均
10 標準差且縮寫”N.S.”表示顯示溫度任何測量差異之 p
值沒有統計意義。

表 21

化合物 (劑量)		溫度 °C 0(底線)	溫度 °C 15 分鐘	溫度 °C 30 分鐘	溫度 °C 45 分鐘
媒劑	平均 S.E.M. P-值	37.4 ±0.12	38.7 ±0.062	38.9 ±0.053	38.9 ±0.049
化合物 #438 (0.03 毫 克/公斤)	平均 S.E.M. P-值	37.5 ±0.166	38.7 ±0.0707	38.6 ±0.139	38.4 ±0.128
化合物 #438 (0.1 毫 克/公斤)	平均 S.E.M. P-值	37.2 ±0.119	38.4 ±0.093	38.5 0.101	38.5 ±0.125
化合物 #438 (0.3 毫 克/公斤)	平均 S.E.M. P-值	37.4 ±0.121	38.4 ±0.0873	38.5 0.0782 <0.0001	38.3 ±0.0853 <0.0001

裝
計
線

五、發明說明 (252)

化合物 #438 (1.0 毫 克/公斤)	平均 S.E.M. P-值	37.1 ± 0.105 0.0280	38.4 ± 0.108 0.0148	38.5 ± 0.0856 <0.0001	38.2 ± 0.109 <0.0001
化合物 #438 (3.0 毫 克/公斤)	平均 S.E.M. P-值	37.0 ± 0.0949 0.0121	38.2 ± 0.146 0.0011	38.4 ± 0.124 0.0002	38.2 ± 0.131 <0.0001

在 0.3 毫克/公斤用化合物#438 處理的大鼠在血漿 ACTH 含量中顯示 25%降低血漿應激荷爾蒙含量，計算的下降有統計意義($P=0.0170$)，血漿中的皮質酮含量變化沒有統計意義。

5

實例 73

組織分布測試法

方法

從 Charles River Laboratories (Portage, Michigan) 得到購買時重量是 180 至 200 克之雄性 Long-Evans

10 Hooded 大鼠，抵達時，在環境溫度是 21 至 23°C 之每個鐵網籠子內飼養四隻動物經 5 天，自動 12/12 小時亮光/黑暗週期及無限制供應水及商業化齧齒動物食物，然後將大鼠轉移至一般飼養房一週使適應飼養及環境條件，以及 12/12 小時亮光/黑暗週期情形，實驗前將動物禁食 15 過夜(18 小時)。

實驗當天，將兩隻 Long-Evans Hooded 大鼠用媒劑(0.5% 甲基纖維素)口服處理，且八隻大鼠用 10.0 毫克/公斤之化合物#438 口服處理，用藥經五小時後，使用鋸刀經由斷頭將動物殺死並收集軀幹血，並採集下列組

五、發明說明 (253)

織用於分析在下列組織/系統之化合物分布：(1)腦部包括皮質、小腦、下丘腦及海馬，(2)心臟，(3)肺，(4)腎，(5)肝，(6)脾，(7)腎上腺，(8)小腸，(9)大腸，(10)肌肉以及(11)全血與(12)血漿。

5 用於分析的全血及血漿樣本製備如下，將含 1 微莫耳濃度內標(心得安)之 400 微升乙腈加入 200 微升血漿或全血使蛋白質沈澱，將樣本在 5000 g 離心 5 分鐘並取出上清液供 LC-MS 分析，加入 400 微升水調整樣本溶劑強度並防止峰分裂，經由將適當體積之儲備溶液直接加入血漿而製備校正標準品並同樣地處理收集的血漿樣本，使用 MRM 進行 LC-MS 分析用於偵測各測試化合物及內標之特徵離子。

用於分析的組織樣本製備如下，如果組織重量是等於或小於 1 克，用 2 毫升乙醇萃取各組織樣本，如果組織重量是大於 1 克，加入體積毫升數等於兩倍克重量之乙醇，將萃取液離心使固體沈澱應異轉移至乾淨的 Eppendorf 管，將其中 200 微升轉移至自動進樣器的小瓶內並加入含 1 微莫耳濃度內標(心得安)之 20 微升乙腈供 LC-MS 分析，使用相當體積在 2 毫升每克從未給藥或媒劑給藥的動物之組織萃取液製備校正標準品，將從腦組織之萃取液濃縮以便達到偵測下限(<1 毫微莫耳濃度)，對於這些，將 1 微莫耳濃度心得安之 20 微升乙腈添加至 700 微升萃取液並在氮氣下吹乾，然後將這些用 100 微升 1:1 之乙腈:水再組成並用 LC/MS 分析，再

裝

計

線

五、發明說明 (254)

空白萃取液中製備校正標準品且如同樣本處理。

用媒劑及化合物#438處理的大鼠之各種樣本中的測量值分別列在表 22 及 23，根據萃取溶劑/組織比例適當轉化樣本濃度，結果以微莫耳/公斤或毫微克/克表示，這些單位是與典型用於表示血漿單位之微莫耳/升或毫微克/毫升相同且可用於比較，分析物之偵測低至 0.005 微莫耳/公斤是常見於使用的 LC-MS。

表 22-媒劑(對照組)

	動物 9 (媒劑)		動物 10 (媒劑)	
	μM	μM/公斤	μM	μM/公斤
皮質	0.000	0.000	0.000	0.000
小腦	0.000	0.000	0.000	0.000
下丘腦	0.000	0.000	0.000	0.000
海馬	0.000	0.000	0.000	0.000
心臟	0.000	0.000	0.000	0.000
肺	0.000	0.000	0.000	0.000
肝	0.000	0.000	0.000	0.000
脾	0.000	0.000	0.000	0.000
腎	0.000	0.000	0.000	0.000
腎上腺	0.000	0.000	0.000	0.000
大腸	0.000	0.000	0.000	0.000
小腸	0.011	0.027	0.000	0.000
肌肉	0.000	0.000	0.000	0.000
血漿	0.000		0.000	
全血	0.000		0.000	

裝

計

線

五、發明說明 (255)

表 23-化合物#438 組織濃度

	動物 1		動物 2		動物 3	
	μM	μM/公斤	μM	μM/公斤	μM	μM/公斤
皮質	0.0062	0.030	0.0047	0.020	0.0047	0.030
小腦	0.0402	0.161	0.014	0.090	0.0189	0.140
下丘腦	0.0124	0.413	0.0055	0.367	0.0064	0.427
海馬	0.0195	0.650	0.0021	0.070	0.0009	0.030
心臟	2.036	4.072	2.485	5.144	2.346	4.692
肺	5.821	15.119	4.737	12.632	5.153	13.741
肝	6.664	13.257	6.409	12.785	4.632	9.294
脾	9.140	25.389	7.232	17.857	7.163	23.106
腎	3.747	7.546	4.031	8.062	4.123	8.027
腎上腺	0.967	24.175	0.988	28.229	1.289	28.644
大腸	4.518	9.036	12.478	29.019	30.593	59.694
小腸	21.836	53.916	27.120	84.750	17.359	48.219
肌肉	0.919	1.814	0.688	1.371	0.791	1.560
血漿	0.419		0.426		0.360	
全血	0.166		0.147		0.135	
	動物 4		動物 5		動物 6	
	μM	μM/公斤	μM	μM/公斤	μM	μM/公斤
皮質	0.0026	0.0130	0.0038	0.017	0.0023	0.010
小腦	0.0045	0.0350	0.0026	0.019	0.0101	0.067
下丘腦	0.0062	1.2400	0.0030	0.200	0.0036	0.360
海馬	0.0140	0.2550	0.005	0.200	0.002	0.010
心臟	1.664	3.328	1.785	3.471	2.478	4.878
肺	4.361	11.629	3.533	7.438	5.290	20.346
肝	3.879	7.758	4.006	7.861	5.090	10.180
脾	5.207	13.703	6.730	19.229	7.742	26.697
腎	3.841	7.570	3.993	7.791	4.718	9.523
腎上腺	1.088	31.086	1.075	26.875	1.487	59.480
大腸	2.231	6.562	24.916	56.627	9.584	26.622
小腸	13.898	38.077	16.743	41.858	14.131	56.524

裝
計
線

五、發明說明 (256)

肌肉	0.651	1.280	0.917	1.754	0.977	1.954
血漿	0.289		0.183		0.174	
全血	0.088		0.469		0.266	
動物 7		動物 8				
	μM	μM/公斤	μM	μM/公斤		
皮質	0.0055	0.025	0.0139	0.062		
小腦	0.0138	0.095	0.0102	0.068		
下丘腦	0.0101	0.673	0.0027	0.180		
海馬	0.0065	0.217	0.0019	0.190		
心臟	1.572	2.977	2.083	4.261		
肺	5.655	15.930	6.189	11.902		
肝	5.887	10.398	5.677	11.120		
脾	8.062	29.859	9.205	28.766		
腎	4.109	7.645	4.750	8.782		
腎上腺	1.267	42.233	1.946	64.867		
大腸	33.756	68.194	5.070	9.941		
小腸	25.408	72.594	13.018	39.448		
肌肉	0.882	1.707	1.509	3.006		
血漿	0.268		0.470			
全血	0.061		0.093			

實例 74

口服調製物

作為口服組成物之特定具體實施例，將 100 毫克化合物 #438 與足夠微細分粒的乳糖調製，得到總量是 580 至 590 毫克並填入 0 級大小的硬膠囊內。

上述說明揭示本發明之原理，並提供實例作為說明之目的，當然本發明之實施包括全部常見的變化、調適級/或修改，且都包括在下列的申請專利範圍或其同等事項內。

裝
計
線

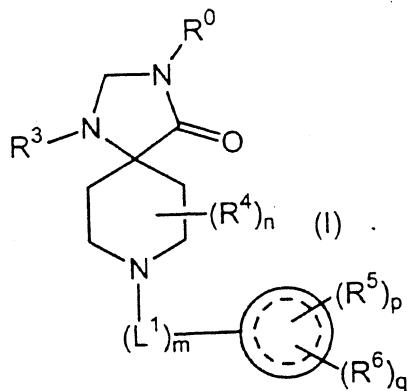
四、中文發明摘要（發明之名稱：有效用於治療 ORL-1 受體中介疾病之)

經羥基烷基取代的 1,3,8-三氮雜螺[4.5]

癸-4-酮衍生物

本發明係關於下列通式新穎的經羥基烷基取代的
1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮衍生物

5



裝

計

線

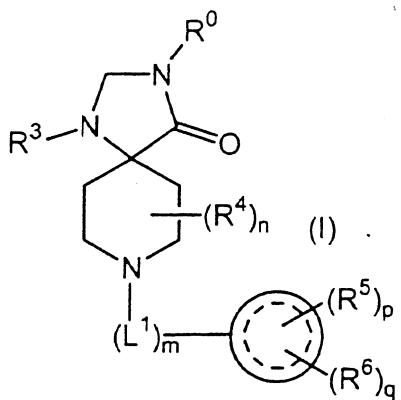
其中全部的變數是根據內文之定義，其可用於治療
10 ORL-1 G-蛋白偶合的受體中介之疾病與情形，更確定地
說，本發明之化合物可用於治療疾病與情形例如焦慮
症、抑鬱症、恐慌症、癡呆、躁狂、雙相性情感障礙、
藥物濫用、神經病性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭
痛、氣喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癲癇、高血
壓、肥胖症、飲食障礙、癬、糖尿病、心律不整、應激
15 性腸徵候群、Crohn 氏症、尿失禁、腎上腺障礙、注意力不集中的障礙(ADD)、注意力不集中的過度反應症
(ADHD)、阿爾茲海默氏症，用於改進辨識或記憶力及
情緒穩定。

20

四、英文發明摘要（發明之名稱：

**HYDROXY ALKYL SUBSTITUTED 1,3,8-TRIAZASPIRO[4.5]DECAN-4-ONE
DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF ORL-1 RECEPTOR
MEDIATED DISORDERS**

The present invention is directed to novel hydroxy alkyl substituted 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one derivatives of the general formula



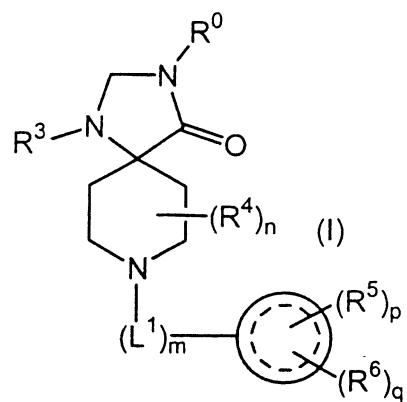
wherein all variables are as defined herein, useful in the treatment of disorders and conditions mediated by the ORL-1 G-protein coupled receptor. More particularly, the compounds of the present invention are useful in the treatment of disorders and conditions such as anxiety, depression, panic, dementia, mania, bipolar disorder, substance abuse, neuropathic pain, acute pain, chronic pain, migraine, asthma, cough, psychosis, schizophrenia, epilepsy, hypertension, obesity, eating disorders, cravings, diabetes, cardiac arrhythmia, irritable bowel syndrome, Crohn's disease, urinary incontinence, adrenal disorders, attention deficit disorder (ADD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease, for improved cognition or memory and for mood stabilization.

(一)、本案指定代表圖為：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

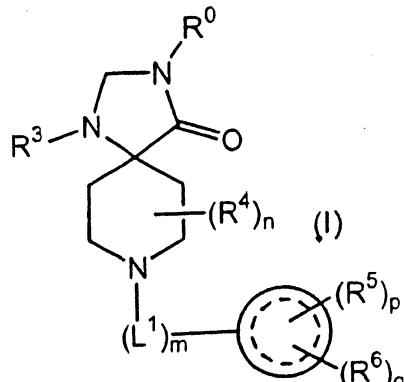
本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的
化學式：



六、申請專利範圍

(民國 96 年 3 月 29 日送呈)
(Submitted on March 29, 2007)

1. 一種式(I)之化合物

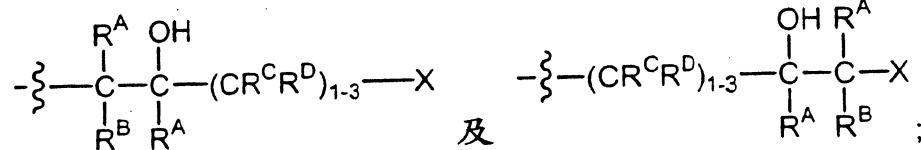


5

其中

 R^0 是選自包括

10

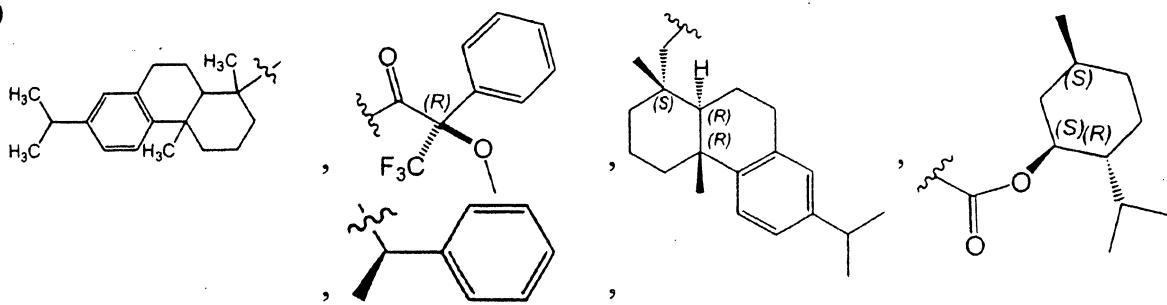


R^A 、 R^B 、 R^C 及 R^D 係獨立選自於氫、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基與羥基所組成之群組；

15

X 為 $NR^1 R^2$ 、(羧基)(C₁₋₆ 烷基羧基胺基)-C₁₋₆ 伸烷基-硫基、苯基 C₁₋₆ 烷氧基其中該苯基可經 C₁₋₆ 烷氧基取代、或 C₁₋₆ 烷基苯基硫基；

20



六、申請專利範圍

C₁₋₈ 烷基 CH(NH₂) 羰基及 C₁₋₈ 烷基 [CH(C₁₋₈ 烷基
 羰基 NH)NH] 羰基所組成之群組，其中 R¹ 與 R² 可經
 H、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、羧基、羥基、硝
 基、三氟甲基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷基胺基、胺基
 5 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、可經 C₁₋₆
 烷基、硝基或鹵素取代之苯基、苯氧基、嗎福啉基、
 咪唑基、金剛烷基、2,5-二氫呋喃基、噻吩基、吡啶
 基、3,4-亞甲基二氫苯基、苯基吡唑基、呋喃基、萘基
 或苯基-吡唑基-胺基-磺醯基取代；

10 或 R¹ 與 R² 係與所連結之氮原子一起形成六氫吡咁
 基、六氫吡啶基、2,3-二氫-1H-吡咯基、異喹啉基、嗎
 福啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、吡咯啶基或咪唑基，
 其可經胺基、可經鹵素或三氟甲基取代之苯基、C₁₋₆ 烷
 基、C₁₋₆ 烷基、苄基、羥基、羥基 C₁₋₆ 烷基、六氫吡
 15 吡啶基、吡咯啶基、3,4-亞甲基二氫苯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺
 基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₁₋₈ 烷基
 羰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷基胺基、苯基、C₁₋₆ 烷基
 C₁₋₆ 烷基其中該苯基可經苯基或鹵苯基取代、或(C₁₋₆ 烷
 基)(C₁₋₈ 烷基)胺基；

20 R³ 係可經鹵素取代之苯基；

R⁴ 為氳；

L¹ 係直鏈或支鏈之 C₁₋₈ 烷基或 C₁₋₈ 烷基、

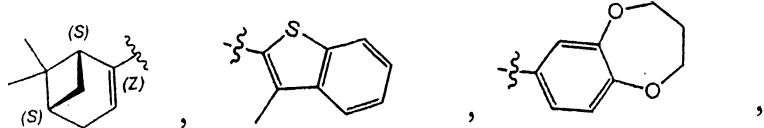
m 為 0 至 1 的整數；

裝
計
線

六、申請專利範圍



為 C₁₋₁₂ 環烷基、范荼基、苯基、荼基、噻吩基、



5

2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩基、喹啉基或噁烯基；

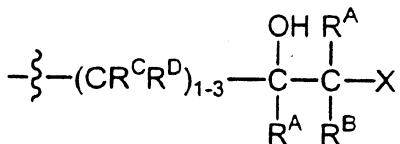
每一 R⁵ 與 R⁶ 係獨立選自於氫、C₁₋₆ 烷基、鹵基、可經噻吩基取代之苯基、三氟甲基、羥基、噻吩基、C₁₋₆ 烷氧基及羥基 C₁₋₆ 烷基所組成之群組；

10 p 及 q 為 0 至 5 之整數；

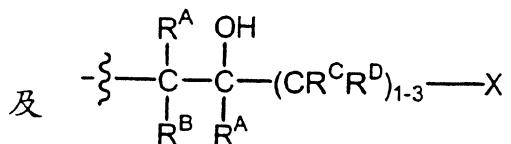
或其醫藥上可接受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R⁰ 是選自包括



15



20 各 R^A、R^B、R^C 及 R^D 是氫；

L¹ 是 C₁₋₄ 烷基；

R⁵ 是選自包括鹵基、C₁₋₄ 烷基及三氟甲基；

或其藥學上可接受的鹽。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中

裝

討

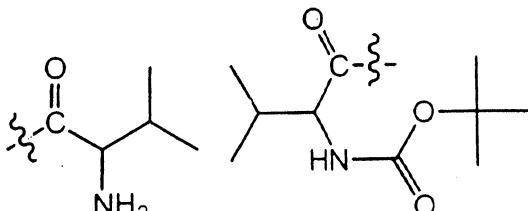
線

六、申請專利範圍

R^0 是選自包括 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-X$ 及 $-CH_2-CH_2-CH(OH)-CH_2-X$ ；

R^1 是選自包括氫、甲基、乙基、正丙基、正丁基、第三丁基、胺基-正丙基、二甲胺基乙基、苄基、苯基

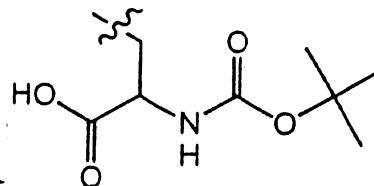
5



乙基、4-甲基-苄基、

2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基、3-甲基-苯基、乙酯基-甲

10



基、2-胺基-2-甲酯基-乙基、第三丁酯基及

R^2 是選自包括氫、甲基、甲氧基、乙基、羧基-甲基、乙酯基甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲胺基乙基、第三丁酯基胺基-乙基、正丁基、第三丁基、正丙基、3-羥基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲胺基-正丙基、二甲胺基-正丙基、二(正丁基)胺基-正丙基、第三丁酯基胺基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、第三丁酯基、環丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2-胺基苯基、4-聯苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-胺基礦醯基)-苯基、4-環己基苯基、4-(胺基乙基)苯基、4-(第三丁酯基胺基-乙基)-苯基、 $-CH(CH_3)$ -苯基、苄基、苄氨基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、

六、申請專利範圍

3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲酯基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、4-(二甲胺基)苄基、2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基、3-(4-嗎福啉基)-正丙基、2-(4-嗎福啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金剛烷基、1-金剛烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、6-甲硫基-2-吡啶基-羧基、噻噁基-甲基、2-噻噁基乙基、4-吡啶基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亞甲二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亞甲二氧基苯基)乙基、1-苯基-2-(第三丁酯基)乙基、-C(O)-C(OCH₃)(CF₃)-苯基、-C(O)O-(2-異丙基-5-甲基-環己基)、1-(4-乙酯基-六氫吡

裝

訂

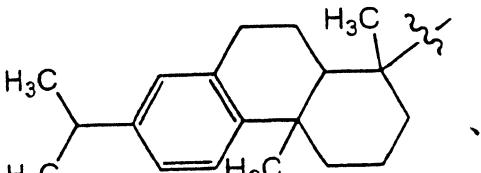
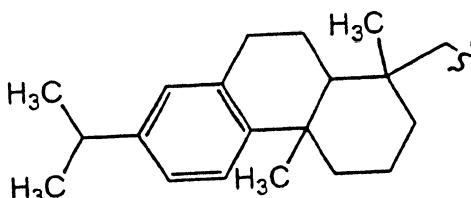
線

六、申請專利範圍

啶基)、2-(3H-咪唑-4-基)乙基、2-(1,2,3,4-四氫異噁啉

基)、2-呋喃基-甲基、

5



、2S-羥基-S-環戊基-甲基、

2S-羥基-S-環己基-甲基、2S-羥基-S-環庚基-甲基、2-苯
氧基-乙基、2-(2-吡啶基)-乙基及2-苯基-環丙基；

10 或者是當 R¹ 及 R² 同時結合至相同的氮原子時，R¹
及 R² 與和其連接之氮原子一起形成選自包括 1-嗎福啉
基、1-(4-(3-三氟甲基-苯基)-六氫吡啶基)、1-(4-六氫吡
啶基-六氫吡啶基)、1-(4-吡咯啶基-六氫吡啶基)、1-(4-
苯基-六氫吡啶基)、1-(3-羥基-六氫吡啶基)、1-(4-羥基-
15 六氫吡啶基)、1-(3-羥基甲基-六氫吡啶基)、1-(3,5-二甲
基-六氫吡啶基)、1-(4-二甲胺基-六氫吡啶基)、1-(4-
(3,4-亞甲二氧基苯基甲基)-六氫吡啶基)、1-(3-(二乙胺
基羰基)-六氫吡啶基)、1-(4-第三丁酯基胺基-六氫吡啶
基)、1-(2,3-二氫-1H-吡咯基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲
20 基]-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-異噁啉基)、1-(4-第
三丁酯基-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-
異噁啉基)、4-(2,6-二甲基-嗎福啉基)、1-(4-苄基-六氫
吡啶基)、1-吡咯啶基、1-(2,3-二氫-吡咯啶基)、1-(3-羥
基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-羥基-吡咯啶基)、1-六氫吡啶

裝
計
線

六、申請專利範圍

基、1-(3-乙酯基-六氫吡啶基)、1-(4-乙酯基-六氫吡啶基)、1-咪唑基、1-(2-(苯基胺基甲基)-N-吡咯啶基)、1-(3-(R)-二甲胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-羥基-吡咯啶基)、
 1-(3,4-二羥基-2,5-雙羥基甲基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-第
 5 三丁酯基胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-乙胺基-吡咯啶基)、
 1-(3-(R)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-甲胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-甲胺基-吡咯啶基)或
 1-(3-(N-甲基-N-第三丁酯基胺基)-吡咯啶基)；

R³是選自包括苯基及4-氟苯基；

10 L¹是選自包括-CH₂-、-CH(CH₃)-及-CH₂CH₂-；



是選自包括環辛基、1-危基、R-1-危基、
 S-1-危基、環己基、苯基、1-萘基、2-萘基、1,2,3,4-四
 氢-萘基、2-噁噁基、苯並噁噁基、4,5,6,7-四氫-苯並噁
 15 噁基、二環[3.1.1]庚烯-2-基、二環[3.1.1]庚基及(3aS)-
 2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-1-基；

R⁵是選自包括氯、甲基、正丙基及三氟甲基；

或其藥學上可接受的鹽。

4.根據申請專利範圍第3項之化合物，其中

20 X是選自包括-NR¹R²、-SR¹及-S-CH₂CH(CO₂H)-
 NH-C(O)-CH₃；

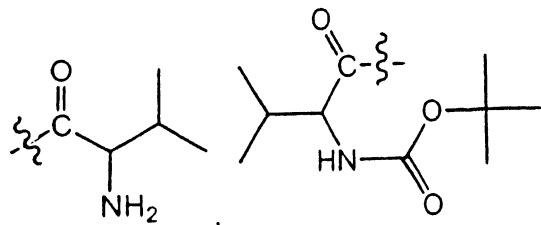
R¹是選自包括氫、甲基、乙基、正丙基、正丁基、
 第三丁基、二甲胺基乙基、苄基、苯基乙基、

裝

計

線

六、申請專利範圍



、3-甲基苯

基、2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基、乙酯基-甲基、二甲胺

5 基-乙基及2-胺基-2-甲酯基-乙基；

R^2 是選自包括氫、甲基、甲氧基、乙基、乙酯基甲基、2,2,2-三氟乙基、乙氧基、二甲胺基乙基、正丁基、第三丁基、正丙基、二(正丁基)胺基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、環丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、2-胺基苯基、4-(第三丁酯基胺基-乙基)-苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-聯苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-胺基礦醯基)-苯基、4-(胺基乙基)苯基、苄基、苄氧基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基15 苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲酯基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氟苄基、3,4-二氟苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-羧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-

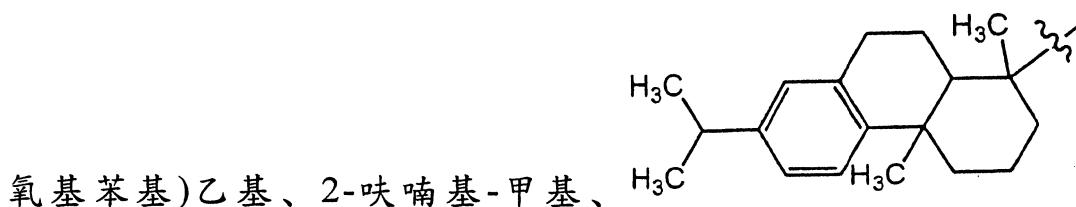
裝

計

線

六、申請專利範圍

(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二
甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基、
3-(4-嗎福啉基)-正丙基、2-(4-嗎福啉基)乙基、2-(4-咪
唑基)乙基、1-金剛烷基、1-金剛烷基-甲基、2-(2,5-二
5 甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶
基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶
基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-
(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-
吡啶基)、噁噁基甲基、2-噁噁基乙基、1-萘基、1-萘
10 基-甲基、1-(3,4-亞甲二氧基苯基)甲基、2-(3,4-亞甲二



15 氧基苯基)乙基、2-呋喃基-甲基、

、2S-羥基-S-環戊基-甲基、2S-羥基-S-環己基-甲基、
2S-羥基-S-環庚基-甲基及2-苯氧基-乙基；

或者是當 R¹ 及 R² 同時結合至相同的氮原子時，R¹
及 R² 與和其連接之氮原子一起形成選自包括 1-(4-(3-三
氟甲基-苯基)-六氫吡啶基)、1-(4-六氫吡啶基-六氫吡啶
基)、1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基甲基)-六氫吡啶基)、1-
20 (3-(二乙胺基羰基)-六氫吡啶基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯
基-甲基]-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-異噁啉基)、1-
(4-第三丁酯基-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲
氧化基-異噁啉基)、4-(2,6-二甲基-嗎福啉基)、1-(4-苄基-

裝

討

線

六、申請專利範圍

六氫吡啶基)、1-嗎福啉基、1-吡咯啶基、1-(2,3-二氫-吡咯啶基)、1-六氫吡啶基、1-(3,5-二甲基-六氫吡啶基)、1-(3-羥基甲基-六氫吡啶基)、1-(3-乙酯基-六氫吡啶基)、1-(4-乙酯基-六氫吡啶基)、1-咪唑基及 1-(2-(苯基胺基甲基)-N-吡咯啶基)；

L^1 是選自包括- CH_2- 及- CH_2CH_2- ；



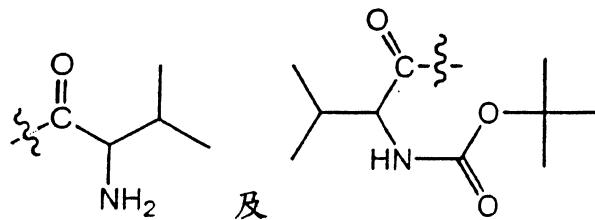
是選自包括環辛基、1-苊基、R-1-苊基、S-1-苊基、環己基、苯基、1-萘基及(3a-S)-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-2-基；

p 是從 0 至 2 之整數；

或其藥學上可接受的鹽。

5.根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中

R^1 是選自包括氫、甲基、乙基、正丙基、正丁基、第三丁基、二甲胺基乙基、苄基、苯基乙基、2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基、二甲胺基乙基、乙酯基甲基、



20

R^2 是選自包括氫、甲基、甲氧基、乙基、乙酯基甲基、乙氧基、二甲胺基乙基、正丁基、正丙基、二(正丁基)胺基-正丙基、3-苯基-正丙基、3-(2-吡啶基)-正丙基、環丙基、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、2-胺基苯

六、申請專利範圍

基、3,4-二甲氧基苯基、4-(第三丁酯基胺基-乙基)-苯基、4-聯苯基、2-乙氧基苯基、4-((1-苯基-吡唑-2-基)-胺基礦醯基)-苯基、4-(胺基乙基)苯基、苄基、苄氨基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-乙氧基苄基、3-乙氧基苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、3-碘苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-三氟甲氧基苄基、4-甲酯基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二(三氟甲基)苄基、2-苯基乙基、2-(4-溴苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-硝基-4,5-二甲氧基苯基)乙基、3-(4-嗎福啉基)-正丙基、2-(4-嗎福啉基)乙基、2-(4-咪唑基)乙基、1-金剛烷基、1-金剛烷基-甲基、2-(2,5-二甲氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)甲基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基-甲基、3-吡啶基-甲基、4-吡啶基-甲基、2-(3,4-二甲基-吡啶基)、2-(5-溴吡啶基)、2-(4,6-二甲基-吡啶基)、2-(5-甲基-吡啶基)、3-(6-甲氧基-吡啶基)、噻噁基甲基、2-噻噁基乙基、1-萘基、1-萘基-甲基、1-(3,4-亞甲二氧基苯基)甲基、2-

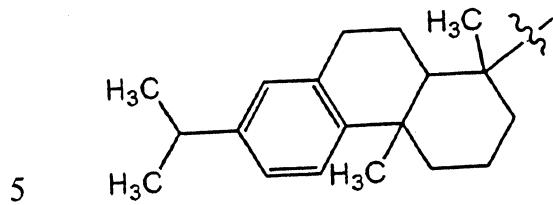
裝

討

線

六、申請專利範圍

(3,4-亞甲二氧基苯基)乙基、2-呋喃基-甲基、



5 2S-羥基-S-環戊基-甲

基、2S-羥基-S-環己基-甲基、2S-羥基-S-環庚基-甲基及
2-苯氧基-乙基；

或者是當 R¹ 及 R² 同時結合至相同的氮原子時，R¹
及 R² 與和其連接之氮原子一起形成選自包括 1-(4-(3-三
10 氟甲基-苯基)-六氫吡啶基)、1-(4-六氫吡啶基-六氫吡啶
基)、1-(4-(3,4-亞甲二氧基苯基甲基)-六氫吡啶基)、1-
(3-(二乙胺基羧基)-六氫吡啶基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯
基-甲基]-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-異噃啉基)、1-
(4-第三丁酯基-六氫吡啶基)、2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲
15 氧基-異噃啉基)、4-(2,6-二甲基-嗎福啉基)、1-(4-苄基-
六氫吡啶基)、1-(3,5-二甲基-六氫吡啶基)、1-(3-羥基甲
基-六氫吡啶基)、1-(3-乙酯基-六氫吡啶基)、1-(4-乙酯
基-六氫吡啶基)、1-嗎福啉基、1-吡咯啶基、1-咪唑
基、1-(2,3-二氫-吡咯啶基)及 1-(2-(苯基胺基甲基)-N-吡
20 咯啶基)；

p 是從 0 至 1 之整數；

R⁵ 是選自包括甲基、正丙基及三氟甲基；

或其藥學上可接受的鹽。

6.根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中

裝
計
線

六、申請專利範圍

R^0 是 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-X$ ；

X 是 $-NR^1R^2$ ；

R^1 是選自包括氫、2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基、1-(3,4-二甲氧基苯基)-正乙基及胺基-正丙基；

5 R^2 是選自包括氫、甲基、正丁基、3-羥基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲胺基-正丙基、二甲胺基-正丙基、第三丁酯基胺基-正丙基、N-甲基-N-第三丁酯基-胺基-正乙基、3-硝基苄基、4-甲酯基苄基、 $-CH(CH_3)_2$ -苯基、4-吡啶基、1-(4-乙酯基六氫吡啶基)及 2-(3H-咪唑-10 4-基)-乙基；

或者是當 R^1 及 R^2 同時結合至相同的氮原子時， R^1 及 R^2 與和其連接之氮原子一起形成選自包括 2-(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-異噃啉基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-六氫吡啶基)、1-吡咯啶基、1-(3-羥基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-羥基-吡咯啶基)、1-(4-羥基-六氫吡啶基)、1-(3-(R)-二甲胺基-吡咯啶基)、1-(4-第三丁酯基胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-第三丁酯基胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-甲胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-乙胺基-吡咯啶基)、1-(4-二甲胺基-吡咯啶基)或 1-(3-(N-甲基-N-第三丁酯基胺基)-吡咯啶基)；

R^3 是選自包括苯基及 4-氯苯基；

L^1 是選自包括 $-CH_2-$ 及 $-CH_2CH_2-$ ；

裝

計

線

六、申請專利範圍



是選自包括環辛基、1-范基、1-范基、R-1-范基、S-1-范基、二環[3.1.1]庚烯-2-基、二環[3.1.1]庚基及(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-1-基；

p 是從 0 至 1 之整數；

5 R⁵ 是甲基；

q 是 0；

或其藥學上可接受的鹽。

7.根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中

R¹ 是選自包括氫、1-(3,4-二甲氧基苯基)-正乙基及
10 腺基-正丙基；

R² 是選自包括氫、甲基、正丁基、3-羥基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、甲胺基-正丙基、二甲胺基-正丙基、N-甲基-N-第三丁酯基-腺基-正乙基、3-硝基苄基、4-甲酯基苄基、-CH(CH₃)-苯基、4-吡啶基及 2-(3H-咪
15 咪-4-基)-乙基；

或者是當 R¹ 及 R² 同時結合至相同的氮原子時，R¹
及 R² 與和其連接之氮原子一起形成選自包括 2-(1,2,3,4-
四氫-6,7-二甲氧基-異噃啉基)、1-(4-[(4-氯苯基)-苯基-
20 甲基]-六氫吡阱基)、1-吡咯啶基、1-(3-羥基-吡咯啶
基)、1-(3-(R)-羥基-吡咯啶基)、1-(4-羥基-六氫吡啶
基)、1-(3-(R)-二甲胺基-吡咯啶基)、1-(4-第三丁酯基胺
基-吡咯啶基)、1-(3-(R)-第三丁酯基胺基-吡咯啶基)、1-
(3-(R)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-胺基-吡咯啶基)、1-(3-
(R)-甲胺基-吡咯啶基)、1-(3-(S)-甲胺基-吡咯啶基)、1-

裝

計

線

六、申請專利範圍

(3-(S)-乙胺基-吡咯啶基)、1-(4-二甲胺基-吡咯啶基)或
1-(3-(N-甲基-N-第三丁酯基胺基)-吡咯啶基)；

是選自包括環辛基、1-萘基、1-苊基、R-1-苊基、S-1-苊基、二環[3.1.1]庚烯-2-基、二環[3.1.1]庚基及(3aS)-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-1-基；

或其藥學上可接受的鹽。

8.根據申請專利範圍第1項之化合物，其系選自包括

8-(R)苊-1-基-3-(3-胺基-2-(S)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

8-(R)苊-1-基-3-(3-胺基-2-(R)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

8-(R)苊-1-基-3-(3-二甲胺基-2-(S)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

15 3-(3-胺基-2-(R)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

3-(3-二甲胺基-2-(R)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-萘-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

20 8-(R)苊-1-基-1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羥基-3-(3-羥基甲基-六氫吡啶-1-基)-丙基]-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

3-(3-胺基-2-(R)-羥基-丙基)-8-環辛基-1-(4-氟-苯基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

3-(3-胺基-2-(R)-羥基-丙基)-1-(4-氟-苯基)-8-1-(S)-

裝

計

線

六、申請專利範圍

(3aS)-(2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩-1-基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；
 1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羥基-3-(3-羥基-丙基胺基)-丙基]-8-(8-甲基-菸-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

1-(4-氟-苯基)-3-[2-(R)-羥基-3-(3-甲基胺基-丙基胺基)-丙基]-8-(8-甲基-菸-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

3-[3-(3-二甲胺基-丙基胺基)-2-(R)-羥基-丙基]-1-(4-氟-苯基)-8-(8-甲基-菸-1-基甲基)-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸-4-酮；

及其藥學上可接受的鹽類。

9.一種用以治療經由 ORL-1 受體媒介的疾病之醫藥組成物，其係經由混合根據申請專利範圍第 1 項之化合物及藥學上可接受之載劑而製成。

10.一種用於製造醫藥組成物之方法，其包括混合根據申請專利範圍第 1 項之化合物及藥學上可接受之載劑。

11.一種用以治療經由 ORL-1 受體媒介的疾病之醫藥組成物，其包含一醫療有效量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物。

12.根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其進一步包含一藥學上可接受之載劑。

13.根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中經由 ORL-1 受體媒介的疾病是選自包括焦慮症、抑鬱症、恐

裝

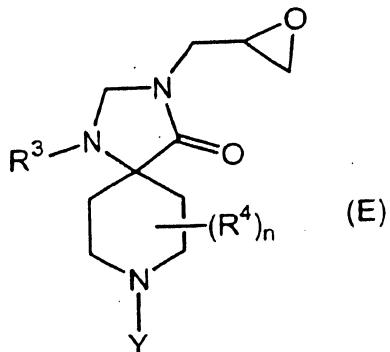
計

線

六、申請專利範圍

- 慌症、癡呆、躁狂、雙相性情感障礙、藥物濫用、神經病性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、氣喘、咳嗽、精神病、精神分裂症、癲癇、高血壓、肥胖症、飲食障礙、癬、糖尿病、心律不整、應激性腸徵候群、
 5 Crohn 氏症、尿失禁、腎上腺障礙、注意力不集中的障礙(ADD)、注意力不集中的過度反應症(ADHD)、阿爾茲海默氏症、改進辨識、改進記憶力及情緒穩定。
- 14.一種用以治療經由 ORL-1 受體媒介的疾病之醫藥組成物，其包含一醫療有效量之根據申請專利範圍第 9 項
 10 之組成物。
- 15.一種如申請專利範圍第 1 項之化合物於製備作為 ORL-1 受體之調節劑之藥物的用途。
- 16.根據申請專利範圍第 15 項之用途，其中該藥物係用於治療需受治療者之(a)焦慮症、(b)抑鬱症、(c)恐慌症、(d)癡呆、(e)躁狂、(f)雙相性情感障礙、(g)藥物濫用、(h)神經病性疼痛、(i)急性疼痛、(j)慢性疼痛、(k)偏頭痛、(l)氣喘、(m)咳嗽、(n)精神病、(o)精神分裂症、(p)癲癇、(q)高血壓、(r)肥胖症、(s)飲食障礙、(t)癬、(u)糖尿病、(v)心律不整、(w)應激性腸徵候群、(x)
 15 (y) Crohn 氏症、(y)尿失禁、(z)腎上腺障礙、(aa)注意力不集中的障礙(ADD)、(bb)注意力不集中的過度反應症(ADHD)、(cc)阿爾茲海默氏症、(dd)改進辨識、(ee)改進記憶力或(ff)情緒穩定。
- 20 17.一種式(E)之化合物

六、申請專利範圍



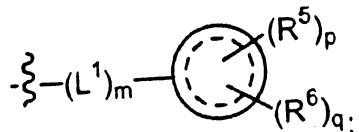
5

其中

R³ 是可經鹵素取代之苯基；

n 是從 0 至 2 之整數；

R⁴ 是氫；

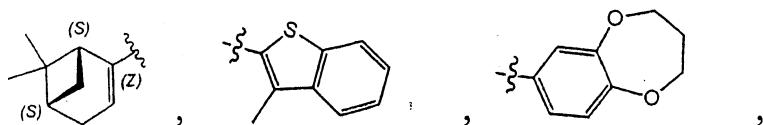
10 Y 是選自包括氫、C₁₋₄ 烷基、第三丁酯基及

m 是從 0 至 1 之整數；

15 L¹ 是直鏈或支鏈 C₁₋₈ 烷基或 C₁₋₈ 烷氧基羧基；

為 C₁₋₁₂ 環烷基、苊基、苯基、萘基、噻吩基、

20



2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩基、喹啉基或呋烯基；

每一 R⁵ 與 R⁶ 係獨立選自於氫、C₁₋₆ 烷基、鹵基、可經噻吩基取代之苯基、三氟甲基、羥基、噻吩基、C₁₋₆ 烷氧基及羥基 C₁₋₆ 烷基所組成之群組；

六、申請專利範圍

p 及 q 為 0 至 5 之整數；
或其藥學上可接受的鹽。

裝

討

線