



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326125 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101135071

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/74 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/26 歐洲專利局

EP 11007805

(71)申請人：歌林達有限公司 (德國) (DE)

德國

(72)發明人：法蘭克 羅伯特 FRANK, ROBERT (DE)；巴仁貝爾格 葛雷格歐爾

BAHRENBERG, GREGOR (DE)；克里斯多夫 湯馬斯 CHRISTOPH, THOMAS

(DE)；樂許 貝恩哈德 LESCH, BERNHARD (DE)；李智友 LEE, JEEWOO (KR)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 157 頁

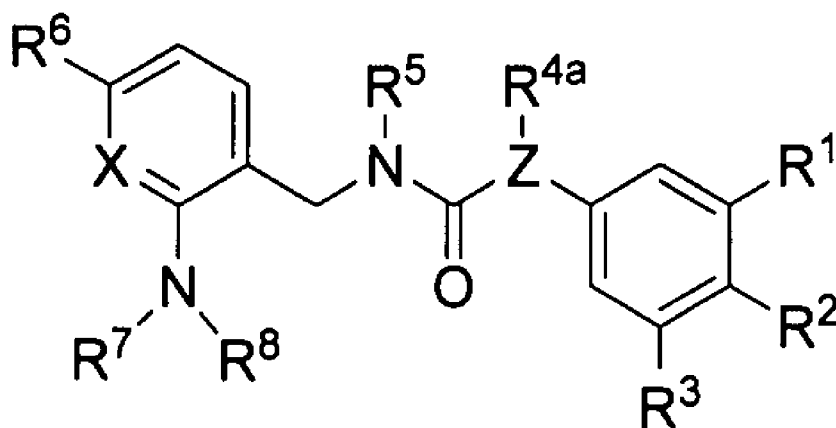
(54)名稱

以被胺基取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體

AMINE SUBSTITUTED METHANESULFONAMIDE DERIVATIVES AS VANILLOID RECEPTOR LIGANDS

(57)摘要

本發明係關於以被胺取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326125 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101135071

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/74 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/26 歐洲專利局

EP 11007805

(71)申請人：歌林達有限公司 (德國) (DE)

德國

(72)發明人：法蘭克 羅伯特 FRANK, ROBERT (DE)；巴仁貝爾格 葛雷格歐爾

BAHRENBERG, GREGOR (DE)；克里斯多夫 湯馬斯 CHRISTOPH, THOMAS

(DE)；樂許 貝恩哈德 LESCH, BERNHARD (DE)；李智友 LEE, JEEWOO (KR)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 157 頁

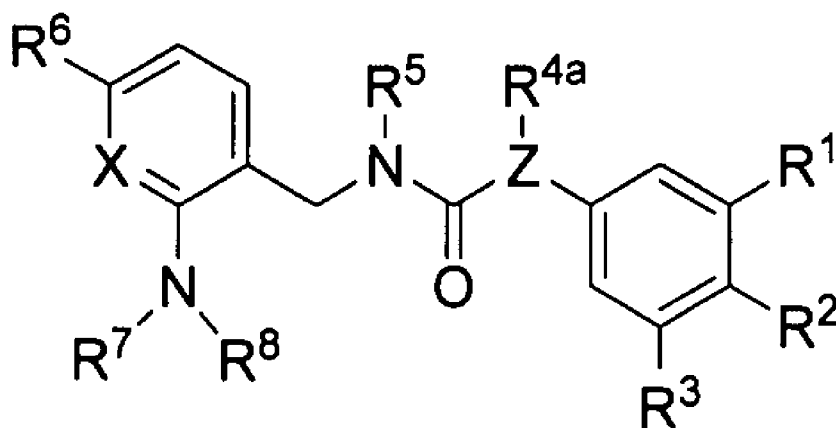
(54)名稱

以被胺基取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體

AMINE SUBSTITUTED METHANESULFONAMIDE DERIVATIVES AS VANILLOID RECEPTOR LIGANDS

(57)摘要

本發明係關於以被胺取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 101135071 C07D213/74 (2006.01)
 ※ 申請日： 101.9.15 C07D401/04 (2006.01)
 ※IPC 分類： A61K31/44 (2006.01)
 A61K31/4545 (2006.01)
 A61P25/04 (2006.01)
 A61P29/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

以被胺取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體
 Amine substituted methanesulfonamide derivatives as vanilloid
 receptor ligands

二、中文發明摘要：

本發明係關於以被胺取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。

三、英文發明摘要：

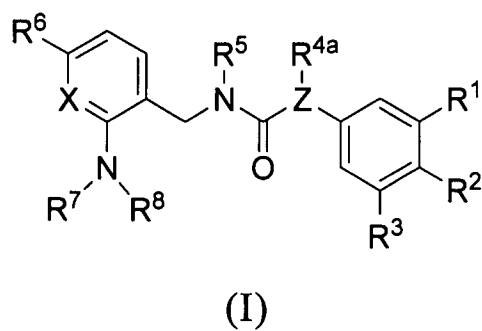
The invention relates to amine substituted methanesulfonamide derivatives as vanilloid receptor ligands, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to these compounds for use in the treatment and/or prophylaxis of pain and further diseases and/or disorders.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於以被胺取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。

【先前技術】

疼痛治療，尤其係神經性疼痛，於醫學界極為重要。世界各地皆需要可有效地治療疼痛之方法。對慢性及非慢性疼痛患者處以以患者為中心及目標導向治療之迫切需求，被認為是可成功地且有效地治療患者疼痛之方式，其亦被記載於許多科學研究，並於近期出現於止痛藥應用或疼痛之基礎研究領域。

類香草素受體亞型 1 (VR1/TRPV1)，通常亦稱為辣椒素受體，係治療疼痛之一合適起始點，尤其是選自由急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛與內臟疼痛構成之群組。尤其，該受體會被類香草素，如辣椒素、熱與質子激發，且於形成疼痛上扮演著核心角色。此外，該受體對許多其他生理與病理心理過程亦極為重要，且係一適用於治療許多其他疾病之標靶，例如偏頭痛、抑鬱症、神經退化性疾病、認知疾患、焦慮狀態、癲癇症、咳嗽、腹瀉、搔癢、炎症、心血管系統疾病、飲食異常、藥物依賴、藥物濫用及尿失禁。

除了需要對類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)具有親和性之化合物本身(效力與療效)之外，亦需要其它具有可與其相較或具更佳性質之化合物。

因此，改善該化合物之代謝穩定性、於水性介質之可溶性或通透性有其優勢。這些因素有益於口服生物利用度，或可改變藥代動力學/藥效動力學(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD)

之狀況；例如，其可導出更有利之效力期限。

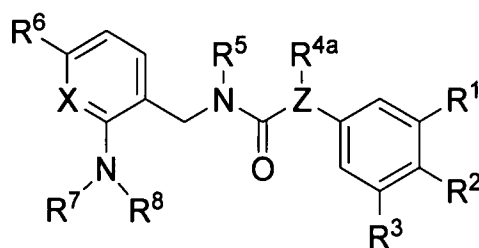
【發明內容】

本發明之目標係提供新穎化合物，以具有優於先前技術之特性者較佳。尤其，該化合物須適合做為醫藥劑型之藥理活性成分，以治療及/或預防至少部分地由類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體) 介導之失調或疾病之醫藥劑型較佳。

此目標已藉由本專利申請之標的物及此本文描述之標的物達成。

意外地發現如下所示通式(I)之被取代化合物，對類香草素受體亞型 1 (VR1/TRPV1)具有極強之親和性，因此特別地適合用於預防及/或治療至少部分地由類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)介導之失調或疾病。

因此本發明涉及通式(I)之被取代化合物，



(I)，

其中，

R^1 與 R^2 殘基兩者其中之一代表 $\text{CH}_2\text{-N(R}^9\text{)-S(=O)}_2\text{-R}^{10}$ ，

其中， R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，及

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^1 與 R^2 之其餘殘基係分別選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 CF_3 、OH、 O-CH_3 、

$\text{O-CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{O-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 $\text{O-C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 、
 $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 及 NH_2 組成之群組，

R^3 係選自由 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CF_3 、 OH 、 O-CH_3 、 O-CF_3
 及 NH_2 組成之群組，

Z 代表 N 或 C-R^{4b} ，
 其中， R^{4b} 代表 H 或 CH_3 ，

R^{4a} 代表 H 或 CH_3 ，

R^5 代表 H 或 CH_3 ，

X 代表 N 或 CH ；

R^6 代表 CF_3 、一未被取代之飽和 C_{1-4} 脂族殘基或一未被取代之
 飽和 C_{3-6} 環脂族殘基，

R^7 代表 H 或一未被取代之 C_{1-4} 脂族殘基，

R^8 代表一 C_{1-4} 脂族殘基，其未被取代，或被以 1、2 或 3 個相
 互獨立地選自由 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{-OH}$ 、
 $\text{O-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 $\text{O-C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 、
 $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 NH_2 、 $\text{NH(CH}_3\text{)}$ 及 $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 等取代基組
 成之群組單取代、二取代或三取代，以係一未被取代之 C_{1-4}
 脂族殘基較佳；

一 C_{3-6} 環脂族殘基，其選擇性地經由一未被取代之飽和 C_{1-4}
 脂族基橋接，其未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地
 選自由 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 C_2H_5 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 、
 $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-NH(CH}_3\text{)}$ 、
 $\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$ 、 CF_3 、 OH 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{O-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、
 $\text{O-C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 NH_2 、 $\text{NH(CH}_3\text{)}$
 與 $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；
 芳基或雜芳基，以苯基較佳，其於各例中選擇性地經由一

未被取代之飽和 C_{1-4} 脂族基橋接，及於各例中係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2-OH 、 CH_2-CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 $CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 CF_3 、OH、O- CH_3 、O- CH_2-OH 、O- CH_2-O-CH_3 、O- C_2H_5 、O- CH_2-CH_2-OH 、O- $CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、O- CF_3 、S- CF_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R^7 及 R^8 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2-OH 、 CH_2-CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 $CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $CH_2-NH(CH_3)$ 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、OH、O- CH_3 、O- CH_2-OH 、O- CH_2-O-CH_3 、O- C_2H_5 、O- CH_2-CH_2-OH 、O- $CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、O- CF_3 、SH、S- CH_3 、S- CF_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C(=O)$ -苯基、苄基與啖基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苄基與啖基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一選自由苯基、啖基、一 C_{3-6} 環脂族殘基與一 3 至 6 構件雜環脂族殘基等環狀結構組成之群組進行縮合，其中，所指稱之其它環狀結構可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 、 OCH_3 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單

取代、二取代或三取代，

其「脂族基(aliphatic group)」及「脂族殘基(aliphatic residue)」於各例中若未特別註明，可相互獨立地係支鏈或非支鏈，飽和或不飽和；

其「環脂族殘基(cycloaliphatic residue)」及「雜環脂族殘基(heterocycloaliphatic residue)」於各例中若未特別註明，可相互獨立地係飽和或不飽和；

選擇性地以單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、以自由化合物之形式及/或其生理上可接受之鹽或之形式，或以溶劑化物之形式，尤其係其水合物。

於本發明，「單一立體異構物(single stereoisomer)」一詞包含個別對映異構物或非對映異構物。於本發明，「立體異構物混合物(mixture of stereoisomers)」一詞包含消旋物與任何混合比例之對映異構物及/或非對映異構物。

於本發明，「生理上可接受之鹽(physiologically acceptable salt)」一詞包含一種鹽類，其含至少一根據本發明之化合物及至少一生理上可接受之酸或鹼。

於本發明，「C₁₋₄脂族殘基(C₁₋₄ aliphatic residue)」一詞包含無環之飽和或不飽和脂族烴殘基，若未註明，其可係支鏈或非支鏈，亦可係未被取代或被單取代或多取代，其分別含有 1 至 4 個碳原子(即 1、2、3 或 4 個碳原子)，即分別為 C₁₋₄ 烷基(C₁₋₄ alkanyls、C₁₋₄ alkyls)、C₂₋₄ 烯基及 C₂₋₄ 炔基。烯基包含至少一 C-C 雙鍵(一 C=C-鍵)，及炔基包含至少一 C-C 三鍵(一 C≡C-鍵)。較佳之脂族殘基係選自由烷基(alkanyl、alkyl)與烯基殘基組成之群組，以烷基(alkanyl、alkyl)殘基更佳。較佳之 C₁₋₄ 烷基殘基係選自由甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、二級丁基與三基丁基組成

之群組。較佳之 C_{2-4} 烯基殘基係選自由乙烯基(ethenyl、vinyl)、丙烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$)、與丁烯基組成之群組。較佳之 C_{2-4} 炔基殘基係選自由乙炔基、丙炔基($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$)與丁炔基組成之群組。

於本發明之目的，若未特別註明，「 C_{3-6} 環脂族殘基(C_{3-6} cycloaliphatic residue)」一詞係指含有 3、4、5 或 6 個碳原子之環狀脂族烴，其中，烴基於各例中可係飽和或不飽和(但非芳香族)、未被取代或被單取代或被多取代。該環脂族殘基可經環脂族殘基上任何所需要或可能之環構件，與相應之上級總體結構(superordinate general structure)鍵結。該環脂族殘基亦可與其它飽和、(部分地)不飽和、(雜)環、芳香族或芳環系統縮合，即與環脂族、雜環脂族、芳基或雜芳基殘基縮合，其於各例中可進而係未被取代或被單取代或被多取代。環脂族殘基與其它環系統縮合之實例為，例如，四氫萘基(tetrahydronaphthyl)及二氫茛基(dihydroindenyl)。較佳之 C_{3-6} 環脂族殘基係選自由環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊烯基與環己烯基組成之群組。特佳之 C_{3-6} 環脂族殘基係 C_{5-6} 環脂族殘基，如環戊基、環己基、環戊烯基與環己烯基。

於本發明之目的，「3 至 6 構件雜環脂族殘基(3-6-membered heterocycloaliphatic residue)」一詞係指含有 3 至 6，即 3、4、5 或 6 個環構件之飽和或不飽和(但非芳香族)之雜環脂族殘基，其於各例中有至少一碳原子，若適當亦可係 2 或 3 個碳原子，被以相互獨立地選自由 O、S、 $\text{S}(\text{=O})_2$ 、N、NH 與 $\text{N}(\text{C}_{1-8}$ 烷基)，例如 $\text{N}(\text{CH}_3)$ ，等雜原子或雜原子基團組成之群組取代，以被相互獨立地選自由 O、S、N、NH 與 $\text{N}(\text{C}_{1-8}$ 烷基)，例如 $\text{N}(\text{CH}_3)$ ，等雜原子或雜原子基團組成之群組取代較佳，其中，若未特別註明，該環構件可係

未被取代或被單取代或被多取代。若未特別註明，該雜環脂族殘基可經雜環脂族殘基上任何所需之或可能之環構件，與相應之上級總體結構鍵結。該雜環脂族殘基亦可與其它飽和、(部分地)不飽和(雜)環脂族或芳香族或芳環系統縮合，即與環脂族、雜環脂族、芳基或雜芳基殘基縮合，若未特別註明，其各自可進而係未被取代或被單取代或被多取代。雜環脂族殘基與一其它環系統縮合之實例為，例如，吡啶基與異吡啶基。「縮合(condensed)」一詞亦指且包含螺環，即至少一雙環系統，其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基係僅經由一(螺旋)原子與其它飽和、(部分地)不飽和(雜)環脂族或芳香族或芳環系統連結。一此類螺環之實例為 1-氧雜-2,8-二氮螺 [4.5] 癸-2-烯-8-基 (1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)。較佳之雜環脂族殘基係選自由氮雜環丁基、氮丙啶、二硫戊烷基、二氮咯基、二氧雜環己基 (dioxanyl)、二氧雜環戊烷基 (dioxolanyl)、二氮啞基 (dihydropyridinyl)、二氮呋喃基 (dihydrofuranyl)、二氮異噁唑基 (dihydroisoxazolyl)、二氮噁唑基 (dihydrooxazolyl)、咪唑啞基 (imidazolidinyl)、異噁唑烷啞基 (isoxazolidinyl)、噁唑烷啞基 (oxazolidinyl)、嗎啞基 (morpholinyl)、環氧乙基 (oxiranyl)、氧雜環丁基 (oxetanyl)、咯啞基 (pyrrolidinyl)、哌嗞基 (piperazinyl)、4-甲基哌嗞基 (4-methylpiperazinyl)、哌啞基 (piperidinyl)、吡啞基 (pyrazolidinyl)、吡喃基 (pyranyl)、四氮咯基 (tetrahydropyrrolyl)、四氮吡喃基 (tetrahydropyranyl) 組成之群組，尤其係四氮-2H-吡喃-4-基 (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)、四氮呋喃基、四氮啞基 (tetrahydropyridinyl)、四氮苯硫基 (tetrahydrothiophenyl)、四氮異噁唑基 (tetrahydroisoxazolyl)、噻唑烷基 (thiazolidinyl) 與硫基嗎啞基 (thiomorpholinyl)。較佳之縮合雜環脂族殘基為，例如，1-氧雜-2,8-

二氫螺[4.5]癸-2-烯-8-基、二氫喹啉基(dihydroquinolinyl)、二氫茛基(dihydroindenyl)、二氫異喹啉基(dihydroisoquinolinyl)、二氫吲哚基(dihydroindolinyl)、二氫異吲哚基(dihydroisoindolyl)、四氫喹啉基(tetrahydroquinolinyl)、四氫異喹啉基(tetrahydroisoquinolinyl)、四氫吲哚基(tetrahydroindolinyl)、四氫吡啶吲哚基(tetrahydropyridindolyl)、四氫萘基(tetrahydronaphthyl)、與四氫卡啉基(tetrahydrocarbolinyl)。

於本發明之目的，「芳基(aryl)」一詞係指含有 6 至 14 個環構件，即 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 個環構件之芳香族烴基，以具有 6 至 10 個環構件，即 6、7、8、9 或 10 個環構件者較佳，包括苯基與萘基。若未註明，各芳基殘基可係未被取代或被單取代或被多取代，其中，該芳基取代基可係相同或不同，及可於芳基殘基上任何需要或可能之位置。該芳基可經任何所需或可能之芳基殘基之環構件與上級結構鍵結。該芳基殘基亦可與其它飽和、(部分地)不飽和、(雜)環脂族、芳香族或芳環系統縮合，即與環脂族、雜環脂族、芳基或雜芳基殘基縮合，若未註明，其可進而係未被取代或被單取代或被多取代。被縮合之芳基殘基實例為苯並二氧雜環己基(benzodioxolanyl)與苯並二氧雜環己烷(benzodioxanyl)。芳基以選自由苯基、1-萘基、2-萘基、萘基與蒽基(anthracenyl)組成之群組較佳，其各自可分別係未被取代或被單取代或被多取代。一特佳之芳基係未被取代或被單取代或被多取代之苯基。

於本發明之目的，「雜芳基(heteroaryl)」一詞係代表一含有至少一雜原子之 5 或 6 構件之環狀芳香族殘基，若適當亦可含 2、3、4 或 5 個雜原子，其中，該雜原子係各自相互獨立地選自由 S、N 與 O 組成之群組，及若未註明，該雜芳基殘基可係未被取代或被

單取代或被多取代；於雜芳基被取代之狀況下，其取代基可係相同或不同，且可於雜芳基上任何需要或可能之位置。若未註明，其可於雜芳基殘基上任何需要或可能之位置與上級總體結構鍵結。該雜芳基亦可係具有多達 14 個環構件之雙環或多環系統之一部分，其中，該環系統可與其他飽和、(部分地)不飽和、(雜)環脂族或芳香族或芳環共同組成，即與環脂族、雜環脂族、芳基或雜芳基殘基共同組成，若未註明，其可進而係未被取代或被單取代或被多取代。雜芳基殘基以選自由苯並呋喃基(benzofuranyl)、苯並咪唑基(benzoimidazolyl)、苯並吩基(benzothienyl)、苯並噻二唑基(benzothiadiazolyl)、苯並噻唑基(benzothiazolyl)、苯並三唑基(benzotriazolyl)、苯並噁唑基(benzooxazolyl)、苯並噁二唑基(benzooxadiazolyl)、喹唑啉基(quinazolinyl)、喹喔啉基(quinoxalinylyl)、唑基(carbazolyl)、喹啉基(quinolinyl)、二苯並呋喃基、二苯並吩基、呋喃基(furyl, furanyl)、咪唑基、咪唑噻唑基(imidazothiazolyl)、吲唑基(indazolyl)、吲哚嗪基(indolizinylyl)、吲哚基(indolyl)、異喹啉基(isoquinolinyl)、異噁唑(isoxazolyl)、異噻唑(isothiazolyl)、萘啶基(naphthyridinyl)、噁唑基、噁二唑基、吩嗪基(phenazinyl)、吩噻嗪基(phenothiazinyl)、酞嗪基(phthalazinyl)、吡唑基(pyrazolyl)、啶基(2-啶基、3-啶基、4-啶基)、咯基(pyrrolyl)、噻嗪基(pyridazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、嘌呤基(purinyl)、吩嗪基(phenazinyl)、吩基(苯硫基)、三唑基、四唑基、噻唑基、噻二唑基(thiadiazolyl)與三嗪基(triazinyl)組成之群組較佳。

於本發明之目的，「經由一 C_{1-4} 脂族基(bridged via a C_{1-4} aliphatic group)」一詞於殘基，如芳基、雜芳基、雜環脂族殘基與環脂族殘基中，係指該殘基具有上述意義，及該殘基分別係經由

一 C_{1-4} 脂族基與相應之上級總體結構鍵結。若未註明，該 C_{1-4} 脂族基於所有狀況下，可係支鏈或非支鏈，未被取代或被單取代或被多取代。該 C_{1-4} 脂族基於所有狀況下，可進而係飽和或不飽和，即其可係一 C_{1-4} 伸烷基、一 C_{2-4} 伸烯基或一 C_{2-4} 亞炔基。較佳地，該 C_{1-4} -脂族基係一 C_{1-4} 伸烷基或一 C_{2-4} 伸烯基，以係一 C_{1-4} 伸烷基更佳。較佳之 C_{1-4} 伸烷基係選自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 與 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 組成之群組。較佳之 C_{2-4} 伸烯基係選自由 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 與 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 組成之群組。較佳之 C_{2-4} 亞炔基係選自由 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 與 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 組成之群組。

於本發明，與「脂族殘基(aliphatic residue)」、「脂族基(aliphatic group)」、「環脂族殘基(cycloaliphatic residue)」及「雜環脂族殘基(heterocycloaliphatic residue)」等詞相關之「被取代(substituted)」一詞，係指分別與其相應之殘基或功能基上，有一或多個氫原子各自相互獨立地被以至少一取代基取代單取代或多取代，例如二取代或三取代。於多取代之狀況中，即被多取代之殘基之狀況中，如被二取代或三取代之殘基，這些殘基可於不同或相同之原子上被多取代，例如於相同之碳原子被三取代，如 CF_3 及 CH_2CF_3 之情況，或被二取代，如 1,1-二氟環己基之情況，或於不同點被取代，

如 $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ 或 1-氯-3-氟環己基之情況。多取代可以相同或不同之取代基進行。

於本發明，與「芳基(aryl)」及「雜芳基(heteroaryl)」等詞相關之「被取代(substituted)」一詞，係指分別與其相應之殘基或功能基上，一或多個氫原子各自相互獨立地被以至少一取代基單取代或多取代，例如二取代或三取代。多取代可以相同或不同之取代基進行。

於本發明之範疇內， $\overset{\text{}}{\underset{\text{}}{\text{---}}}$ 此用於化學式之符號代表一殘基與其相應之上級總體結構連結。

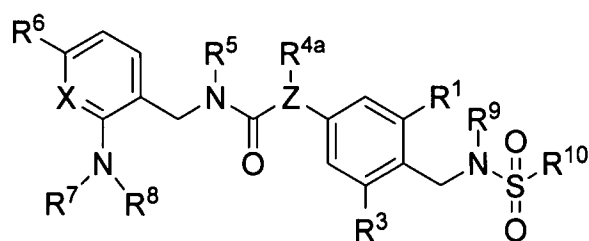
若一殘基多次地出現於一分子中，則該殘基可分別係具有不同意義之取代基：例如，若 R^7 與 R^8 代表一 C_{1-4} 脂族殘基，則該 C_{1-4} 脂族殘基於 R^7 可代表例如甲基，而於 R^8 代表乙基。

於本發明，「形成生理上相容之酸之鹽類(salt formed with a physiologically compatible acid)」一詞或「生理上可接受之酸之鹽類(salt of physiologically acceptable acids)」，係指分別含有無機酸或有機酸活性成分之鹽類，其具生理相容性，特別係當用於人體及/或哺乳動物。生理上可接受之鹽之實例為：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、甲基磺酸、對甲苯磺酸、碳酸、甲酸、醋酸、草酸、丁二酸、酒石酸、杏仁酸、丁烯酸、馬來酸、乳酸、檸檬酸、麩胺酸、糖質酸、單甲基癸二酸(monomethylsebacic acid)、5-氧脯氨酸(5-oxoproline)、己烷-1-磺酸、菸鹼酸、2-、3-或 4-氨基苯酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙醯甘胺酸、馬尿酸、磷酸、天冬胺酸。以檸檬酸與氫氯酸為首選。

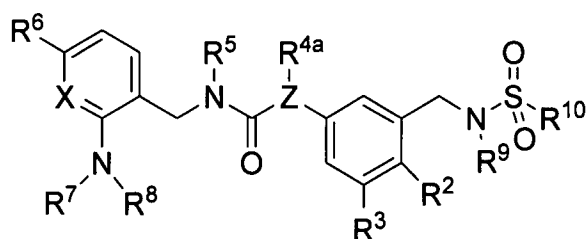
於本發明，「形成生理上相容之鹼之鹽類(salt formed with a physiologically compatible base)」或「生理上可接受之鹼之鹽類(salt of physiologically acceptable bases)」等詞，係指根據本發明各化合

物之鹽類為一陰離子，例如，於一適當之功能基脫質子後，含有至少一陽離子或鹼-以含有至少一無機陽離子較佳，其具生理相容性-特別係用於人體及/或其他哺乳類動物時。特佳之鹽類為鹼與鹼土金屬，尤其係(單-)或(二-)鈉、(單-)或(二-)鉀、鎂或鈣等鹽類，但亦可係銨鹽 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ ，其 $x = 0、1、2、3$ 或 4 ，及 R 代表一支鏈或非支鏈 C_{1-4} 脂族殘基。

根據本發明通式(I)化合物之更佳具體實施例含有通式(I-a)及/或(I-b):



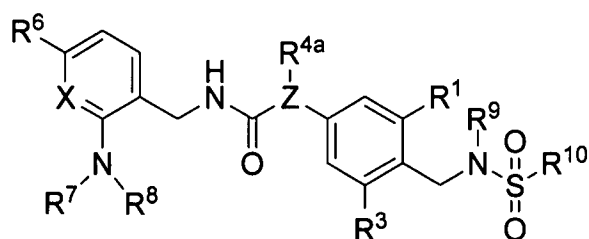
(I-a),



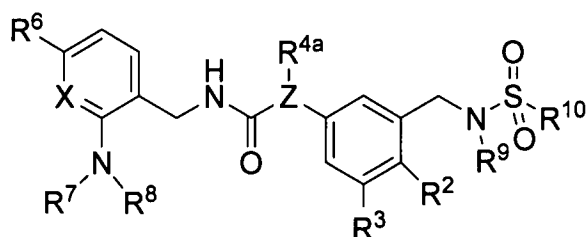
(I-b),

其中，特定之自由基及變量具有本文描述關於根據本發明之化合物及其較佳具體實施例之涵義。以根據通式(I-a)之發明化合物較佳。

通式(I-a)及(I-b)之特佳具體實施例分別含有通式(I-a-1)及/或(I-b-1)，



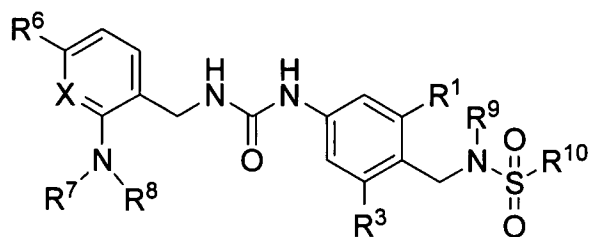
(I-a-1),



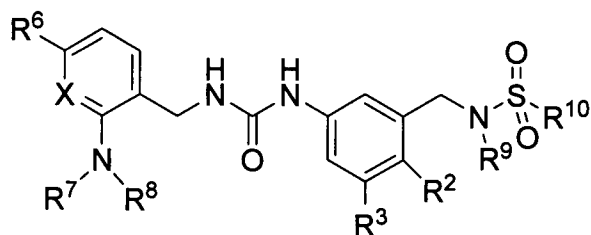
(I-b-1),

其中，特定之自由基及變量具有本文描述關於根據本發明之化合物及其較佳具體實施例之涵義。更佳者為根據通式(I-a-1)之發明性化合物。

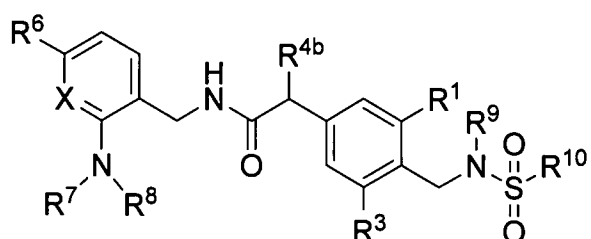
通式 (I-a-1) 及 (I-b-1) 之最佳具體實施例分別含有通式 (I-a-1-a)、(I-a-1-b)、(I-b-1-a) 及/或 (I-b-1-b) ,



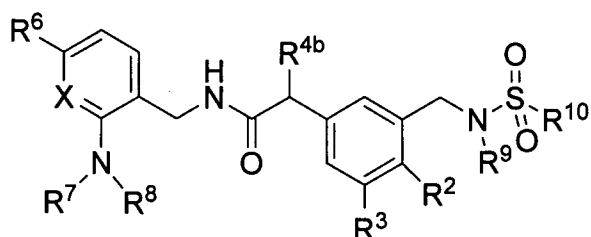
(I-a-1-a) ,



(I-b-1-a) ,



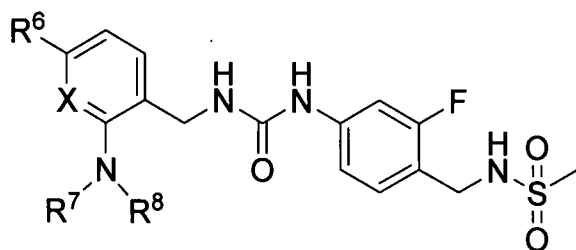
(I-a-1-b) ,



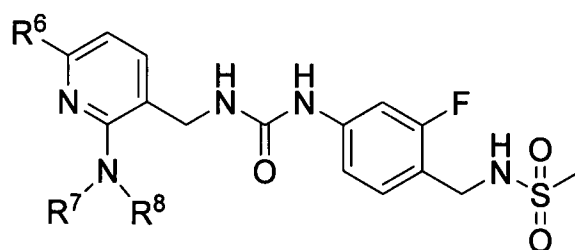
(I-b-1-b) ,

其中，特定之自由基及變量具有本文描述關於根據本發明之化合物及其較佳具體實施例之涵義。以根據通式 (I-a-1-a) 及/或 (I-a-1-b) 之發明化合物特佳。

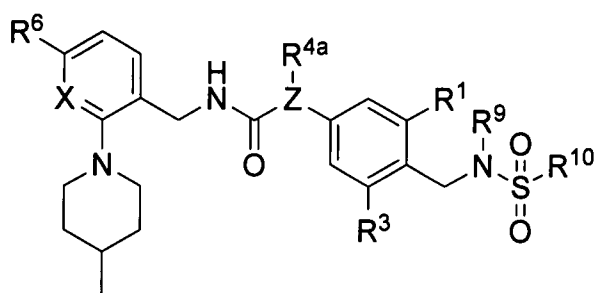
通式 (I) 化合物之更佳具體實施例含有下列通式：



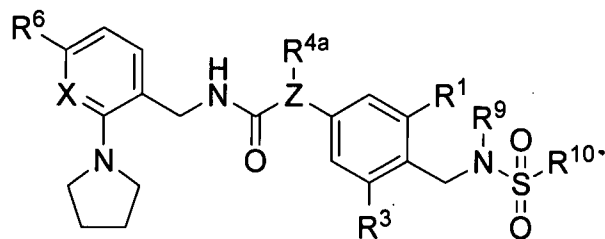
(I-c) ,



(I-d) ,



(I-e),



(I-f),

其中，特定之自由基及變量具有本文描述關於根據本發明之化合物及其較佳具體實施例之涵義。

於根據本發明通式(I)化合物之另一較佳具體實施例中，

R^1 與 R^2 殘基其中之一代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$ ，

其中， R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，及

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^1 與 R^2 之其餘殘基係選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

較佳地，

R^1 與 R^2 殘基其中之一代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$ ，

其中， R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，及

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^1 與 R^2 之其餘殘基係選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

更佳地，

R^1 與 R^2 殘基兩者其中之一代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$ ，

其中， R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，及

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^1 與 R^2 之其餘殘基係選自由 H、F、Cl、 CH_3 、OH 及 $O-CH_3$ 組成之群組。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

R^2 代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$,

其中, R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 , 及

其中, R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ,

及 R^1 係選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

較佳地,

R^2 代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$,

其中, R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 , 及

其中, R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ,

及 R^1 係選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

更佳地,

R^2 代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$,

其中, R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 , 及

其中, R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ,

及 R^1 係選自由 H、F、Cl、 CH_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中,

R^1 代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$,

其中, R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 , 及

其中, R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ,

及 R^2 係選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

較佳地,

R^1 代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$,

其中, R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 , 及

其中, R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ,

及 R^2 係選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

更佳地，

R^1 代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$ ，

其中， R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，及

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^2 係選自由 H、F、Cl、 CH_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

R^3 係選自由 H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

較佳地，

R^3 係選自由 H、F、Cl、 CH_3 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

更佳地，

R^3 係選自由 H、F 與 Cl 組成之群組，又更佳地，其代表 H 或 F，以代表 H 特佳。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

Z 代表 N，及

R^{4a} 代表 H，

或

Z 代表 $C-R^{4b}$ ，

其中， R^{4b} 代表 H 或 CH_3 ，及

R^{4a} 代表 H。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

Z 代表 N，及

R^{4a} 代表 H，

或

Z 代表 $C-R^{4b}$ ，

其中， R^{4b} 代表 H，及

R^{4a} 代表 H 或 CH_3 。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

Z 代表 N 及 R^{4a} 代表 H；或

Z 代表 CR^{4b} 及 R^{4a} 及 R^{4b} 各自代表 H；或

Z 代表 CR^{4b} ， R^{4a} 代表甲基，及 R^{4b} 代表 H；或

Z 代表 CR^{4b} ， R^{4a} 代表 H，及 R^{4b} 代表甲基。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

R^5 代表 H。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

X 代表 N。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

X 代表 CH。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

R^6 代表 CF_3 、甲基、乙基、2-丙基、異丁基、二級丁基、三級丁基、環丙基、環丁基或環戊基。

較佳地，

R^6 代表 CF_3 、甲基、乙基、2-丙基、三級丁基、環丙基或環丁基。

更佳地，

R^6 代表 CF_3 、三級丁基或環丙基。

於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

R^7 代表 H 或一未被取代之飽和 C_{1-4} 脂族殘基，

R^8 代表一 C_{1-4} 脂族殘基、其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、OH 與 $O-CH_3$ 等取代基組成之群組單取代或二取代；

一 C_{3-6} 環脂族殘基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、OH、 $O-CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

苯基或吡啶基，其於各例中係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、OH、 $O-CH_3$ 、 $O-CF_3$ 、 $S-CF_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R^7 與 R^8 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2-OH 、 C_2H_4-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 $CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $CH_2-NH(CH_3)$ 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、OH、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2-OH$ 、 $O-CH_2-O-CH_3$ 、 $O-C_2H_5$ 、 $O-CH_2-CH_2-OH$ 、 $O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $O-CF_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C(=O)$ -苯基、苄基與吡啶基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苄基與吡啶基於各例中相互獨立地，可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一選自由苯基、雜芳基、一 C_{3-6} 環脂族殘基與一 3 至 6 構件雜環脂族殘基等環結構組成之群組進行縮合，其中，該環結構可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 、 OCH_3 與

一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

較佳地，

R⁷ 代表 H、CH₃、C₂H₅、正丙基、異丙基、正丁基或三級丁基，

R⁸ 代表 CH₃、C₂H₅、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、O-CH₃ 與 O-CF₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R⁷ 與 R⁸ 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其選自由氮雜環丁基、咯啞基、哌啞基、哌嗪基與嗎咻基組成之群組，其於各例中相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、C₂H₅、CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、CH₂-NH(CH₃)、CH₂-N(CH₃)₂、CF₃、OH、O-CH₃、O-CH₂-O-CH₃、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、苯基、C(=O)-苯基、苄基與啞基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苄基與啞基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃ 與 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一選自由一 C₃₋₆ 環脂族殘基與一 3 至 6 構件雜環脂族殘基組成之群組進行縮合，其中，所指稱之環結構可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃、OCH₃ 及一未被取

代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

更佳地，

- R^7 代表 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基或三級丁基，
 R^8 代表 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環戊基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CF_3 、 OH 、 $O-CH_3$ 與 $O-CF_3$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

- R^7 與 R^8 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其係選自由氮雜環丁基、咯啞基、哌啞基、哌嗪基與嗎啉基組成之群組，其於各例中相互獨立地可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 $CH_2-NH(CH_3)$ 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 OH 、 $O-CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C(=O)$ -苯基、苄基與啞基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苄基與啞基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 CH_3 、 CF_3 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一 3 至 6 構件雜環脂族殘基縮合，其中，所指稱之另一 3 至 6 構件雜環脂族殘基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 、 OCH_3 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取

代、二取代或三取代。

再更佳地，

R^7 代表 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基或正丁基，

R^8 代表 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 CH_3 、 CF_3 、 OH 與 $O-CH_3$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R^7 與 R^8 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其選自由氮雜環丁基、咯啞基、哌啞基、哌嗪基與嗎啉基組成之群組，其於各例中，相互獨立地可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2-O-CH_3 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C(=O)-$ 苯基、苄基與啞基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苄基與啞基於各例中，相互獨立地可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 CH_3 、 CF_3 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一 3 至 6 構件雜環脂族殘基縮合，其以未飽和較佳，其中，所指稱之另一 3 至 6 構件雜環脂族殘基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 、 OCH_3 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

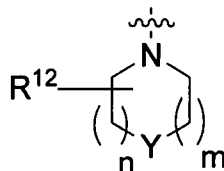
於根據本發明通式(I)化合物之又另一較佳具體實施例中，

R^7 代表 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基或三級丁基，

R^8 代表 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環戊基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、O- CH_3 與 O- CF_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R^7 與 R^8 與將其連結之氮原子共同形成部分結構(T1)



(T1)，

其中，

m 代表 0 或 1，

n 代表 0 或 1，

Y 代表 O、 NR^{13} 或 $C(R^{14})(R^{15})$ ，

R^{12} 、 R^{14} 與 R^{15} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2-OH 、 C_2H_4-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 $C_2H_4-O-CH_3$ 、 $CH_2-NH(CH_3)$ 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、OH、O- CH_3 、O- CH_2-OH 、O- CH_2-O-CH_3 、O- C_2H_5 、O- C_2H_4-OH 、O- $C_2H_4-O-CH_3$ 、O- CF_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、C(=O)-苯基、苄基與啖基組成之群組，其中，苯基、苄基與啖基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

或 R^{14} 與 R^{15} 與將其連結之碳原子共同形成一 C_{3-6} 環脂族殘基或一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，以一 3 至 6 構件雜環脂族殘基較佳，其中，該 C_{3-6} 環脂族殘基或 3 至 6 構件雜環脂族殘基可係未被取代，

或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃、OCH₃ 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

R¹³ 代表 H、CH₃、C₂H₅、CH₂-OH、C₂H₄-OH、CH₂-O-CH₃、C₂H₄-O-CH₃、CH₂-NH(CH₃)、CH₂-N(CH₃)₂、CF₃、苯基、C(=O)-苯基、苄基與啉基，其中，苯基、苄基與啉基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃ 與 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

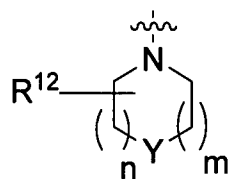
較佳地，

R⁷ 代表 H、CH₃、C₂H₅、正丙基、異丙基、正丁基或三級丁基，

R⁸ 代表 CH₃、C₂H₅、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環戊基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 1、2 或三個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、O-CH₃、與 O-CF₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R⁷ 與 R⁸ 與將其連結之氮原子共同形成部分結構(T1)



(T1)，

其中，

m 代表 0 或 1，

n 代表 0 或 1，

Y 代表 O、NR¹³ 或 C(R¹⁴)(R¹⁵)，

R¹²、R¹⁴ 與 R¹⁵ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、I、CH₃、

C_2H_5 、 CH_2-OH 、 C_2H_4-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 $C_2H_4-O-CH_3$ 、 $CH_2-NH(CH_3)$ 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 OH 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2-O-CH_3$ 、 $O-C_2H_5$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C(=O)$ -苯基、苄基與啖基組成之群組，其中，苯基、苄基與啖基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 三級丁基、 CF_3 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，或 R^{14} 及 R^{15} 與將其連結之碳原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 、 OCH_3 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

R^{13} 代表 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2-OH 、 C_2H_4-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 $C_2H_4-O-CH_3$ 、 $CH_2-NH(CH_3)$ 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、苯基、 $C(=O)$ -苯基、苄基或啖基，其中，苯基、苄基與啖基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

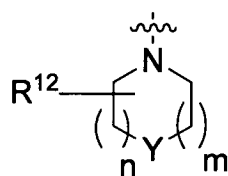
更佳地，

R^7 代表 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基或正丁基，

R^8 代表 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F 、 Cl 、 CH_3 、 CF_3 、 OH 、 $O-CH_3$ 與 $O-CF_3$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R^7 及 R^8 與將其連結之氮原子共同形成部分結構(T1)



(T1),

其中，

m 代表 0 或 1，

n 代表 0 或 1，

Y 代表 O、NR¹³ 或 C(R¹⁴)(R¹⁵)，

R¹²、R¹⁴ 與 R¹⁵ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、CH₃、CH₂-O-CH₃、C₂H₄-O-CH₃、CH₂-N(CH₃)₂、CF₃、O-CH₃、O-CH₂-O-CH₃、O-C₂H₅、N(CH₃)₂、苯基、C(=O)-苯基、苄基與啖基組成之群組，其中，苯基、苄基與啖基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃ 與 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

或 R¹⁴ 及 R¹⁵ 與將其連結之碳原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、CH₃、三級丁基、CF₃、OCH₃ 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

R¹³ 代表 H、CH₃、C₂H₅、苯基、C(=O)-苯基、苄基或啖基，其中，苯基、苄基與啖基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、CH₃、CF₃ 與 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

又更佳地，

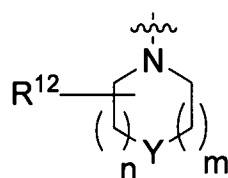
R⁷ 代表 H、CH₃、C₂H₅ 或正丁基，

R⁸ 代表 CH₃、C₂H₅、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、

環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 F 或 Cl 單取代，

或

R^7 及 R^8 與將其連結之氮原子共同形成部分結構(T1)



(T1)，

其中，

m 代表 0 或 1，及

n 代表 0 或 1，及

Y 代表 $C(R^{14})(R^{15})$ ，

R^{12} 、 R^{14} 與 R^{15} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CH_3 、 CH_2-O-CH_3 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C(=O)$ -苯基、苄基與啉基，其中，苯基、苄基與啉基相互獨立地，可係未被取代，或被以 F、Cl、 CH_3 、 CF_3 或 OCH_3 單取代，

或 R^{14} 及 R^{15} 與將其連結之碳原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，以一二氫異噁唑基較佳，其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可係未被取代，或被以 F、Cl、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 、 OCH_3 或一未被取代之苯基單取代，

或

m 代表 1，及

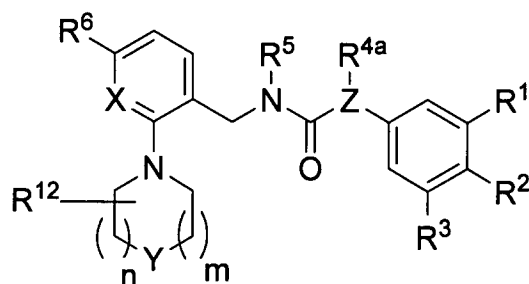
n 代表 1，及

Y 代表 O 或 NR^{13} ，

R^{12} 代表 H 或 CH_3 ，及

R^{13} 代表 H、 CH_3 、苯基或啉基，其於各例中係未被取代。

根據本發明通式(I)化合物之又另一特佳具體實施例為一根據通式(I-g)之發明化合物，



(I-g)，

其中， R^1 至 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、X、Y 與 Z，及 m 與 n 具有本文上述關於根據本發明之化合物及其較佳具體實施例之涵義。

特佳者為根據通式(I)之一化合物，其中，

R^1 與 R^2 殘基兩者其中之一代表 $\text{CH}_2\text{-N(R}^9\text{)-S(=O)}_2\text{-R}^{10}$ ，

其中， R^8 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^1 與 R^2 之其餘殘基係選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 CF_3 、OH 與 O-CH_3 組成之群組，

R^3 係選自由 H、F、Cl、 CH_3 與 O-CH_3 組成之群組，

Z 代表 N，及

R^{4a} 代表 H，

或

Z 代表 C-R^{4b} ，

其中， R^{4b} 代表 H 或 CH_3 ，及

R^{4a} 代表 H，

R^5 代表 H，

X 代表 N 或 CH，

R^6 代表 CF_3 、三級丁基或環丙基，

R^7 代表 H、 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基或三級丁基，

R^8 代表 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、O- CH_3 與 O- CF_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R^7 及 R^8 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其選自由氮雜環丁基、咯啞基、哌啞基、哌嗪基與嗎啉基組成之群組，其於各例中，相互獨立地可係未被取代，或被以相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 $CH_2-NH(CH_3)$ 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、OH、O- CH_3 、O- CH_2-O-CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、C(=O)-苯基、苄基與啞基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苄基與啞基於各例中，相互獨立地可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一選自由一 C_{3-6} 環脂族殘基與一 3 至 6 構件雜環脂族殘基組成之群組縮合，其中，所指稱之環結構可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 、 OCH_3 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

再更佳者為根據通式(I)之化合物，其中，

R^1 與 R^2 殘基兩者其中之一代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$ ，

其中， R^8 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^1 與 R^2 之其餘殘基係選自由 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 CF_3 、 OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組，

R^3 係選自由 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 與 $O-CH_3$ 組成之群組，

Z 代表 N ，及

R^{4a} 代表 H ，

或

Z 代表 $C-R^{4b}$ ，

其中， R^{4b} 代表 H 或 CH_3 ，及

R^{4a} 代表 H ，

R^5 代表 H ，

X 代表 N 或 CH ，

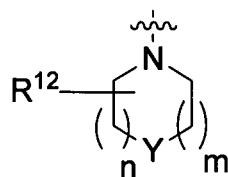
R^6 代表 CF_3 、三級丁基或環丙基，

R^7 代表 H 、 CH_3 、 C_2H_5 或正丁基，

R^8 代表 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 F 或 Cl 單取代，

或

R^7 及 R^8 與將其連結之氮原子共同形成部分結構(T1)



(T1)，

其中，

m 代表 0 或 1，及

n 代表 0 或 1，及

Y 代表 $C(R^{14})(R^{15})$ ，

R^{12} 、 R^{14} 與 R^{15} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CH_3 、 CH_2-O-CH_3 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C(=O)$ -苯基、苄基與啖基組成之群組，其中，苯基、苄基與啖基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 F、Cl、 CH_3 、 CF_3 或 OCH_3 單取代，

或 R^{14} 及 R^{15} 與將其連結之碳原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，以一二氫異噁唑基較佳，其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可係未被取代，或被以 F、Cl、 CH_3 、三級丁基、 CF_3 、 OCH_3 或一未被取代之苯基單取代，

或

m 代表 1，及

n 代表 1，及

Y 代表 O 或 NR^{13} ，

R^{12} 代表 H 或 CH_3 ，及

R^{13} 代表 H、 CH_3 、苯基、或啖基，其於各例中係未被取代。

又更佳者為根據通式(I)之化合物，其中，

R^1 與 R^2 殘基兩者其中之一代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$ ，

其中， R^8 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^1 與 R^2 之其餘殘基係分別選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組，

R^3 係選自由 H、F、Cl、 CH_3 與 $O-CH_3$ 組成之群組，

Z 代表 N，及

R^{4a} 代表 H，

或

Z 代表 $C-R^{4b}$ ，

其中， R^{4b} 代表 H 或 CH_3 ，及

R^{4a} 代表 H，

R^5 代表 H，

X 代表 N 或 CH，

R^6 代表 CF_3 、三級丁基或環丙基，

R^7 代表 H、 CH_3 、 C_2H_5 或 C_4H_9 ，及

R^8 代表一飽和之 C_{1-4} 脂族殘基、未被取代之環己基、未被取代之苯基或被以 F 或 Cl 單取代之苯基，

或

R^7 及 R^8 共同代表 $-(CH_2)_{3-5}-$ 、 $-(CH_2)_o-C(R^{100})_2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_2-Q-(CH_2)_2-$ 或 $-CH_2-CH(CH_3)-O-CH(CH_3)-CH_2-$ ；

其中，p 代表 0、1 或 2；

o 代表 1、2 或 3；及

$o + p$ 整體等於 2 至 4；

各 R^{100} 獨立地代表 H、 CH_3 、F、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 CH_2-OCH_3 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、苄基、苯基、 $C(=O)$ -苯基，其中，苯基係未被取代，或被以 F 或 Cl 單取代，

或兩組 R^{100} 共同代表 $-O-N=CHR^{101}-CH_2-$ ；

其中， R^{101} 代表三級丁基或苯基；及

Q 代表 O 或 NR^{102} ；

其中， R^{102} 代表 H、 CH_3 、苯基或啖基。

特佳者係下列根據本發明之化合物

1. N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啖-3-基)甲基)-2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
2. 2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(啖-1-基)-6-(三氟甲基)

- 啉-3-基)甲基)丙醯胺；
3. 2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
 4. N-(4-(3-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
 5. N-(4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
 6. N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
 7. N-((2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
 8. N-((2-(乙胺)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
 9. N-((2-(丁胺)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
 10. N-((2-(環己胺)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
 11. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-氟苯胺基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
 12. N-((2-(丁基(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
 13. N-((2-(3,3-二氟氮雜環-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
 14. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(3-甲氧基氮雜環-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
 15. N-(2-氟-4-(3-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)

苄基)甲基磺醯胺；

16. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)乙醯胺；

17. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；

18. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(2-甲基咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；

19. N-((2-((S)-3-(二甲胺基)咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)丙醯胺；

20. N-((2-((R)-3-(二甲胺基)咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)丙醯胺；

21. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；

22. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(4-氟哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；

23. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(4-甲氧基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；

24. N-(2-氟-4-(3-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；

25. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)乙醯胺；

26. N-((6-環丙基-2-(4-甲基哌啉-1-基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)丙醯胺；

27. N-(4-三級丁基-2-(4-甲基哌啉-1-基)苄基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)丙醯胺；

28. N-((6-三級丁基-2-(4-甲基哌啉-1-基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟

- 4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
29. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)丙醯胺；
30. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
31. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
32. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-苄基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
33. N-((2-(4-苄基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
34. N-((2-(4-(二甲胺基)-4-苄基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
35. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-嗎啉基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
36. N-((2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
37. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
38. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-苄基哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
39. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
40. N-((2-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
41. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-(4-氟苄甲醯基)

- 哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；
42. N-((2-(3-三級丁基-1-氧雜-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
43. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(3-苯基-1-氧雜-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；
44. N-(2,6-二氟-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
45. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；
46. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；
47. N-(2-羥-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
48. 2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；
49. N-(2-甲氧基-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
50. 2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；
51. 2-(3-甲基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；
52. N-(2-甲基-4-(3-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
53. N-(2-甲基-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；

54. 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙磺胺；
55. 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙磺胺；
56. 1-{[2-咯啉-1-基-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}-3-{4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}丙磺胺；
57. 1-{[2-咯啉-1-基-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}-3-{4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}尿素；
58. N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(4-[(磺醯胺基)甲基]苯基)丙磺胺；
59. 1-{[2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}-3-{4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}尿素；
60. 1-{3-氟-4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}-3-{[2-咯啉-1-基-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}尿素；
61. 1-{3-氟-4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}-3-{[2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}尿素；
62. 2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙磺胺；
63. 2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙磺胺；
64. 2-(3-氟-4-[(磺醯胺基)甲基]苯基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙磺胺；
65. N-(2-氟-5-(3-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
66. 2-(4-氟-3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙磺胺；

67. N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)-2-(4-((磺醯胺基)甲基)苯基)丙醯胺；
68. 2-(3-氟-4-((磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；
69. (S)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)-2-(4-((磺醯胺基)甲基)苯基)丙醯胺；
70. (R)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)-2-(4-((磺醯胺基)甲基)苯基)丙醯胺；
71. (S)-2-(3-氟-4-((磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；及
72. (R)-2-(3-氟-4-((磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺；

選擇性地以單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、以自由化合物之形式及/或其生理上可接受之鹽或之形式。

此外，根據本發明化合物以可造成百分之 50 之辣椒素被取代較佳，其經螢光成像讀板儀(fluorescent imaging plate reader, FLIPR)檢定，以 100 nM 之濃度存在於 CHO K1 細胞中，該細胞係以少於 2,000 nM 之人類 VR1 基因轉染，以少於 1,000 nM 較佳，以少於 300 nM 更佳，以少於 100 nM 再更佳，以少於 75 nM 又更佳，以少於 50 nM 又更佳，以少於 10 nM 最佳。

於此方法中，鈣離子量係於鈣離子敏感染料(Fluo-4 型，Molecular Probes Europe BV，Leiden，荷蘭)之輔助下，以螢光成像讀板儀(FLIPR，分子儀器(Molecular Devices)，Sunnyvale，美國)檢定，其描述如下。

根據本發明上述通式(I)之被取代化合物、與其相應之立體異構物及與其相應之酸、鹼、鹽類與溶劑化物具毒理學安全性，因

此，適合做為醫藥劑型中之藥物活性成分。

因此本發明進一步涉及一種醫藥劑型，其含有至少一種根據本發明上述化學式(I)之化合物，若適當，其於各例中係純之立體異構物形式之其中一種，特別係對映異構物或非對映異構物，其消旋物或立體異構物混合物之形式，特別係對映異構物及/或非對映異構物，於任何所需之混合比例，或分別地為其相應之鹽之形式，或分別地為其相應之溶劑化物之形式，以及若適當，選擇性地一或多種藥理相容之助劑。

根據本發明之醫藥劑型特別適用於調控類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)，以用於抑制類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)及/或用於激發類香草素受體 1(VR1/TRPV1)較佳，即其具有催動或拮抗作用。

同樣地，根據本發明之醫藥劑型特別適用於預防及/或治療至少部分地由類香草素受體 1 介導之失調或疾病。

根據本發明之醫藥劑型適合施用於成人與兒童，包括學齡前兒童及嬰幼兒。

根據本發明之醫藥劑型可係液體、半固體或固體藥物劑型，例如，注射液、滴劑、果汁、糖漿、噴霧劑、懸浮液、錠劑、貼布、膠囊、硬膏劑(plaster)、塞劑、軟膏、乳劑、乳液、凝膠、水乳液、氣膠(aerosol)或複粒等形式，例如，丸狀或顆粒之形式，若適當，可壓製成錠劑、注入膠囊或懸浮於液體，並以此形式投藥。

除上述化學式(I)之至少一被取代化合物之外，根據本發明之醫藥劑型傳統上含有其它生理上可接受之藥理助劑，例如，其可係選自由賦形劑、充填劑、溶媒、稀釋劑、表面活性物質、染料、防腐劑、噴離形劑(blasting agent)、助滑添加劑、潤滑劑、香料、及粘合劑組成之群組，若適當，以其純立體異構物之其中一種形

式，特別是對映異構物或非對映異構物，其消旋物或立體異構物混合物之形式，特別是對映異構物或非對映異構物，於任何所需之混合比例，或若適當，於相應之鹽類或分別與其相應之溶劑化物之形式。

生理上相容助劑之選擇及其使用劑量，取決於該醫藥劑型是否經口服、皮下、非經口、靜脈內、腹膜內、皮內、肌肉內、鼻內、頰內(buccally)、經直腸或局部地投藥，例如，於治療皮膚、黏膜及眼睛感染。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、顆粒、丸劑、滴劑、果汁與糖漿之製備，以適合口服應用較佳；溶液、懸浮液、易於復原之乾燥製劑及噴霧劑以適合非經口、局部性及吸入性應用較佳。儲存於溶解形式或硬膏劑形式之用於根據本發明醫藥劑型之根據本發明之被取代化合物，係適合之經皮應用製劑，若適當可添加提升皮膚滲透之藥劑。口服或經皮應用製備形式可釋放根據本發明之各被取代化合物，其亦可以延緩釋放之方式被釋放。

根據本發明之醫藥劑型係於所屬領域者已知之傳統方式、儀器、方法及製程之輔助下製備而成，例如「雷明頓之藥物科學」(“Remington's Pharmaceutical Sciences”), A.R. Gennaro (編輯)，第 17 版，麥克出版公司(Mack Publishing Company), Easton, Pa, 1985 之描述，特別係第 8 部，第 76 至第 93 章。茲以引用及揭露方式介紹相關之描述。患者被給予之不同劑量之根據本發明上述通式(I)被取代化合物，投藥劑量係取決於，例如，患者之體重或年齡、應用方式、症狀失調嚴重度。劑量通常係 0.001 至 100 mg/kg，以 0.05 至 75 mg/kg 較佳，以 0.05 至 50 mg 之至少一根據本發明之化合物相對於患者之體重(每公斤)特佳。

根據本發明之醫藥劑型以適用於治療及/或預防一或多種選自下列由疼痛種類構成之失調及/或疾病較佳：急性疼痛、慢性疼

痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症(OAB)(OAB)、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品(drug)依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用、與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由使用類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼(olvanil)、阿伐尼(arvanil)、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼(nuvanil)與卡薩伐尼(capsavanil)組成之群組較佳。

根據本發明之醫藥劑型適用於治療及/或預防選自由疼痛構成之一或多種失調及/或疾病，特別適用之疼痛係選自由下列疼痛組成之群組：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、偏頭痛、抑鬱、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、

阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，尿失禁、膀胱過動症(OAB)、藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用與酒精依賴戒斷症狀。

根據本發明之醫藥劑型適用於治療及/或預防選自由疼痛構成之失調及/或疾病，最適用之疼痛係選自由急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛與內臟疼痛組成之群組。

本發明另涉及用於調控類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)之一種根據通式(I)之被取代化合物，及若適當，一種根據通式(I)之被取代化合物及一或多種藥理可接受之助劑，以用於抑制類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)及/或激發類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)較佳。

因此，本發明另涉及用於預防及/或治療至少部分由類香草素受體 1 介導之失調及/或疾病之根據通式(I)之一被取代化合物，及若適當，一種根據通式(I)之被取代化合物及一或多種藥理可接受之助劑。

特別地，本發明因此另涉及用於預防及/或治療選自由疼痛構成之失調及/或疾病之一種根據通式(I)之被取代化合物，及若適當，一種根據通式(I)之一被取代化合物及一或多種藥理可接受助劑，較適用之疼痛係選自由下列疼痛組成之群組：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部

發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症(OAB)、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用、與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由使用類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼、阿伐尼、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼與卡薩伐尼組成之群組較佳。

最佳者為用於預防及/或治療疼痛之一種根據通式(I)之被取代化合物，及若適當，一種根據通式(I)之被取代化合物及一或多種藥理可接受之助劑，較適用之疼痛係選自由急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛與內臟疼痛組成之群組。

本發明進一步涉及使用至少一種根據通式(I)之化合物，及若適當，一或多種藥理可接受之助劑於製備調節類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)之醫藥劑型，以抑制類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)及/或激發類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)較佳，及進一步用於預防及/或治療至少部分由類香草素受體 1 介導之失調及/或疾病，例如，選自由疼痛構成之失調及/或疾病，較適用之疼痛係選自由下

列疼痛組成之群組：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症(OAB)、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由使用類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼、阿伐尼、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼與卡薩伐尼組成之群組較佳。

本發明另一方面為調控類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)之方法，以抑制類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)及/或激發類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)較佳，及一種治療及/或預防哺乳動物中，至少部分由類香草素受體 1 介導之失調及/或疾病之方法，以選自由疼痛

構成之失調及/或疾病群組較佳，較適用之疼痛係選自由下列疼痛組成之群組：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症(OAB)、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由使用類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼、阿伐尼、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼與卡薩伐尼組成之群組較佳，其包含給予哺乳動物一有效劑量之根據通式(I)之至少一化合物。

對抗疼痛之效力如 *Bennett* 或 *Chung* 模式(*Bennett or Chung model*) (*Bennett*, G.J.及 *Xie*, Y.K., 如人類之大鼠周圍單一神經病

變引發之痛覺障礙所見(A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man)，疼痛期刊(Pain) 1988, 33(1), 87-107；Kim, S.H. 及 Chung, J.M.，大鼠周圍神經病變模式之脊神經結紮實驗模式(An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat)，疼痛期刊(Pain) 1992, 50(3), 355-363)之閃尾實驗(例如，根據 D'Amour 及 Smith (藥理學與實驗治療學期刊(J. Pharm. Exp. Ther.) 72, 74 79 (1941))，或福馬林測試(例如，根據 D. Dubuisson et al., 疼痛期刊(Pain) 1977, 4, 161-174)所示。

本發明進一步涉及製備上述本發明通式(I)化合物之方法。

所有可應用於合成根據本發明化合物之反應，可各自於熟知此技術領域者所熟悉之常規條件下進行，例如，關於壓力或添加化合物之順序。若適當，熟知此技術領域者可藉由進行初步測試，判斷各條件之最佳程序。以本文描述之反應得到之中間及最終產物分別可被純化及/或分離，若需要及/或必要，可採用熟知此技術領域者已知之常規方法。適用之純化程序，例如萃取程序及層析法程序，係如管柱色層分析或製備色層分析。所有可應用於合成根據本發明化合物之反應順序之處理步驟，及相應之中間或最終產物之純化及/或分離，可部分地或完全地於惰性氣體氣氛中進行，以於氮氣氣氛中進行較佳。

根據本發明之被取代化合物可以其自由鹼、其自由基之兩種形式分離，亦可以與其相應之鹽類之形式分離，尤其是生理上相容之鹽類，即生理可接受之鹽類。

與根據本發明之被取代化合物相應之自由鹼可被轉換為相應之鹽類，以生理上相容之鹽類較佳，例如，藉由將其與無機或有機酸反應，以氯化氫、氫溴酸、硫酸、甲基磺酸、對甲苯磺酸、

碳酸、甲酸、醋酸、草酸、丁二酸、酒石酸、杏仁酸、丁烯酸、馬來酸、乳酸、檸檬酸、麩胺酸、糖質酸、單甲基癸二酸、5-氧脯氨酸、己烷-1-磺酸、菸鹼酸、2-、3-或 4-氨基苯酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙醯甘胺酸、馬尿酸、磷酸及/或天冬胺酸。上述通式(I)之各被取代化合物及相應立體異構物之自由鹼，同樣可藉由利用一自由酸或糖類添加劑之鹽類，例如，糖精、甜蜜素(cyclamate)或丁磺氨(acesulphame)，將其轉換為相應之生理上相容之鹽類。

同樣地，根據本發明被取代化合物之自由酸，可藉由與合適之鹼反應，而被轉換為相應之生理上相容之鹽類。實例包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽類 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ ，其 $x = 0、1、2、3$ 或 4 ，而 R 代表一支鏈或無支鏈之 C_{1-4} 脂族殘基。

根據本發明之被取代化合物及相應之立體異構物，若適當，可如與該化合物相應之酸、相應之鹼或鹽類般，採用熟知此技術領域者已知之常規方法獲得其溶劑化物之形式，以其水合物之形式較佳。

於製備後，若所獲得之根據本發明之被取代化合物為立體異構物混合物之形式，以其消旋物或其它各種對映異構物及/或非對映異構物之形式較佳，可利用熟知此技術領域者已知之常規方法將其分離。實例包括色層分離法，特別是於正常壓力或較高壓力下使用液相色層分析法，以中壓色層分析法(MPLC)與高效能液相層析法(HPLC)較佳，亦可採用分離結晶法(fractional crystallisation)。所述之方法可使個別對映異構物彼此分離，例如以對掌性固定相高效能液相層析法，或以對掌性酸類結晶之方式形成之非對映異構物鹽類，如(+)-酒石酸、(-)-酒石酸或(+)-10-樟腦磺酸。

用於如下描述之反應及方法之化學品及反應成分，可藉由商購取得，或可分別以熟知此技術領域者已知之常規方法製備而成。

可由有機化學標準工序例如 J. March 之高等有機化學 (Advanced Organic Chemistry), Wiley & Sons, 第六版, 2007; F. A. Carey、R. J. Sundberg 之高等有機化學 (Advanced Organic Chemistry), A 部與 B 部, Springer, 第五版, 2007; 作者團隊, 有機合成方法概述 (Compendium of Organic Synthetic Methods), Wiley & Sons, 推斷出熟知此技術領域者所熟悉之進行製備根據本發明化合物反應步驟之方法。此外, 其它方法及參考文獻亦發布於常見之資料庫, 例如愛思唯爾 (Elsevier) 之 Reaxys® 資料庫, 荷蘭阿姆斯特丹, 或美國化學學會之 SciFinder® 資料庫, 美國華盛頓。

本發明以數個實例之輔助做以下描述。實例之用意僅於描述本發明, 但本發明之整體概念不受限於實例之限定。

【實施方式】

實例

「等量(equivalents) (eq.或 eq)」係指等量莫耳，「RT 或 rt」係指室溫($23 \pm 7^{\circ}\text{C}$)，「M」係指以 mol/l 為單位之濃度，「aq.(aqueous)」係指水溶液，「sat. (saturated)」係指飽和，「sol. (solution)」係指溶液，「conc. (concentrated)」係指濃縮。

其它縮寫：

ACN	乙腈
$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	硼烷-甲基硫醚錯合物
bipy	2,2'-雙吡啶/2,2'雙吡啶基 (2,2'-bipyridine/2,2'-bipyridyl)
Boc	三級丁氧羰基(tert-butyloxycarbonyl)
Boc_2O	二碳酸二叔丁酯
brine	飽和之氯化鈉溶液
n-BuLi	正丁基鋰
t-BuOH	三級丁醇
CC	矽膠管柱色層分析法
d	天
DCM	二氯甲烷
DETA	二乙烯三胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碘化二亞胺
ether	二乙醚
EtOAc	醋酸乙酯
EtOH	乙醇

h	小時
GC	氣相分層分析法
H ₂ O	水
H ₂ SO ₄	硫酸
HOBt	1-羥苯並三唑
m/z	質荷比
MeOH	甲醇
min	分鐘
MS	質譜分析
NaH	氫化鈉
NBS	<i>N</i> -溴代琥珀醯亞胺
TEA	三乙胺
NiBr ₂ bipy	溴化鎳與 2,2'-雙吡啶之複合物 (complex of nickel(II) bromide and 2,2'-bipyridine)
NiCl ₂ ·6H ₂ O	氯化鎳(II)六水合物
Pd / C	鈀碳
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦基)鈀(0) (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0))
TBTU	O-(1H-苯並三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲四氟硼酸酯 (O-(1H-benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethylur onium tetrafluoroborate)
TEA	三乙胺
TFA	三氟醋酸
Tf ₂ O	三氟甲烷磺酸酐

TLC	薄層層析法
THF	四氫呋喃
v/v	體積/體積比
w/w	重量/重量比

所製備化合物之生產率皆未經優化。

所有溫度皆未經校正。

所有未明確描述之起始原料，若非經商購取得(供應商，如 Acros、Avocado、Aldrich、Apollo、Bachem、Fluka、FluoroChem、Lancaster、Manchester Organics、MatrixScientific、Maybridge、Merck、Rovathin、Sigma、TCI、Oakwood 等之詳細資料，可分別於 MDL 之 Symyx®化學物品資料庫(Symyx® Available Chemicals Database of MDL)，San Ramon，美國，或 ACS 之 SciFinder®資料庫，華盛頓 DC，美國取得)，其合成方式即已精確地描述於專業文獻(例如，實驗指導方針可於愛思唯爾之 Reaxys®資料庫，阿姆斯特丹，荷蘭，或 ACS 之 SciFinder®資料庫，華盛頓 DC，美國查取)，或可利用熟知此技術領域者已知之常規方法製備而成。

用於管柱色層分析之固定相為 E. Merck，Darmstadt 之矽膠 60 (0.04 至 0.063 mm)。

管柱色層分析法之溶媒或溶析液之混合比例係以體積/體積比表示。

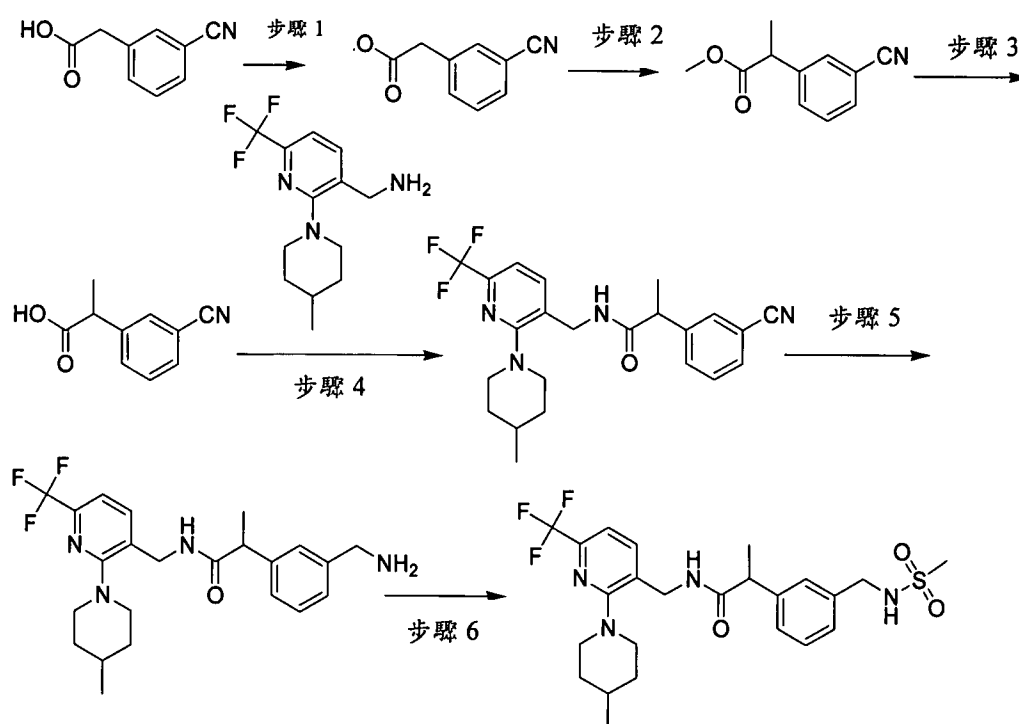
所有中間產物及示範性化合物係使用氫核磁共振光譜 (^1H -NMR spectroscopy)進行特點分析。此外，亦對所有示範性化合物及精選之中間產物進行質譜測試(質譜分析， $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之質荷比)。

示範性化合物之合成：

示範性化合物 1 至 6、8 至 9、14、17、21、24 至 25、28 至 30、34 至 35、45 至 61 及 63 至 66 係以如上或如下揭示之方法製備而成。示範性化合物 7、10 至 13、15 至 16、18 至 20、22 至 23、26 至 27、31 至 33、36 至 44、62 及 67 至 72 可以如上或如下揭示之方法之一得到。熟知此技術領域者明白獲得一特定示範性化合物需使用之方法。

精選示範性化合物之合成細節

實例 1 之合成： N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺



步驟 1： 於室溫，於一溶於甲醇之 2-(3-苯腈)醋酸(700 mg, 43.4 mmol)溶液中，緩慢地添加硫酸(0.42 mL, 4.34 mmol)。於氮氣氣氛下，令該反應混合物於 70°C 回流 3 小時。薄層層析法顯示起始

原料被完全消耗。令該反應混合物冷卻至室溫。於真空狀態去除溶媒，並以醋酸乙酯萃取。以飽和之氯化鈉溶液清洗有機部分。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得粗製產物；以管柱色層分析法將其純化，以獲得甲基 2-(3-苯腈)乙酸酯(660 mg, 84%)。

步驟 2: 於 0°C，於一溶於無水四氫呋喃、經冷卻之氫化鈉(91 mg, 2.285 mmol, 60%懸浮於油中)溶液中，逐滴添加一甲基 2-(3-苯腈)乙酸酯(400 mg, 2.285 mmol)溶液。將該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以飽和之氯化鈉溶液對該反應混合物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。以飽和之氯化鈉溶液清洗有機部分。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得粗製產物；以管柱色層分析法將其純化，以獲得甲基 2-(3-苯腈)丙酸(180 mg, 48%)。

步驟 3: 於 0°C，以氫氧化鋰(27 mmol)處理一溶於水及四氫呋喃(1:2, 30 mL)之甲基 2-(3-苯腈)丙酸(180 mg, 9 mmol)溶液，並於室溫攪拌 2 小時。以水及二氯甲烷稀釋該混合物，以 1N 之氯化氫溶液將其酸化，並以二氯甲烷萃取數次。以水及飽和之氯化鈉溶液清洗合併有機層，以硫酸鎂將其乾燥，並於真空狀態濃縮，以獲得 2-(3-苯腈)丙酸(147 mg, 88%)。

步驟 4: 將一溶於 1,4-二氧陸園之 2-(3-苯腈)丙酸(74 mg, 42.2 mmol)溶液於冰浴中冷卻，並依序添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(120 mg, 63.2 mmol)、1-羥苯並三唑(85 mg, 63.2 mmol)、三乙胺(127 μ L, 126 mmol)及(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啶-3-基)甲胺(115 mg, 42.2 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。於該反應混合物中添加水，並以二氯甲烷萃取。依序以飽和之碳酸氫鈉溶液、0.5N 之氯化氫及水清洗合併有機萃取

物，並以硫酸鎂將其乾燥。將溶媒蒸發，隨後以管柱色層分析法進行純化，以獲得所需之 2-(3-苯腈)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(100 mg, 52%)。

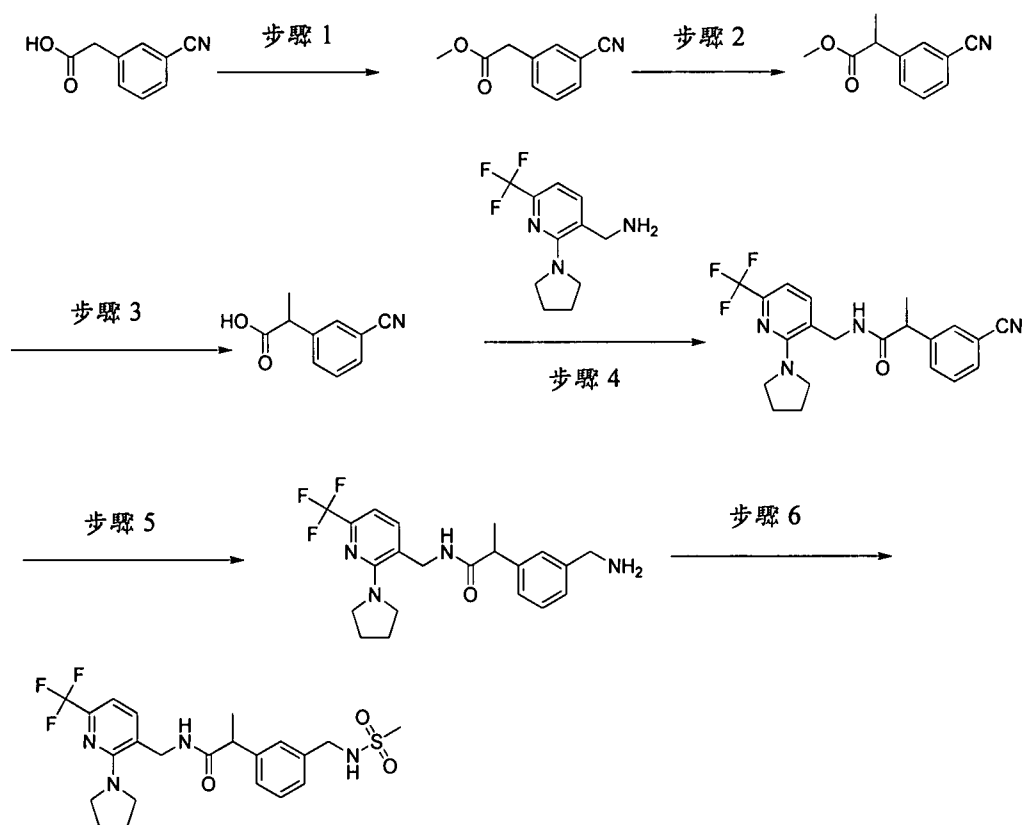
步驟 5: 於一冷卻至 0°C、經攪拌、溶於無水乙醇(15 mL)之 2-(3-苯腈)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(100 mg, 23.2 mmol)溶液中，添加氯化鎳(II)六水合物(55 mg, 23.2 mmol)。於 10 分鐘之期間小量地分次添加氫硼化鈉(52 mg, 139 mmol)。令該反應混合物回溫至室溫，並再攪拌 1 小時。將紫色殘留物以醋酸乙酯溶解(50 mL)，並以飽和之碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態去除溶媒，以獲得 2-(3-(胺甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(100 mg, 58%)。

步驟 6: 於一經冷卻、溶於二氯甲烷之 2-(3-(胺甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(100 mg, 23 mmol)溶液中，添加 0°C 之三乙胺(51 μ L, 46 mmol)。於 10 分鐘之期間，將所得之溶液以甲磺醯氯(26.4 μ L, 34.6 mmol)逐滴處理，並於室溫攪拌 1 小時。待該水溶液活化後，以快速管柱色層分析法純化殘留物，以獲得 N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺(實例 1)(61 mg, 57%)。

¹H 核磁共振(300 MHz, 氘代甲醇): δ 7.46 (d, 1H, J=6 Hz, Ar-H); 7.39-7.26 (m, 4H, Ar-H); 7.21 (d, 1H, J=9Hz, Ar-H); 4.45 (q, 2H, Ar-CH₂); 4.23 (s, 2H, CH₂NHMs); 3.77 (q, 1H, CH₃.CH-); 3.39-3.35 (m, 2H, 哌啶); 2.82 (s, 3H, NHSO₂CH₃); 2.84-2.74 (m, 2H, 哌啶); 1.72-1.68(m, 2H, 哌啶), 1.58-1.53 (m, 1H, 哌啶); 1.49 (d, 3H, -CH-CH₃); 1.38-1.25 (m, 2H, 哌啶);

0.99(d, 3H, -CH-CH₃)。

實例 2 之合成: 2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1: 於室溫，於一溶於甲醇之 2-(3-苯腈)醋酸(700 mg, 43.4 mmol)溶液中，緩慢地添加硫酸(0.42 mL, 4.34 mmol, 0.1 等量)。於氮氣下，將該反應混合物於 70°C 回流 3 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。令該反應混合物冷卻至室溫。於真空狀態去除溶媒，並以醋酸乙酯萃取。以飽和之氯化鈉溶液清洗有機部分。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得粗製產物；以管柱色層分析法將其純化，以獲得甲基 2-(3-苯腈)乙酸酯(660 mg, 84%)。

步驟 2: 於一經冷卻、溶於無水四氫呋喃之氯化鈉(91 mg,

2.285 mmol，60%懸浮於油中)溶液中，逐滴添加 0°C 之甲基 2-(3-苯腈)乙酸酯(400 mg，2.285 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以飽和之氯化鈉溶液對該反應混合物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。以飽和之氯化鈉溶液清洗有機部分。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得粗製產物；以管柱色層分析法將其純化，以獲得甲基 2-(3-苯腈)丙酸(180 mg，48%)。

步驟 3: 將一溶於水及四氫呋喃(1:2, 30 mL)之甲基 2-(3-苯腈)丙酸(180 mg，9 mmol)溶液以 0°C 之氫氧化鋰(27 mmol)處理，並於室溫攪拌 2 小時。以水及二氯甲烷稀釋該混合物，以 1N 之氯化氫溶液將其酸化，並以二氯甲烷萃取數次。以水及飽和之氯化鈉溶液清洗合併有機層數次，以硫酸鎂將其乾燥，並於真空狀態濃縮，以獲得 2-(3-苯腈)丙酸(147 mg，88%)。

步驟 4: 將一溶於二氧陸園之 2-(3-苯腈)丙酸(99 mg，0.52 mmol)溶液於冰浴中冷卻，依序添加 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(148 mg，0.78 mmol)、1-羥苯並三唑(108 mg，0.78 mmol)、三乙胺(167 μ l，1.57 mmol)及(2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(137 mg，0.52 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。於該反應混合物中添加水，並以二氯甲烷萃取。依序以飽和之碳酸氫鈉溶液、0.5N 之氯化氫及水清洗合併有機萃取物，並以硫酸鎂將其乾燥。將溶媒蒸發，隨後以管柱色層分析法將其純化，以獲得所需之 2-(3-苯腈)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(108 mg，53%)。

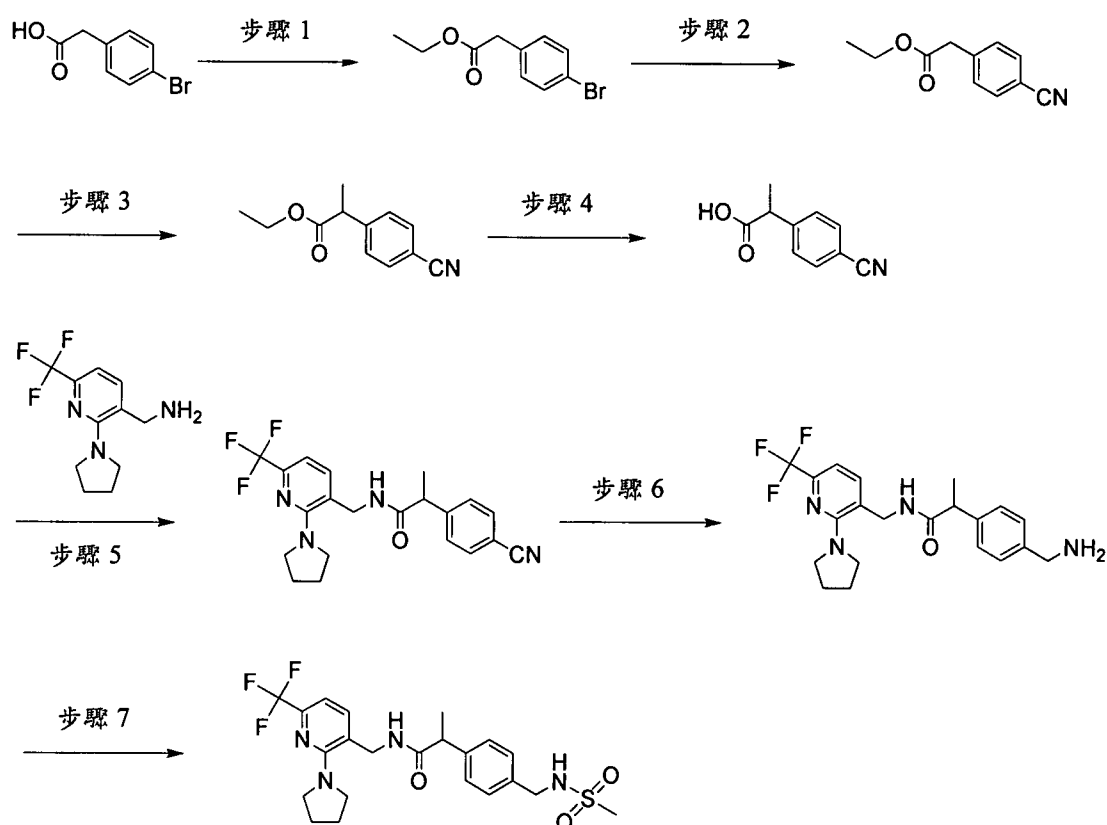
步驟 5: 於一冷卻至 0°C、經攪拌、溶於無水乙醇之(15 mL) 2-(3-苯腈)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(95 mg，0.236 mmol)溶液中，添加氯化鎳(II)六水合物(56 mg，0.236

mmol)。隨後於 10 分鐘之期間小量地分次添加氫硼化鈉(62 mg, 1.65 mmol)。該反應屬放熱及起泡反應。令該反應混合物回溫至室溫，並將其攪拌 1 小時；以醋酸乙酯(50 mL)溶解紫色殘留物，並以飽和之碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態去除溶媒，以獲得 2-(3-(胺甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(108 mg, 60%)。

步驟 6: 於一經冷卻、溶於二氯甲烷之 2-(3-(胺甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(75 mg, 0.18 mmol)溶液中，添加 0°C 之三乙胺(22 μ L, 0.22 mmol)；於 10 分鐘之期間，以甲磺醯氯(25.4 μ l, 0.221 mmol)逐滴處理所得之溶液，再將其於室溫攪拌 1 小時。待水溶液活化後，以快速管柱色層分析法純化殘留物，以獲得 2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(實例 2) (61 mg, 60%)。

^1H 核磁共振(300 MHz, 氘代甲醇): δ 8.30 (bs, 1H, NH); 7.39-7.25 (m, 5H, Ar-H); 6.91-6.89 (d, 1H, $J=6.0$); 4.51-4.30 (dd, 2H, Ar-CH₂); 4.23 (s, 2H, CH₂NHMs); 3.75-3.68 (q, 1H, CH-CH₃); 3.49-3.41 (m, 4H); 2.82 (s, 3H, NHSO₂CH₃); 1.88-1.82 (m, 4H); 1.47-1.45 (d, 3H, $J=6.0$)。

實例 3 之合成：2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(吡啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1: 於室溫，於一溶於乙醇之 2-(4-溴苯基)醋酸(3 g, 13.95 mmol)溶液中，緩慢地添加硫酸(0.3 mL，催化劑)。將該反應混合物於 100⁰C 加熱過夜。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。令該反應混合物冷卻至室溫，並以碳酸氫鈉中和。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將萃取物以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得乙基 2-(4-溴苯基)乙酸酯(3.24 g, 96%)。

步驟 2: 於一溶於無水二甲基甲醯胺之乙基 2-(4-溴苯基)乙酸酯(3.24 g, 13.32 mmol)溶液中，添加氰化鋅(939 mg, 7.99 mmol)及四(三苯基膦基)鈰(0)(770 mg, 0.67 mmol)。令該反應混合物於氮氣下回流過夜。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以矽藻

土床過濾該混合物，並將濾液於較低壓力濃縮。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將萃取物以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得粗製產物；以管柱色層分析法將其純化，以獲得乙基 2-(4-(亞胺基甲基)苯基)乙酸酯(962 mg, 38%)。

步驟 3: 於 0°C，於一溶於無水二甲基甲醯胺之乙基 2-(4-(亞胺基甲基)苯基)乙酸酯(962 mg, 5.08 mmol)溶液中，緩慢地添加氫化鈉(224 g, 5.59 mmol)及碘甲烷(0.33 mL, 5.34 mmol)。將該反應混合物於氮氣下回溫至室溫 45 分鐘。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。於該反應混合物中添加水，以進行淬火反應。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將萃取物以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得粗製產物；將其以管柱色層分析法純化，以獲得乙基 2-(4-苯腈)丙酸(832 mg, 81%)。

步驟 4: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及水(1:1)做為共溶劑之乙基 2-(4-苯腈)丙酸(832 mg, 4.09 mmol)溶液中，添加氫氧化鈉(409 mg, 10.23 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜，隨後以醋酸酸化至酸鹼值為 3 至 4。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。所獲得之 2-(4-苯腈)丙酸(805 g)粗製產物其生產率為 95%。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於乙腈之 2-(4-苯腈)丙酸(50 mg, 0.29 mmol)溶液中，添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(82 mg, 0.43 mmol)、1-羥苯並三唑(58 mg, 0.43 mmol)、(2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(77 mg, 0.31 mmol)及三乙胺(0.10 mL, 0.71 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫

酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所獲得之 2-(4-苯腈)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(56 mg)其生產率為 49%。

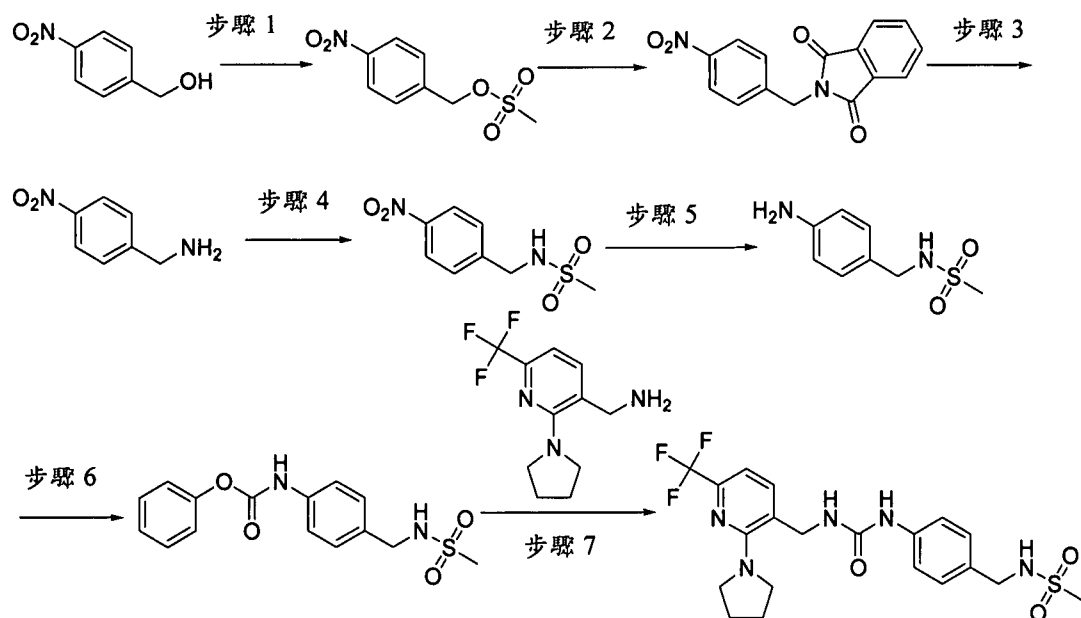
步驟 6: 將一經攪拌、溶於乙醇之 2-(4-苯腈)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(56 mg, 0.14 mmol)溶液冷卻至 0°C，於該溶液中添加氯化鎳(II)六水合物(33 mg, 0.14 mmol)，並攪拌 15 分鐘以上。隨後小量地分次添加氫硼化鈉(37 mg, 0.97 mmol)。該反應屬放熱及起泡反應。令所得之反應混合物回溫至室溫，並攪拌 2 小時。以矽藻土過濾片過濾該混合物。將濾液濃縮並蒸發。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗，若其不易被分離，可使用小量之 1N 氫氯酸及飽和之碳酸氫鈉。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(4-(胺甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(58 mg)其生產率為 99%。

步驟 7: 於一經攪拌、溶於啉之 2-(4-(胺甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(58 mg, 0.14 mmol)溶液中，添加甲磺醯氯(0.014 mL, 0.19 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以 1N 之氯化氫及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以純化管柱色層分析法粗製產物。所得之 2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(實例 3) (35 mg)其生產率為 51%。

¹H 核磁共振(300 MHz, 氘代氯仿): δ 7.29-7.36 (m, 5H, Ar); 6.92 (d, 1H, *J*=7.5 Hz, Ar); 5.76 (bs, 1H, NH); 4.49 (bs, 1H, NH); 4.44 (t, 2H, *J*=4.95 Hz, CH₂); 4.29 (s, 2H, CH₂); 3.58 (m,

1H, CH); 3.41 (m, 4H, 咯啉); 2.91 (s, 3H, Ms); 1.84 (m, 4H, 咯啉); 1.52 (d, 3H, $J=7.14$ Hz, CH₃)。

實例 4 之合成: N-(4-(3-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺



步驟 1: 於室溫，於一溶於甲苯(10 mL)之(4-硝基苄基)甲醇(2 g, 13.06 mmol)溶液中，緩慢地添加甲烷磺醯基氯(1.21 mL, 15.67 mmol)。將該反應混合物於 80°C 加熱 4 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。令該反應混合物冷卻至室溫。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將萃取物以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 4-硝基苄基甲烷磺酸(2.2 g, 72%)。

步驟 2: 於一溶於二甲基甲醯胺(10 mL)之 4-硝基苄基甲烷磺酸(2.2 g, 9.51 mmol)溶液中，添加酞醯亞胺鉀(1.9 g, 10.5 mmol)，並於室溫攪拌過夜。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將萃取

物以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮。以晶化法純化粗製產物，以獲得 2-(4-硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(1.6 g, 60 %)。

步驟 3: 將 2-(4-硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(1.4 g, 4.96 mmol) 以四氫呋喃(8 mL)溶解。於該溶液中添加聯氨單水合物(1.48 mL, 19.84 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(94 mg, 0.5 mmol)。令其回流 6 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將萃取物以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得(4-硝基苄基)甲胺(651 mg, 86%)。

步驟 4: 將(4-硝基苄基)甲胺(651 mg, 4.28 mmol)以吡啶(4 mL)溶解。於該反應混合物中添加甲烷磺醯基氯(0.43 mL, 5.56 mmol)，並於室溫攪拌 1 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以 1N 之氯化氫稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。將萃取物以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(4-硝基苄基)甲基磺醯胺(881 mg, 89%)。

步驟 5: 將 N-(4-硝基苄基)甲基磺醯胺(881 mg, 3.83 mmol) 以甲醇/四氫呋喃(1:1, 35 mL)溶解。於其中添加 10%之鈀碳(264 mg, 3 等量)。於氫氣下，將所得之混合物於室溫攪拌過夜。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以矽藻土床過濾該混合物，並於較低壓力濃縮濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(4-胺基苄基)甲基磺醯胺(352 mg, 46%)。

步驟 6: 將 N-(4-胺基苄基)甲基磺醯胺(352 mg, 1.76 mmol) 以乙腈(3 mL)及四氫呋喃(4 mL)溶解。於該反應混合物中添加吡啶(0.17 mL, 2.11 mmol)及氯甲酸苯酯(0.23 mL, 1.85 mmol)，並於氮氣氣氛下，將其於室溫攪拌 3 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以水稀釋該反應混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水及

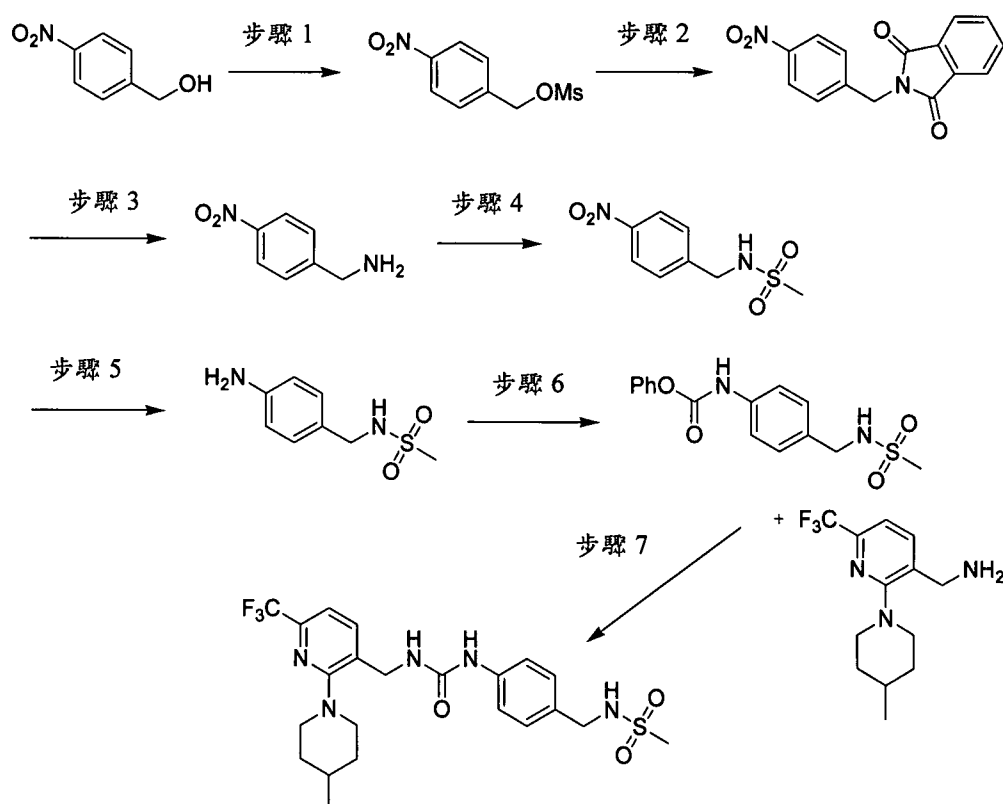
飽和之氯化鈉溶液清洗有機部分。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得苯基 4-(甲基磺醯胺基甲基) 苯基胺基甲酸酯(438 mg, 78%)。

步驟 7: 於室溫，於一溶於乙腈(3 mL)之苯基 4-(甲基磺醯胺基甲基) 苯基胺基甲酸酯(57 mg, 0.18 mmol)溶液中，添加 4-二甲胺基啉(22 mg, 0.18 mmol)及(2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(44 mg, 0.18 mmol)。將該反應混合物於 50°C 攪拌過夜。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以水稀釋該反應混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水及飽和之氯化鈉溶液清洗有機部分。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(4-(3-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺(實例 4) (59 mg, 70%)。

¹H 核磁共振(300 MHz, 氘代甲醇): δ 7.65 (d, 1 H, J=7.32 Hz, Ar-H); 7.32 (m, 4 H, Ar-H); 7.01 (d, 1 H, J=7.5 Hz, Ar-H); 4.48 (s, 2 H, Ar-CH₂); 4.17 (s, 2 H, CH₃); 3.58 (m, 4 H, 咯啉-H); 2.81 (s, 3 H, Ms-CH₃); 1.96 (m, 4H, 咯啉-H)。

可以類似方法製備示範性化合物 15。

實例 5 之合成: N-(4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺



步驟 1: 於一經攪拌、溶於二氯甲烷之(4-硝基苄基)甲醇(299 mg, 1.952 mmol)溶液中，添加三乙胺(0.3 mL, 2.147 mmol)。於 0°C 逐滴添加甲磺醯氯(0.18 mL, 2.343 mmol)。將該反應混合物加熱至 80°C，並攪拌 4 小時；隨後將其冷卻至室溫，並以二氯甲烷稀釋。以水清洗該混合物。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 4-硝基苄基甲烷磺酸(333 mg, 74%)。

步驟 2: 於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之 4-硝基苄基甲烷磺酸(333 mg, 1.440 mmol)溶液中，添加酞醯亞胺鉀(293 mg, 1.584 mmol)。將該反應混合物攪拌 16 小時。將該混合物以醋酸乙酯溶解，以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並

將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所獲得之 2-(4-硝基苄基硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(535 mg)為粗製狀態。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於四氫呋喃之 2-(4-硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(218 mg, 0.772 mmol)溶液中，添加聯氨單水合物(246 mg, 3.089 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(15 mg, 0.0772 mmol)。將該反應混合物於 80°C 攪拌 4 小時，隨後將其冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。以水及飽和之氯化鈉溶液清洗該混合物。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得(4-硝基苄基)甲胺(46 mg, 39%)。

步驟 4: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於吡啶之(4-硝基苄基)甲胺(46 mg, 0.302 mmol)溶液中，添加甲磺醯氯(46 mg)。將所得之反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以二氯甲烷溶解該混合物，並以 1N 之氯化氫清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(4-硝基苄基)甲基磺醯胺(43 mg, 62%)。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於醋酸乙酯之 N-(4-硝基苄基)甲基磺醯胺(43 mg, 0.188 mmol)溶液中，添加 10%之鈀碳(5 mg)。以氫氣氣球(H₂ gas balloon)對該混合物充氣。將所得之混合物攪拌 3 小時，隨後以矽藻土將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(4-胺基苄基)甲基磺醯胺(41 mg, 99%)。

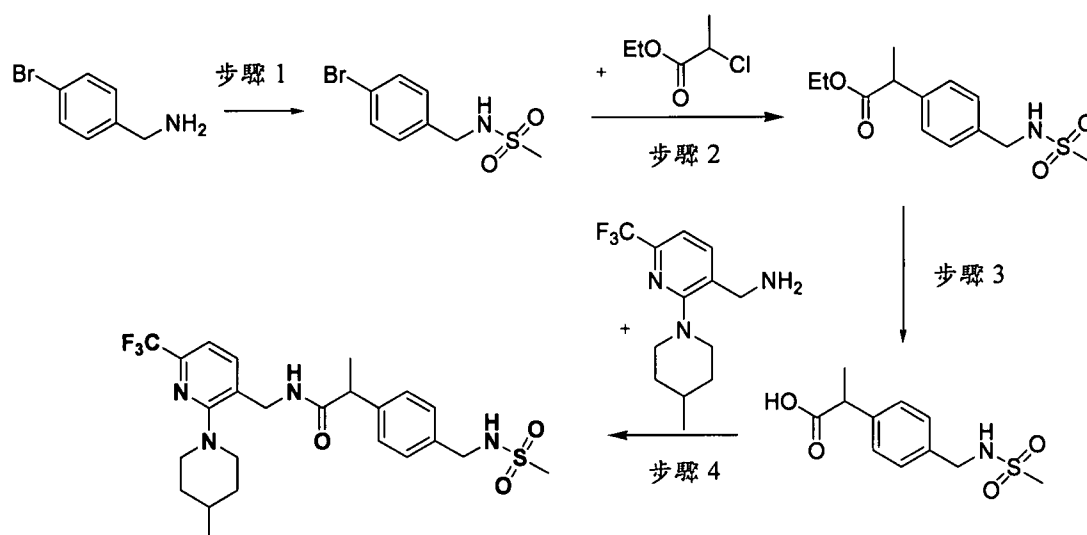
步驟 6: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙腈做為共溶劑之 N-(4-胺基苄基)甲基磺醯胺(41 mg, 0.204 mmol)溶液中，添加氯甲酸苄酯(34 mg, 0.2142 mmol)及吡啶(0.02 mL, 0.2448 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 3 小時。將該混合物以醋酸乙酯溶解，並

以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得苯基 4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基胺基甲酸酯(54 mg, 83%)。

步驟 7: 於一經攪拌、溶於乙腈之苯基 4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基胺基甲酸酯(26 mg, 0.081 mmol)及(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺(22 mg, 0.081 mmol)溶液中，添加 4-二甲胺基哌啶(10 mg, 0.081 mmol)。將該反應混合物於 50°C 攪拌 15 小時。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺(實例化合物 5) (39 mg, 96%)。

¹H 核磁共振(300 MHz, 二甲亞砜): δ 11.03 (s, 1H, NH); 8.77 (s, 1H, NH); 7.78 (d, 1H, J=7.86 Hz, Ar); 7.46 (d, 2H, J=4.77 Hz, Ar); 7.37 (d, 2H, J=8.61 Hz, Ar); 7.19 (d, 2H, J=8.61 Hz, Ar); 6.74 (t, 1H, NH); 4.31 (d, 2H, J=5.31 Hz, CH₂); 4.05 (d, 2H, J=6.24 Hz, CH₂); 3.38 (m, 2H); 2.80 (s, 3H, 甲磺醯基); 2.78 (m, 2H); 1.73 (d, 2H, J=12.18 Hz); 1.55 (br, 1H); 1.28 (m, 6H); 0.97 (d, 3H, J=6.42 Hz)。

實例 6 之合成: N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺



步驟 1: 將(4-溴苄基)甲胺(500 mg, 2.687 mmol)以吡啶(5 mL)溶解，並於 0°C，於該溶液中添加甲磺醯氯(0.4 mL, 5.106 mmol)。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。隨後以 1N 之氯化氫溶液對該混合物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將其以硫酸鎂乾燥，將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 1:1 之正己烷/醋酸乙酯)純化，以獲得純形式之 N-(4-溴苄基)甲基磺醯胺(663 mg, 93%)。

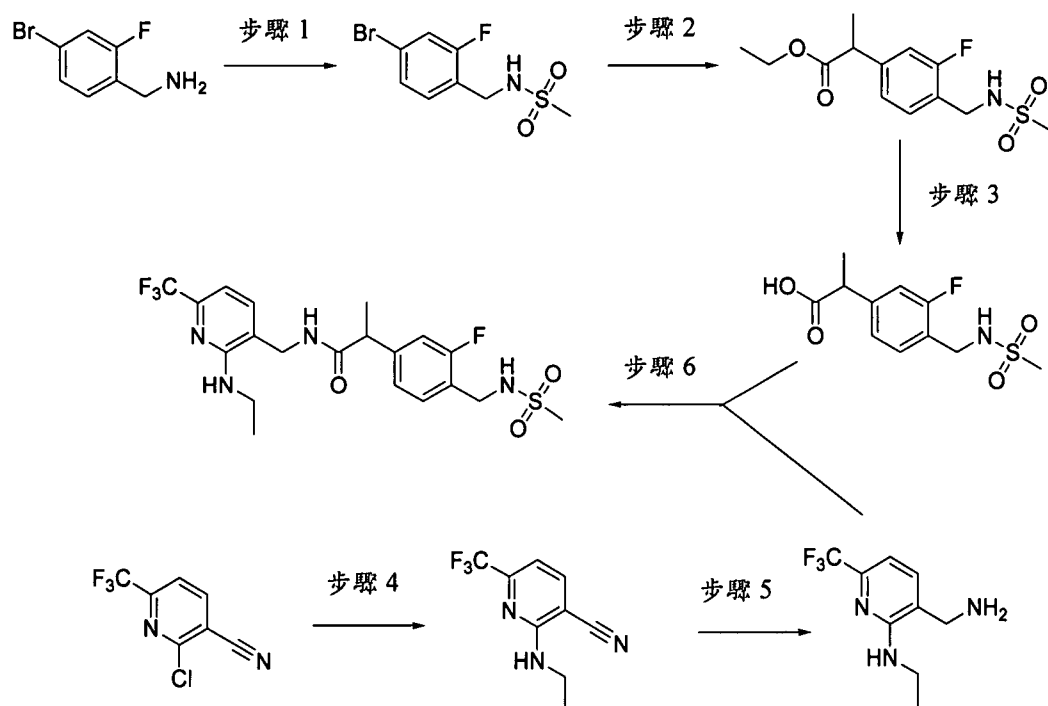
步驟 2: 於一溶於二甲基甲醯胺之 N-(4-溴苄基)甲基磺醯胺(663 mg, 2.51 mmol)溶液中，添加錳(276 mg, 5.02 mmol)、溴化鎳(2,2'-雙吡啶)(66 mg, 0.176 mmol)、2-氯丙酸乙酯(0.42 mL, 3.263 mmol)及三氟醋酸(0.005 mL, 0.065 mmol)。將該反應混合物於 65°C 攪拌 60 小時，以濃氯化氫溶液對其進行淬火反應，以二乙醚萃取，以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 1:1 之正己烷/醋酸乙酯)純化所得之殘留物，以獲得乙基 2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸(413 mg)。

步驟 3: 於室溫，一溶於四氫呋喃-水混合物之乙基 2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸(413 mg)溶液中，添加氫氧化鈉(145 mg)。將該混合物攪拌過夜，以醋酸乙酯萃取，並以硫酸鎂乾燥。將溶媒於真空狀態蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 1:1 之甲醇/二氯甲烷)純化殘留物，以獲得 2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸(55 mg)。

步驟 4: 將 2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸(55 mg, 0.214 mmol)及(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺(64 mg, 0.235 mmol)以 1,4-二氧陸園溶解。隨後添加 1-羥苯並三唑(43 mg, 0.321 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碘化二亞胺(62 mg, 0.321 mmol)及三乙胺(0.075 mL, 0.535 mmol)，並將該反應混合物攪拌過夜，隨後以水進行淬火反應。以醋酸乙酯萃取後，將其以硫酸鎂乾燥，將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 1:1 之甲醇/二氯甲烷)純化，以獲得純形式之 N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)-2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺(實例 6) (94 mg, 78%)。

^1H -核磁共振(氘代氯仿): δ 7.45 (d, 2H, Ar, $J=7.50\text{Hz}$); 7.32 (m, 5H, Ar); 7.18 (d, 1H, Ar, $J=7.68\text{Hz}$); 6.13 (m, 1H); 4.59 (m, 1H); 4.44 (d, 2H, $J=5.85\text{Hz}$); 4.30 (d, 2H, $J=6.21\text{Hz}$); 3.63 (q, 1H, $J=7.14\text{ Hz}$); 3.33 (m, 2H); 2.92 (s, 3H); 2.79 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 1.21 (m, 2H); 0.87 (d, 2H, $J=7.35\text{ Hz}$)。

實例 8 之合成：N-((2-(乙胺)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺



步驟 1: 於 0°C，於保護性氣體氣氛下，緩慢地將甲磺醯氯 (1.422 mL, 18.38 mmol) 分次加至一經攪拌、溶於吡啶 (10 mL) 之 (4-溴基-2-氟苄基) 甲胺 (2.5 g, 12.25 mmol) 溶液中。完成添加後，將該懸浮液於 0°C 攪拌 1 小時。將該反應混合物以冰水 (20 mL) 稀釋，並以 16% 之氯化氫水溶液將酸鹼值調整為約 1。將產生之沉澱物過濾出，以醋酸乙酯 (3 x 20 mL) 清洗，並將其乾燥過夜。粗製產物 N-(4-溴基-2-氟苄基)-甲磺醯胺 (3.14 g, 91%) 不須進一步純化即可使用。

步驟 2: 於室溫，於保護性氣體氣氛下，將 N-(4-溴基-2-氟苄基) 甲磺醯胺 (2 g, 7.09 mmol) 及 2-氯丙酸乙酯 (1.174 mL, 9.21 mmol) 以二甲基甲醯胺 (11 mL) 溶解。隨後添加錳 (779 mg, 14.178 mmol)、(2,2'-雙吡啶) 二溴化鎳 (186 mg, 0.496 mmol) 及三氟醋酸

(0.014 mL)，並將該混合物於 65°C 攪拌 36 小時。令該反應混合物冷卻至室溫，以 1N 之氯化氫(25 mL)將其水解，並以二乙醚(4 x 25 mL)萃取。將合併有機層以水(25 mL)及飽和之氯化鈉溶液(25 mL)清洗，並以硫酸鎂乾燥。於較低壓力將溶媒蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 10:1 之二乙醚/正己烷)純化所得之殘留物，以獲得乙基 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸(342 mg, 16%)。

步驟 3: 將乙基 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸(100 mg, 0.329 mmol)以四氫呋喃-水混合物(1.4 mL, 2:1)溶解，添加氫氧化鋰(2 mg, 0.987 mmol)，並令其回流 16 小時。於較低壓力蒸發有機溶媒後，以二乙醚(1 x 15 mL)萃取該反應混合物。以 1N 之氯化氫將水層酸化至 pH = 2，並以二氯甲烷萃取(3 x 15 mL)。將合併有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸(72 mg, 80%)。

步驟 4: 於一經攪拌、溶於四氫呋喃(10 mL)之 2-氯-6-(三氟甲基)氟吡啶(1 g, 4.85 mmol)溶液中，添加乙胺(0.78 g, 12.12 mmol)，並於室溫攪拌 12 小時。以 1N 之氯化氫(10 mL)稀釋該反應混合物，並以醋酸乙酯(2 x 25 mL)萃取。以 1N 之氯化氫(15 mL)及飽和之氯化鈉溶液清洗合併有機層，以硫酸鎂將其乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得 2-(乙胺)-6-(三氟甲基)氟吡啶(1.01 g, 97%)。

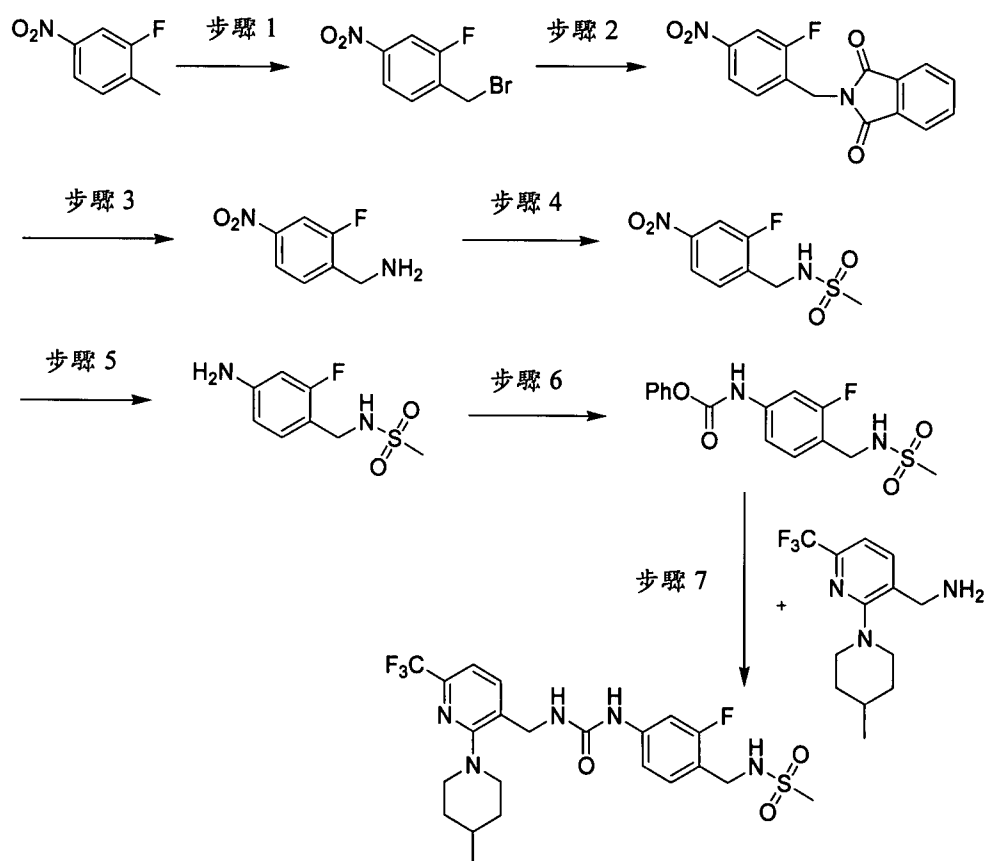
步驟 5: 將 2-(乙胺)-6-(三氟甲基)氟吡啶(1 g, 4.647 mmol)以 2M 之甲醇胺溶液(182 mL, 0.025 mmol/mL)溶解，並以氫氣立方體(H-cube)裝置(流速 1 mL/min, 80°C, 10 巴)進行氫化。將溶媒於較低壓力蒸發，以獲得純形式之 3-(胺甲基)-N-乙基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(948 mg, 93%)。

步驟 6: 於一經攪拌、溶於四氫呋喃(2 mL)之 3-(胺甲基)-N-

乙基-6-(三氟甲基)啉-2-胺(57 mg, 0.263 mmol)及 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸(72 mg, 0.263 mmol)溶液中，添加 1-羥苯並三氮唑 (0.036 mL, 0.263 mmol)、O-(1H-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(85 mg, 0.263 mmol)及 N-二異丙基乙胺(0.134 mL, 0.789 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 42 小時。將該反應混合物於較低壓力濃縮，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 3:2 之醋酸乙酯/環己烷)純化所得之固體，以獲得 N-((2-(乙胺)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺(實例 8) (69 mg, 55%)。

下列實例化合物係以或可以相同方法合成：實例 7、9 至 14、17 至 23 及 30 至 43。

實例 24 之合成: N-(2-氟-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺



步驟 1: 於一經攪拌、溶於四氯化碳之 2-氟-1-甲基-4-硝基苯 (1.993 g, 12.85 mmol) 溶液中，添加過氧化苯甲醯 (497 mg, 1.2847 mmol) 及 N-溴代琥珀醯亞胺 (2.972 g, 16.701 mmol)。令該反應混合物回流 18 小時，隨後將其冷卻至室溫。將該混合物以醋酸乙酯溶解，隨後以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯 (780 mg, 26%)。

步驟 2: 於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之 1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯 (780 mg, 3.3 mmol) 溶液中，添加酞醯亞胺鉀 (1.235 g, 6.67 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 18 小時。將該混合物以醋酸

乙酯溶解，以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所獲得之 2-(2-氟-4-硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(1.034 g)為粗製狀態。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於四氫呋喃之 2-(2-氟-4-硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(1.034 g, 3.44 mmol)溶液中，添加聯氨單水合物(1.104 g, 13.77 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(66 mg, 0.34 mmol)。令該反應混合物回流 6 小時，隨後將其冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。以水及飽和之氯化鈉溶液清洗該混合物。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得(2-氟-4-硝基苄基)甲胺(329 mg, 56%)。

步驟 4: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於吡啶之(2-氟-4-硝基苄基)甲胺(131 mg, 0.77 mmol)溶液中，添加甲磺醯氯(131 mg)。將所得之反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將該混合物以二氯甲烷溶解，並以 1N 之氯化氫溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(2-氟-4-硝基苄基)甲基磺醯胺(173 mg, 91%)。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙醇做為共溶劑之 N-(2-氟-4-硝基苄基)甲基磺醯胺(187 mg, 0.75 mmol)溶液中，添加 10%之鈹碳(20 mg)。以氫氣氣球對該混合物充氣。將所得之混合物攪拌 15 小時，隨後以矽藻土過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(4-胺基-2-氟苄基)甲基磺醯胺(135 mg, 82%)。

步驟 6: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙腈做為共溶劑之 N-(4-胺基-2-氟苄基)甲基磺醯胺(135 mg, 0.618 mmol)溶液中，添加氯甲酸苯酯(0.08 mL, 0.6489 mmol)及吡啶(0.06 mL, 0.7416

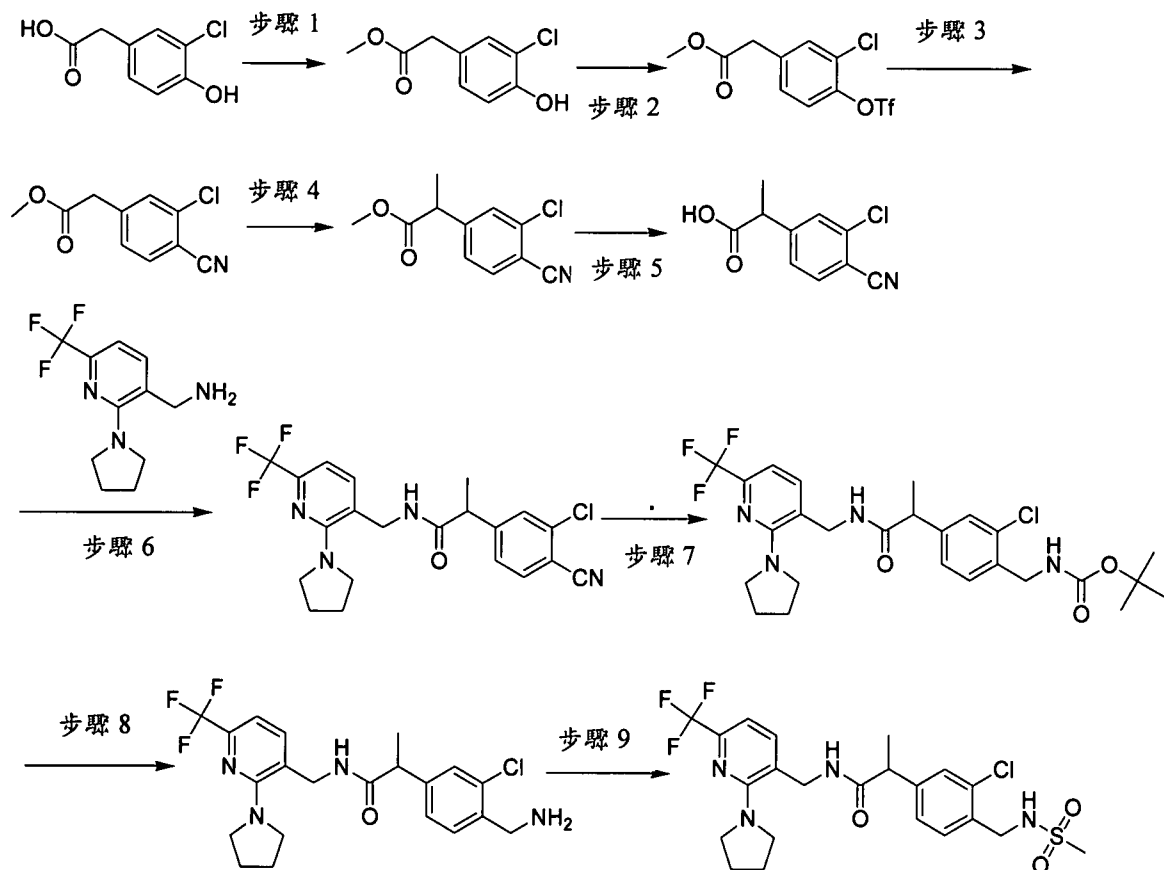
mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得苯基 3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基胺基甲酸酯(140 mg, 67%)。

步驟 7: 於一經攪拌、溶於乙腈之苯基 3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基胺基甲酸酯(46 mg, 0.136 mmol)及(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(37 mg, 0.136 mmol)溶液中，添加 4-二甲胺基啉(17 mg, 0.136 mmol)。將該反應混合物於 50°C 攪拌 15 小時。將該混合物以醋酸乙酯溶解，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(2-氟-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺(**實例 24**) (65 mg, 92%)。

¹H 核磁共振(300 MHz, 二甲亞砜): δ 9.01 (s, 1H, NH); 7.78 (d, 1H, J=7.71 Hz, Ar); 7.46 (m, 3H, Ar); 7.27 (t, 1H, J=8.49 Hz, Ar); 7.05 (dd, 1H, J=8.22, 1.83 Hz, Ar); 6.83 (t, 1H, NH); 4.32 (d, 2H, J=5.67 Hz, CH₂); 4.09 (d, 2H, 6.03 Hz, CH₂); 3.38 (m, 2H); 2.85 (s, 3H, 甲磺醯基); 2.78 (t, 2H); 1.73 (d, 2H, J=11.16 Hz); 1.55 (br, 1H); 1.31 (t, 1H); 0.97 (d, 3H, J=6.6 Hz)。

可以類似方法製備示範性化合物 44，示範性化合物 47 係以類似方法製備而成。

實例 45 之合成：2-(3-氯-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1：於一經攪拌、溶於甲醇(35 mL)之 2-(3-氯-4-羥苯基)醋酸(3 g, 16.078 mmol)溶液中，添加硫酸(0.3 mL)。令該反應混合物回流 15 小時，隨後將其冷卻至室溫。將溶媒蒸發。將殘留物以醋酸乙酯溶解，並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物；所獲得之甲基 2-(3-氯-4-羥苯基)乙酸酯(3.557 g)其生產率為 99%。

步驟 2：於 0°C，於一經攪拌、溶於二氯甲烷之甲基 2-(3-氯-4-羥苯基)乙酸酯(3.557 g, 17.73 mmol)及三甲胺(2.5 mL, 17.73 mmol)

溶液中，逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(3 mL, 17.73 mmol)。將該反應混合物攪拌 2 小時。以二氯甲烷萃取殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得甲基 2-(3-氯-4-(三氟甲基磺氧基)-苯基)乙酸酯(5.15 g, 87%)。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之甲基 2-(3-氯-4-(三氟甲基磺氧基)-苯基)乙酸酯(4.419 g, 13.283 mmol)溶液中，添加氰化鋅(1.6 g, 13.681 mmol)及四(三苯基膦基)鈰(1.5 g, 1.3283 mmol)。將該反應混合物於 80°C 攪拌 34 小時，隨後將其冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。以矽藻土過濾片過濾該混合物。將濾液以醋酸乙酯溶解，並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得甲基 2-(3-氯-4-苯腈)乙酸酯(1.044 g, 37%)。

步驟 4: 於 0°C，於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之甲基 2-(3-氯-4-苯腈)乙酸酯(931 mg, 4.441 mmol)溶液中，添加 60%之氰化鈉(178 mg, 4.441 mmol)及碘甲烷(0.3 mL, 4.441 mmol)。將該反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時，隨後將其以水稀釋。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得甲基 2-(3-氯-4-苯腈)丙酸(642 mg, 65%)。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及水(1:1)做為共溶劑之甲基 2-(3-氯-4-苯腈)丙酸(642 mg, 2.87 mmol)溶液中，添加氫氧化鈉(287 mg, 7.175 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時，隨後以醋酸酸化至酸鹼值為 3 至 4。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所

獲得之 2-(3-氯-4-苯腈)丙酸(665 mg)其生產率為 99%。

步驟 6: 於一經攪拌、溶於乙腈之 2-(3-氯-4-苯腈)丙酸(100 mg, 0.477 mmol)及(2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(117 mg, 0.477 mmol)溶液中，添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(137 mg, 0.7155 mmol)、1-羥苯並三唑(97 mg, 0.7155 mmol)及三乙胺(0.17 mL, 1.1925 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(3-氯-4-苯腈)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(158 mg)其生產率為 76%。

步驟 7: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於甲醇之 2-(3-氯-4-苯腈)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(158 mg, 0.361 mmol)溶液中，添加二碳酸二叔丁酯(158 mg, 0.722 mmol)及氯化鎳(II)六水合物(9 mg, 0.0361 mmol)。小量地分次添加氫硼化鈉(96 mg, 2.527 mmol)。令該反應混合物回溫至室溫，並攪拌 1 小時。於該混合物中添加二乙烯三胺(0.04 mL, 0.361 mmol)。將該混合物攪拌 1 小時。將溶媒蒸發。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以碳酸氫鈉溶液萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之三級丁基 2-氯-4-(1-氧代-1-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基胺基)丙-2-基)胺甲酸苄酯(123 mg)其生產率為 47%。

步驟 8: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於二氯甲烷(4 mL)之三級丁基 2-氯-4-(1-氧代-1-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基胺基)丙-2-基)胺甲酸苄酯(123 mg, 0.227 mmol)溶液中，添加三氟醋酸(2 mL)。將所得之反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時，再於室溫攪

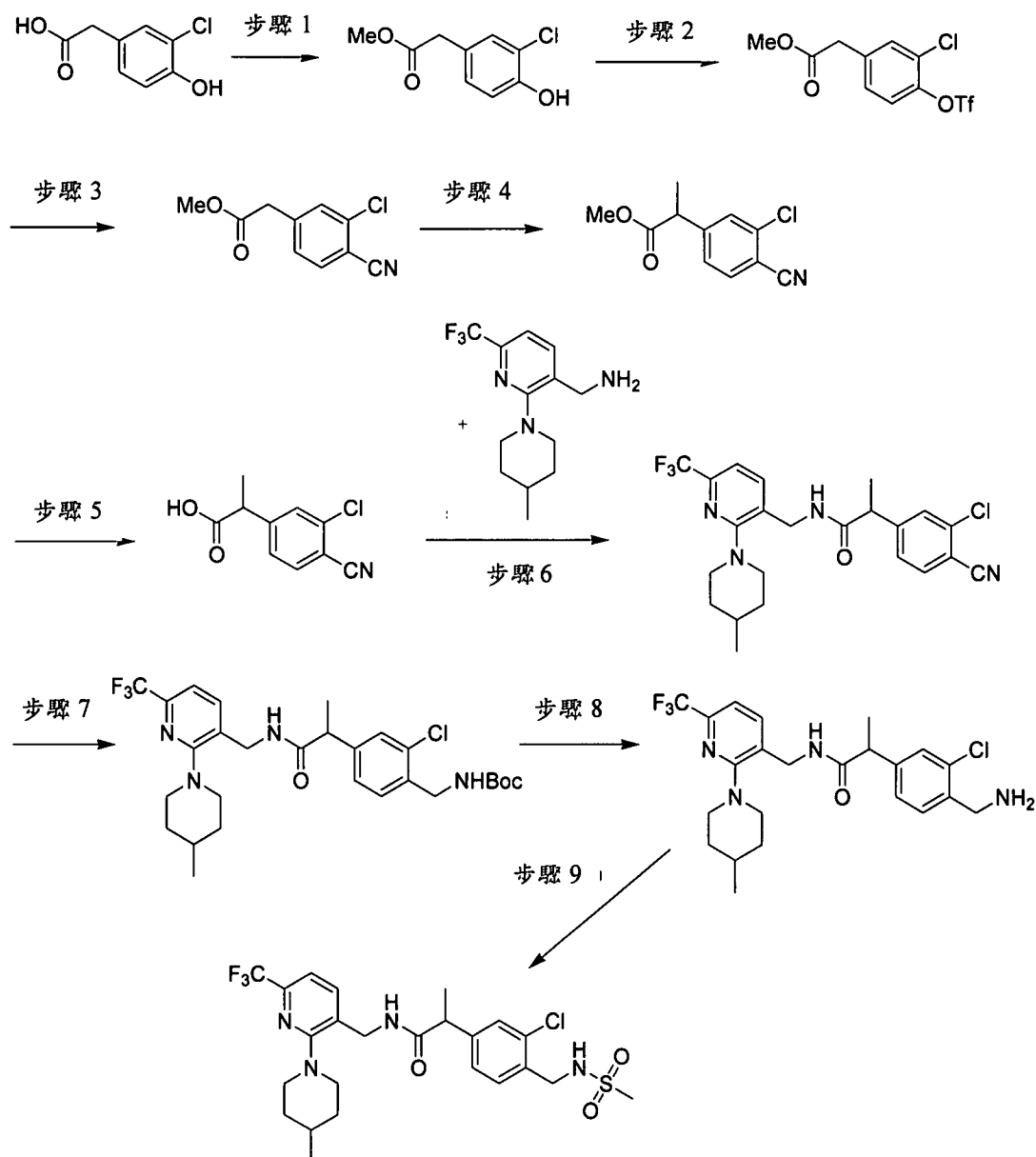
拌 1 小時，隨後以碳酸氫鈉水溶液將其鹼化至酸鹼值為 8 至 9。以矽藻土過濾片過濾該混合物。以二氯甲烷溶解濾液，並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(4-(胺甲基)-3-氯苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(81 mg)其生產率為 81%。

步驟 9: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於啉之 2-(4-(胺甲基)-3-氯苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(81 mg, 0.183 mmol)溶液中，添加甲磺醯氯(81 mg)。將所得之反應混合物於室溫攪拌 15 小時。以二氯甲烷溶解該混合物，並以 1N 之氯化氫清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(3-氯-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(實例 45) (65 mg)其生產率為 68%。

¹H 核磁共振(300 MHz, 氘代氯仿): 7.38 (m, 3H, Ar); 7.20 (d, 1H, J=7.86 Hz, Ar); 6.93 (d, 1H, J=7.53 Hz, Ar); 5.72 (br, 1H, NH); 4.84 (br, 1H, NH); 4.45 (d, 2H, CH₂); 4.38 (d, 2H, CH₂); 3.52 (q, 1H, CH); 3.43 (4H, 吡咯); 2.88 (s, 3H, 甲磺醯基); 1.85 (五重組(quintet), 4H, 吡咯); 1.50 (d, 3H, 甲基)。

示範性化合物 16、56 及 62 係以，或可以類似方法製備而成。

實例 46 之合成: 2-(3-氯-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1 至 5: 根據實例 45。

步驟 6: 於一經攪拌、溶於乙腈之 2-(3-氯-4-苯腈)丙酸(224 mg, 1.069 mmol)及(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(321 mg, 1.175 mmol)溶液中, 添加 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碘化二亞胺(307 mg, 1.064 mmol)、1-羥苯並三唑(217 mg, 1.064 mmol)

及三乙胺(0.4 ml, 2.673 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以純化粗製產物，以獲得 2-(3-氯-4-苯腈)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺(679 mg, 99%)。

步驟 7: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於甲醇之 2-(3-氯-4-苯腈)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺(679 mg, 1.460 mmol)溶液中，添加二碳酸二叔丁酯(638 mg, 2.921 mmol)及氯化鎳(II)六水合物(35 mg, 0.147 mmol)。隨後小量地分次添加氫硼化鈉(387 mg, 10.22 mmol)。該反應屬放熱及起泡反應。令所得之反應混合物回溫至室溫，並攪拌 1 小時。於該混合物中添加二乙烯三胺(0.16 mL, 1.460 mmol)。將該混合物攪拌 1 小時。將溶媒蒸發。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以碳酸氫鈉水溶液萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得三級丁基 2-氯-4-(1-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺甲酸苄酯(390 mg, 47%)。

步驟 8: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於二氯甲烷(4 mL)之三級丁基 2-氯-4-(1-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺甲酸苄酯(390 mg, 0.685 mmol)溶液中，添加三氟醋酸(2 mL)。將所得之反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時，再於室溫攪拌 1 小時；隨後以碳酸氫鈉水溶液將其鹼化至酸鹼值為 8 至 9。以矽藻土過濾片過濾該混合物。以二氯甲烷溶解濾液，並以碳酸氫鈉水溶液萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 2-(4-(胺甲基)-3-氯苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌

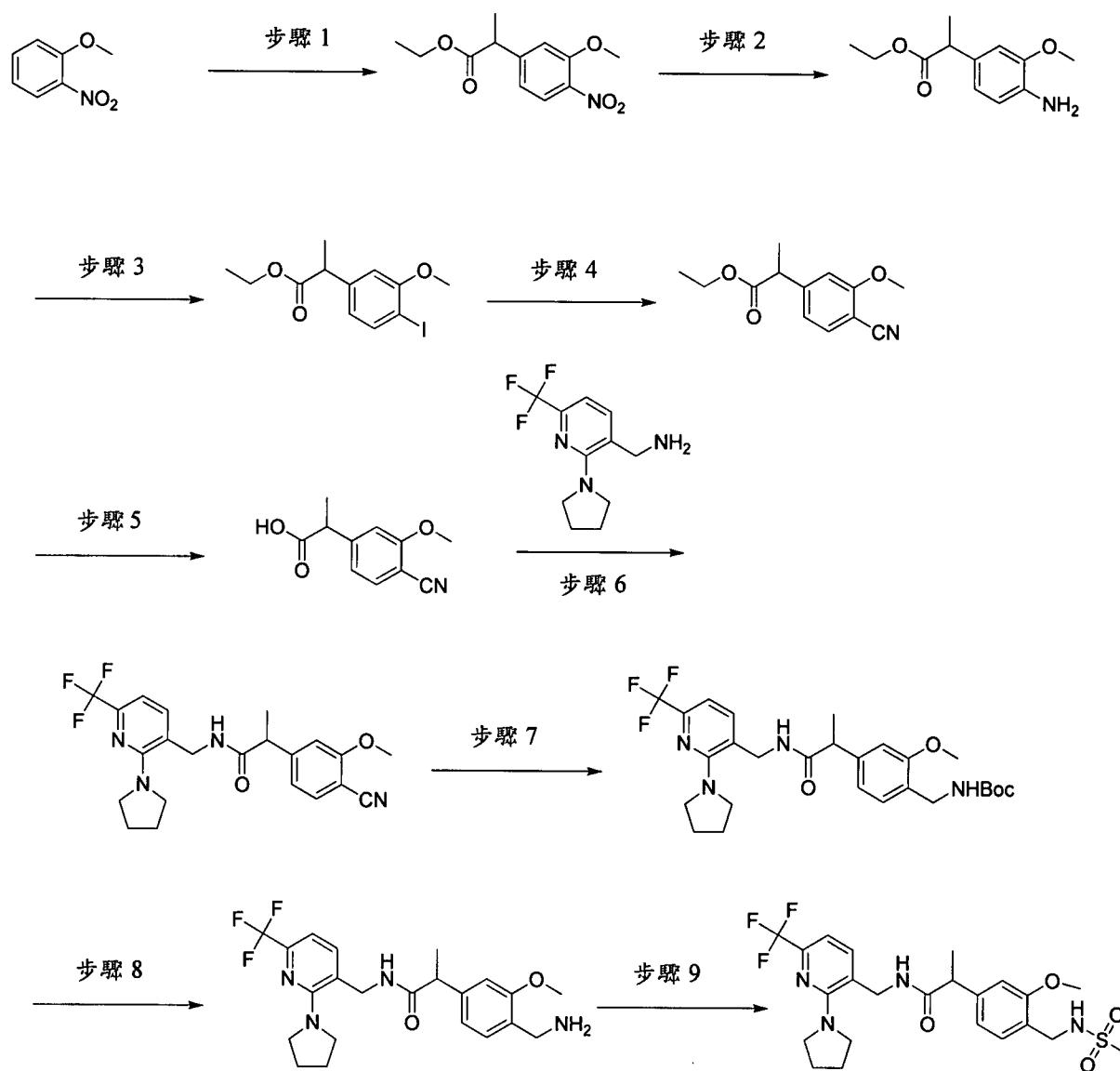
-3-基)甲基)丙醯胺 (242 mg, 75%)。

步驟 9: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於吡啶之 2-(4-(胺甲基)-3-氯苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺 (242 mg, 0.516 mmol) 溶液中，添加甲磺醯氯 (242 mg)。將所得之反應混合物於室溫攪拌 15 小時。以二氯甲烷溶解該混合物，並以 1N 之氯化氫清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 2-(3-氯-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺 (**實例 46**) (211 mg, 75%)。

¹H 核磁共振 (300 MHz, 氘代氯仿): δ 7.43 (m, 2H, Ar); 7.35 (s, 1H, Ar); 7.19 (m, 2H, Ar); 6.38 (br, 1H, NH); 5.01 (br, 1H, NH); 4.45 (d, 2H, J=5.7 Hz, CH₂); 4.37 (d, 2H, J=6.39 Hz, CH₂); 3.56 (q, 1H, J=7.14 Hz); 3.30 (t, 2H, J=14.01 Hz); 2.87 (s, 3H, 甲磺醯基); 2.81 (t, 2H, J=12.27 Hz); 1.72 (br, 2H); 1.5 (d, 3H, J=7.14 Hz); 1.55 (br, 1H); 1.25 (m, 2H); 0.95 (d, 3H, J=6.6 Hz)。

示範性化合物 25 至 29 及 58 係以，或可以類似方法製備而成。

實例 48 之合成：2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(啞啉-1-基)-6-(三氟甲基)啞啉-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1: 於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之 1-甲氧基-2-硝基苯(3 g, 19.590 mmol)溶液中，添加叔丁醇鉀(8.792 g, 78.36 mmol)及 2-氯丙酸乙酯(2.5 mL, 19.59 mmol)，同時將溫度維持於低於 -30°C。將該反應混合物於 -30°C 攪拌 5 分鐘，隨後於該混合物中添加 2-氯丙酸乙酯(0.25 mL, 1.959 mmol)。將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液

清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)丙酸(683 mg)其生產率為 14%。

步驟 2: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙醇做為共溶劑之乙基 2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)丙酸(683 mg, 2.697 mmol)溶液中，添加 10%之鈹碳(70 mg)。以氫氣氣球對該混合物充氣。將所得之混合物攪拌 15 小時，隨後以矽藻土將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(4-胺基-3-甲氧基苯基)丙酸(447 mg)其生產率為 74%。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於乙腈及水之乙基 2-(4-胺基-3-甲氧基苯基)丙酸(447 mg, 2.002 mmol)溶液中，添加對甲苯磺酸水合物($p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) (1.142 g, 6.006 mmol)、亞硝酸鈉(276 mg, 4.004 mmol)及碘化鉀(831 mg, 5.005 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 4 小時。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(4-碘基-3-甲氧基苯基)丙酸(468 mg)其生產率為 70%。

步驟 4: 於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之乙基 2-(4-碘基-3-甲氧基苯基)丙酸(626 mg, 1.873 mmol)溶液中，添加氰化鋅(227 mg, 1.929 mmol)及四(三苯基膦基)鈹(216 mg, 0.1873 mmol)。將該反應混合物於 120°C 攪拌 36 小時，隨後將其冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。以矽藻土過濾片過濾該混合物。以醋酸乙酯溶解濾液，並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(4-氰基-3-甲氧基苯基)丙酸(222 mg)其生產率為 51%。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及水(1:1)做為共溶劑之

乙基 2-(4-氟基-3-甲氧基苯基)丙酸(222 mg, 0.952 mmol)溶液中，添加氫氧化鈉(95 mg, 2.38 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時，隨後以醋酸酸化至酸鹼值為 3 至 4。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(4-氟基-3-甲氧基苯基)丙酸(188 mg)其生產率為 96%。

步驟 6: 於一經攪拌、溶於乙腈之 2-(4-氟基-3-甲氧基苯基)丙酸(0.458 mmol)及(2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(0.5038 mmol)溶液中，添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(0.687 mmol)、1-羥苯並三唑(0.687 mmol)及三乙胺(1.145 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(4-氟基-3-甲氧基苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺其生產率為 99%。

步驟 7: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於甲醇之 2-(4-氟基-3-甲氧基苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(0.473 mmol)溶液中，添加二碳酸二叔丁酯(0.946 mmol)及氯化鎳(II)六水合物(0.0473 mmol)。隨後小量地分次添加氫硼化鈉(3.311 mmol)。該反應屬放熱及起泡反應。令所得之反應混合物回溫至室溫，並攪拌 1 小時。於該混合物中添加二乙烯三胺(0.473 mmol)。將該混合物攪拌 1 小時。將溶媒蒸發。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之三級丁基 2-甲氧基-4-(1-氧代-1-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲

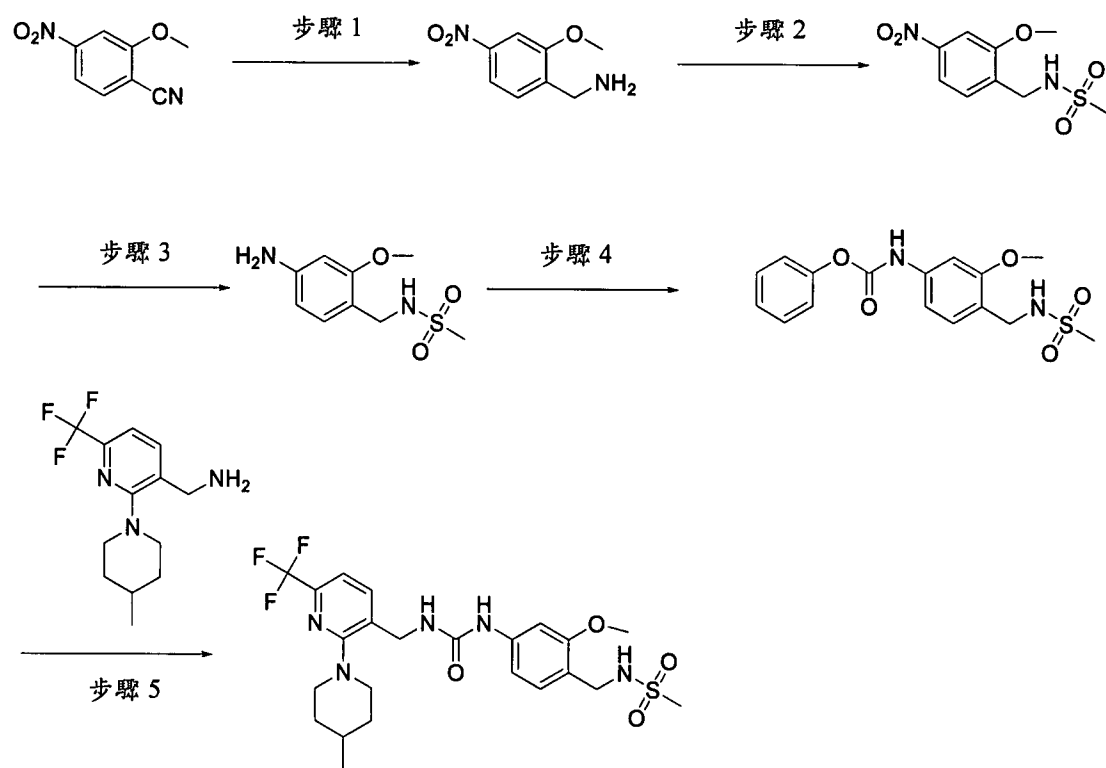
胺基)丙-2-基)胺甲酸苄酯其生產率為 58%。

步驟 8: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於二氯甲烷(4 mL)之三級丁基 2-甲氧基-4-(1-氧代-1-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺基)丙-2-基)胺甲酸苄酯(0.274 mmol)溶液中，添加三氟醋酸(1 mL)。將所得之反應混合物於 0°C 攪拌 2 小時，再於室溫攪拌 2 小時，隨後以碳酸氫鈉水溶液將其鹼化至酸鹼值為 8 至 9。以矽藻土過濾片過濾該混合物。以二氯甲烷溶解濾液，並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(4-(胺甲基)-3-甲氧基苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺其生產率為 51%。

步驟 9: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於啉之 2-(4-(胺甲基)-3-甲氧基苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(147 mg, 0.337 mmol)溶液中，添加甲磺醯氯(0.03 mL)。將所得之反應混合物於室溫攪拌 20 分鐘。以二氯甲烷溶解該混合物，並以 1N 之氯化氫清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(實例 48) (59 mg)其生產率為 34%。

¹H 核磁共振(300 MHz, 氘代甲醇): 7.38 (d, J=7.68 Hz, 1H); 7.28 (d, J=7.68 Hz, 1H); 6.96-6.87 (m, 3H); 4.54-4.28 (dd, 2H); 4.22 (s, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.69 (q, J=7.14 Hz, 1H); 3.44 (m, 4H); 2.81 (s, 3H); 1.83 (m, 4H); 1.45 (d, J=7.14 Hz, 3H)。

實例 49 之合成: N-(2-甲氧基-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺



步驟 1: 將 2-甲氧基-4-對硝基苄腈(1 等量)以四氫呋喃溶解，並添加溶於四氫呋喃(5 等量)之 2 M 硼烷-甲基硫醚錯合物。令該反應物回流 15 小時，之後將該反應物冷卻至 0°C。謹慎地逐滴添加水，直至剩餘之甲硼烷被鈍化。以二氯甲烷萃取有機層，以飽和之氯化鈉溶液清洗，並將其濃縮。以管柱色層分析法(二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)純化該混合物，以獲得(2-甲氧基-4-硝基苄基)甲胺；其生產率為 45%。

步驟 2: 將(2-甲氧基-4-硝基苄基)甲胺以吡啶溶解，並將該反應冷卻至 0°C。逐滴添加甲磺醯氯(2 等量)，並將該反應混合物於室溫攪拌 2 小時。以 1N 之氯化氫對該反應物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取 3 次。將合併有機層以飽和之氯化鈉溶液清洗，以硫酸鎂乾燥，並將其濃縮。以管柱色層分析法(二氯甲烷: 甲醇 = 20:1)

純化粗製產物，以獲得 N-(2-甲氧基-4-硝基苄基)甲基磺醯胺；其生產率為 45%。

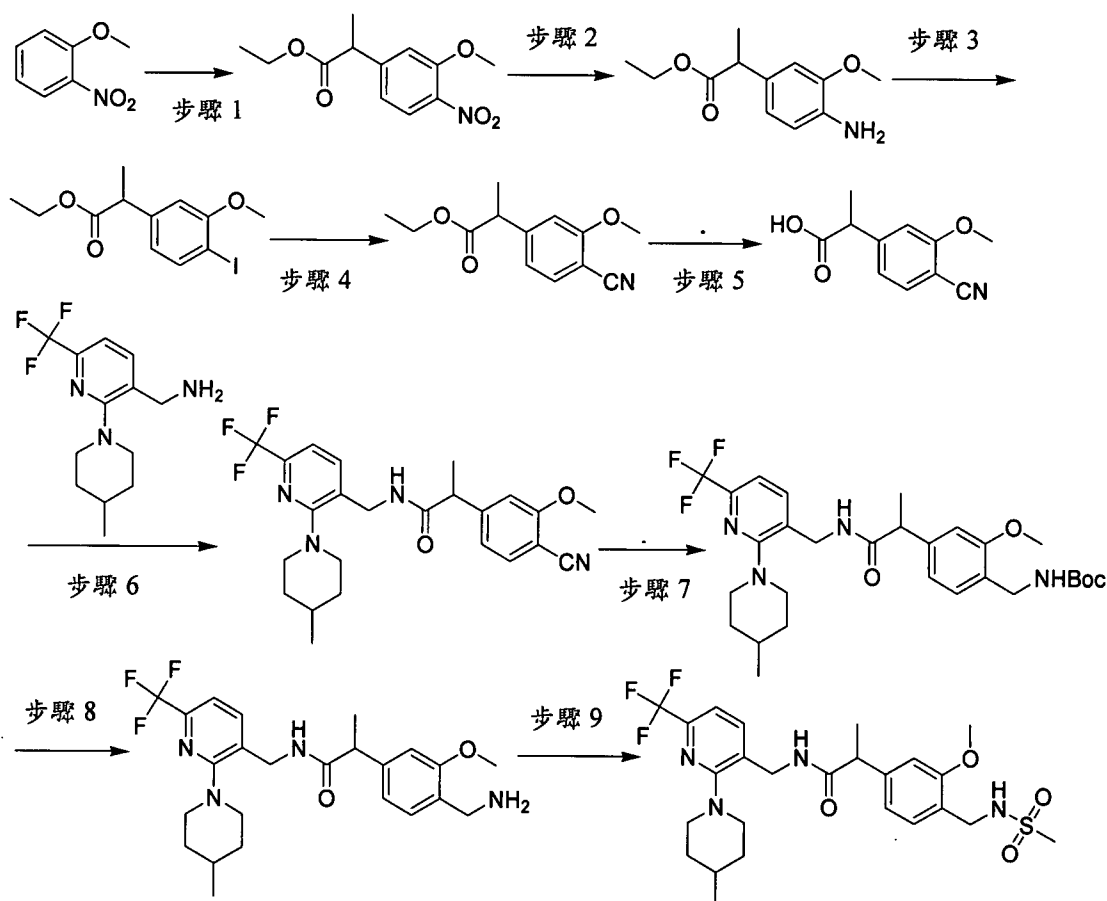
步驟 3: 將 10%之鈹碳(醯胺之十分之一之量)加至溶於四氫呋喃及乙醇(1:1)溶媒之 N-(2-甲氧基-4-硝基苄基)甲基磺醯胺溶液中。以氫氣對其充氣，並將該反應物於室溫攪拌 15 小時。藉由矽藻土過濾片去除鈹。將溶媒蒸發後，以管柱色層分析法(二氯甲烷:甲醇=10:1)將其純化，以獲得生產率為 92%之 N-(4-胺基-2-甲氧基苄基)甲基磺醯胺。

步驟 4: 將氯甲酸苯酯(1.05 等量)逐滴加至溶於四氫呋喃及乙腈溶液之 N-(4-胺基-2-甲氧基苄基)甲基磺醯胺中，並添加吡啶(1.2 等量)。將該反應物於室溫攪拌 3 小時，並添加水。以醋酸乙酯萃取有機層，以水清洗，並以硫酸鎂乾燥。以管柱色層分析法(二氯甲烷:甲醇=10:1)純化該混合物，以獲得苯基 3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基胺基甲酸酯；其生產率為 67%。

步驟 5: 將苯基 3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基胺基甲酸酯以乙腈溶解，於該溶液中添加(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺(1 等量)及二甲胺基哌啶(1 等量)。將該混合物於 50°C 處理 15 小時，添加水，以醋酸乙酯萃取，並以管柱色層分析法(二氯甲烷:甲醇=10:1)純化。所得之 N-(2-甲氧基-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)脲基)苄基)-甲基磺醯胺(實例 49)其生產率為 79%。

¹H 核磁共振(300 MHz, 二甲亞砜): δ 7.76 (d, 1H, J=9.0 Hz); 7.43 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.20 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.13 (s, 1H); 6.84 (d, 1H, J=9.0 Hz); 4.31 (d, 2H, J=6.0 Hz); 4.02 (d, 2H, J=6.0 Hz); 3.72 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 1.71 (d, 2H, J=9.0 Hz); 1.54 (q, 1H); 1.29 (d, 2H, J=9.0 Hz); 0.95 (d, 3H, J=9.0 Hz)。

實例 50 之合成：2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1：於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之 1-甲氧基-2-硝基苯(3 g, 19.59 mmol)溶液中，添加叔丁醇鉀(8.792 g, 78.36 mmol)及 2-氯丙酸乙酯(2.5 ml, 19.59 mmol)，同時將溫度維持於低於 -30°C 。將該反應混合物於 -30°C 攪拌 5 分鐘，隨後於該混合物中添加 2-氯丙酸乙酯(0.25 mL, 1.959 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 10 分鐘。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)丙酸(683 mg)其生產率為 14%。

步驟 2：於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙醇做為共溶劑之乙

基 2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)丙酸(683 mg, 2.697 mmol)溶液中，添加 10%之鈹碳(70 mg)。以氫氣氣球對該混合物充氣。將所得之反應混合物攪拌 15 小時，隨後以矽藻土過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(4-胺基-3-甲氧基苯基)丙酸(447 mg)其生產率為 74%。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於乙腈及水之乙基 2-(4-胺基-3-甲氧基苯基)丙酸(447 mg, 2.002 mmol)溶液中，添加對甲苯磺酸單水合物(1.142 g, 6.006 mmol)、亞硝酸鈉(276 mg, 4.004 mmol)及碘化鉀(831 mg, 5.005 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 4 小時。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(4-碘基-3-甲氧基苯基)丙酸(468 mg)其生產率為 70%。

步驟 4: 於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之乙基 2-(4-碘基-3-甲氧基苯基)丙酸(626 mg, 1.873 mmol)溶液中，添加氰化鋅(227 mg, 1.929 mmol)及四(三苯基膦基)鈹(216 mg, 0.1873 mmol)。將該反應混合物於 120°C 攪拌 36 小時，隨後將其冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。以矽藻土過濾片過濾該混合物。以醋酸乙酯溶解濾液，並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(4-氰基-3-甲氧基苯基)丙酸(222 mg)其生產率為 51%。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及水(1:1)做為共溶劑之乙基 2-(4-氰基-3-甲氧基苯基)丙酸(222 mg, 0.952 mmol)溶液中，添加氫氧化鈉(95 mg, 2.38 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時，隨後以醋酸將其酸化至酸鹼值為 3 至 4。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，

並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(4-氟基-3-甲氧基苯基)丙酸(188 mg)其生產率為 96%。

步驟 6: 於一經攪拌、溶於乙腈之 2-(4-氟基-3-甲氧基苯基)丙酸(94 mg, 0.458 mmol)及(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(138 mg, 0.5038 mmol)溶液中，添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(132 mg, 0.687 mmol)、N-羥苯並三唑(93 mg, 0.687 mmol)及三乙胺(0.16 mL, 1.145 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(4-氟基-3-甲氧基苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(218 mg)其生產率為 99%。

步驟 7: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於甲醇之 2-(4-氟基-3-甲氧基苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(218 mg, 0.473 mmol)溶液中，添加二碳酸二叔丁酯(206 mg, 0.946 mmol)及氯化鎳(II)六水合物(11 mg, 0.0473 mmol)。小量地分次添加氫硼化鈉(125 mg, 3.311 mmol)。令所得之反應混合物回溫至室溫，並攪拌 1 小時。於該混合物中添加二乙烯三胺(0.05 mL, 0.473 mmol)。將該混合物攪拌 1 小時。將溶媒蒸發。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之三級丁基 2-甲氧基-4-(1-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺甲酸苄酯(155 mg)其生產率為 58%。

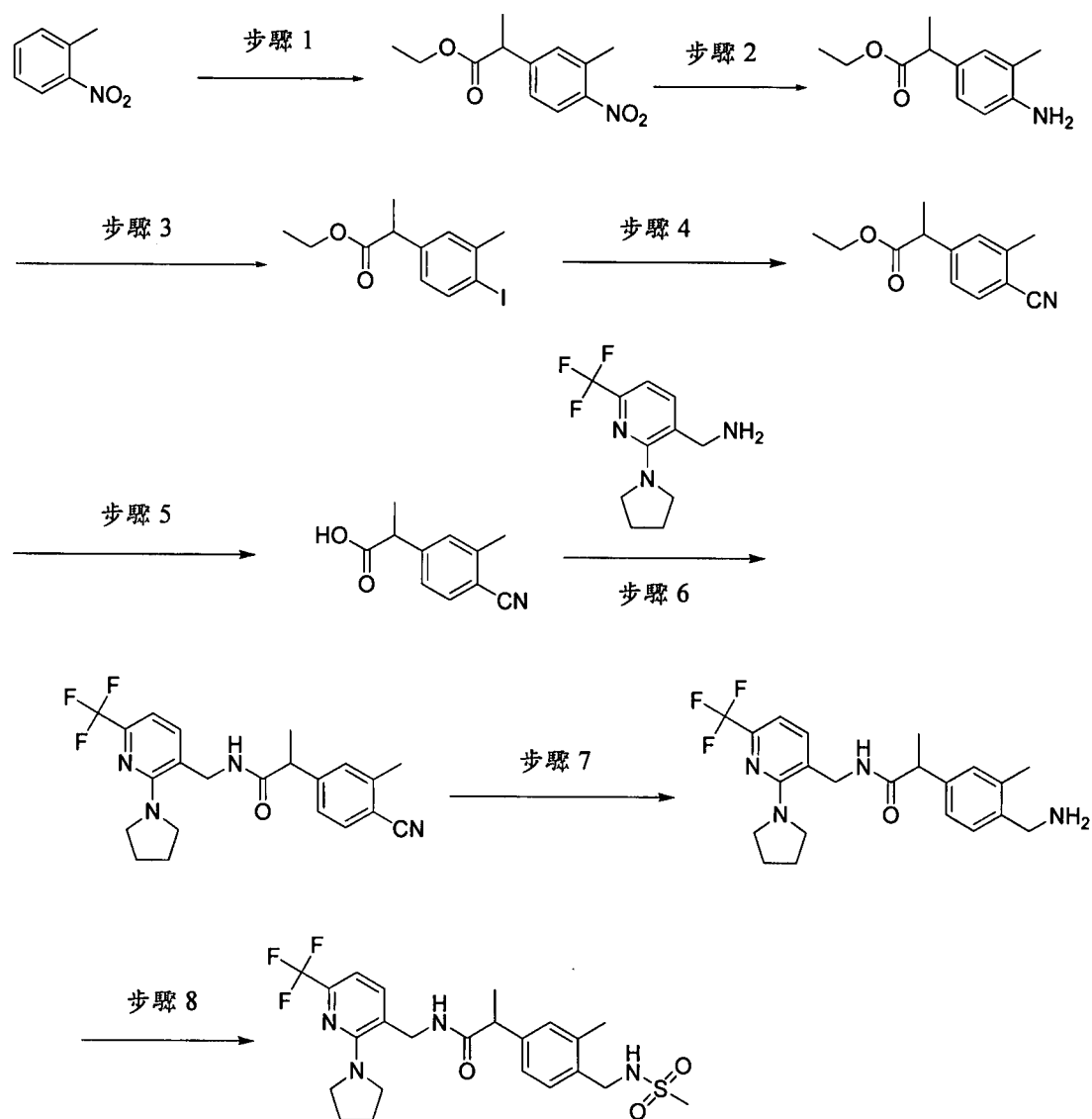
步驟 8: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於二氯甲烷(4 mL)之三

級丁基 2-甲氧基-4-(1-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺甲酸苄酯(155 mg, 0.274 mmol)溶液中, 添加三氟醋酸(1 mL)。將所得之反應混合物於 0°C 攪拌 2 小時, 再於室溫攪拌 2 小時, 隨後以碳酸氫鈉將其鹼化至酸鹼值為 8 至 9。以矽藻土過濾片過濾該混合物。以二氯甲烷溶解濾液, 並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥, 並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物, 以獲得 2-(4-(胺甲基)-3-甲氧基苄基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(65 mg, 51%)。

步驟 9: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於啉之 2-(4-(胺甲基)-3-甲氧基苄基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(65 mg, 0.139 mmol)溶液中, 添加甲磺醯氯(65 mg)。將所得之反應混合物於室溫攪拌 15 小時。以二氯甲烷溶解該混合物, 並以 1N 之氯化氫清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥, 並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苄基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(實例 50) (34 mg)其生產率為 45%。

¹H 核磁共振(300 MHz, 氘代氯仿): 7.44 (d, 1H, J=5.73 Hz, Ar); 7.21 (d, 1H, J=5.79 Hz, Ar); 7.15 (d, 1H, J=5.7 Hz, Ar); 6.83 (d, 1H, J=5.7 Hz, Ar); 6.78 (s, 1H, Ar); 6.14 (t, 1H, NH); 4.80 (t, 1H, NH); 4.43 (d, 2H, CH₂); 4.24 (d, 2H, CH₂); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.56 (q, 1H); 3.25 (m, 2H, 哌啶); 2.80 (s, 3H, 甲磺醯基); 2.76 (m, 2H, 哌啶); 1.67 (t, 2H); 1.5 (br, 1H); 1.22 (m, 2H); 0.94 (d, 3H)。

實例 51 之合成：2-(3-甲基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(吡啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1: 於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺(10 mL)之叔丁醇鉀(2.05 g, 18.3 mmol)溶液中，緩慢地添加-30°C 之 1-甲基-2-硝基苯(1 g, 7.29 mmol)及 2-氯丙酸乙酯(0.98 mL, 7.70 mmol)混合物。將該反應混合物攪拌 10 分鐘，並令其回溫至室溫。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以碳酸氫鈉中和。以水清洗有機層 2 次，隨後以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(3-甲基-4-硝基苯基)丙酸(1.2 g)其生

產率為 70%。

步驟 2: 將乙基 2-(3-甲基-4-硝基苯基)丙酸(1.2 g, 5.05 mmol)以甲醇及四氫呋喃(1:1, 15 mL)溶解。於其中添加 10%之鈀碳(180 mg, 10%)。於氫氣下將所得之混合物於室溫攪拌 3 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以矽藻土床過濾該混合物，並於較低壓力濃縮濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得純化合物乙基 2-(4-胺基-3-甲基苯基)丙酸(944 mg, 90%)。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於乙腈之乙基 2-(4-胺基-3-甲基苯基)丙酸(944 mg, 4.55 mmol)溶液中，緩慢地滴入對甲苯磺酸水合物(2.62 g, 13.66 mmol)。令該反應混合物活化 10 分鐘。隨後逐滴添加溶於水之亞硝酸鈉(629 mg, 9.11 mmol)。將該混合物攪拌 10 分鐘。隨後緩慢地逐滴添加溶於水之碘化鉀(1.89 g, 11.39 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 4 小時。反應完成後，添加 1M 之氫氧化鈉溶液以中和該反應，隨後以醋酸以酯及水將其激發。以水清洗有機層 2 次，隨後以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之乙基 2-(4-碘基-3-甲基苯基)丙酸(1.22 g)其生產率為 84%。

步驟 4: 於一經攪拌、溶於無水二甲基甲醯胺之乙基 2-(4-碘基-3-甲基苯基)丙酸(1.22 g, 5.34 mmol)溶液中，添加氰化鋅(645 mg, 5.50 mmol)及四(三苯基膦基)鈀(617 mg, 0.53 mmol)。令該反應混合物回流過夜，隨後將其冷卻至室溫。使用矽藻土過濾片過濾該混合物，並將濾液蒸發。以醋酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於較低壓力濃縮濾液，以獲得粗製產物。以管柱色層分析法純化該粗製產物。所得之乙基 2-(4-氰基-3-甲基苯基)丙酸(1.05 g)其生產率為 90%。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及水(1:1)做為共溶劑之乙基 2-(4-氰基-3-甲基苯基)丙酸(1.05 g, 4.82 mmol)溶液中，添加氫氧化鈉(482 mg, 12.06 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜，隨後以醋酸將其酸化至酸鹼值為 3 至 4。以醋酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。所得之粗製產物 2-(4-氰基-3-甲基苯基)丙酸(1.1 g)其生產率為 99%。

步驟 6: 於一經攪拌、溶於乙腈之 2-(4-氰基-3-甲基苯基)丙酸(100 mg, 0.53 mmol)溶液中，添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(152 mg, 0.80 mmol)、1-羥苯並三唑(107 mg, 0.80 mmol)、(2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(143 mg, 0.58 mmol)及三乙胺(0.18 mL, 1.33 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(4-氰基-3-甲基苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(189 mg)其生產率為 86%。

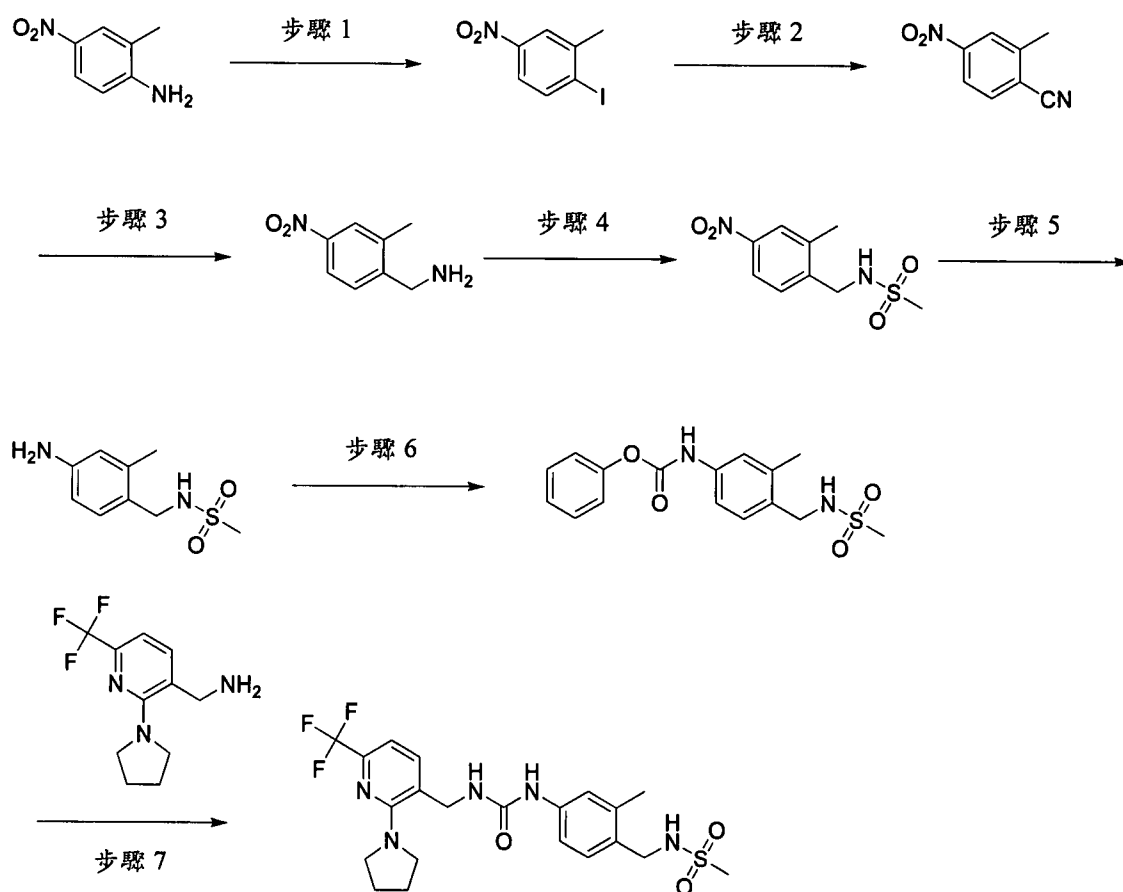
步驟 7: 將一經攪拌、溶於乙醇之 2-(4-氰基-3-甲基苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(90 mg, 0.22 mmol)溶液冷卻至 0°C，添加氯化鎳(II)六水合物(51 mg, 0.22 mmol)，並攪拌 15 分鐘以上。隨後小量地分次添加氫硼化鈉(57 mg, 1.51 mmol)。該反應屬放熱及起泡反應。令所得之反應混合物回溫至室溫，並攪拌 2 小時。以矽藻土過濾片過濾該混合物。將濾液濃縮並蒸發。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗，若其不易被分離，可使用小量之 1N 氫氯酸及飽和之碳酸氫鈉。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態

去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(4-(胺甲基)-3-甲基苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(109 mg)其生產率為 99%。

步驟 8: 於一經攪拌、溶於啉之 2-(4-(胺甲基)-3-甲基苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(109 mg, 0.26 mmol)溶液中，添加甲磺醯氯(0.03 mL, 0.42 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以 1N 之氯化氫及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-(3-甲基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(實例 51) (60 mg)其生產率為 46%。

¹H 核磁共振(300 MHz, 二甲亞砜): 8.39 (bs, 1H, NH); 7.43(d, 1H, J=7.5 Hz, Ar); 7.35 (bs, 1H, NH); 7.24 (d, 1H, J=7.8Hz, Ar); 7.12 (m, 2H, Ar); 7.00 (d, 1H, J=7.5 Hz, Ar); 4.30 (bt, 2H, J=6.6 Hz, CH₂); 4.10 (s, 2H, CH); 3.63 (m, 1H, CH); 2.89 (s, 3H, Ms); 2.28 (s, 3H, CH₃); 1.79 (m, 4H, 咯啉); 1.32 (d, 3H, J=7.2 Hz, CH₃)。

實例 52 之合成： N-(2-甲基-4-(3-((2-(啞啉-1-基)-6-(三氟甲基)-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺



步驟 1：於一經攪拌、溶於乙腈及水之 2-甲基-4-硝基苯胺(500 mg, 3.286 mmol)溶液中，添加對甲苯磺酸水合物(1.875 g, 9.858 mmol)、亞硝酸鈉(453 mg, 6.572 mmol)及碘化鉀(1.363 g, 8.215 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 4 小時。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 1-碘基-2-甲基-4-硝基苯(812 mg)其生產率為 94%。

步驟 2：於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之 1-碘基-2-甲基-4-硝基苯(812 mg, 3.087 mmol)溶液中，添加氰化鋅(544 mg, 4.630 mmol)及四(三苯基膦基)鈀(713 mg, 0.6174 mmol)。將該反應混合

物於 120°C 攪拌 24 小時，隨後將其冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。以矽藻土過濾片過濾該混合物。以醋酸乙酯溶解濾液，並以碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 2-甲基-4-對硝基苄腈(407 mg)其生產率為 81%。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於四氫呋喃之 2-甲基-4-對硝基苄腈(407 mg, 2.510 mmol)溶液中，添加溶於四氫呋喃(2.1 mL)之 2M 硼烷-甲基硫醚錯合物。將該反應混合物於 70°C 攪拌 15 小時。令該混合物冷卻至室溫，隨後以水進行淬火反應。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之(2-甲基-4-硝基苄基)甲胺(178 mg)其生產率為 43%。

步驟 4: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於吡啶之(2-甲基-4-硝基苄基)甲胺(178 mg, 1.071 mmol)溶液中，添加甲磺醯氯(0.16 mL, 2.0349 mmol)。將所得之反應混合物攪拌 2 小時。以二氯甲烷溶解該混合物，並以 1N 之氯化氫清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 N-(2-甲基-4-硝基苄基)甲基磺醯胺(100 mg)其生產率為 38%。

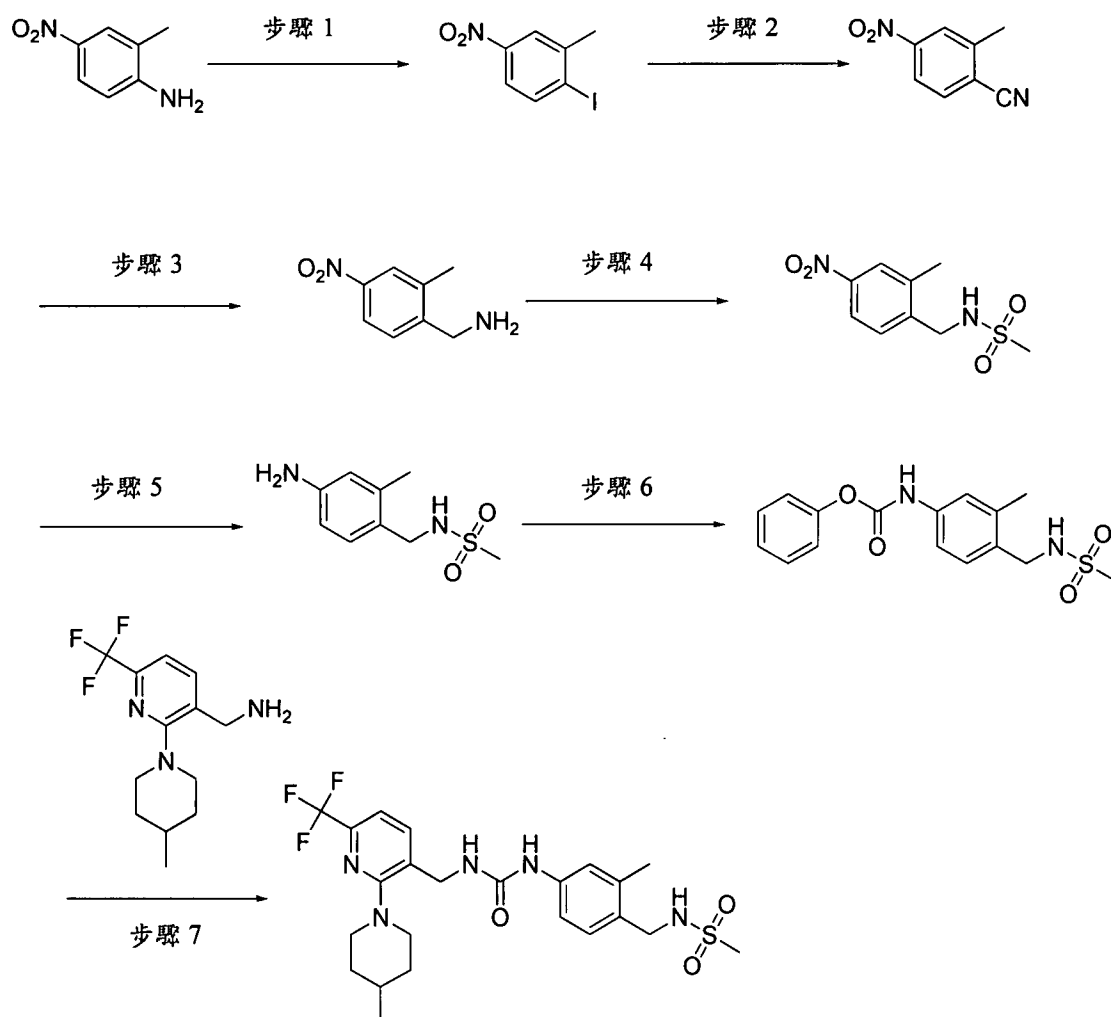
步驟 5: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙醇做為共溶劑之 N-(2-甲基-4-硝基苄基)甲基磺醯胺(100 mg, 0.409 mmol)溶液中，添加 10%之鈹碳(40 mg)。以氫氣氣球對該混合物充氣。將所得之混合物攪拌 24 小時，隨後以矽藻土過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 N-(4-胺基-2-甲基苄基)甲基磺醯胺(61 mg)其生產率為 70%。

步驟 6: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙醇做為共溶劑之 N-(4-胺基-2-甲基苄基)甲基磺醯胺(61 mg, 0.285 mmol)溶液中，添加氯甲酸苯酯(0.04 mL, 0.299 mmol)及吡啶(0.03 mL, 0.342 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 3 小時。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之苯基 3-甲基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基胺基甲酸酯(93 mg)其生產率為 98%。

步驟 7: 於一經攪拌、溶於乙腈之苯基 3-甲基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基胺基甲酸酯(46 mg, 0.137 mmol)及(2-(吡啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲胺(34 mg, 0.137 mmol)溶液中，添加二甲胺基吡啶(17 mg, 0.137 mmol)。將該反應混合物於 50°C 攪拌 15 小時。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之 N-(2-甲基-4-(3-((2-(吡啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺(實例 52)(57 mg)其生產率為 86%。

¹H 核磁共振(300 MHz, 二甲亞砜): 8.60 (s, 1H); 7.65 (d, J=7.68 Hz, 1H); 7.27-7.09 (m, 5H); 6.61 (br t, 1H); 4.39 (d, J=5.31 Hz, 2H); 4.04 (d, J=5.88 Hz, 2H); 3.52 (t, J=6.42 Hz, 4H); 2.84 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 1.89 (t, J=6.42 Hz, 4H)。

實例 53 之合成: N-(2-甲基-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺



步驟 1: 將一溶於乙腈之對甲苯磺酸水合物(3 等量)溶液，加至一溶於乙腈之 2-甲基-4-硝基苯胺(1 等量)溶液中。將所得之胺鹽懸浮液冷卻至 10 至 15°C，並於其中逐次添加一亞硝酸鈉(2 等量)及溶於水之碘化鉀(2.5 等量)溶液。將該反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後令其升溫至 20°C，並將其攪拌至起始原料被完全消耗。4 小時後，添加水及碳酸氫鈉(直至 pH = 9 至 10)，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以水清洗，以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態濃縮。使用醋酸乙酯-己烷做為溶媒系統，將殘留物以矽膠管柱純化，以獲得 1-

碘基-2-甲基-4-硝基苯。

步驟 2: 將 1-碘基-2-甲基-4-硝基苯、三(二亞苄基丙酮)二鈀($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、氰化鋅置放於一充滿氮氣之圓底燒瓶中，並以二甲基甲醯胺溶解。將該反應混合物於 120°C 攪拌 24 小時，隨後將其冷卻至室溫。以醋酸乙酯萃取，並以 2N 之氫氧化銨溶液清洗。將有機層以水清洗，以硫酸鈉乾燥，並於真空狀態濃縮。使用醋酸乙酯-己烷做為溶媒系統，以矽膠管柱純化殘留物，以獲得 2-甲基-4-對硝基苄腈。

步驟 3: 於一溶於四氫呋喃之 2-甲基-4-對硝基苄腈溶液中，緩慢地逐滴添加溶於四氫呋喃之 2M 硼烷-甲基硫醚錯合物，並於將該混合物回流 1 天。將該反應物冷卻至室溫後，逐滴添加水，以去除殘餘之甲硼烷，並以醋酸乙酯萃取，以水清洗數次。以管柱色層分析法純化粗製反應產物，以獲得(2-甲基-4-硝基苯基)甲胺。

步驟 4: 於一溶於二氯甲烷之(2-甲基-4-硝基苯基)甲胺溶液中添加吡啶，隨後添加甲磺醯氯。將該反應混合物於室溫攪拌 2 小時。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以 1N 之氯化氫及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(2-甲基-4-硝基苄基)甲基磺醯胺。

步驟 5: 於一溶於甲醇之 N-(2-甲基-4-硝基苄基)甲基磺醯胺溶液中，添加 10%之鈀碳，以氫氣對該混合物充氣。將該反應混合物攪拌 15 小時後，以矽藻土過濾該混合物，並以管柱色層分析法將其純化，以獲得 N-(4-胺基-2-甲基苄基)甲基磺醯胺。

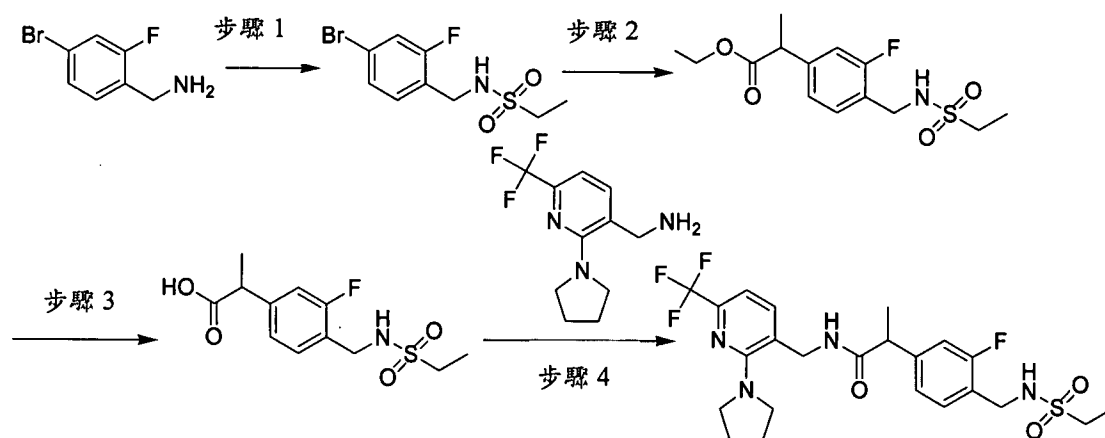
步驟 6: 於 0°C ，於一經攪拌、溶於丙酮/四氫呋喃之 N-(4-胺基-2-甲基苄基)甲基磺醯胺溶液中，添加吡啶。將該反應混合物於室

溫攪拌 3 小時。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得苯基 3-甲基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基胺基甲酸酯。

步驟 7: 於一經攪拌、溶於乙腈之苯基 3-甲基-4-(甲基磺醯胺基甲基)-苯基胺基甲酸酯溶液中，添加之前合成之(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺衍生物，隨後添加二甲胺基哌啶(1 等量)。將該反應混合物於 50°C 攪拌 15 小時。以二氯甲烷溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化後，即獲得 N-(2-甲基-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺(實例 53)。

^1H 核磁共振(400 MHz, 氘代氯仿): δ 7.45 (d, 1H, $J=8.00\text{Hz}$, Ar-H); 7.18-7.22 (m, 3H, Ar-H); 7.03 (d, 1H, Ar-H); 6.62 (s, 1H); 5.58 (bs, 1H, $\alpha\text{-NH}$); 4.67 (bs, 1H, Ar- $\alpha\text{-NH}$); 4.47 (m, 3H); 4.20 (d, 2H, $J=4.00\text{Hz}$, $\alpha\text{-CH}_2$); 3.48 (d, 2H, $J=8.00$); 2.79-2.93 (m, 7H); 2.29 (s, 3H, Ar- CH_3); 1.25-1.68 (m, 5H); 0.96 (d, 3H, $J=4.00\text{Hz}$)。

實例 54 之合成：2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)-N-((2-(吡啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1：於 0°C，將(4-溴基-2-氟苯基)甲胺(924 mg，4.53 mmol)以吡啶溶解，並於該溶液中添加乙烷磺醯氯(0.82 mL，8.60 mmol)。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。隨後以 1N 之氯化氫對該混合物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將其以硫酸鎂乾燥，將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法純化，以獲得純形式之 N-(4-溴基-2-氟苄基)-乙基磺醯胺(1.06 g，79%)。

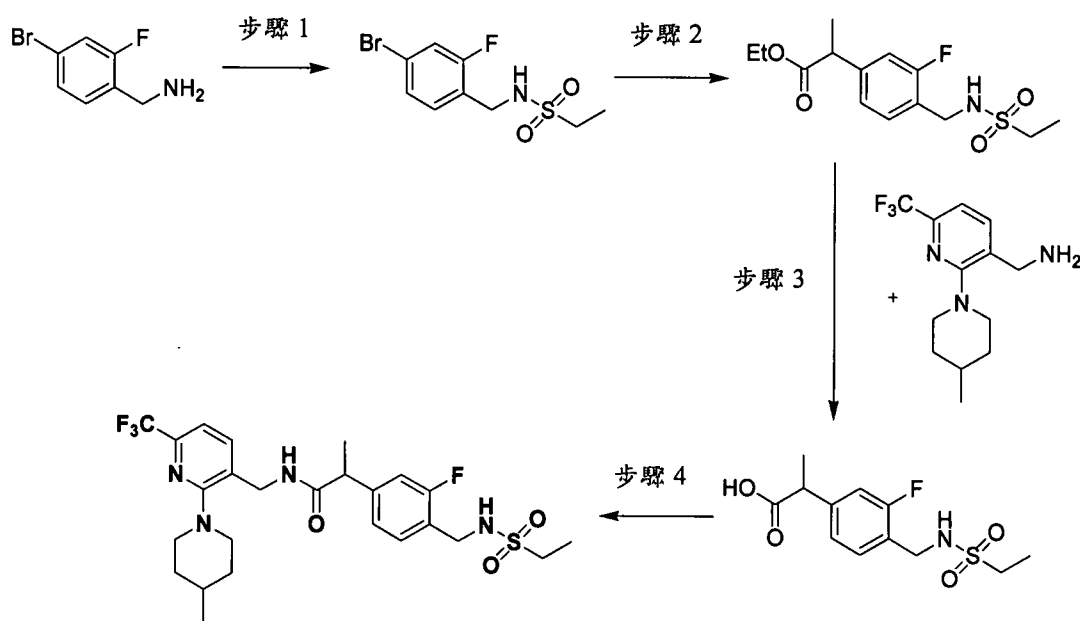
步驟 2：於一經攪拌、溶於二甲基甲醯胺之 N-(4-溴基-2-氟苄基)乙基磺醯胺(305 mg，1.03 mmol)溶液中，添加錳(113 mg，2.06 mmol)、(2,2'-雙吡啶)二溴化鎳(27 mg，0.07 mmol)及 2-氯丙酸乙酯(0.17 mL，1.34 mmol)。隨後添加三氟醋酸(0.002 mL，0.028 mmol)。將該混合物於 65°C 攪拌 24 小時。以濃氯化氫(7 滴)對該反應混合物進行淬火反應。隨後，將其以二乙醚萃取，以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態蒸發溶媒。以管柱色層分析法純將其純化，以獲得純形式之乙基 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)丙酸(65 mg，20%)。

步驟 3: 於室溫，於一溶於以四氫呋喃及水做為共溶劑之乙基 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)丙酸(60 mg, 0.189 mmol)溶液中，添加氫氧化鈉(19 mg)。將該混合物攪拌過夜，並以醋酸乙酯萃取，以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態蒸發溶媒。以管柱色層分析法將其純化，以獲得 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)丙酸(55 mg)。

步驟 4: 將 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)丙酸(60 mg, 0.207 mmol)及(2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(57 mg, 0.228 mmol)以 1,4-二氧陸園溶解。隨後添加 N-羥苯並三唑(39 mg, 0.285 mmol)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(55 mg, 0.285 mmol)及三乙胺(0.066 mL, 0.475 mmol)。將該反應混合物攪拌過夜，以水進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將其以硫酸鎂乾燥，將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法將其純化，以獲得 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(**實例 54**) (55 mg, 47%)。

¹H-核磁共振(300 MHz, 氘代氯仿): δ 7.37 (d, 1 H, J=7.86 Hz, Ar-H); 7.33 (s, 1 H, Ar-H); 7.05 (m, 2 H, Ar-H); 6.94 (d, 1 H, J=7.50 Hz, Ar-H); 5.65 (m, 1 H, 醯胺-NH); 4.51 (m, 1 H, 醯胺-NH); 4.46 (d, 2 H, J=5.28 Hz, Ar-CH₂); 4.33 (d, 2 H, J=6.21 Hz, Ar-CH₂); 3.55(q, 1 H, J=7.14 Hz, 醯胺-α-H); 3.42 (m, 4 H, 吡咯-H); 2.98 (q, 2 H, J=7.32 Hz, 乙烷磺醯-2H); 1.85 (m, 4 H, 吡咯-H); 1.51 (d, 3 H, J=6.93 Hz, 醯胺-3H); 1.33 (t, 3 H, J=7.32 Hz, 乙烷磺醯-3H)。

實例 55 之合成: 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺



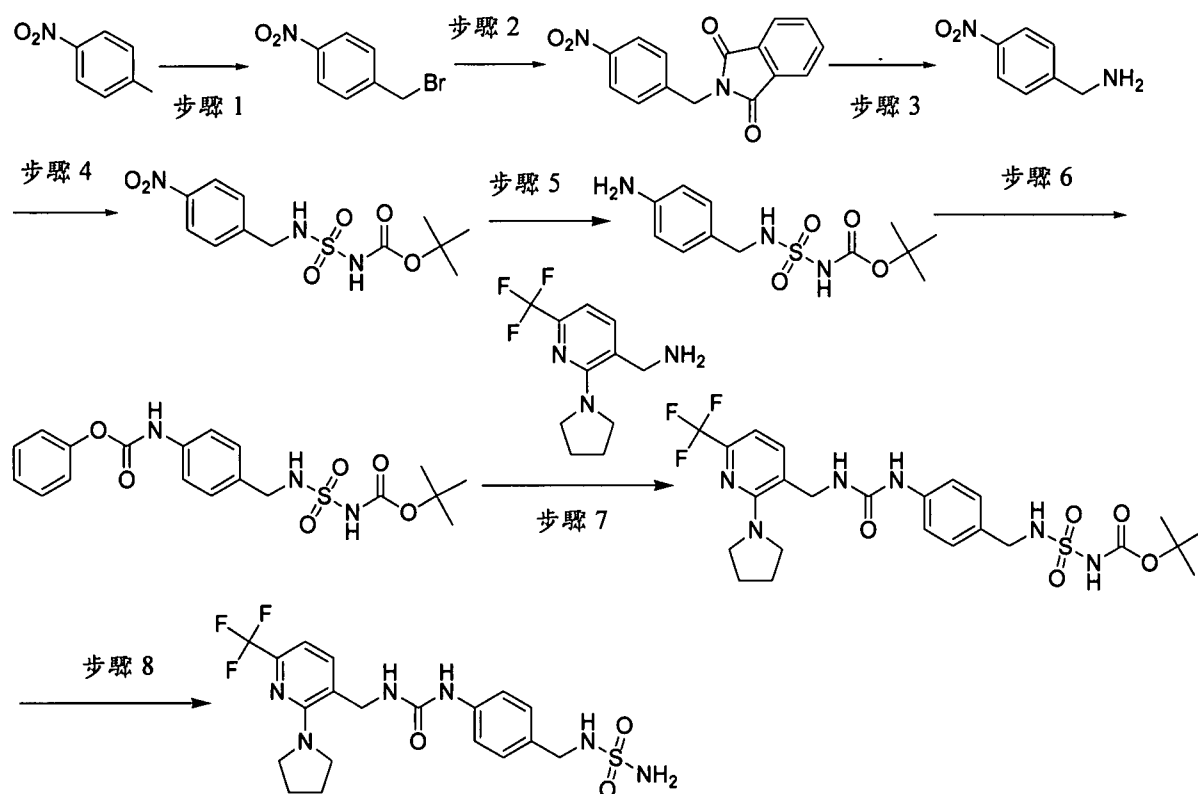
步驟 1 至 3: 根據實例 54。

步驟 4: 將 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)丙酸(55 mg, 0.19 mmol)及(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲胺(57 mg, 0.209 mmol)以 1,4-二氧陸園溶解，隨後添加 1-羥苯並三唑(39 mg, 0.285 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碘化二亞胺(55 mg, 0.285 mmol)及三乙胺(0.066 mL, 0.475 mmol)。將該反應混合物攪拌過夜，隨後以水進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將其以硫酸鎂乾燥，將有機溶媒蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 5:1 之醋酸乙酯/正己烷)純化，以獲得化合物 2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺(**實例 55**) (85 mg, 83%)。

^1H -核磁共振(氘代氯仿): 7.47 (d, 1H, Ar, $J=7.50\text{Hz}$); 7.37 (t, 1H, Ar); 7.20 (d, 1H, Ar, $J=7.68\text{ Hz}$); 7.07 (m, 2H); 6.22 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.47 (d, 2H, $J=5.85\text{ Hz}$); 4.32 (d, 2H, $J=6.24$

Hz); 3.60 (q, 1H, $J=6.96$ Hz); 3.33 (m, 2H); 3.01 (q, 2H, $J=7.32$ Hz); 2.83 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 1.56 (d, 3H); 1.33 (t, 3H, $J=7.32$ Hz); 1.33 (m, 1H); 1.23 (m, 2H); 0.97 (d, 3H, $J=6.6$ Hz)。

實例 57 之合成: 1-{[2-吡啶-1-基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-{4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}尿素



步驟 1: 將 N-溴代琥珀醯亞胺(1.51 g, 8.509 mmol)加至一溶於四氯化碳之 1-甲基-4-硝基苯(1.2 g, 7.735 mmol)溶液中。於室溫，於該混合物中添加 70%之過氧化苯甲醯(120 mg)，並令其回流 24 小時。以醋酸乙酯萃取該混合物，以硫酸鎂乾燥，將溶媒蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化，以獲得純形式之 1-(溴甲基)-4-硝基苯(1.1 g, 61%)。

步驟 2: 於一溶於二甲基甲醯胺之 1-(溴甲基)-4-硝基苯(1.1 g, 4.69 mmol)溶液中，添加酞醯亞胺鉀(1.9 g, 10.314 mmol)。令該混合物反應過夜，以醋酸乙酯萃取，並以飽和之氯化鈉溶液(3 x 20 mL)清洗。將其以硫酸鎂乾燥，將溶媒蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化，以獲得 2-(4-硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(1.6 g, 99%)。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於四氫呋喃之 2-(4-硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(1.6 g, 5.33 mmol)溶液中，添加聯氨單水合物(4 等量)。將該混合物回流攪拌 6 小時，直至薄層層析法顯示其被完全消耗，將該混合物冷卻至室溫。以碳酸氫鉀處理該混合物，以將其酸鹼值調整為 12 至 13。將其以醋酸乙酯萃取，以飽和之氯化鈉溶液清洗，以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得 (4-硝基苄基)甲胺(592 mg, 65%)。

步驟 4: 將氯磺醯異氰酸酯(0.063 mL)及三級丁醇(0.07 mL)以混合於二氯甲烷(5 mL)中。10 分鐘後，添加一溶於二氯甲烷之(4-硝基苄基)甲胺(100 mg, 0.657 mmol)溶液，並於 50°C 攪拌 30 分鐘。令該混合物冷卻至室溫，於該混合物中添加三乙胺(0.11 mL)，並再攪拌 3 小時。以醋酸乙酯萃取該反應混合物，以飽和之氯化鈉溶液清洗，並以硫酸鎂乾燥。將醋酸乙酯蒸發後，以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化粗製化合物，以獲得三級丁基 N-(4-硝基苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(112 mg, 51 %)。

步驟 5: 將 10%之鈀碳(7 mg)加至一溶於乙醇及四氫呋喃之三級丁基 N-(4-硝基苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(65 mg)溶液中。以氫氣氣球對該混合物充氣，並於室溫攪拌 6 小時。以矽藻土過濾該混

合物，並於真空狀態將其蒸發，以獲得三級丁基 N-(4-胺基苄基)胺磺醯基-胺甲酸酯(58 mg, 98%)。

步驟 6: 於 0°C，於一經攪拌、溶於四氫呋喃-乙腈(1:1)之三級丁基 N-(4-胺基苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(86 mg, 0.285 mmol)溶液中，添加吡啶(0.03 mL, 0.342 mmol)及氯甲酸苄酯(0.04 mL, 0.3 mmol)。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，並將其加溫至室溫，隨後攪拌 30 分鐘。以醋酸乙酯萃取該混合物，以飽和之氯化鈉溶液清洗，以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態將其濃縮。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)將其純化，以獲得純形式之三級丁基 N-(4-(3-((苄基胺基甲酸酯)甲基)-脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(59 mg, 49%)。

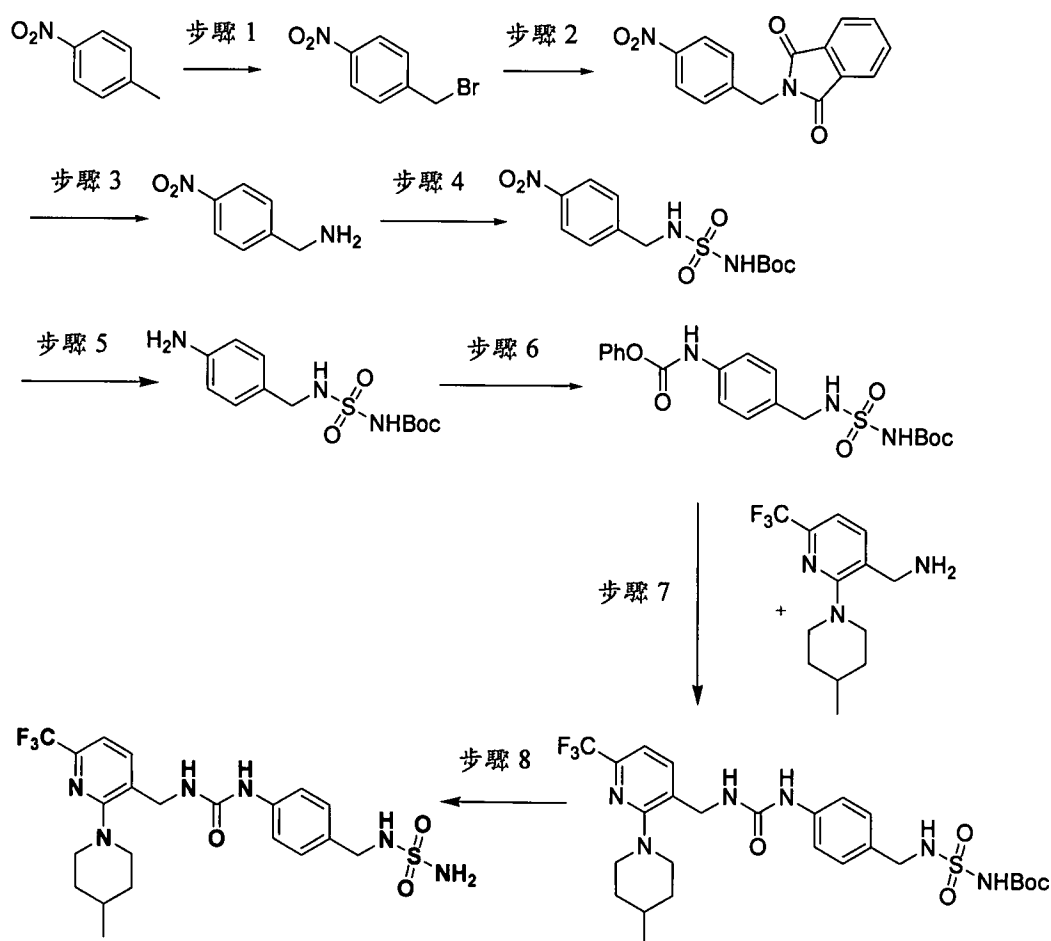
步驟 7: 將三級丁基 N-(4-(3-((苄基胺基甲酸酯)甲基)-脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(58 mg, 0.138 mmol)以乙腈溶解。於該溶液中添加(2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(38 mg, 0.138 mmol)及 4-二甲胺基啉(16 mg)。將該反應混合物於 50°C 攪拌過夜。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以飽和之氯化鈉溶液清洗。將其以硫酸鎂乾燥，將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法純化，以獲得三級丁基 N-(4-(3-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)-苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(50 mg, 60%)。

步驟 8: 於 0°C，於一溶於二氯甲烷(6 mL)之三級丁基 N-(4-(3-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(70 mg, 0.122 mmol)溶液中，添加三氟醋酸(2mL)。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，再於室溫攪拌 2 小時。以碳酸氫鈉將該混合物中和至酸鹼值為 7 至 8，以醋酸乙酯萃取，並以飽和之氯化鈉溶液清洗。將其以硫酸鎂乾燥，將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法純化，以獲得 1-{[2-咯啉-1-基-6-(三氟甲基)啉-3-

基]甲基}-3-{4-[(磺醯胺基)甲基]-苯基}尿素(實例 57) (50 mg, 86%)。

^1H -核磁共振(400 MHz, 氘代甲醇): δ 7.81 (d, 1 H, Ar, $J=7.52$ Hz); 7.30 (dd, 4H, Ar, $J_1=8.44$, $J_2=8.44$); 7.01 (d, 1H, Ar, $J=7.52$ Hz); 4.48 (s, 2H, CH_2NH); 4.12 (s, 2H, CH_2NH); 3.58 (m, 4H, 吡咯); 1.98 (m, 4H, 吡咯)。

實例 59 之合成: 1-{[2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-{4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}尿素



步驟 1 至 6: 根據實例 57。

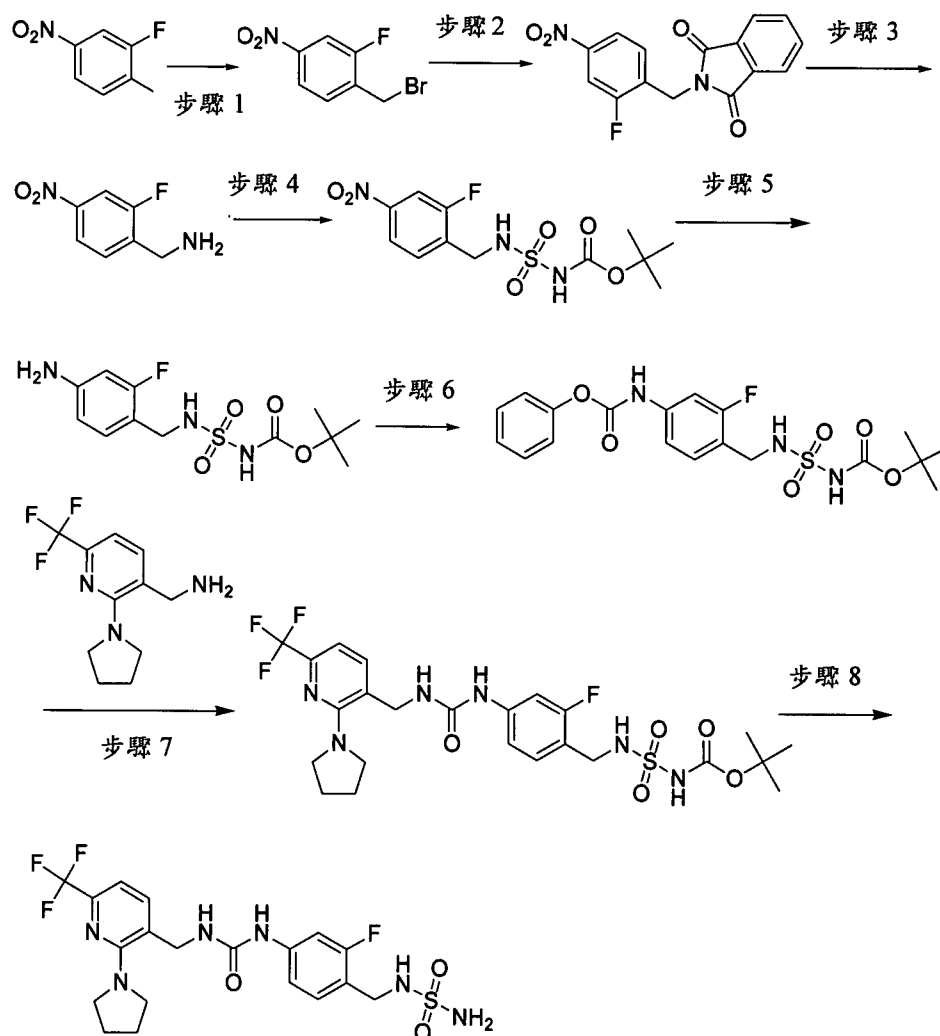
步驟 7: 將三級丁基 N-(4-(3-((苯基胺基甲酸酯)甲基)脲基)苄

基)胺磺醯基胺甲酸酯(58 mg, 0.138 mmol)以乙腈溶解，並於該溶液中添加(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(38 mg, 0.138 mmol)及 4-二甲胺基啉(16 mg)。將該反應混合物於 50°C 攪拌過夜。以醋酸乙酯萃取該混合物，以飽和之氯化鈉溶液清洗，並以硫酸鎂乾燥。將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化，以獲得三級丁基 N-(4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(50 mg, 60%之生產率)。

步驟 8: 於 0°C，於一溶於二氯甲烷(6 mL)之三級丁基 N-(4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(88 mg, 0.147 mmol)溶液中，添加四氫呋喃(2 mL)。將該反應混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，再於室溫攪拌 2 小時。以碳酸氫鈉將該混合物中和至酸鹼值為 7 至 8 後，以醋酸乙酯萃取，並以飽和之氯化鈉溶液清洗。將其以硫酸鎂乾燥，將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化，以獲得純形式之 N-(4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)-胺基磺醯胺(實例 59) (58 mg, 78%)。

¹H-核磁共振(氘代甲醇): δ 7.81 (d, 1H, Ar, J=7.68Hz); 7.34 (m, 5H, Ar); 4.44 (s, 2H, CH₂NH); 4.13 (s, 2H, CH₂NH); 3.46 (d, 2H, J=12.27 Hz); 2.87 (t, 2H); 1.76 (d, 2H, J=10.44 Hz); 1.44(m, 1H); 1.30 (m, 2H); 1.01 (d, 3H, J=6.24Hz)。

實例 60 之合成：1-{3-氟-4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}-3-{[2-咯啉-1-基-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}尿素



步驟 1: 將 N-溴代琥珀醯亞胺(1.27 g, 7.09 mmol)加至一溶於四氯化碳之 2-氟-1-甲基-4-硝基苯(1.0 g, 6.446 mmol)溶液中。於室溫，於該混合物中添加 70%之過氧化苯甲醯(150 mg)，並將其回流 24 小時。以醋酸乙酯萃取該混合物，以硫酸鎂乾燥，將溶媒蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)將其純化，以獲得 1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯(1.05 g, 69 %)。

步驟 2: 於一溶於二甲基甲醯胺之 1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯

(1.05 g, 4.48 mmol)溶液中，添加酞醯亞胺鉀(1.8 g, 9.852 mmol)。令該混合物反應過夜，以醋酸乙酯萃取，並以飽和之氯化鈉溶液(3 x 20 mL)清洗。將其以硫酸鎂乾燥，將溶媒蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化，以獲得 2-(2-氟-4-硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(1.35 g, 99%)。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於四氫呋喃之 2-(2-氟-4-硝基苄基)異吲哚-1,3-二酮(1.35 g, 4.48 mmol)溶液中，添加聯氨單水合物(1.3 mL)。將該混合物攪拌回流 6 小時，直至薄層層析法顯示其被完全消耗；將該混合物冷卻至室溫。以碳酸氫鉀處理該混合物，以將其酸鹼值調整為 12 至 13。將其以醋酸乙酯萃取，以飽和之氯化鈉溶液清洗，以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得(2-氟-4-硝基苄基)甲胺(316 mg, 41%)。

步驟 4: 將氯磺醯異氰酸酯(0.1 mL)與三級丁醇(0.12 mL)於二氯甲烷(5 mL)中混合。10 分鐘後，添加一溶於二氯甲烷之(2-氟-4-硝基苄基)甲胺(200 mg, 1.176 mmol)溶液，並於 50°C 攪拌 30 分鐘。令該混合物冷卻至室溫，添加三乙胺(0.11 mL)，並再度攪拌 3 小時。以醋酸乙酯萃取該反應混合物，以飽和之氯化鈉溶液清洗，並以硫酸鎂乾燥。將醋酸乙酯蒸發後，以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化粗製化合物，以獲得三級丁基 N-(2-氟-4-硝基苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(139 mg, 34%)。

步驟 5: 將 10%之鈹碳(42 mg)加至一溶於乙醇與四氫呋喃之三級丁基 N-(2-氟-4-硝基苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(135 mg)溶液中。以氫氣氣球對該混合物充氣，並於室溫攪拌 6 小時。以矽藻土過濾該混合物，並於真空狀態將其蒸發，以獲得三級丁基 N-(4-

胺基-2-氟苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(127 mg, 99%)。

步驟 6: 於 0°C, 於一經攪拌、溶於四氫呋喃-乙腈(1:1)之三級丁基 N-(4-胺基-2-氟苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(127 mg, 0.398 mmol)溶液中, 添加啉(0.04 mL, 0.478 mmol)及氯甲酸苯酯(0.05 mL, 0.418 mmol)。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘, 將其加熱至室溫, 隨後攪拌 30 分鐘。將該混合物以醋酸乙酯萃取, 以飽和之氯化鈉溶液清洗, 以硫酸鎂乾燥, 並於真空狀態濃縮。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)將其純化, 以獲得純形式之三級丁基 N-(2-氟-4-(苯基胺基甲酸酯)甲基)脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(160 mg, 91%)。

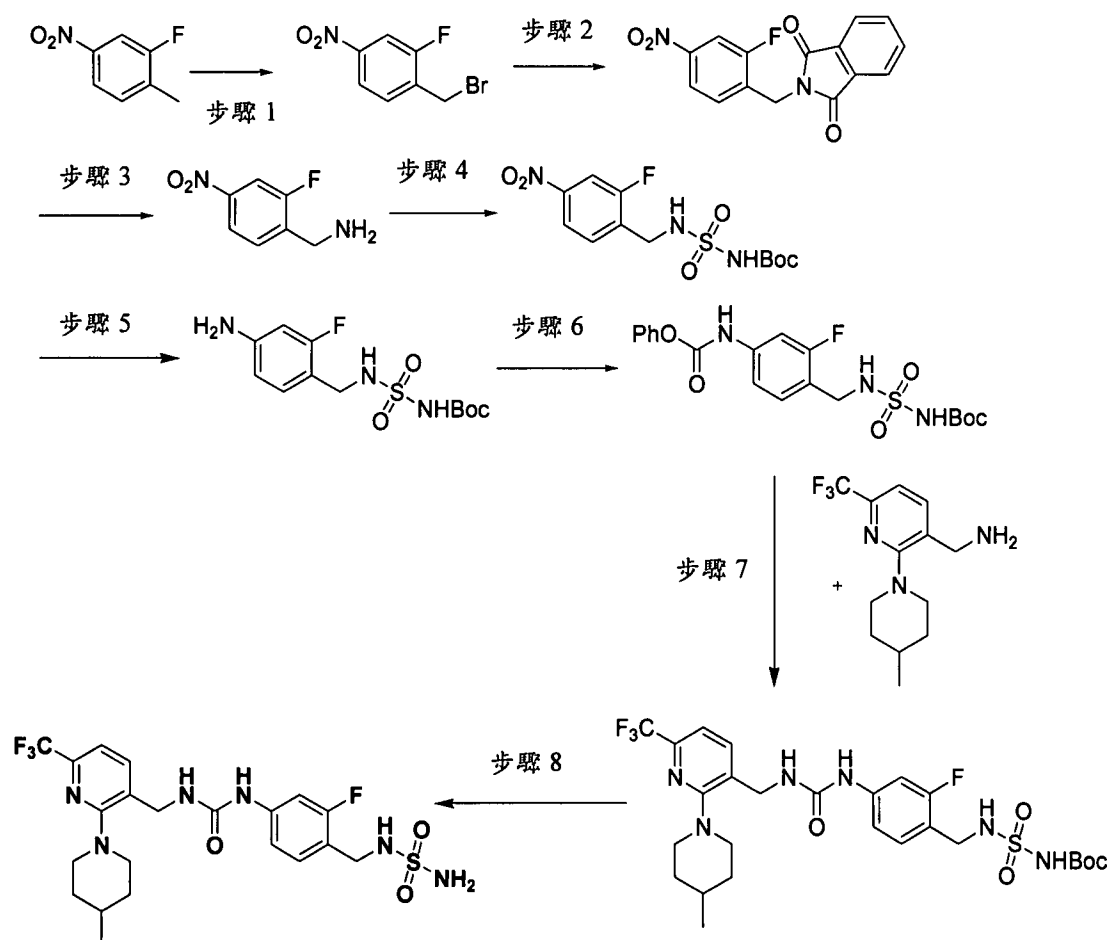
步驟 7: 將三級丁基 N-(2-氟-4-(苯基胺基甲酸酯)甲基)脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(60 mg, 0.137 mmol)以乙腈溶解。於該溶液中添加(2-(啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(37 mg, 0.137 mmol)及 4-二甲胺基啉(17 mg)。將該反應混合物於 50°C 攪拌過夜。以醋酸乙酯萃取該混合物, 並以飽和之氯化鈉溶液清洗。將其以硫酸鎂乾燥, 將醋酸乙酯蒸發, 並以管柱色層分析法純化, 以獲得三級丁基 N-(2-氟-4-(3-((2-(啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(60 mg, 71%)。

步驟 8: 於 0°C, 於一溶於二氯甲烷(6 mL)之三級丁基 N-(2-氟-4-(3-((2-(啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(60 mg, 0.102 mmol)溶液中, 添加三氟醋酸(2 mL)。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘, 再於室溫攪拌 2 小時。以碳酸氫鈉將該混合物中和至酸鹼值為 7 至 8, 以醋酸乙酯萃取, 並以飽和之氯化鈉溶液清洗。將其以硫酸鎂乾燥, 將醋酸乙酯蒸發, 並以管柱色層分析法純化, 以獲得 1-{3-氟-4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}-3-{[2-啉-1-基-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}尿素(實例 60)

(35 mg, 73%)。

^1H -核磁共振(300 MHz, 丙酮- d_6): δ 8.31 (s, 1H, NH); 7.74 (d, 1H, Ar, $J=7.5$ Hz); 7.56 (dd, 1H, Ar, $J_1=13.02$ Hz, $J_2=2.01$ Hz); 7.35 (t, 1H, Ar, $J=8.4$ Hz); 7.05 (m, 2H, Ar); 6.29 (m, 1H, NH); 5.95 (m, 2H, NH); 4.54 (d, 2H, $J=5.31$ Hz); 4.22 (d, 2H, $J=5.67$ Hz); 3.60 (m, 4H, 吡咯); 1.95 (m, 4H, 吡咯)。

實例 61 之合成: 1-{3-氟-4-[(磺醯胺基)甲基]苯基}-3-{[2-(4-甲基哌啶-1-基)l-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}尿素



步驟 1 至 6: 根據實例 60。

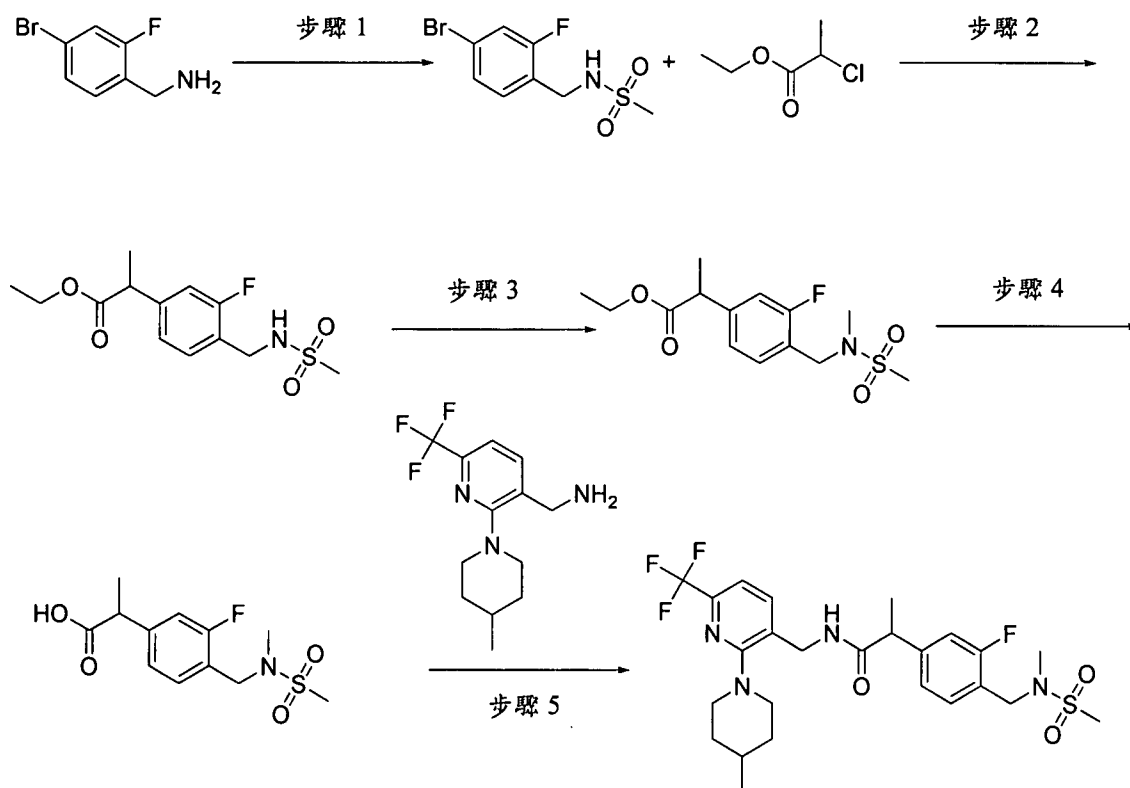
步驟 7: 將三級丁基 N-(2-氟-4-(苯基胺基甲酸酯)甲基)脲基)

苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(60 mg, 0.137 mmol)以乙腈溶解，於該溶液中添加(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(37 mg, 0.137 mmol)及 4-二甲胺基啉(17 mg)。將該反應混合物於 50°C 攪拌過夜。將該混合物以醋酸乙酯萃取，以飽和之氯化鈉溶液清洗，並以硫酸鎂乾燥。將醋酸乙酯蒸發，以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化，以獲得三級丁基 N-(2-氟-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(60 mg, 71%生產率)。

步驟 8: 於 0°C，於一溶於二氯甲烷(6 mL)之三級丁基 N-(2-氟-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)胺磺醯基胺甲酸酯(60 mg, 0.097 mmol)溶液中，添加四氫呋喃(2 mL)。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，再於室溫攪拌 2 小時。以碳酸氫鈉將該混合物中和至酸鹼值為 7 至 8 後，將其以醋酸乙酯萃取，並以飽和之氯化鈉溶液清洗。將其以硫酸鎂乾燥，將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化，以獲得純形式之 N-(2-氟-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)胺基磺醯胺(實例 61) (35 mg, 70%)。

¹H-核磁共振(氘代甲醇): δ 7.79 (d, 1H, Ar, J=7.14 Hz); 7.38 (m, 3H, Ar); 7.03 (dd, 1H, Ar); 4.44 (s, 2H); 4.10 (s, 2H); 3.30 (m, 2H); 2.90 (t, 2H); 1.77 (m, 2H); 1.58 (m, 1H); 1.45 (m, 2H); 1.00 (d, 3H, J=6.6 Hz)。

實例 63 之合成：2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1：將(4-溴基-2-氟苄基)甲胺於吡啶中攪拌，並於 0°C 逐滴添加甲磺醯氯(1.9 等量)。將該反應混合物由冰浴中移除後，於室溫攪拌 1 小時。以 1N 之氯化氫對該反應物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將萃取出之有機層以硫酸鎂乾燥。以管柱色層分析法純化反應混合物，以獲得 N-(4-溴基-2-氟苄基)甲基磺醯胺。

步驟 2：將 N-(4-溴基-2-氟苄基)甲基磺醯胺以無水二甲基甲醯胺溶解，並以氮氣對其充氣。於該反應物中滴入 2-氯丙酸乙酯(1.3 等量)，並添加及錳(2 等量)、鎳-2,2'-雙吡啶(0.1 等量)與三氟醋酸(0.026 等量)。令該反應物回流過夜。將該反應混合物回溫至周圍溫度。以 1N 之氯化氫對該反應物進行淬火反應，並以二乙醚萃取有機層。將萃取出之有機層以硫酸鎂乾燥，並將其濃縮成乙基

2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸，其不須經純化即可於下一步驟使用。

步驟 3: 於 0°C，將粗製產物乙基 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙酸於丙酮中攪拌，並添加碳酸鉀(1.5 等量)。之後，逐滴添加甲基碘(3 等量)，並將該反應混合物回流。15 小時後，以水對該反應混合物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其濃縮。以管柱色層分析法純化該反應混合物，以獲得乙基 2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)苯基)丙酸。

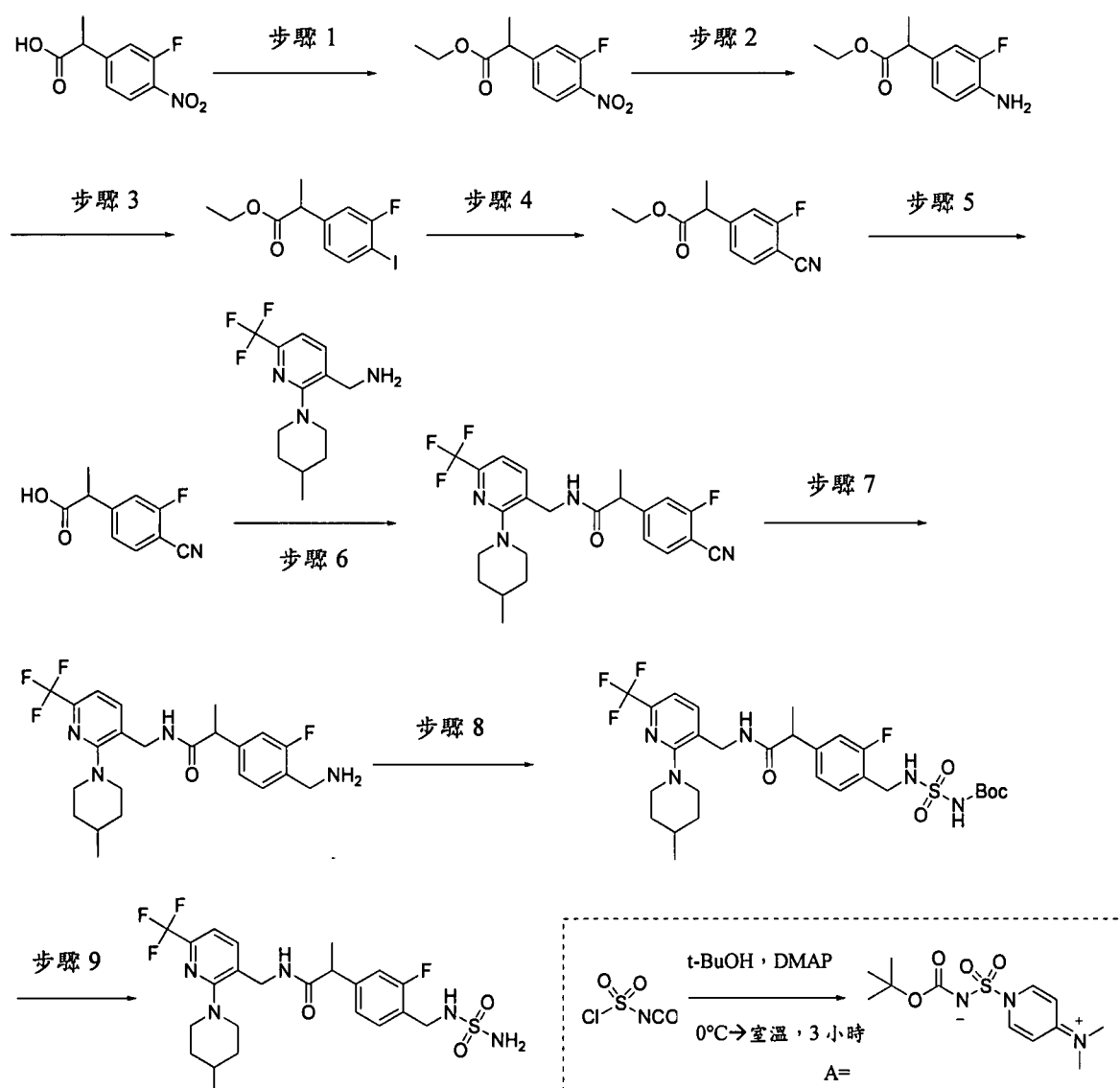
步驟 4: 於一溶於四氫呋喃及水(1:1)之乙基 2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)苯基)丙酸溶液中，添加氫氧化鈉(2.5 等量)，並於室溫攪拌。15 小時後，以醋酸將其酸化至 pH = 2 至 3。以二氯甲烷及水萃取酸。以水清洗有機層，以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態濃縮。以管柱色層分析法純化產物，以獲得產物 2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)苯基)丙酸。

步驟 5: 於一溶於 1,4-二氧陸園之 2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)苯基)丙酸溶液中，添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(1.5 等量)、1-羥苯並三唑(1.5 等量)及(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啶-3-基)甲胺(1 等量)，並滴入三乙胺(2.5 等量)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。於該反應混合物中添加水，並以醋酸乙酯萃取。將萃取出之有機層以硫酸鎂乾燥。將溶媒蒸發，隨後以管柱色層分析法(醋酸乙酯:己烷)將其純化，以獲得 2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啶-3-基)甲基)丙醯胺(實例 63)。

¹H 核磁共振(300 MHz, 氘代氯仿): δ 7.44 (q, 2H, J=7.50Hz, Ar-H); 7.19 (d, 1H, J=6.00Hz, Ar-H); 7.02-7.11 (m, 2H, Ar-H); 6.23 (bs, 1H, Ar-NH); 4.46 (d, 2H, J=6.00Hz, 哌啶-α-H); 4.36

(s, 2H, Ar- α -H); 3.58 (q, 1H, $J=7.50\text{Hz}$, Ar- α -H); 3.28 (m, 2H, 哌啶-H); 2.86 (s, 3H, 甲磺基- CH_3); 2.77 (s, 3H, Ar-N- CH_3); 1.71 (m, 2H, 哌啶-H); 1.54 (m, 7H, 哌啶-4H 及 Ar- α - CH_3); 0.97 (d, 3H, $J=6.00\text{Hz}$, 哌啶- CH_3)。

實例 64 之合成: 2-(3-氟-4-((磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 0 (中間產物 A): 將一等量之氯磺醯異氰酸酯逐滴加至一冰冷、溶於無水二氯甲烷之三級丁醇(1 等量)中。隨後添加二甲胺

基啖(2 等量)。將該混合物於室溫攪拌 3 小時。以二氯甲烷萃取有機層，並以水清洗。以管柱色層分析法純化後，即獲得無色粉末。

步驟 1: 將硫酸(0.3 mL)加至一溶於乙醇之 2-(3-氟-4-硝基-苯基)-丙酸溶液中。令該混合物回流。6 小時後，以碳酸氫鈉水溶液鹼化該混合物，並以醋酸乙酯(醋酸乙酯)萃取。將其以硫酸鎂乾燥，將醋酸乙酯蒸發，並以管柱色層分析法(醋酸乙酯:己烷)純化，以獲得純形式之乙基 2-(3-氟-4-硝基苯基)丙酸。

步驟 2: 將 10%之鈹碳加至一溶於乙醇及四氫呋喃之乙基 2-(3-氟-4-硝基苯基)丙酸溶液中，並以氫氣對該混合物充氣。將該反應混合物攪拌 6 小時後，以矽藻土過濾該混合物，並以管柱色層分析法純化，以獲得乙基 2-(4-胺基-3-氟苯基)丙酸。

步驟 3: 於一溶於乙腈之對甲苯磺酸水合物(3 等量)溶液中，添加溶於乙腈之乙基 2-(4-胺基-3-氟苯基)丙酸(1 等量)溶液。將所得之胺鹽懸浮液冷卻至 10 至 15°C，並逐漸添加一溶於水之亞硝酸鈉(2 等量)及碘化鉀(2.5 等量)溶液。將該反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後令其回溫至 20°C，並攪拌至起始原料被完全消耗。於 4 小時後，添加水、碳酸氫鈉(直至 pH = 9 至 10)，並以醋酸乙酯萃取。以水清洗有機層，以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態濃縮。使用醋酸乙酯-己烷做為溶媒系統，以矽膠管柱純化殘留物，以獲得乙基 2-(3-氟-4-碘苯)丙酸。

步驟 4: 將乙基 2-(3-氟-4-碘苯)丙酸、三(二亞苺基丙酮)二鈹、1,1'-雙(二苺基膦)二茂鐵(dppf)、鋅粉及氰化鋅置放於一以氮氣充氣之圓底燒瓶中，並以注射器逐滴添加 DMA (0.02 等量)。將該反應混合物於 120°C 攪拌 15 小時，隨後將其冷卻至室溫。以醋酸乙酯萃取，並以 2N 之氫氧化銨溶液清洗。將有機層以水清洗，以硫酸鈉乾燥，並於真空狀態濃縮。使用醋酸乙酯-己烷做為溶媒

系統，以矽膠管柱純化殘留物，以獲得乙基 2-(4-氟基-3-氟苯基)丙酸。

步驟 5: 於一溶於四氫呋喃及水(1:1)之乙基 2-(4-氟基-3-氟苯基)丙酸溶液中，添加氫氧化鈉(2.5 等量)，並於室溫攪拌。15 小時後，以醋酸將該反應混合物酸化至 pH = 2 至 3。以二氯甲烷及水萃取酸。將有機層以水清洗，以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態濃縮。以管柱色層分析法純化(二氯甲烷: 甲醇=10:1)該產物，以獲得 2-(4-氟基-3-氟苯基)丙酸。

步驟 6: 將 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(1.5 等量)、1-羥苯並三唑(1.5 等量)及 2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺(1 等量)逐滴加至一溶於三乙胺(2.5 等量)之 2-(4-氟基-3-氟苯基)丙酸溶液中。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。以水對該反應物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥。將溶媒蒸發後，以管柱色層分析法(醋酸乙酯:己烷)將其純化，以獲得 2-(4-氟基-3-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺。

步驟 7: 將氯化鎳(II)六水合物(1 等量)及 2-(4-氟基-3-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺於無水乙醇中攪拌 15 分鐘，使其活化。於其中添加氫硼化鈉(7 等量)，並令其反應 2 小時。於該反應物中添加矽藻土，以裝有矽藻土之過濾器將其過濾，並以乙醇清洗。於濃縮後，將該反應混合物純化，以獲得 2-(4-(胺甲基)-3-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺。

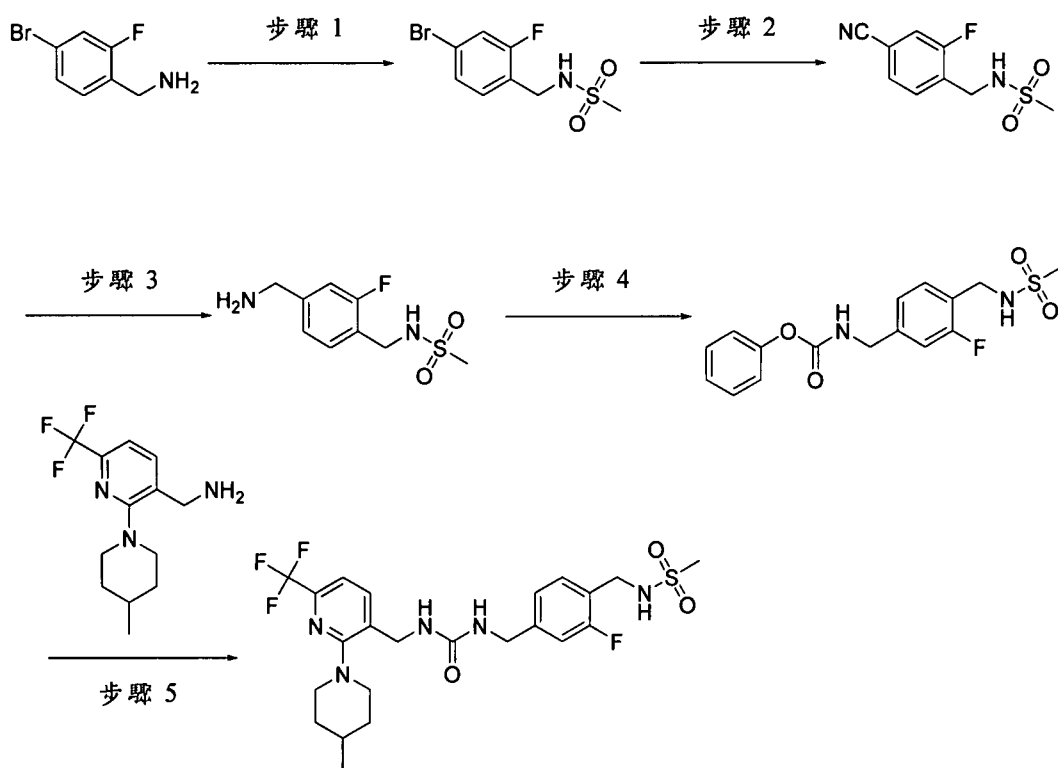
步驟 8: 將 2-(4-(胺甲基)-3-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺及中間產物(A)以二氯甲烷溶解，並逐滴添加三乙胺(0.1 等量)。將該反應物於室溫攪拌 15 小

時，並以水對其進行淬火反應。以二氯甲烷萃取有機層，並將其濃縮。純化後，即獲得三級丁基 N-(2-氟-4-(1-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺基)-1-氧代丙烷-2-基)苄基)胺磺鹽基胺甲酸酯。

步驟 9: 將三氟醋酸(12 mL)加至溶於二氯甲烷之三級丁基 N-(2-氟-4-(1-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺基)-1-氧代丙烷-2-基)苄基)胺磺鹽基胺甲酸酯溶液中，並將該反應物於室溫攪拌 4 小時。於該混合物中滴入水，並以二氯甲烷萃取有機化合物。於濃縮後，將該混合物純化，以獲得 2-(3-氟-4-((磺鹽胺基)甲基)苄基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙鹽胺(實例 64)。

¹H 核磁共振(400 MHz, 氘代氯仿): δ 7.45 (d, 1H, J=8.00Hz, Ar-H); 7.33 (t, 1H, J=8.00, Ar-H); 7.18 (d, 1H, J=8.00, Ar-H); 7.03 (m, 2H, Ar-H); 6.21 (bs, 1H, α-NH); 4.43 (bs, 1H, Ar-α-NH); 4.46 (m, 2H, Ar-α-CH₂); 4.41 (d, 2H, J=4.00Hz, α-CH₂); 4.32 (d, 2H, J=8.00, α-CH₂); 3.47 (m, 1H); 2.38 (s, 3H, Ar-CH₃); 1.44 (bt, 3H, α-CH₃); 1.20-1.26 (m, 5H); 0.96 (d, 3H, J=4.00Hz)。

實例 65 之合成: N-(2-氟-5-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺



步驟 1: 於一經攪拌、溶於吡啶之(4-溴基-2-氟苄基)甲胺溶液中，添加甲烷磺醯基氯。於室溫攪拌該反應混合物。添加 1N 之氯化氫以終止反應，並以醋酸乙酯萃取有機化合物。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(4-溴基-2-氟苄基)甲基磺醯胺。

步驟 2: 將 N-(4-溴基-2-氟苄基)甲基磺醯胺、三(二亞苄基丙酮)二鈹、1,1'-雙(二苄基膦)二茂鐵(dppf)、鋅粉及氰化鋅置放於一以氮氣充氣之圓底燒瓶中，並以注射器逐滴添加 DMA (0.02 等量)。於密封之試管中將該反應混合物於 120°C 攪拌 15 小時。令該反應物冷卻至室溫，並以醋酸乙酯萃取，以 2N 之氫氧化銨溶液清洗。以水清洗有機層，將其乾燥，並於真空狀態濃縮。使用醋酸乙酯-己烷做為溶媒系統，以矽膠管柱純化殘留物，以獲得 N-(4-

氰基-2-氟苄基)甲基磺醯胺。

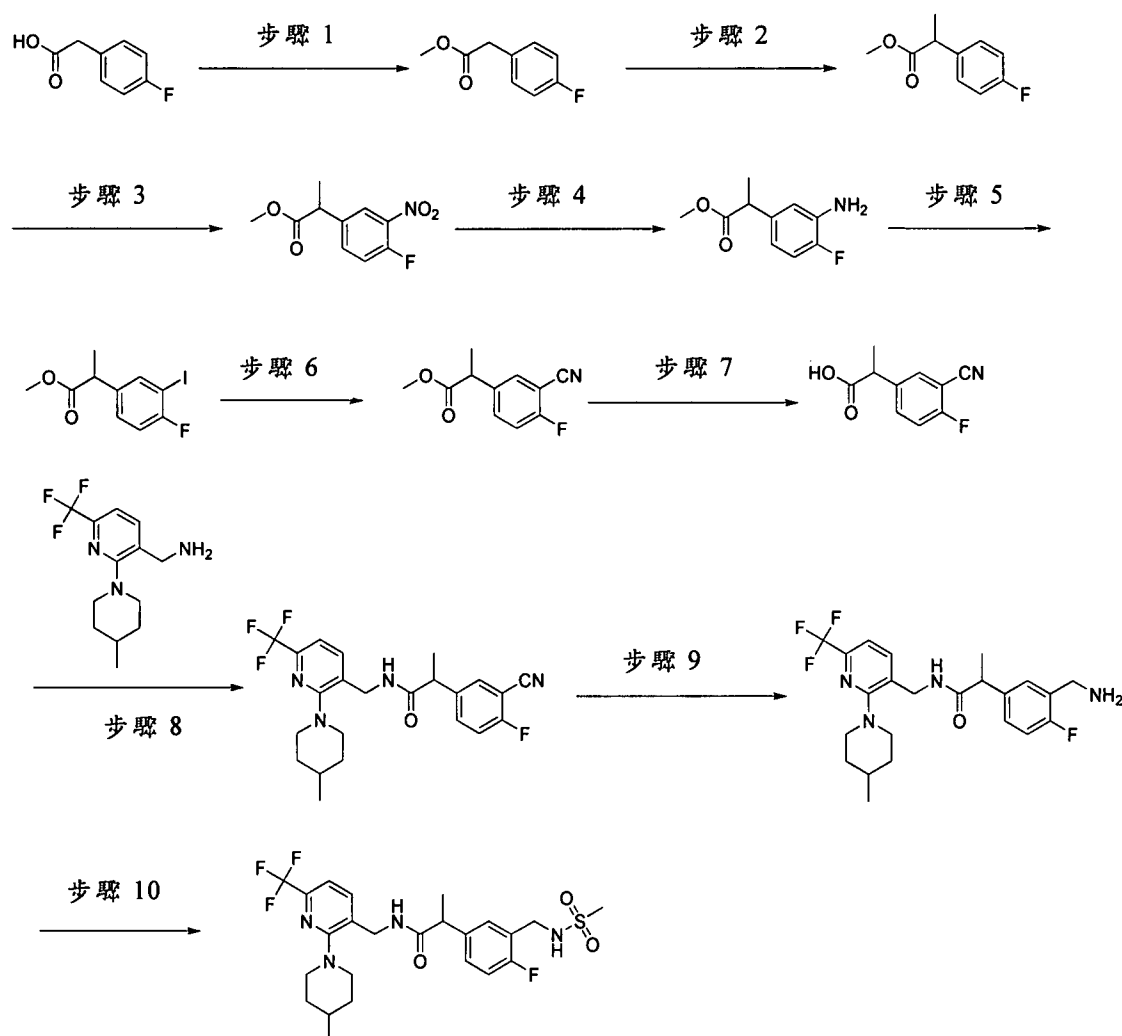
步驟 3: 將 10% 之鈹碳加至一溶於甲醇之 N-(4-氰基-2-氟苄基)甲基磺醯胺溶液中，並以氫氣對該混合物充氣。將該反應混合物攪拌 15 小時後，以矽藻土過濾該混合物，並以管柱色層分析法將其純化，以獲得 N-(4-(胺甲基)-2-氟苄基)甲基磺醯胺。

步驟 4: 於 0°C，於一經攪拌、溶於丙酮/四氫呋喃之 N-(4-(胺甲基)-2-氟苄基)甲基磺醯胺溶液中，添加吡啶。將該反應混合物於室溫攪拌 3 小時。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得苯基 3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)胺甲酸苄酯。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於乙腈之苯基 3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)胺甲酸苄酯溶液中，添加(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲胺，隨後添加二甲胺基吡啶(1 等量)。將該反應混合物於 50°C 攪拌 15 小時。以二氯甲烷溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，並將其過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化後，即獲得 N-(2-氟-4-((3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)脲基)甲基)苄基)-甲基磺醯胺(實例 65)。

¹H 核磁共振(400 MHz, 氘代氯仿): δ 7.45 (d, 1H, J=8.00Hz, Ar-H); 7.33 (t, 1H, J=8.00, Ar-H); 7.18 (d, 1H, J=8.00, Ar-H); 7.03 (m, 2H, Ar-H); 5.40 (bs, 1H, α-NH); 4.67 (bs, 1H, Ar-α-NH); 4.46 (m, 2H, Ar-α-CH₂); 4.35 (d, 4H, J=4.00Hz, α-CH₂); 3.24 (d, 2H, J=8.00); 2.79-2.93 (m, 5H); 1.25-1.68 (m, 5H); 0.96 (d, 3H, J=4.00 Hz)。

實例 66 之合成: 2-(4-氟-3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺



步驟 1: 於室溫，於一溶於甲醇之 2-(4-氟苯基)醋酸(700 mg，43.4 mmol)溶液中，緩慢地添加硫酸(0.42 mL，4.34 mmol，0.1 等量)。於氮氣下，令該反應混合物於 70°C 回流 3 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。令該反應混合物冷卻至室溫。於真空狀態去除溶媒，並以醋酸乙酯萃取。以飽和之氯化鈉溶液清洗有機部分。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得粗製產物；以管柱色層分析法將其純化，以獲得甲基 2-(4-氟苯基)乙酸酯(660 mg，84%)。

步驟 2: 於一經冷卻、溶於無水四氫呋喃之氯化鈉(501 mg, 2.285 mmol, 60%懸浮於油中)溶液，逐滴添加 0°C 之甲基 2-(4-氟苯基)乙酸酯(990 mg, 2.285 mmol)溶液。將該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以飽和之氯化鈉溶液對該反應混合物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。以飽和之氯化鈉溶液清洗有機部分。將有機層以硫酸鎂乾燥，並於較低壓力濃縮，以獲得粗製產物；以管柱色層分析法將其純化，以獲得甲基 2-(4-氟苯基)丙酸(551 mg, 52%)。

步驟 3: 於 0°C，於 5 分鐘之期間內，將 69%之硝酸(0.4 mL)逐滴加至一溶於 14 mL 之硫酸之甲基 2-(4-氟苯基)丙酸(200 mg, 19.5 mmol)溶液中。於 0°C 攪拌 35 分鐘後，以 0°C 之醋酸乙酯稀釋該溶液，隨後將所得之溶液倒入冷水中。以醋酸乙酯萃取水層。以水及飽和之氯化鈉溶液清洗合併有機層，隨後以硫酸鈉將其乾燥。於真空狀態去除溶媒後，以矽膠管柱色層分析法純化殘留物，以獲得甲基 2-(4-氟-3-硝基苯基)丙酸(175 mg, 79%)。

步驟 4: 將起始原料甲基 2-(4-氟-3-硝基苯基)丙酸(1.55 g, 1.23 mmol)以甲醇溶解。添加 20%重量/重量比之鈀碳(10 重量%)。於氫氣下，將所得之混合物於室溫攪拌 2 小時。薄層層析法顯示起始原料被完全消耗。以矽藻土過濾該混合物，隨後於較低壓力濃縮濾液，以獲得甲基 2-(3-胺基-4-氟苯基)丙酸(1.25 g, 88%)。

步驟 5: 於一溶於乙腈(12 mL)之對甲苯磺酸水合物(0.680 g, 3.4 mmol)溶液中，添加甲基 2-(3-胺基-4-氟苯基)丙酸(3 mmol)。將所得之胺鹽懸浮液冷卻至 10 至 15°C，並於其中漸次添加溶於水(1.8 mL)之亞硝酸鈉(0.476 g, 6.9 mmol)及碘化鉀(1.432 g, 8.6 mmol)溶液。將該反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後令其回溫至 20°C，並攪拌 16 小時；隨後於該反應混合物中添加水(50 mL)、碳酸氫鈉(1

M，直至 pH = 9 至 10)及硫代硫酸鈉(2 M，6 mL)。將芳香族碘化物過濾，或以醋酸乙酯萃取，並以快速管柱色層分析法純化，以獲得甲基 2-(4-氟-3-碘苯基)丙酸(0.711 g，68%)。

步驟 6: 將一含甲基 2-(4-氟-3-碘苯基)丙酸(530 mg，1.72 mmol)、氟化銅(309 mg，3.45 mmol)及二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物於 140°C 加熱 7 小時。反應完成後，將該混合物冷卻至室溫，倒入水(100 mL)，於室溫攪拌 0.5 小時，並以醋酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。以水及飽和之氯化鈉溶液清洗合併有機層，以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態濃縮，以獲得甲基 2-(3-氟基-4-氟苯基)丙酸(256 mg，71%)。

步驟 7: 於 0°C，以氫氧化鋰(3.0 mmol)處理一溶於水及四氫呋喃(1:2，30 mL)之甲基 2-(3-氟基-4-氟苯基)丙酸溶液(250 mg，1.2 mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。以水及二氯甲烷稀釋該混合物，以 1N 之氯化氫將其酸化，並以二氯甲烷萃取數次。以水及飽和之氯化鈉溶液清洗合併有機層，將其以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態濃縮，以獲得 2-(3-氟基-4-氟苯基)丙酸(210 mg，88%)。

步驟 8: 將一溶於 1,4-二氧陸園之 2-(3-氟基-4-氟苯基)丙酸(50 mg，0.256 mmol)溶液於冰浴中冷卻，依序添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(73 mg，0.384 mmol)、1-羥苯並三唑(51 mg，0.384 mmol)、三乙胺(72 μ l，0.760 mmol)及(2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲胺(70 mg，0.256 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。於該反應混合物中添加水，並以二氯甲烷萃取。依序以飽和脂碳酸氫鈉溶液、0.5N 之氯化氫及水清洗合併有機萃取物，並以硫酸鎂將其乾燥。將溶媒蒸發，隨後以管柱色層分析法純化，以獲得 2-(3-氟基-4-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺(73 mg，58%)。

步驟 9: 於一經攪拌、冷卻至 0°C、溶於無水乙醇(15 mL)之 2-(3-氟基-4-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺(70 mg, 0.156 mmol)溶液中, 添加氯化鎳(II)六水合物(37 mg, 0.156 mmol)。隨後於 10 分鐘之期間內, 小量地分次添加氫硼化鈉(36 mg, 0.936 mmol)。該反應屬放熱及起泡反應。令該反應混合物回溫至室溫, 並攪拌 1 小時。以醋酸乙酯(50 mL)溶解紫色之殘留物, 並以飽和之碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥, 並於真空狀態去除溶媒, 以獲得 2-(3-(胺甲基)-4-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺(40 mg, 35%)。

步驟 10: 於一經冷卻、溶於二氯甲烷之溶液 2-(3-(胺甲基)-4-氟苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺(34 mg, 0.075 mmol)溶液中, 添加 0°C 之三乙胺(25 μ L, 0.189 mmol), 於 10 分鐘之期間內, 逐滴以甲磺醯氯(7.4 μ L, 0.091 mmol)處理所得之溶液, 並將其於室溫攪拌 1 小時。待水溶液活化後, 以快速管柱色層分析法純化殘留物, 以獲得 2-(4-氟-3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲基)丙醯胺(實例 66) (31 mg, 80%)。

^1H 核磁共振(300 MHz, 氘代甲醇): δ 7.50-7.45 (m, 2H, Ar-H); 7.34-7.28 (m, 1H, Ar-H); 7.24-7.21 (d, 1H, $J=9.0$, Ar-H); 7.10-7.07 (d, 1H, $J=9.0$, Ar-H); 7.06-7.03 (d, 1H, $J=9.0$, Ar-H); 4.38-4.33 (d, 2H, $J=9.0$); 4.29 (s, 2H, CH_2NHMs); 3.76-3.69 (q, 1H, CH-CH_3); 3.39-3.35 (m, 2H); 2.86 (s, 3H, NHSO_2CH_3); 2.82-2.74 (m, 3H); 1.72-1.68 (m, 2H); 1.48-1.46 (d, 3H); 1.27-1.37 (m, 3H); 0.99-0.96 (d, 3H, $J=9.0$)。

可使用類似實例 64 之方法製備示範性化合物 67 與 68。

可藉由實例 67 與 68 之對掌性分離(chiral resolution)獲得示範性化合物 69 至 72。

可使用，例如，5 μ M、250 x 20 mm 之對映體色譜柱(Chiralpak) AD-H 之對映體高效液相層析法(HPLC)進行分解。可使用 JASCO UV-1575 波長紫外線偵測儀偵測產物。可使用正己烷/乙醇(7:3，體積/體積比)做為移動相，其流速於 25°C 為 19 mL/min。

質譜分析數據係以下列示範性化合物之實例(表 1)引用於下文：

表 1

示範性化合物	[M+H]
1	512.0
2	484.5
3	484.5
4	472.1
5	500.0
6	513.1
8	477.1
9	505.2
14	519.1
17	503.2
21	517.2
24	518.1
25	517.1
28	519.1
29	530.0
30	531.2
34	636.4

35	519.4
45	519.3
46	547.5
47	516.1
48	515.1
49	530.0
50	542.2
51	498.0
52	486.1
53	514.0
54	517.1
55	544.3
56	486.2
57	472.9
58	513.8
59	500.9
60	491.0
61	519.1
63	545.2
64	532.0
65	532.0

201326125

66	531.0
----	-------

.

.

藥理方法

I. 於類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)進行之功能測試

可利用下列檢測判斷某物質對大鼠物種之類香草素受體 1(VR1/TRPV1)之催動或拮抗影響。於此檢測中，鈣離子通過該受體通道之流入量，係以於鈣離子敏感染料(Fluo-4 型，Molecular Probes Europe BV，Leiden，荷蘭)之輔助下，以螢光成像讀板儀 (FLIPR，分子儀器，Sunnyvale，美國)量化。

方法：

完全培養基：50 mL 之 HAMS F12 營養混合物 (Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國)，其含有 10%以體積計之胎牛血清(FCS) (foetal calf serum，Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國，經熱滅活)、2 mM 之 L-麩醯胺(Sigma，Munich，德國)、1% 以重量計之抗生素 / 抗黴菌 (AA) 溶液 (antibiotic/antimycotic solution，PAA，Pasching，奧地利)，及 25 ng/ mL 之神經生長因子 (NGF)培養基(2.5 S，Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國)。

細胞培養板：另行以層黏蛋白(laminin) (Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國)塗覆以多聚賴氨酸塗覆、具有透明底座之黑色 96 孔板(96-孔黑色/透明板，BD Biosciences，Heidelberg，德國)；將該層黏蛋白之濃度以磷酸鹽溶液(不含鈣與鎂之磷酸鹽，Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國)稀釋為 100 µg/mL。將濃度為 100 µg/mL 之層黏蛋白等分試樣分裝，並移放及儲存於 -20°C。以 1:10 之比例，將該等分式樣以磷酸鹽溶液稀釋為 10 µg/mL 之層黏蛋白，並將 50 µL 之該溶液吸移至細胞培養板之凹處。將細胞培養板於 37°C 溫育至少 2 小時，將多餘之溶液抽吸出，

並以磷酸鹽溶液清洗各凹處兩次。將塗覆後之細胞培養板儲存於大量之磷酸鹽溶液中，直至培養細胞前在將其移除。

細胞之製備：

將被斷頭犧牲之大鼠之脊柱移除，並立即置放於冰冷之漢克平衡鹽溶液(Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)，即將平衡鹽溶液置放於冰浴中，並與 1%以重量計(體積百分比)之抗生素/抗黴菌溶液(PAA, Pasching, 奧地利)混合。將脊柱沿縱向切開，並將其與筋膜共同從脊椎管移除。隨後，移除背根神經節(dorsal rootganglia, DRG)，並同樣將其存放於冰冷、與 1%以體積計之抗生素/抗黴菌溶液混合之漢克平衡鹽溶液。將所有殘存之血液及脊髓神經由背根神經節移除，於各例中將其置放於 500 μ L 之冰冷 2 型膠原酶(PAA, Pasching, 奧地利)，並於 37°C 溫育 35 分鐘。添加 2.5%以重量計之胰蛋白(PAA, Pasching, 奧地利)後，繼續於 37°C 溫育 10 分鐘。溫育完成後，小心地將含酶溶液以移液管移除，並於各殘留之背根神經節中添加 500 μ L 之完全培養基。將各背根神經節懸浮數次，以注射器使其通過 No. 1、No. 12 及 No. 16 套管(cannulae)，並移放至裝有 15 mL 完全培養基之 50 mL 尖底離心管(Falcon tube)。將各尖底離心管之內容物分別以 70 μ m 之 Falcon 濾心過濾，並於室溫，以 1,200 rpm 離心 10 分鐘。將所得之細胞團懸浮於 250 μ L 之完全培養基，並判讀細胞數。

將懸浮液之細胞數設為每毫升 3×10^5 顆細胞，並於各例中將 150 μ L 之該懸浮液置入上述經塗覆之細胞培養板之凹處。將培養板置放於培養箱 2 至 3 天，該培養箱之條件為 37°C、5%以體積計之二氧化碳及 95%之相對溼度。隨後，將細胞放入存在於含有 2 μ M

之 Fluo-4 及 0.01%以體積計之 Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)之漢克平衡鹽溶液(Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國), 並於 37°C 培養 30 分鐘, 再以漢克平衡鹽溶液清洗 3 次; 之後, 於室溫溫育 15 分鐘, 以供螢光成像讀板測量鈣離子所用。此例中, 鈣離子-依賴螢光係於添加物質之前與之後測量($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$)。其係藉由隨時間變化之最強螢光強度(螢光計數, fluorescence counts, FC)進行量化。

螢光成像讀板檢驗:

螢光成像讀板儀規程包含添加兩種物質。第一, 將欲測試之化合物(10 μM)以移液管轉移至細胞上, 並將其鈣離子流入量與對照組(10 μM 之辣椒素)比較。此項比較提供添加 10 μM 之辣椒素 (CP)後, 基於鈣離子信號之活性百分比結果。於 5 分鐘之溫育後, 添加 100 nM 之辣椒素, 並判讀鈣離子之流入量。

激動劑及拮抗劑減敏會導致鈣離子流入量被抑制。抑制百分比之計算, 係藉由將其與 10 μM 之抗辣椒鹼可達到之最大抑制效果進行比較。

進行三重分析($n = 3$), 並重複獨立實驗至少 3 次($N = 4$)。

從因不同濃度之欲測試之通式(I)化合物所造成之百分比位移開始, 計算造成 50%位移之辣椒素之 IC_{50} 抑制濃度。測試物質之 K_i 值係以 Cheng-Prusoff 方程式 (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)之方式轉換而得。

藥理學數據

根據本發明之化合物對類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)之親和性, 係以上述方法判定(藥理方法 I)。

根據本發明之化合物對 VR1/TRPV1 受體具有極強之親和性(表 2)。

表 2 中之縮寫具有下列意義:

Cap = 辣椒素

AG = 激動劑

「@」符號後之值，係代表判定各抑制(以百分比表示)發生時之濃度。

表 2

根據實例 之化合物	<i>(f)</i> Ki (人類) [nM] 辣椒素
1	102
2	48%@5μM
3	20
4	26
5	4
6	11
8	71%@5μM
9	95
14	46%@5μM
17	23
21	5
24	5
25	4
28	5
29	5
30	8
34	61
35	53%@5μM

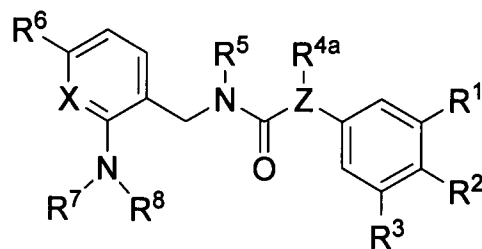
45	80
46	5
47	6
48	87
49	12
50	AG
51	50
52	46
53	5
54	76
55	4
56	38
57	85
58	2
59	1
60	20
61	1
63	55
64	4
65	12%@5μM
66	58%@5μM

【圖式簡單說明】

【主要元件符號說明】

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)之被取代化合物，



(I)，

其中，

殘基 R¹ 及 R² 兩者其中之一代表 CH₂-N(R⁹)-S(=O)₂-R¹⁰，其中，R⁹ 代表 H、CH₃ 或 C₂H₅，及其中，R¹⁰ 代表 NH₂、CH₃ 或 C₂H₅，

及 R¹ 及 R² 之其餘殘基係選自由 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CH₂-OH、CH₂-CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₃、CF₃、OH、O-CH₃、O-CH₂-OH、O-CH₂-O-CH₃、O-C₂H₅、O-CH₂-CH₂-OH、O-CH₂-CH₂-O-CH₃ 與 NH₂ 組成之群組，

R³ 係選自由 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、O-CH₃、O-CF₃ 與 NH₂ 組成之群組，

Z 代表 N 或 C-R^{4b}，其中，R^{4b} 代表 H 或 CH₃，R^{4a} 代表 H 或 CH₃，R⁵ 代表 H 或 CH₃，

X 代表 N 或 CH；

R⁶ 代表 CF₃、一未被取代之飽和 C₁₋₄ 脂族殘基或一未被取代之飽和 C₃₋₆ 環脂族殘基，

R⁷ 代表 H，或一未被取代之 C₁₋₄ 脂族殘基，R⁸ 代表一 C₁₋₄ 脂族殘基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3

個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、OH、O-CH₃、O-CH₂-OH、O-CH₂-O-CH₃、O-C₂H₅、O-CH₂-CH₂-OH、O-CH₂-CH₂-O-CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 等取代基組成之取代基單取代、二取代或三取代；

一 C₃₋₆ 環脂族殘基，選擇性地經由一未被取代、飽和之 C₁₋₄ 脂族基橋接，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、C₂H₅、CH₂-OH、CH₂-CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₃、CH₂-NH(CH₃)、CH₂-N(CH₃)₂、CF₃、OH、O-CH₃、O-CH₂-OH、O-CH₂-O-CH₃、O-C₂H₅、O-CH₂-CH₂-OH、O-CH₂-CH₂-O-CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；芳基或雜芳基，其於各例中選擇性地經由一未被取代之飽和 C₁₋₄ 脂族基橋接，及於各例中係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、C₂H₅、CH₂-OH、CH₂-CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₃、CF₃、OH、O-CH₃、O-CH₂-OH、O-CH₂-O-CH₃、O-C₂H₅、O-CH₂-CH₂-OH、O-CH₂-CH₂-O-CH₃、O-CF₃、S-CF₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R⁷ 與 R⁸ 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、C₂H₅、CH₂-OH、CH₂-CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₃、CH₂-NH(CH₃)、CH₂-N(CH₃)₂、CF₃、OH、O-CH₃、

O-CH₂-OH、O-CH₂-O-CH₃、O-C₂H₅、O-CH₂-CH₂-OH、O-CH₂-CH₂-O-CH₃、O-CF₃、SH、S-CH₃、S-CF₃、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、苯基、C(=O)-苯基、苄基與啖基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苄基與啖基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃ 與 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一選自由苯基、啖基、一 C₃₋₆ 環脂族殘基與一 3 至 6 構件雜環脂族殘基等環結構群組成之群組進行縮合，其中，所指稱之另一環結構可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃、OCH₃ 及一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

若未註明，其「脂族基」及「脂族殘基」於各例中，可相互獨立地係支鏈或非支鏈、飽和或不飽和；

若未註明，其「環脂族殘基」及「雜環脂族殘基」於各例中，可相互獨立地係支鏈或非支鏈、飽和或不飽和；

選擇性地以單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、以自由化合物之形式及/或其生理上可接受之鹽或之形式。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之被取代化合物，其特徵為殘基 R¹ 及 R² 兩者其中之一代表 CH₂-N(R⁹)-S(=O)₂-R¹⁰，

其中，R⁹ 代表 H、CH₃ 或 C₂H₅，及

其中，R¹⁰ 代表 NH₂、CH₃ 或 C₂H₅，

及 R^1 及 R^2 之其餘殘基係分別選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之被取代化合物，其特徵為

R^2 代表 $CH_2-N(R^9)-S(=O)_2-R^{10}$ ，

其中， R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，及

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^1 係選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

4. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之被取代化合物，其特徵為

R^3 係選自由 H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、OH 與 $O-CH_3$ 組成之群組。

5. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之被取代化合物，其特徵為

Z 代表 N 及

R^{4a} 代表 H，

或

Z 代表 $C-R^{4b}$ ，

其中， R^{4b} 代表 H 或 CH_3 ，及

R^{4a} 代表 H。

6. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之被取代化合物，其特徵為

R^5 代表 H。

7. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之被取代化合物，其特徵為

X 代表 N。

8. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之被取代化合物，其特徵為

R^6 代表 CF_3 、三級丁基或環丙基。

9. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之被取代化合物，其特徵為

R^7 代表 H 或一未被取代、飽和之 C_{1-4} 脂族殘基，

R^8 代表一 C_{1-4} 脂族殘基、其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、OH 與 O-CH₃ 等取代基組成之群組單取代或二取代；

一 C_{3-6} 環脂族殘基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、C₂H₅、CF₃、OH、O-CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

苯基或啉基，其於各例中係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、C₂H₅、CF₃、OH、O-CH₃、O-CF₃、S-CF₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R^7 及 R^8 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、C₂H₅、CH₂-OH、CH₂-CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₃、

CH₂-NH(CH₃)、CH₂-N(CH₃)₂、CF₃、OH、O-CH₃、O-CH₂-OH、O-CH₂-O-CH₃、O-C₂H₅、O-CH₂-CH₂-OH、O-CH₂-CH₂-O-CH₃、O-CF₃、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、苯基、C(=O)-苯基、苄基與啖基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苄基與啖基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃ 及 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一選自由苯基、雜芳基、一 C₃₋₆ 環脂族殘基與一 3 至 6 構件雜環脂族殘基等環結構組成之群組進行縮合，其中，所指稱之環結構可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃、OCH₃ 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

10. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之被取代化合物，其特徵為

R⁷ 代表 H、CH₃、C₂H₅、正丙基、異丙基、正丁基或三級丁基，

R⁸ 代表 CH₃、C₂H₅、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、O-CH₃、及 O-CF₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

或

R⁷ 及 R⁸ 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂

族殘基，其係選自由氮雜環丁基、咯啞基、哌啞基、哌嗪基與嗎啉基組成之群組，其於各例中相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、C₂H₅、CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、CH₂-NH(CH₃)、CH₂-N(CH₃)₂、CF₃、OH、O-CH₃、O-CH₂-O-CH₃、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、苯基、C(=O)-苯基、苜基與啞基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苜基與啞基於各例中，可相互獨立地可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃ 與 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一選自由一 C₃₋₆ 環脂族殘基及一 3 至 6 構件雜環脂族殘基等環結構組成之群組進行縮合，其中，所指稱之環結構可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃、OCH₃ 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

11. 根據前述申請專利範圍第 1 項、第 2 項、第 4 至第 6 項及第 8 至第 10 項中任何一項所述之被取代化合物，其特徵為

殘基 R¹ 及 R² 兩者其中之一代表 CH₂-N(R⁹)-S(=O)₂-R¹⁰，

其中，R⁸ 代表 H、CH₃ 或 C₂H₅，及

其中，R¹⁰ 代表 NH₂、CH₃ 或 C₂H₅，

及 R¹ 與 R² 之其餘殘基係選自由 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、CF₃、OH 與 O-CH₃ 組成之群組，

- R^3 係選自由 H、F、Cl、 CH_3 與 $O-CH_3$ 組成之群組，
- Z 代表 N 及
- R^{4a} 代表 H，
- 或
- Z 代表 $C-R^{4b}$ ，
- 其中， R^{4b} 代表 H 或 CH_3 ，及
- R^{4a} 代表 H，
- R^5 代表 H，
- X 代表 N 或 CH，
- R^6 代表 CF_3 、三級丁基或環丙基，
- R^7 代表 H、 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基或三級丁基，
- R^8 代表 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或苯基，其中，苯基可係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、 $O-CH_3$ 與 $O-CF_3$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；
- 或
- R^7 及 R^8 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環脂族殘基，其係選自由氮雜環丁基、咯啉基、哌啉基、哌嗪基與嗎啉基組成之群組，其於各例中相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_2-OH 、 CH_2-O-CH_3 、 $CH_2-NH(CH_3)$ 、 $CH_2-N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、OH、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2-O-CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C(=O)$ -苯基、苄基與啉基等

取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，其中，苯基、苄基與啉基於各例中，可相互獨立地係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃ 與 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

其中，該 3 至 6 構件雜環脂族殘基可選擇性地與另一選自由一 C₃₋₆ 環脂族殘基及一 3 至 6 構件雜環脂族殘基等環結構組成之群組縮合，其中，所指稱之環結構係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、I、CH₃、三級丁基、CF₃、OCH₃ 與一未被取代之苯基等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

12. 根據前述申請專利範圍中任何一項所述之被取代化合物，其係選自下列基團

1. N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
2. 2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
3. 2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
4. N-(4-(3-((2-(啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
5. N-(4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
6. N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；

7. N-((2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
8. N-((2-(乙胺)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
9. N-((2-(丁胺)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
10. N-((2-(環己胺)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
11. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-氟苯胺基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
12. N-((2-(丁基(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
13. N-((2-(3,3-二氟氮雜環-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
14. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(3-甲氧基氮雜環-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
15. N-(2-氟-4-(3-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
16. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)乙醯胺；
17. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
18. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(2-甲基咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
19. N-((2-((S)-3-(二甲胺基)咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；

- 20.N-((2-((R)-3-(二甲氨基)咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)丙酰胺；
- 21.2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-((2-(哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙酰胺；
- 22.2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-氟哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙酰胺；
- 23.2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲氧基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙酰胺；
- 24.N-(2-氟-4-(3-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺酰胺；
- 25.2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)乙酰胺；
- 26.N-((6-環丙基-2-(4-甲基哌啉-1-基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)丙酰胺；
- 27.N-(4-三級丁基-2-(4-甲基哌啉-1-基)苄基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)丙酰胺；
- 28.N-((6-三級丁基-2-(4-甲基哌啉-1-基)啉-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)丙酰胺；
- 29.2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌啉-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)丙酰胺；
- 30.2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙酰胺；
- 31.2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-(甲氧基甲)哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙酰胺；
- 32.2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-苄基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙酰胺；

33. N-((2-(4-苄基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
34. N-((2-(4-(二甲胺基)-4-苄基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
35. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-嗎啉基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
36. N-((2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
37. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
38. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-苄基哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
39. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
40. N-((2-(4-((二甲胺基)甲基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
41. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
42. N-((2-(3-三級丁基-1-氧雜-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
43. 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((2-(3-苄基-1-氧雜-2,8-二氮螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；
44. N-(2,6-二氟-4-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶

- 3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
- 45.2-(3-氯-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
- 46.2-(3-氯-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
- 47.N-(2-羧-4-(3-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
- 48.2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
- 49.N-(2-甲氧基-4-(3-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
- 50.2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
- 51.2-(3-甲基-4-(甲基磺醯胺基甲基)苄基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
- 52.N-(2-甲基-4-(3-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
- 53.N-(2-甲基-4-(3-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺醯胺；
- 54.2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苄基)-N-((2-(咯啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
- 55.2-(4-(乙基磺醯胺基甲基)-3-氟苄基)-N-((2-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(三氟甲基)啉-3-基)甲基)丙醯胺；
- 56.1-{[2-咯啉-1-基-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}-3-{4-[(磺醯胺基)甲基]苄基}丙醯胺；
- 57.1-{[2-咯啉-1-基-6-(三氟甲基)啉-3-基]甲基}-3-{4-[(磺醯

胺基)甲基]苯基}尿素；

58.N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(4-((磺酰胺基)甲基)苯基)丙酰胺；

59.1-{[2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-{4-[(磺酰胺基)甲基]苯基}尿素；

60.1-{3-氟-4-[(磺酰胺基)甲基]苯基}-3-{[2-吡啶-1-基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}尿素；

61.1-{3-氟-4-[(磺酰胺基)甲基]苯基}-3-{[2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}尿素；

62.2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺酰胺基)甲基)苯基)-N-((2-(吡啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙酰胺；

63.2-(3-氟-4-((N-甲基甲基磺酰胺基)甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙酰胺；

64.2-(3-氟-4-((磺酰胺基)甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙酰胺；

65.N-(2-氟-5-(3-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)脲基)苄基)甲基磺酰胺；

66.2-(4-氟-3-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-((2-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙酰胺；

67.N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(4-((磺酰胺基)甲基)苯基)丙酰胺；

68.2-(3-氟-4-((磺酰胺基)甲基)苯基)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙酰胺；

69.(S)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-(4-((磺酰胺基)甲基)苯基)丙酰胺；

70.(R)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲

基)-2-(4-((磺醯胺基)甲基)苯基)丙醯胺；

71.(S)-2-(3-氟-4-((磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；及

72.(R)-2-(3-氟-4-((磺醯胺基)甲基)苯基)-N-((2-(哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙醯胺；

選擇性地以單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、以自由化合物之形式及/或其生理上可接受之鹽或之形式。

13. 一種醫藥劑型，其含有至少一種根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任何一項所述之被取代化合物。
14. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任何一項所述之被取代化合物，其用於治療及/或預防一或多種由疼痛構成之疾病及/或失調，以選自由下列疼痛構成之群組較佳：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其係記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症(OAB)、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒

斷症狀、酒精依賴、酒精濫用、與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由因使用類香草素受體 1(VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼、阿伐尼、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼與卡薩伐尼組成之群組較佳。

15. 一種治療及/或預防於哺乳類動物中由疼痛構成之失調及/或疾病之方法，其包含給予哺乳類動物一有效劑量之至少一種根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任何一項所述之被取代化合物；疼痛以選自由下列群疼痛構成之群組較佳：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其係記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症(OAB)、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳、毒品依賴、毒品濫用、毒品

依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用、與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由因使用類香草素受體1(VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼、阿伐尼、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼與卡薩伐尼組成之群組較佳。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

C07D213/74 (2006.01)

※ 申請日：

※IPC 分類：

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

以被胺基取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體

Amine substituted methanesulfonamide derivatives as vanilloid receptor ligands

二、中文發明摘要：

本發明係關於以被胺取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。

三、英文發明摘要：

The invention relates to amine substituted methanesulfonamide derivatives as vanilloid receptor ligands, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to these compounds for use in the treatment and/or prophylaxis of pain and further diseases and/or disorders.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

C07D213/74 (2006.01)

※ 申請日：

※IPC 分類：

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

以被胺基取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體

Amine substituted methanesulfonamide derivatives as vanilloid receptor ligands

二、中文發明摘要：

本發明係關於以被胺取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。

三、英文發明摘要：

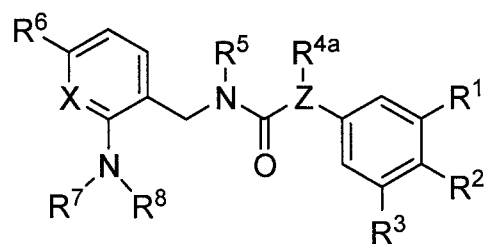
The invention relates to amine substituted methanesulfonamide derivatives as vanilloid receptor ligands, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to these compounds for use in the treatment and/or prophylaxis of pain and further diseases and/or disorders.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於以被胺基取代之甲基磺醯胺衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。

【先前技術】

疼痛治療，尤其係神經性疼痛，於醫學界極為重要。世界各地皆需要可有效地治療疼痛之方法。對慢性及非慢性疼痛患者處以以患者為中心及目標導向治療之迫切需求，被認為是可成功地且有效地治療患者疼痛之方式，其亦被記載於許多科學研究，並於近期出現於止痛藥應用或疼痛之基礎研究領域。

類香草素受體亞型 1 (VR1/TRPV1)，通常亦稱為辣椒素受體，係治療疼痛之一合適起始點，尤其是選自由急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛與內臟疼痛構成之群組。尤其，該受體會被類香草素，如辣椒素、熱與質子激發，且於形成疼痛上扮演著核心角色。此外，該受體對許多其他生理與病理心理過程亦極為重要，且係一適用於治療許多其他疾病之標靶，例如偏頭痛、抑鬱症、神經退化性疾病、認知疾患、焦慮狀態、癲癇症、咳嗽、腹瀉、搔癢、炎症、心血管系統疾病、飲食異常、藥物依賴、藥物濫用及尿失禁。

除了需要對類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)具有親和性之化合物本身(效力與療效)之外，亦需要其它具有可與其相較或具更佳性質之化合物。

因此，改善該化合物之代謝穩定性、於水性介質之可溶性或通透性有其優勢。這些因素有益於口服生物利用度，或可改變藥代動力學/藥效動力學(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD)

之狀況；例如，其可導出更有利之效力期限。

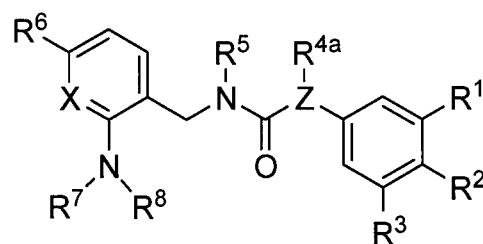
【發明內容】

本發明之目標係提供新穎化合物，以具有優於先前技術之特性者較佳。尤其，該化合物須適合做為醫藥劑型之藥理活性成分，以治療及/或預防至少部分地由類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體) 介導之失調或疾病之醫藥劑型較佳。

此目標已藉由本專利申請之標的物及此本文描述之標的物達成。

意外地發現如下所示通式(I)之被取代化合物，對類香草素受體亞型 1 (VR1/TRPV1)具有極強之親和性，因此特別地適合用於預防及/或治療至少部分地由類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)介導之失調或疾病。

因此本發明涉及通式(I)之被取代化合物，



(I)，

其中，

R^1 與 R^2 殘基兩者其中之一代表 $\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^9)\text{-S}(=\text{O})_2\text{-R}^{10}$ ，

其中， R^9 代表 H、 CH_3 或 C_2H_5 ，及

其中， R^{10} 代表 NH_2 、 CH_3 或 C_2H_5 ，

及 R^1 與 R^2 之其餘殘基係分別選自由 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ 、 CF_3 、OH、O- CH_3 、