

發明專利說明書

200300347

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91133124 ※IPC分類：A61K31/445

※申請日期：91.11.12 207D 211/90

壹、發明名稱

(中文) NK1 拮抗劑

(英文) NK1 ANTAGONISTS

貳、發明人 (共 8 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 喬治 A. 李查

(英文) GREGORY A. REICHARD

住居所地址：(中文) 美國密西根州安阿伯市綠地大樓 1356 E 號

(英文) 1356 E. GREENFIELD COURT, ANN ARBOR,
MICHIGAN 48108, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 美國先靈大藥廠

(英文) SCHERING CORPORATION

住居所或營業所地址：(中文) 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路
2000 號

(英文) 2000 GALLOPING HILL ROAD,
KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-
0530, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

代表人：(中文) 艾德華 H. 海哲

(英文) EDWARD H. MAZER

發明人 2

姓名：(中文) 桑尼爾 帕李維

(英文) SUNIL PALIWAL

住居所地址：(中文) 美國新澤西州史考曲潘市斯普絲米爾道 245 號

(英文) 245 SPRUCE MILL LANE, SCOTCH PLAINS,
NEW JERSEY 07076, U.S.A.

國籍：(中文) 印度

(英文) INDIA

發明人 3

姓名：(中文) 耐揚 新

(英文) NENG-YANG SHIH

住居所地址：(中文) 美國新澤西州北坎德維市楓樹道 1 號

(英文) 1 MAPLE DRIVE, NORTH CALDWELL, NEW
JERSEY 07006, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 4

姓名：(中文) 東 全

(英文) DONG XIAO

住居所地址：(中文) 美國新澤西州瓦倫市喬治國王路 199 號

(英文) 199 KING GEORGE ROAD, WARREN, NEW
JERSEY 07059, U.S.A.

國籍：(中文) 中國

(英文) PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

發明人 5

姓名：(中文) 航章 蔡

(英文) HON-CHUNG TSUI

住居所地址：(中文) 美國新澤西州東布克維市柯蘭道 41 號

(英文) 41 CORTLAND DRIVE, EAST BRUNSWICK,
NEW JERSEY 08816, U.S.A.

國籍：(中文) 中國

(英文) PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

發明人 6

姓名：(中文) 史普那 瑪慕達 沙曲

(英文) SAPNA MAJMUNDAR SHAH

住居所地址：(中文) 美國新澤西州占姆士伯市珊希爾大樓 20 號

(英文) 20 SAND HILL COURT, JAMESBURG, NEW
JERSEY 08831, U.S.A.

國籍：(中文) 印度

(英文) INDIA

發明人 7

姓名：(中文) 陳 王

(英文) CHENG WANG

住居所地址：(中文) 美國新澤西州蘇明市路易絲道 11 號 2 樓

(英文) 11 LEWIS AVENUE, 2ND FLOOR, SUMMIT,
NEW JERSEY 07901, U.S.A.

國籍：(中文) 中國

(英文) PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

發明人 8

姓名：(中文) 麥可 露西 羅貝琪

(英文) MICHELLE LACI WROBLESKI

住居所地址：(中文) 美國新澤西州白宮站市南貝曲道 1507 號

(英文) 1507 SOUTH BRANCH DRIVE, WHITEHOUSE
STATION, NEW JERSEY 08889, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國；2001 年 11 月 13 日；60/337,652
2. _____
3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 美國；2001 年 11 月 13 日；60/337,652
2. _____
3. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

發明背景

1.發明領域

本發明係關於一種神經肽神經激肽-1 (NK₁)受體拮抗劑。

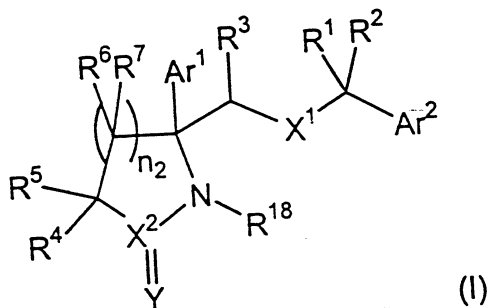
2.相關技藝之敘述

Tachykinins為神經激肽受體之肽配位子。神經激肽受體如NK₁、NK₂及NK₃包含於各種生化過程中。其會見於哺乳動物之神經及循環系統，以及其週遭組織中。因此，已經針對此類受體之調整研究其對各種哺乳動物疾病狀態治療及預防上之可能性。例如，已經提出NK₁受體會包含於微血管滲漏及黏膜之分泌中。代表性神經激肽受體拮抗劑之種類及其用途見於U.S. 5,760,018 (1998)(疼痛、發炎、偏頭痛及嘔吐)、U.S. 5,620,989 (1997)(疼痛、腦力喪失及發炎)、WO 94/13639 (1994)(同前)及WO 94/10165 (1994)(同前)中。

較好提供強效、選擇性及具有有效之治療及醫藥性質，及良好新陳代謝安定性之NK₁拮抗劑。最好提供對於治療各種生理失調、併發症及疾病有效，同時使副作用最小之NK₁拮抗劑。本發明係提供此等及其他效益，其由以下敘述而變得顯而易見。

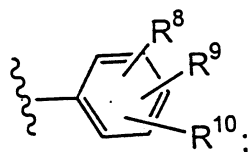
發明概要

本發明之一目的為提供一種式(I)之化合物：



或其醫藥接受性鹽，其中

Ar^1 及 Ar^2 各獨立選自包含 R^{17} -雜芳基-及



X^1 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{18a}-$ 、 $-N(COR^{12})-$ 或 $-N(SO_2R^{15})-$ ；

X^2 為 C、S 或 SO；

當 X^2 為 C 時，則 Y 為 O、S 或 NR^{11} ；

當 X^2 為 S 或 SO 時，則 Y 為 O；

當 X^1 為 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(COR^{12})-$ 或 $-N(SO_2R^{15})-$ 時，則：

R^1 及 R^2 各獨立選自包含 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、羥基(C_{1-3} 烷基)-、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 及 $-CF_3$ ；或

R^1 及 R^2 彼此一起與二者所附接之碳形成化學上合理之 C_{3-6} 伸烷基環；

當 X^1 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR^{18a}$ 時，則：

R^1 及 R^2 各獨立選自包含 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、羥基(C_{1-3} 烷基)-、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 及 $-CF_3$ ；或

R^1 及 R^2 彼此與二者所附接之碳一起形成化學上合理之 C_{3-6} 伸烷基環；或

R^1 及 R^2 彼此一起與二者所附接之碳形成 $C=O$ 基；

R^3 係選自包含H、 $-C_{1-6}$ 烷基、羥基 $-(C_{1-3})$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、及 $-\text{CF}_3$ ；

各 R^6 係獨立選自包含H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OR}^{13}$ 及 $-\text{SR}^{18}$ ；

各 R^7 係獨立選自包含H及 $-C_{1-6}$ 烷基；或

R^6 及 R^7 彼此一起與其所附接之碳形成 $\text{C}=\text{O}$ 基；

n_2 為1至4；

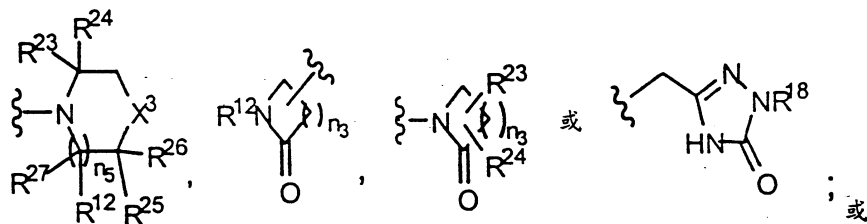
R^4 及 R^8 各獨立選自包含 $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_{n1}-\text{G}$ 及 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_{n4}-\text{G}$ ；

其中，

n_1 為0至5；

n_4 為1至5，且

G為H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{O}-(C_{3-8}\text{環烷基})$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}(\text{CONR}^{13}\text{R}^{14})$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{COC}(\text{R}^{12})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{COOR}^{12}$ 、 $-C_{3-8}\text{環烷基}$ 、 $(\text{R}^{19})_r$ 芳基、 $(\text{R}^{19})_r$ 雜芳基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、



R^4 及 R^5 彼此一起與其所附接之碳形成 $\text{C}=\text{O}$ 或 $\text{C}=\text{NR}^{12}$ 基；或

R^4 及 R^5 彼此一起與其所附接之碳形成含0至3個各獨立選自包含 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、及 $-\text{NR}^{18}$ -基之雜原子之化學適合之4-至7-員環，該化學適合之環係視情況以一至二個獨立選自包含 R^{30} 及 R^{31} 基之取代基取代；或

當 R^4 及 R^5 未形成環，且 n_2 為1或2，則在相鄰碳原子上之

R^4 及 R^6 或 R^4 及 R^7 可行成鍵結；

X^3 為 $-NR^{20}-$ 、 $-N(CONR^{13}R^{14})-$ 、 $-N(CO_2R^{13})-$ 、 $-N(SO_2R^{15})-$ 、 $-N(COR^{12})-$ 、 $-N(SO_2NHR^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 或 $-CR^{12}F-$ ；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各獨立選自包含 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-OR^{18}$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}COR^{12}$ 、 $-NR^{21}CO_2R^{15}$ 、 $-NR^{21}CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $-S(O)_{n5}R^{15}$ 、 $(R^{19})_r$ 芳基、及 $(R^{19})_r$ 雜芳基；

R^{11} 為 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OR^{18}$ ；

R^{12} 為 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基或 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基；

R^{13} 及 R^{14} 各獨立選自包含 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基或 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基；或

R^{13} 及 R^{14} 彼此一起形成化學適合之 $-C_3$ 至 $-C_6$ 伸烷基鏈，及與其所附接之氮形成視情況以 $-OR^{12}$ 取代之化學上適合之 4-至 7-員環，其中化學上適合之 C_{3-6} 伸烷基鏈中之碳原子之一係視情況以選自包含 $-O-$ 、 $-S-$ 之雜原子及 $-NR^{18}$ 取代；

R^{15} 為 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基或 $-CF_3$ ；

R^{17} 為 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}COR^{12}$ 、 $-NR^{21}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{21}CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{15}$ 或 $-S(O)_{n5}R^{15}$ ；

各 R^{18} 係獨立選自包含 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$

環烷基烷基及 $-P(O)(OH)_2$ ；

各 R^{18a} 係獨立選自包含 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基及 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基；

各 R^{19} 為其所附接之芳基或雜芳基環上之取代基，且係獨立選自包含 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_{3-8} \text{ 環烷基})$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}COR^{12}$ 、 $-NR^{21}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{21}CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{15}$ 及 $-S(O)_{n5}R^{15}$ ；

r 為 1 至 3；

R^{20} 為 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基及 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基或 $-(CH_2)_{n6}$ -雜環烷基；

R^{21} 及 R^{22} 各獨立選自包含 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基及苄基；或

R^{21} 及 R^{22} 彼此一起形成化學上合適之 $-C_{3-6}$ 伸烷基鏈，且與其所附接之氮形成或化學上適合之 4-至 7-員環，其中化學上適合之 $-C_{3-6}$ 伸烷基鏈中之碳原子之一係視情況以選自包含 $-O-$ 、 $-S-$ 、及 $-NR^{18}$ -之基取代；

R^{23} 及 R^{24} 係獨立選自包含 H 及 $-C_{1-6}$ 烷基；或

R^{23} 及 R^{24} 彼此一起與其所附接之碳形成 $C=O$ 或環丙基；

R^{25} 及 R^{26} 各獨立選自包含 H 及 $-C_{1-6}$ 烷基；或

R^{25} 及 R^{26} 彼此一起其所附接之碳形成 $C=O$ 或環丙基；

R^{27} 為 H 或 $-C_{1-6}$ 烷基；

R^{28} 及 R^{29} 各獨立選自包含 H、 $-C_{1-2}$ 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、

及 $-\text{CF}_3$ ；

R^{30} 及 R^{31} 各獨立選自包含 H、 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 及 $-\text{CF}_3$ ；或

R^{30} 及 R^{31} 彼此一起與其所附接之碳形成 $\text{C}=\text{O}$ 或環丙基；

n_3 為 1 至 5；

n_5 為 0 至 2；及

n_6 為 0 至 3；

其條件為當 n_5 為 0，且 R^{25} 及 R^{26} 各為 H 時，則 X^3 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、或 $-\text{CR}^{12}\text{F}-$ 。

本發明包括至少一種式 (I) 之化合物，且包含其任何及所有非立體異構物、對映體、立體異構物、旋轉體、互變體及前藥，及其相對應之鹽、溶劑化物(例如水合物)、酯等。本發明尚包括由本發明化合物或本發明化合物或其鹽、溶劑化物、酯等製備之醫藥可接受組合物。式 (I) 之化合物可用於治療各種疾病、併發症及生理失調，如嘔吐、壓抑、焦慮及咳嗽。本發明另一目的包括包括式 (I) 化合物單獨或與另一種活性藥劑，以及其醫藥接受性載劑或賦型劑併用之醫藥組合物。本發明之化合物及組合物可單獨使用或與其他活性劑及/或治療各種疾病、併發症及生理失調之療法(如本文中揭示者)併用。

詳細敘述

下列定義及名詞為本文中所用，或者為另為熟習本技藝者所之者。除另外提出者外，下列定義係用於說明及申請專利範圍中。此等定義在用途上不管其是否單獨使用或與

其他名詞併用，除非另有說明。因此，“烷基”之定義係針對“烷基”以及“羥基烷基”、“鹵烷基”、“烷氧基”之“烷基”部分。

本文中所用之“經取代”一詞意指以原子獲選自特定之基之殘基取代給定結構中之一個或多個原子或殘基。其中超過一個原子或殘基可以以選自相同之特定基之取代基取代，該取代基除非另有說明，否則在每一位置處可相同或不同。

本文中所用之“雜原子”一詞意指氮、硫或氧原子。相同基中之多個雜原子可相同或不同。

本文中所用之“烷基”一詞意指直鏈或支鏈烴鏈。除非另有說明，烴鏈較好具有1至24個碳原子，更好具有1至12個碳原子，最好具有1至8個碳原子，又更好具有1至6個碳原子。

本文中所用之“環烷基”一詞意指較好具有3至15個碳原子，更好具有3至8個碳原子之飽和、安定非芳系碳環。環烷基可附接於獲得安定結構之任一內環碳原子上。較好碳環具有5至6個碳原子。碳環基之實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。

本文中所用之“芳基”一詞意指具有一至二個芳系環之芳系單-或雙環碳環系統。該芳基基團通常具有6至14個碳原子，且芳基之所有可取代之碳原子均為可能之附接點。代表性實例包含苯基、枯烯基、萘基、四氫萘基、茚滿基、茚基等。

本文中所用之“雜芳基”一詞意指含一或二個芳系環及至少一個在環中之氮、氧化硫原子之單-或雙環系統。通常，雜芳基代表五或六個原子之環狀基，或九或十個原子之雙環狀基，其至少之一為碳且至少具有一個插在具有足夠數目之 $pi(\pi)$ 電子以提供芳系特性之碳環環中之氧、硫或氮原子。代表性雜芳基(雜芳系)基為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、異噻唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、噁唑基、吡唑基、異噁唑基、1,3,5-三吡基及吡啶基。

本文中所用之“雜環烷基”一詞意指具有3至15個組件，較好3至8個組件且包括碳原子及1-2個雜原子作為環之部分之飽和環狀環系統。雜環烷基環之實例為哌啶基、吡嗪基及嗎啉基。

除非另外相反之已知、列出或顯示，本結構之許多取代基(與確認之單一基團結合之許多名詞)所附接之點係經由許多名詞之最終名稱。例如，“芳烷基”取代基係經由取代基之“烷基”部分附接於目標結構上。因此，當取代基為“烷基芳基時”，其係經由取代基之“芳基”部分與目標結構附接。同樣的，環烷基烷基取代基係經由後者取代基之“烷基”部分與目標附接(例如結構-烷基-環烷基)。

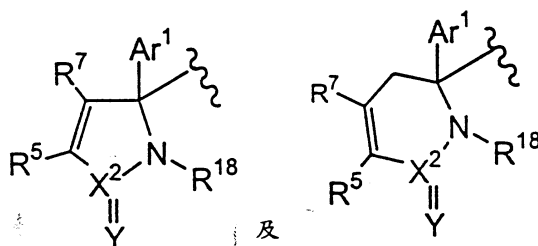
本文中所用之“烷氧基”一詞氧原子與烷氧基鍵結，代表性烷氧基包含甲氧基、乙氧基及異丙氧基。

本文中所用之“羥基烷基”一詞意指具有至少一羥基取代

基(例如 -OH)之烷基。代表性羥基取代基包含羥基甲基、羥基乙基及羥基丙基。

本文中所用之“鹵基”或“鹵素”一詞意指氯、溴、氟或碘原子基。

當 R^4 及 R^6 或 R^4 及 R^7 在相鄰碳上且形成鍵結時，所得部分結構之實例為：



當任一結構(例如 R^8)中之變數發生超過一次時，則每出現之定義係依其在其他次出現時之定義而定。而且，取代基及/或變數之結合可僅在該結合可獲得安定化合物下獲得。

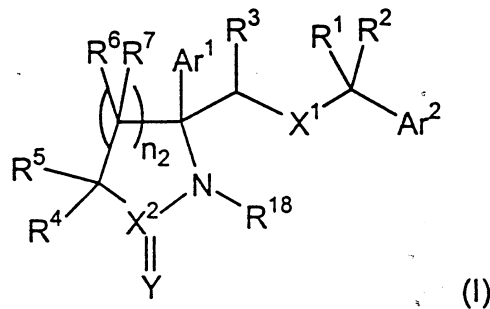
“化學上適用”一詞通常係用於化合物中存在之環狀結構，且意指環結構為熟習本技藝者期望之安定。

本文中所用之“前藥”一詞係代表隨後投藥於病患，經由化學或生理程序在口中釋出藥物之前驅物(例如變成生理之 pH 或經過酵素作用轉化成所需藥物形式之前藥)。前藥之討論見於 T. Higuchi 及 V. Stella 之新穎輸送系統之前藥，第 14 冊，A.C.S. 研討會(1987)，及藥物設計中之生化可逆載劑，E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)，各文獻均在此提出供參考。

至於本文中所用之“組合物”係包含包括特定量之特定成份產物，以及直接或間接由特定成份之特定量結合獲得之產物。

除操作例或另外說明中所示者外，表示成份之量、反應條件等之本說明書及申請專利範圍中之所有數目經了解在所有例中均可以“約”改良。

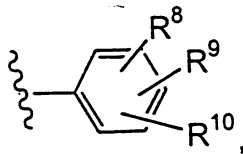
參考式(I)之化合物：



或其醫藥可接受之鹽，

本發明之較佳具體例可包含一種或多種下列之基團：

Ar¹及Ar²各較好為



其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 之定義如上。

更好， R^8 、 R^9 及 R^{10} 各獨立選自包含H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-OR^{18}$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 及 $-OCH_2CF_3$ 。最好 R^8 、 R^9 及 R^{10} 各獨立選自包含H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 及 $-CH_2F$ 。

X¹較好為-O-或-NR^{18a}-。更好，X¹為-O-。

X^2 較好為 C 或 S。更好， X^2 為 C。

當 X^2 為 C 時，Y 較好為 O 或 S。更好，當 X^2 為 C 時，Y 為 O。

R¹及R²較好各獨立選自包含H、-C₁₋₆烷基、羥基(C₁₋₃烷基)、-C₃₋₈環烷基、-CH₂F、-CHF₂及-CF₃。更好，R¹及R²各獨

立選自包含H及 $-C_{1-6}$ 烷基。

R^3 較好選自包含H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 及 $-CF_3$ 。更好， R^3 為H或 $-C_{1-6}$ 烷基。

各 R^6 較好獨立選自包含H、 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-OR^{13}$ 。更好各 R^6 係獨立選自包含H及 $-C_{1-6}$ 烷基。

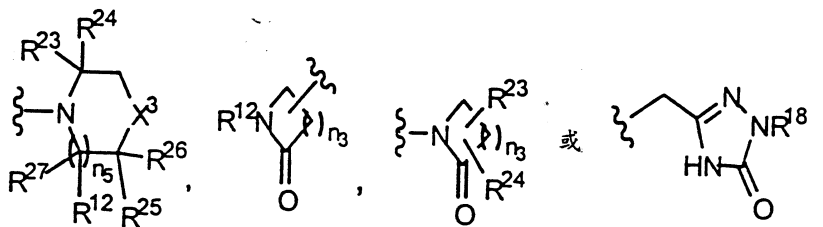
n_2 較好為1、2或3。更好， n_2 為1或2。

R^4 及 R^5 各較好為 $-(CR^{28}R^{29})_{n_1}-G$ ，

其中

n_1 為0、1或2；且

G為H、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-O-(C_{3-8}$ 環烷基)、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{13}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}(CONR^{13}R^{14})$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $(R^{19})_r$ 芳基-、 $(R^{19})_r$ 雜芳基-、

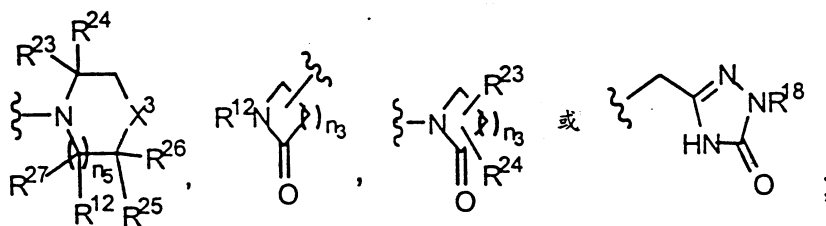


更好， R^4 及 R^5 為 $-(CR^{28}R^{29})_{n_1}-G$ ，

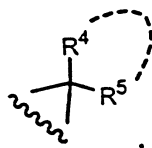
其中

n_1 為0或1；且

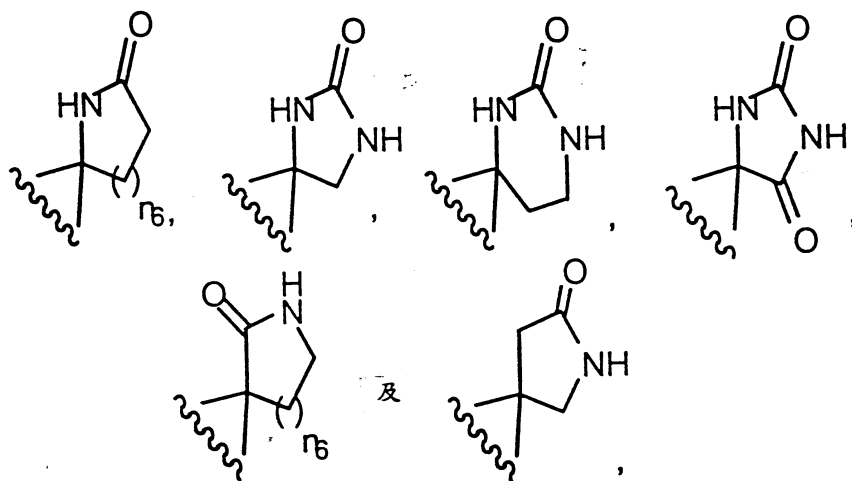
G為H、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-NR^{13}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}(CONR^{13}R^{14})$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $(R^{19})_r$ 芳基-、 $(R^{19})_r$ 雜芳基-、



而且較好 R^4 及 R^5 彼此一起與其所附接之碳形成化學上適合之含0至3個各獨立選自包含-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-及-NR¹⁸-基之雜原子之4-至7-員環，化學適合之環視情況以1至2個各獨立選自包含 R^{30} 及 R^{31} 基之取代基取代。該情況下，4-至7-員環，



之代表性實例包含(但不限)下列結構：



其中 n_6 之定義與發明概要相同。

X^3 較好為-NR²⁰、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-CH₂-、-CF₂-或-CR¹²F-。更好 X^3 為-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-CH₂-。

R^{11} 較好為H或-C₁₋₆烷基。

R^{12} 較好為H或-C₁₋₆烷基。更好 R^{12} 為H或CH₃。

R^{13} 及 R^{14} 較好各獨立選自包含H及-C₁₋₆烷基。更好 R^{13} 及 R^{14} 各獨立選自包含H及CH₃。

R^{15} 較好為-C₁₋₆烷基或-CF₃。更好 R^{15} 為-C₁₋₆烷基。

R^{17} 較好為H或-C₁₋₆烷基。更好 R^{17} 為H或CH₃。

R^{18} 較好為H、 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(OH)_2$ 。更好 R^{18} 為H、 CH_3 或 $-P(O)(OH)_2$ 。 R^{18a} 較好為H或 $-C_{1-6}$ 烷基。

各 R^{19} 為其所附接之芳基或雜芳基環上之取代基，且係獨立選自包含H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 及 $-OCH_2F$ 。更好，各 R^{19} 係選自包含H及 $-C_{1-6}$ 烷基。

r 較好為1或2。更好， r 為1。

R^{20} 較好為H或 $-C_{1-6}$ 烷基。更好， R^{20} 為H或 CH_3 。

R^{21} 及 R^{22} 較好各獨立選自包含H及 $-C_{1-6}$ 烷基。更好， R^{21} 及 R^{22} 各獨立選自包含H及 CH_3 。

R^{23} 及 R^{24} 較好各獨立選自包含H及 $-C_{1-6}$ 烷基。更好， R^{23} 及 R^{24} 各獨立選自包含H及 CH_3 。

R^{25} 及 R^{26} 較好各獨立選自包含H及 $-C_{1-6}$ 烷基。更好， R^{25} 及 R^{26} 各獨立選自包含H及 CH_3 。

R^{27} 較好為H或 $-C_{1-6}$ 烷基。更好， R^{27} 為H或 CH_3 。

R^{28} 及 R^{29} 較好各獨立選自包含H及 $-C_{1-6}$ 烷基。更好， R^{28} 及 R^{29} 各獨立選自包含H及 $-CH_3$ 。

R^{30} 及 R^{31} 較好各獨立選自包含H及 $-C_{1-2}$ 烷基。更好， R^{30} 及 R^{31} 各獨立選自包含H及 $-CH_3$ 。

n_3 較好為1、2或3。更好， n_3 為1或2。

n_5 較好為0或1。更好， n_5 為0。

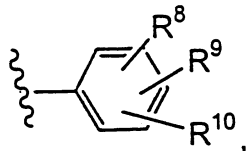
n_6 較好為0、1或2。更好， n_6 為0或1。

參考上述式(I)化合物，及其取代基之定義，本發明之較佳具體例可包含一個或多個下列取代基：

1. X^1 為 $-O-$ 。

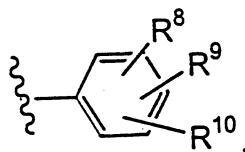
2. X^2 為 $-C-$ 且 Y 為 O 。

3. Ar^1 及 Ar^2 彼此獨立各為：



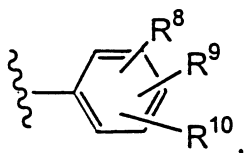
其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 之定義各獨立如發明概要。

4. Ar^1 為：



其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 各獨立選自包含 H 、 $-OH$ 及鹵素；或 R^8 、 R^9 及 R^{10} 之至少之一為鹵素，較好為 F 。

5. Ar^2 為：



其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 之至少之二各為 $-CF_3$ 。

6. R^1 及 R^2 各獨立選自包含 H 及 $-C_{1-6}$ 烷基。

7. R^1 及 R^2 之一為 $-C_{1-6}$ 烷基，較好為 $-CH_3$ 。

8. R^3 為 H 。

9. n_2 為 1 或 2。

10. R^{18} 為 H 。

11. R^6 及 R^7 各為 H 。

12. R^4 及 R^5 之一為 H ，且 R^4 及 R^5 之另一個係許自包含下列之基：

(a) $-C(R^{28}R^{29})_{n_1}-G$ ，其中 n_1 為 1，且 R^{28} 、 R^{29} 及 G 之定義如發明概要，例如 $R^{28}=R^{29}=G=H$ 時獲得 $-CH_3$ ；及

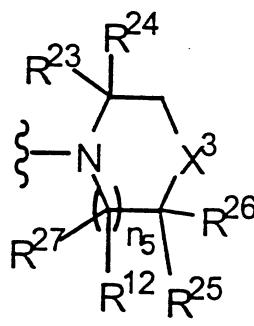
(15)

(b) $-C(R^{28}R^{29})_{n_1}-G$ ，其中 n_1 為 0，且 G 之定義如發明概要，例如：

(i) G 為 H ；

(ii) G 為 $-NR^{13}COR^{12}$ ，其中 R^{13} 為 H 時獲得 $-NHCOR^{12}$ ，其中 R^{12} 之定義如發明概要，若 R^{12} 為 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ，則可獲得 $-NHCOCH_3$ 或 $-NHCOCH_2CH_3$ ；及

(iii) G 為：



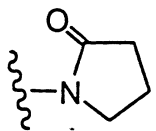
其中，

n_5 為 0；

R^{23} 及 R^{24} 彼此一起與其所附接之碳形成 $C=O$ 基；

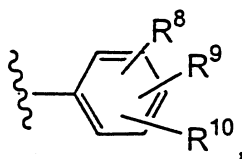
$R^{12}=R^{27}=R^{25}=R^{26}=H$ ；及

X^3 為 $-CH_2-$ ，其獲得



本發明較佳具體例為結構如下之式(I)之化合物：

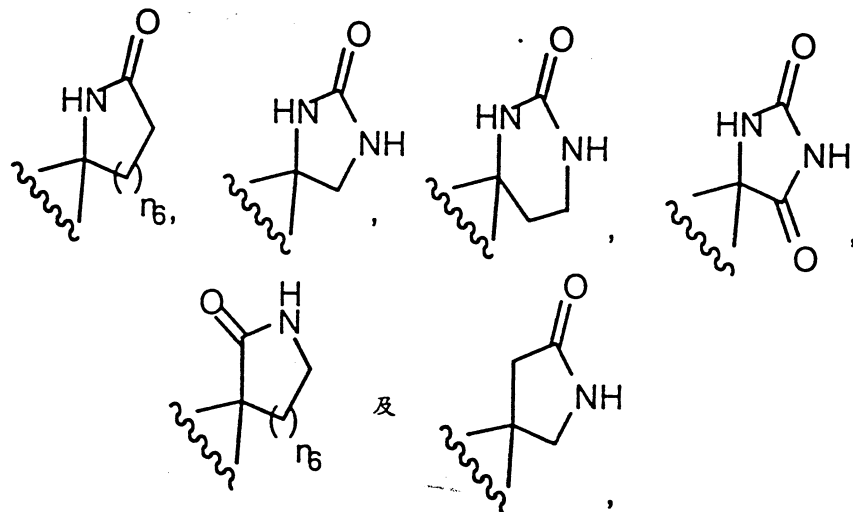
- R^1 及 R^2 之定義各獨立如發明概要；
- X^1 之定義如發明概要；
- R^3 為 H ；
- Ar^1 及 Ar^2 彼此獨立各為：



其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 彼此獨立各為 H、-OH、-CF₃ 或鹵素；

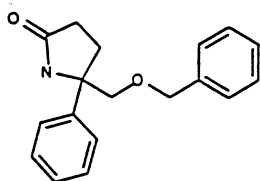
- R^6 及 R^7 各為 H；
- R^4 及 R^5 彼此獨立，且其定義各如發明概要；
- X^2 為 -C-；
- Y 為 O；且
- R^{18} 為 H。

更好，上述較佳具體例具有下列取代基： X^1 為 -O- 或 -NR^{18a}， n_2 為 1 或 2，且 R^4 及 R^5 各獨立為 -C(R²⁸R²⁹)_{n1}-G，其中 R^{28} 、 R^{29} 及 G 之定義如申請專利範圍第 1 項。最好，上述較佳具體例之取代基如下： X^1 為 -O- 或 -NR^{18a}， n_2 為 1 或 2，且 R^4 及 R^5 彼此一起與其所附接之碳形成選自包含下列之化學上適合之 4-至 7-員環：



其中 n_6 之定義如申請專利範圍第 1 項。

本發明較佳化合物之核心結構如下：



本發明較佳之化合物包含下列實例編號之化合物：35、25a、26b、26a、27a、23a、37、36、27b、39a、25b、21、24a、17、28、23b、15、40、39b、30、12、16、20、38、24b、22、4、2a、29、14、9、2b、19、6、5、1及42a。更好之化合物為下列實例編號之化合物：25a、27a、23a、17、15、40、4、35及42a。

式(I)之化合物可為NK₁受體有效之拮抗劑，其其內生促效、物質P在NK₁受體位置處作用之有效拮抗劑，且因此可用於治療因該受體活性造成或加重之症狀。式(I)化合物之活體外及活體內NK₁、NK₂及NK₃活性可以技藝中已知之各種程序測定，如試驗其抑制NK₁促效物質P活性之能力。神經激肽促效活性之抑制百分比為最大之特定結合(“MSB”)百分比及100%間之差異。MSB之百分比係以下列方程式定義，其中“dpm”代表“每分鐘之崩解”。

$$\% \text{ MSB} = \frac{(\text{未知之dpm}) - (\text{特定結合之dpm})}{(\text{總結合之dpm}) - (\text{特定結合之dpm})} \times 100$$

接著使用獲得50%結合抑制之化合物濃度，且使用Chang-Prusoff方程式測定抑制常數(“Ki”)。

活體內活性可以如Science, 281, 1640-1695 (1998)中所述般，藉由砂鼠抑制促效引發之食物攝取測量，該參考文獻在此提出供參考。需了解式(I)之化合物可呈現各種程度之NK₁促效活性。例如，某些化合物可比其他化合物呈現更強之NK₁拮抗活性。

本發明之化合物以Ki值(nM)測量時呈現NK₁受體可能之親合力。本發明化合物之活性(效力)係藉由測量Ki值決定。

Ki值愈小則化合物對NK₁受體之拮抗愈大。本發明化合物呈現廣泛之活性。式(I)化合物之NK₁平均Ki值一般在> 0 nM至約1000 nM之間，較好在約0.05 nM至約500 nM之間，且更好自約0.05 nM至約100 nM之間。最佳之NK₁受體平均Ki值為> 0 nM至約25 nM。最好，化合物之平均NK₁受體Ki值為> 0 nM至約10 nM。又更好，化合物之NK₁受體平均Ki值為> 0 nM至約5 nM。最好化合物之NK₁受體平均Ki值為> 0 nM至約3 nM。

本發明化合物對於拮抗NK₁受體亦為高度拮抗，且與拮抗(i) NK₂及/或(ii) NK₃受體相反。當針對NK₁受體之Ki與NK₂受體之Ki，及/或獨立的與NK₃受體之Ki之化合物選擇比大於約100時，則本文定義之化合物為對NK₁受體之選擇性拮抗，且分別於NK₂及/或NK₃受體相反。

式(I)之化合物可具有至少一種非對稱碳原子。所有異構物(包含立體異構物、非立體異構物、對映體、立體異構物、互變體及旋轉異構物均為本發明之部分。由式(I)化合物衍生之前藥、鹽、溶劑化物、酯等或其前驅物亦包含於本發明之範圍中。本發明包含純形式及預混合物之d-及l-異構物，包含消旋混合物。異構物可使用藉由使光學上純的或光學富含之起始物質反應或藉由使式(I)化合物之異構物分離之一般技術製備。熟習本技藝者應了解對於部分式(I)之化合物，尤其是異構物所顯示之醫藥活性大於其他異構物。

式(I)之化合物有許多用途。例如，式(I)之化合物可用於拮抗神經激肽受體，尤其是哺乳動物如人類之NK₁受體。因

此，其可用於治療及預防一種或多種哺乳動物(人類及動物)之病症(生理失調、併發症及疾病)，例如呼吸疾病(例如慢性肺病、支氣管炎、肺炎、氣喘、過敏、咳嗽及支氣管痙攣，尤其是氣喘及咳嗽)，發炎疾病(例如關節炎及牛皮癬)，皮膚病(例如過敏性皮膚炎及接觸性皮膚炎)，眼睛疾病(例如，眼網膜炎、眼壓過高及白內障)，中樞神經系統疾病—如沮喪(例如神經性沮喪)，焦慮(例如一般性焦慮、群聚性焦慮及恐慌性焦慮症)，恐懼症(例如群聚性恐懼)，及兩極神經失調，上癮(例如酒癮及對生理及心理影響之物質之濫用)，癲癇、傷害性腦力喪失、神經病、精神分裂症、阿茲海默症、痴呆相關之AIDs，Towne症、壓力相關之症狀(例如外傷後壓力失調)、幻想/迫害性疾病、飲食失條(例如貪食、厭食症、緊張及暴食)、狂躁、經前綜合症、胃腸疾病(例如過敏性腸併發症、Crohn疾病及結腸炎)、動脈硬化症、纖維化疾病(例如肺部纖維化)、肥胖、第II類糖尿病、疼痛相關之疾病(例如頭痛，如偏頭痛、神經性疼痛、後期引發之疼痛、及慢行疼痛併發症)、膀胱及泌尿生殖器疾病(例如，間質性膀胱炎、尿失禁、頻尿及排尿疾病)、嘔吐及噁心。尤其，式(I)之化合物係用於治療與微血管滲漏及黏膜分泌相關之病症。因此，本發明之化合物由其用於治療及預防氣喘、嘔吐、噁心、沮喪、焦慮、咳嗽及疼痛相關之疾病(例如偏頭痛)，更好，針對嘔吐、噁心、沮喪、焦慮及咳嗽。

本發明另一目的係關於包括含至少一種以式(I)表示之化

合物之醫藥接受性載劑之醫藥組合物。本發明亦關於用於治療哺乳動物病症(如上所列)之該醫藥組合物。

本發明又另一目的為一治療需求提供拮抗物質P在神經激肽-1受體位置處作用，或提供阻斷哺乳動物中一種或多種神經激肽-1受體之方法，該方法包括對哺乳動物投藥有效量之至少一種式(I)化合物。

依本發明另一具體例，有效量之一種或多種本發明NK₁受體拮抗劑可與有效量之一種或多種選擇性血清素再攝取抑制劑(“SSRI”)併用，以治療沮喪或焦慮。SSRI經由其抑制神經元釋出之血清素之預突觸預累積而改變血清素之突觸效力。美國專利第6,162,805號(在此提出供參考)揭示一種合併NK₁受體拮抗劑及SSRI療效治療肥胖之方法。本發明之式(I)化合物可在單一醫藥組合物中與SSRI併用，或可與SSRI同時、一起或依序投藥。

許多化學物質對於經由其抑制神經元釋出血清素之預突觸預累積，以改變血清素突觸效力為已知。代表性SSRI包含(但不限)如下：芙蘿悉汀(fluoxetine)、芙凡胺(flvoxamine)、帕蘿悉汀(paroxetine)、設塔鄰(sertaline)及其醫藥接受性鹽。其他化合物可經輕易評估，以決定其選擇性抑制血清素再攝取之能力。因此，本發明係關於包刮至少一種式(I)NK₁受體拮抗劑及至少一種SSRI之醫藥組合物，及治療上述哺乳動物病症之方法，該方法包括醫治療之需要對病患投藥有效量之包括至少一種式(I)之NK₁受體拮抗劑及至少一種SSRI(如上述之一)之醫藥組合物。

本發明另一目的係關於治療嘔吐之方法，包括對需要該治療之病患投藥有效量之至少一種式(I)之NK₁受體拮抗劑。本發明之化合物由其可用於治療延遲發生之嘔吐，如化學療法投藥後經歷24小時或數日。見Gonzales等人之腫瘤學特定版，Vol. 5 (2002)，p. 53-58。合併至少一種NK₁受體拮抗劑及至少一種其他抗-嘔吐劑如血清素5-HT₃受體拮抗劑可用於治療其他形式之嘔吐，例如化學療法、輻射、動作及酒精(例如乙醇)引發之急性嘔吐及延後進行之噁心及嘔吐。血清素5-HT₃受體拮抗劑之實例為帕羅悉通(palonsetron)、歐甸悉通(ondansetron)、及給尼悉通(granisetron)或其醫藥接受性鹽。

當本發明之NK₁受體拮抗劑與SSRI或血清素5-HT₃受體拮抗劑併用，對需要該治療之病患投藥時，該二種或多種活性成份可同時、連續(在相對短時間內一種接另一種)或依序(在一段時間內一種接另一種)投藥。

因此，本發明化合物可單獨使用或與其他藥劑併用。除上述NK₁受體拮抗劑/SSRI或血清素5-HT₃受體拮抗劑合併療效外，式(I)之化合物可與其他活性藥劑併用，如其他NK₁受體拮抗劑、婆添諾得(prostanoids)、H₁受體拮抗劑、 α -腎上腺素受體拮抗劑、多巴胺受體拮抗劑、每連可汀(melanocortin)受體拮抗劑、內皮素受體拮抗劑、內皮素轉化酶抑制劑、中樞金屬肽鏈內切酶抑制劑、ET_A拮抗劑、腎基素抑制劑、血清素5-HT_{2C}受體拮抗劑、諾悉汀(nociceptin)受體拮抗劑、rho酶抑制劑、鉀通道調節劑及/或

多重藥物阻抗蛋白質5之抑制劑。與本發明化合物合併療效之較佳治療劑如下：婆添諾得(prostanoids)如前列腺素E₁； α -腎上腺拮抗劑，如吩妥拉明(phentolamine)甲磺酸酯；多巴胺受體拮抗劑，如阿波嗎啡；血管緊縮素II拮抗劑，如厄沙添(losartan)、伊倍沙添(irbesartan)、凡沙添(valsartan)及抗沙添(candesartan)；及ET_A拮抗劑，如柏悉添(bosentan)及ABT-627。

針對由本發明所述化合物，惰性醫藥接受性載劑製備之醫藥組合物可為固體或液體。固體形式之製劑包含粉末、錠劑、可分散之顆粒、膠囊、藥囊及栓劑。粉末及錠劑可包括約5至約95%之活性成份。適用之固體載劑為技藝中已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。錠劑、粉末、藥囊及膠囊可以適用於口服投藥之固態劑量形式使用。醫藥接受性載劑之實例及製造各種組合物之方法見於A. Gennaro (ed.), Remington：配藥之科學及實務，第20版(2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD。

液態製劑之實例包含溶液、懸浮液及乳液。至於提及之實例為非腸胃注射用之水或水-丙二醇溶液，或針對口服溶液、栓劑或乳液添加之增甜劑或霧濁劑。液態製劑亦可包含經鼻投藥之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製劑可包含溶液或粉末狀固體，其可與醫藥接受性載劑併用，如惰性壓縮氣體例如氮氣。

亦包含者為固態製劑，其可在使用前立即轉化成口服或非腸胃投藥用之液態製劑。該液態形式包含溶液、懸浮液

或乳液。

本發明之化合物亦可為可經皮輸送。經皮組合物可為乳雙、乳液、氣溶膠及/或乳液之形式，且可包含技藝中針對本目的之基質或儲存類型之經皮貼片。

較好該化合物係口服投藥。

較好，醫藥製劑為單位劑量形式。依該形式，係將製劑細分為含適量活性成份(例如有效量)以達到所需目的之適當大小之單位劑量。

單位劑量製劑之活性化合物量依特殊之應用，可在約0.01毫克至約4000毫克間改變或調整，較好約0.02毫克至約1000毫克，更好約0.03毫克至約500毫克，且最好約0.04毫克至約250毫克。

實際使用之劑量可依病患之需求及欲治療症狀之嚴重性而變。針對特殊狀況決定適當之劑量為熟習本技藝者所了解。方便上，總每日劑量可在所需之天數內分成數部分投藥。

本發明化合物及/或其醫藥接受性鹽之投藥量及頻度會依臨床考量(如年齡、症狀及病症之大小以及欲治療病症之嚴重性)判斷調整。通常建議之每日劑量針對口服投藥為約0.02毫克/日至約2000毫克/日，且分成二至四次投藥。

製劑之單位劑量中，與SSRI或血清素5-HT₃受體拮抗劑(5-HT₃)併用之NK₁受體拮抗劑量可在約10至約300毫克之NK₁受體拮抗劑與約10至約100毫克SSRI或5-HT₃併用間變化或調整。製劑之單位劑量中與SSRI或5-HT₃併用之NK₁受

體拮抗劑之另一種量之變化或調整為約50至約300毫克之NK₁受體拮抗劑與約10至約100毫克之SSRI或5-HT₃併用。製劑之單位劑量中與SSRI或5-HT₃併用之NK₁受體拮抗劑之又另一種量之變化或調整依特殊應用，為約50至約300毫克之NK₁受體拮抗劑與約20至約50毫克之SSRI或5-HT₃併用。

當病患之症狀改善時，若需要可維持本發明化合物、組合物或結合物之劑量。接著，可降低投藥之劑量或頻度或二者(依病症之狀況而定)至可維持改善之症狀。當病症已經減輕至期望之水準，則可停止治療。然而，病患可能需要長期週期性治療，依病症之任何再發性為準。

本發明之化合物可以以非溶劑化物以及溶劑化物形式存在，包含水合形式。通常，溶劑化物形式與醫藥接受性鹽如水、乙醇等等於本發明目的之非溶劑化物形式。

本發明之化合物可形成具有有機及無機酸之醫藥接受性鹽。形成鹽之適用酸實例為鹽酸、硫酸、磷酸、乙酸、檸檬酸、丙二酸、水楊酸、蘋果酸、富馬酸、丁二酸、抗壞血酸、馬來酸、甲烷磺酸及熟習本技藝者已知之其他無機及羧酸。鹽係藉由使游離鹼形式與足量之所需酸接觸，依一般方式產生鹽。游離鹼形式可藉由以適當之稀釋鹼性水溶液，如氫氧化鈉、碳酸鉀、氨或碳酸氫鈉稀水溶液。游離鹼形式在某些物理性質上會與其個別鹽形式稍不同，如極性溶劑中之溶解度，但鹽另可等於本發明目的知其個別游離鹼形式。

本發明之酸性化合物(例如帶有羧基之化合物)與無機及有

機鹼形成醫藥接受性鹽。該類鹽之代表性實例為鈉、鉀、鈣、鋁、金及銀鹽。亦包含者為與醫藥可接受之胺形成鹽，如氨、烷基胺、羥基烷基胺、N-甲基葡胺等。

本發明另一目的係提供一種包括單一包裝之分離容器之套件，其中本發明之醫藥化合物、組合物及/或其鹽係與醫藥接受性載劑併用，以治療各種生理失調、症狀及疾病。

簡寫之定義

以下為製備式(I)化合物之一般及特定之方法。至於本發明所用下列簡寫之定義如下：

RBF為圓底瓶；

RT為室溫；

Me為甲基；

Bu為丁基；

MeOH為甲醇；

Ac為乙酰基；

Et為乙基；

Ph為苯基；

MS為甲磺基；

THF為四氫呋喃；

OAc為乙酸酯；

(Boc)₂O為二碳酸第三丁酯；

(Boc)為第三丁氧基羰基；

TLC微薄層層析；

LAH為氫化鋁鋰；

LDA為鋰二異丙基胺；

CDI為1,1-羰基二咪唑；

HOBt為羥基苯并三唑；

DEC為1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基羰二醯亞胺鹽酸鹽；

TFA為三氟乙酸；

MTBE為第三丁基甲基醚；

DAST為二乙基胺基硫三氟化物；

DIEA或I-Pr₂EtN為二異丙基乙基胺；

UNCA為尿素保護之N-羧酸酐；

Prep版為製備用薄層層析；

DMF為二甲基甲醯胺；

TEMPO為2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基之游離基；

BuLi為丁基鋰；

KHMDS為雙(三羥甲基矽烷基)醯胺鉀；

DBU為1,8-二疊氮雙環[5.4.0]十一-7-烯；且

AlMe₃為三甲基鋁。

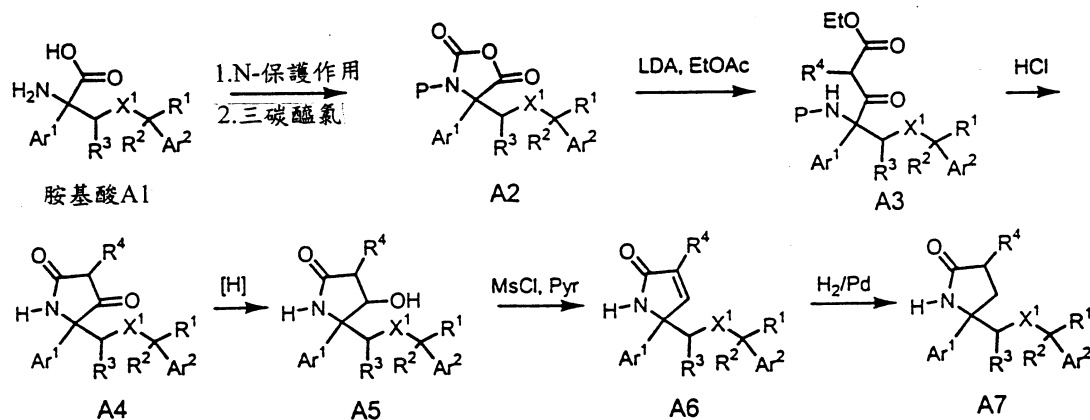
式(I)之化合物可使用熟習本技藝者已知之方法製備。一般程序如下述，但熟習本技藝者應了解可使用其他程序，且該程序可經適當的改良以製備式(I)範圍中之其他化合物。

製備之一般方法

式(I)之化合物一般可由如下列狀況之相對應之胺基酸衍生物A1製備，其中X²為-C-；Y為O、S或NR¹¹；n₂為1；且Ar¹、Ar²、X¹及R¹至R³¹各定義均如發明概要。

胺基酸之胺基甲酸酯衍生物之標準保護係在羧酸活化後

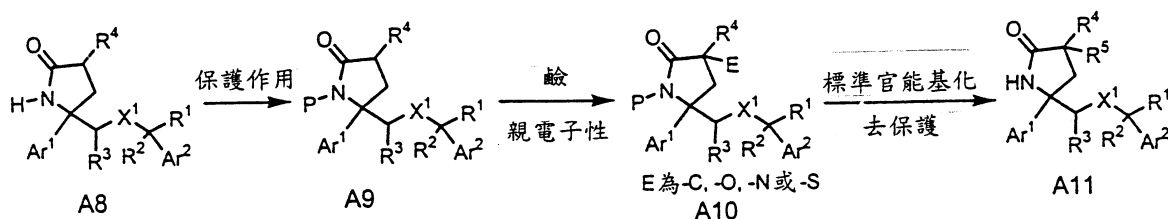
進行。若 $n_2=1$ ，則以碳醯氯或碳醯氯對等物，較好為三碳醯氯處理為酸活化之一種方法。熟習本技藝者應了解其他方法如 Weinreb 醯胺之製備均具有類似功能，使酸活化成親核性加成物。以適當鹼使適當可烯醇化位置，較好(但不限) R^4 -取代之乙酸酯及丙二酸酯去保護，接著與 N-羧基酸酐 A2 混合，獲得酮酯 A3。使用標準程序去保護，獲得胺基酯衍生物，接著自動環化或於適當溶劑(如 THF 或二氯乙烷)中加熱，成為酮內醯胺 A4。該衍生物可以標準試劑還原，如硼氫化鋰或氫化鋰鋁，獲得羥基內醯胺 A5。將羥基轉化成適當之離去基，較好為甲磺酸酯或甲苯磺酸酯，使不飽和內醯胺 A6 消除。該物質可經氫還原，獲得經取代之內醯胺 A7。



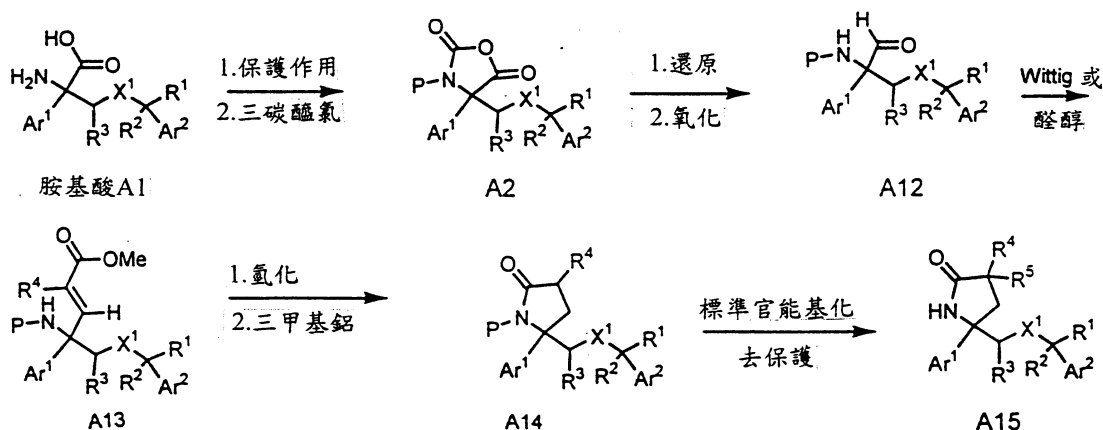
另外，內醯胺之官能基化可經由標準化學品達成。因而，內醯胺之保護係藉由以相對應之酸酐或氯己酸酯衍生物處理轉化成胺基甲酸酯(較好為 Boc)達成。所得經保護之內醯胺可以適當之鹼(如 LDA 及 KHMDS)去質子，接著以親電子基處理，獲得官能基化內醯胺。適當之親電子基可為(但不限)烷基鹵化物、三磺醯基疊氮化物、氧及二亞硫化物。

熟習本技藝者通常可進一步使此等衍生物官能基化，製備化合物，其中，

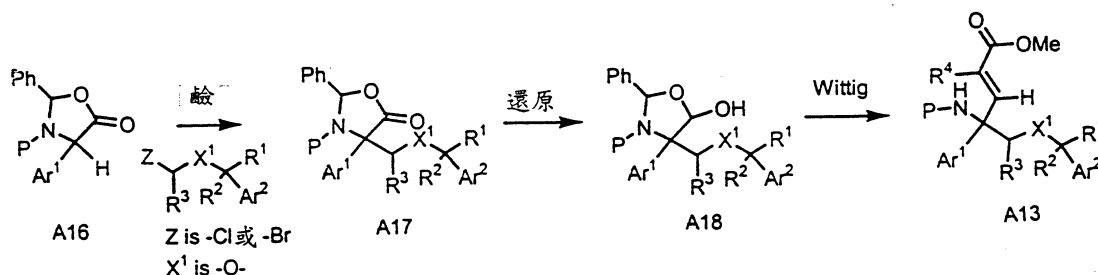
R^4 及 R^5 各獨立選自 $-(CH_2)_{n_1}-G$ 及 $-C(O)(CH_2)_{n_4}-G$ ，其中 n_1 為0至5， n_4 為1至5；且 G 之定義如發明概要。



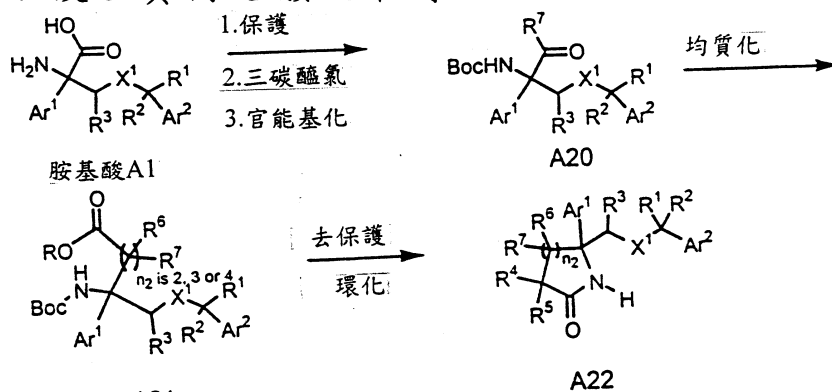
另外，可將胺基酸A1轉化成經保護之胺基醛A12。該醛可以親核基(例如烯醇酸酯或Wittig試劑)處理，獲得相對應之羥基加成物或烯烴產物。去除丁間醇醛產物獲得烯烴產物可經由活化(較好經由甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)，且在適當之鹼存在下加熱進行，獲得烯烴A13。烯烴A13氫化後官能基化，獲得內醯胺A14，其中 n_2 為1：



製備A13之另一種方法包含使經保護之嘔唑啉酮A16立體選擇性烷化。以還原劑如氫化鋰鋁部分還原獲得乳醇A18。Wittig反應獲得相對應之烯烴A13：

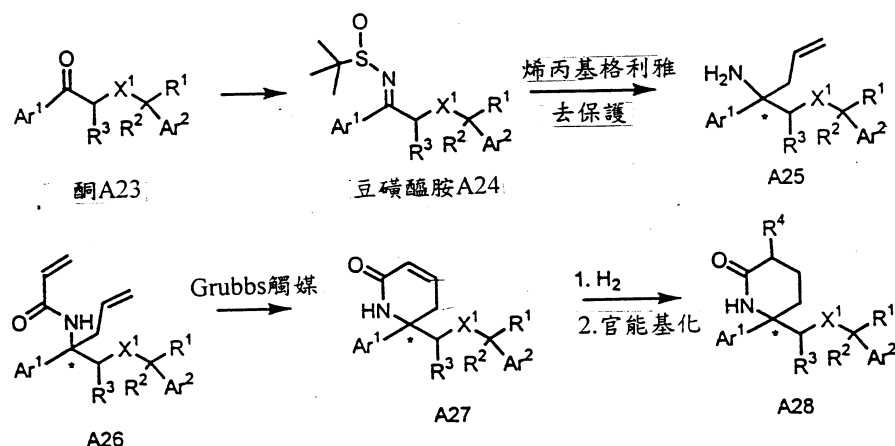


式(I)之化合物(其中 n_2 為2、3或4)可藉由使用熟習本技藝者已知之慣用化學品，使胺基酸A1轉化成1、2及3碳之同系化衍生物。該碳鏈同系化最有用之試劑包含：使用甲氧基甲基三苯基磷溴化物或類似試劑之Wittig化學品，氰基甲基三苯基磷溴化物及Horner-Emmons規範。分別官能基化及環化成6-、7-及8-員內醯胺之程序如上述。

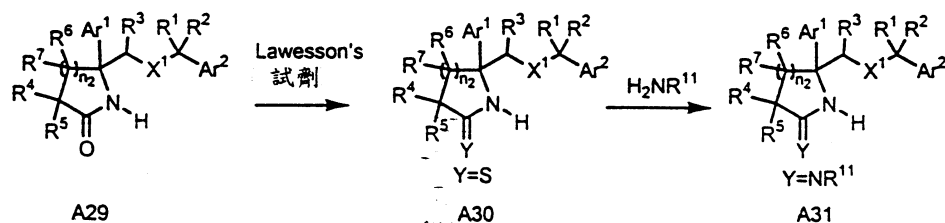


另外，式(I)之化合物(其中 n_2 為2、3或4，且 X^1 為-O-)可藉由使用適當之亞磺醯胺(消旋體或非消旋體)及異丙氧化鈦，依據Cogan, D, A; Liu, G及Ellman, J在四面體，55, 8883 (1999)中所述之規範，使酮A23轉換成亞磺醯胺製備。亞磺醯胺A24接著以適當之烯丙基格利雅處理，接著以酸(較好為HCl)使氮去保護。使用慣用之規範，較好以酸性氯化物或鹼處理，使所得胺與適當之烯烴羧酸衍生物偶合。使用標準烯烴置換條件，以Grubb觸媒處理該烯烴A26，獲得不飽和內醯胺A27。氫化成飽和內醯胺造成未經取代之 δ 內

醯胺。如先前所述般使內醯胺氮保護(其中 n_2 為1, 且官能基化係與氮相鄰進行)係依類似方式進行。熟習本技藝者應了解以含封端烯烴之鏈長為4至5個碳原子之適當羧酸使胺A25醯化, 接著如上述般合成操作可獲得環狀內醯胺, 其中 n_2 為3或4。

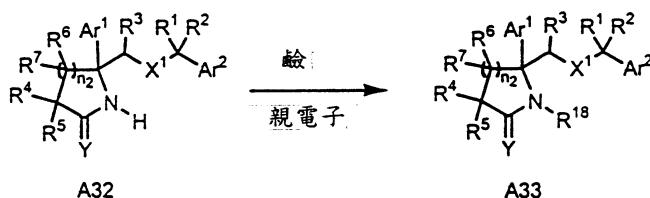


標準轉換, 將各種內醯胺(其中 X^2 為-C-且Y為O)轉化成相對應之硫代內醯胺(其中 X^2 為-C-且Y為S)可藉由使用熟習本技藝者已知之標準程序, 以試劑(如Lawesson試劑)處理A29進行。接著使硫代內醯胺A30轉化成經取代之甲脒A31(其中 X^2 為-C-且Y為 NR^{11})係藉由使用熟習本技藝者已知之標準程序, 以烷化劑處理硫代內醯胺A29, 接著以適當之胺(NR^{11})處理進行。

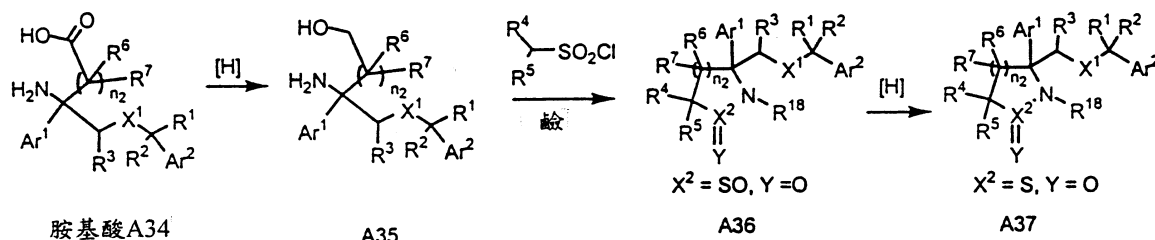


內醯胺氮之官能基化可在合成中之適當點, 以適當之鹼所需之親電子反應去保護, 獲得 R^{18} 定義之取代基。熟習本技藝者應了解經取代之烷基鹵化物可獲得相對應之經取代

-C₁₋₆ 烷基，且以四苄基焦磷酸鹽處理，接著氫化，使得 R¹⁸ = -P(O)(OH)₂。



針對式(I)之化合物(其中X²為-S-或-S(O)-)，可以適當之試劑(如LAH、BH₃或TMSCI/LiBH₄)，使用熟習本技藝者已知之規範使胺基酸A34還原，獲得相對應之胺基醇A35。該材料接著以過量之適當取代之磺醯基鹵化物處理，獲得環狀磺醯胺A36(X²為-S(O)-且Y為O)。磺醯胺經光化學重排成N-羥基亞磺醯胺，接著使N-O斷鏈，獲得相對應之亞磺醯胺A37(X²為-S-且Y為O)。



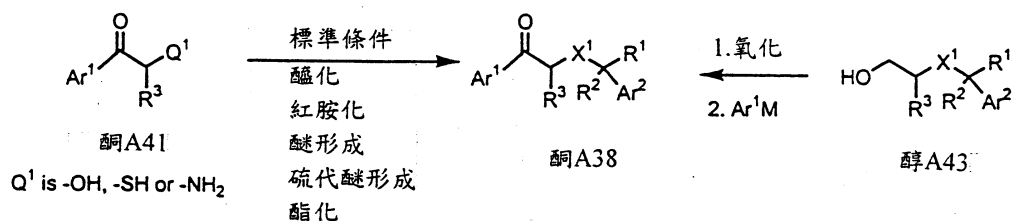
熟習本技藝者了解某些加成保護及去保護步驟對於提供不同之官能基可能需要。因此，合成操作之順序可能需不同，以維持官能基與合成中之操作步驟之相容性。

胺基酸衍生物A1之製備可以各種方式，以消旋及光學上純之形式達成，如以下所述，以及以熟習本技藝者已知之各種方法成。藉由與含KCN/碳酸銨之己醇/水混合物加熱，或藉由使用熟習本技藝者已知之另一種標準條件將同A38轉化成相對應之乙內醯脲A39。藉由使用標準規範與氫氧化鋇加熱使所得乙內醯脲A39水解，獲得胺基酸A1。可使用另

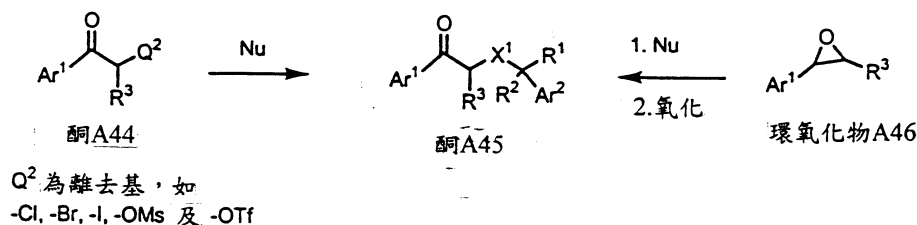
一種製備乙內醯脲之方法，且包含使用 Strecker 反應或消旋或光學提昇形式之對等物，接著環化成乙內醯脲。



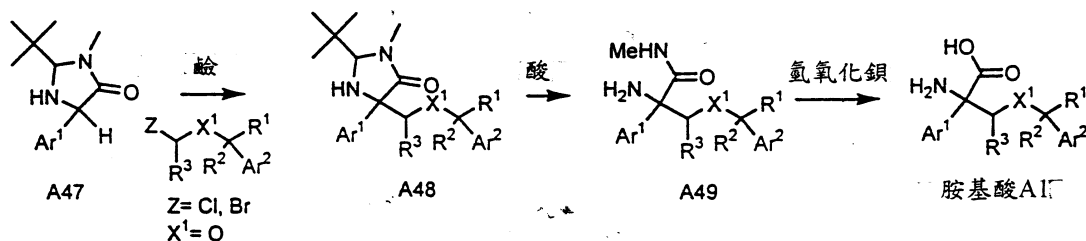
酮 A38 可使用許多不同方法，使用市售材料製備。酮 A41 可以以標準烷化方法進行醯化 (Q^1 為 $-\text{NH}_2$; $-\text{OH}$ 或 $-\text{SH}$)，還原性胺化 (Q^1 為 $-\text{NH}_2$)，形成醚 (Q^1 為 $-\text{OH}$)，以標準烷化方法形成硫醚 (Q^1 為 $-\text{SH}$)，或酯化 (Q^1 為 $-\text{OH}$ 或 $-\text{SH}$)。另外，相對應之醇 A43 可氧化成醛，且以芳基或雜芳基有機金屬式劑處理，接著氧化獲得酮 A38。



製備酮 A38 之另一種方法包含相鄰芳基或雜芳基酮之離去基之親核性取代如 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OMs}$ 、及 $-\text{OTf}$ ，例如見 WO 01/44200 (2001)，在此提出供參考。據此，可以以適當之親核基使適當之經取代苯乙烯或雜芳基環氧化物開環，獲得所需 X^1 ；



製備胺基酸 A1 之另一種方法包含使用 WO 01/44200 中所述之合成途徑：

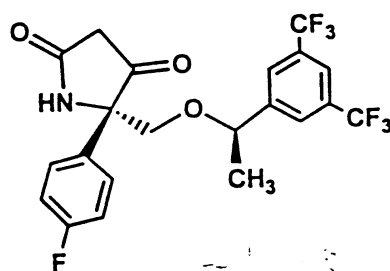


除上述反應圖外，對於製備類似胺基酸A1之雙取代胺基酸之許多回顧同樣及另外敘述適用於製備胺基酸A1之方法。例如見Carlos Cativiela及Maria Dolores Diaz-de-Villegas, Tetrahedron: Asymmetry, 9, 季 α -胺基酸之立體選擇性合成。I部分：非環狀化合物，3517-3599 (1998)；及Dieter Seebach, Rene Imwinkelried 及 Theodor Weber, Modern Synthetic Methods, 4, 經由縮醛及烯胺形成具有C, C鍵結之EPC合成，125等人，(1986)，各文獻均在此提出供參考。

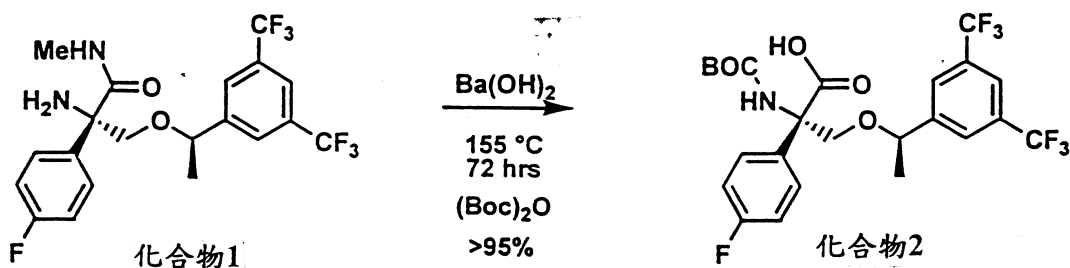
特殊之製備方法—實例

化合物1係使用與WO 01/44200 (2001)中所述針對化合物96類似之程序製備。

實例1

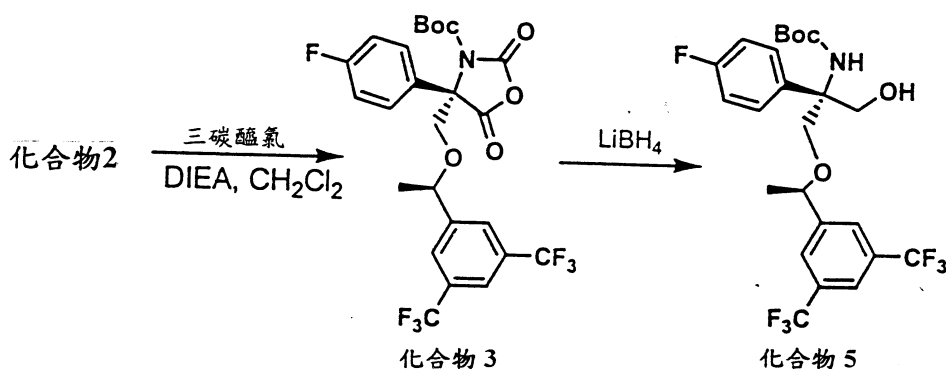


步驟1：



於具有攪拌棒之鋼高壓釜中添加胺基烯胺化合物1 (10.0克, 23.0毫莫耳, 1.0當量), 接著添加Ba(OH)₂ (31.33克, 115毫莫耳, 5.0當量)及(70毫升) H₂O。使反應加熱至155℃ 72小時, 接著冷卻至RT。將反應混合物移入含機械攪拌棒之1升3-頸RBF瓶中。添加80毫升THF後接著添加80毫升飽和NaHCO₃及(Boc)₂O (15克, 69毫莫耳, 3.0當量)。使反應在室溫攪拌隔夜。反應於20% MeOH/EtOAc中以TLC偵測。仍存在微量起始物質, 因此額外添加4克(Boc)₂O。六小時後, 反應完全。過濾白色懸浮液, 接著以EtOAc (500毫升)洗滌。水層以3×200毫升EtOAc萃取。合併有機層, 以食鹽水洗滌, 以Na₂SO₄脫水(濃縮)獲得化合物2 (11.5克, 96%)。

步驟2:

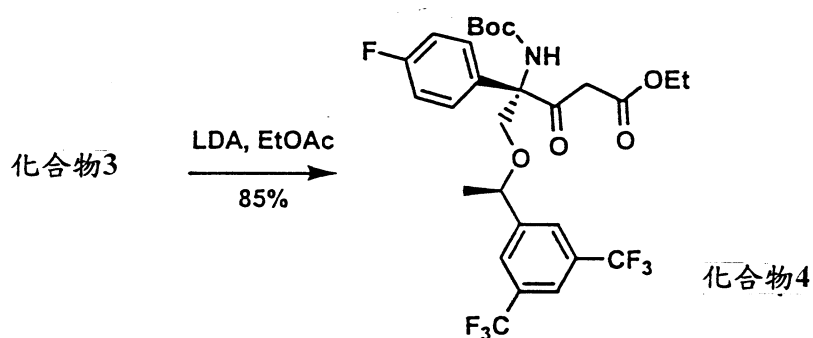


在火焰250毫升乾燥之RBF中, 將化合物2 (5.39克, 10.34毫莫耳, 1.0當量)置於CH₂Cl₂ (50毫升)中。將DIEA (5.4毫升, 31毫莫耳, 3.0當量)添加於反應混合物中, 接著添加三碳醯氯(1.53克, 5.17毫莫耳, 0.5當量)。反應於RT下攪拌5小時。反應於1:2 EtOAc/己烷混合物中以TLC監測。仍存在微量起始物質, 因此, 經濃縮且在1:2 EtOAc/己烷及2% Et₃N中操作短時間, 獲得化合物3 (5.33克, 94%)。接著將

UNCA化合物3置於無水THF (57毫升)中，添加LiBH₄ (0.425克，19.49毫莫耳，2.0當量)且使反應混合物於RT攪拌隔夜。反應於1:2 EtOAc/己烷中以TLC監測。反應於冰槽中冷卻至0℃時完全，接著以NaHCO₃ (10毫升)終止反應。將反應混合物至於EtOAc中，以飽和NaHCO₃ (2×100毫升)洗滌，且以Na₂SO₄脫水濃縮。在1:2 EtOAc/己烷中操作短時間獲得化合物5 (4.5克，85%)。

電噴霧MS [M+1]⁺ 508.1。

步驟3：



在2-頸(50毫升)火焰乾燥瓶中，將無水EtOAc (172微升，1.77毫莫耳，1.0當量)至於THF (無水)中。溶液於N₂下冷卻至-78℃。接著滴加2.0 M LDA (1.77毫升，3.54毫莫耳，2.0當量)，且使反應混合物於-78℃下攪拌一小時。反應混合物變成淡黃色。將含UNCA化合物3 (1.0克，1.77毫莫耳，1.0當量)之THF溶液滴加於反應混合物中。反應混合物於-78℃下攪拌1小時，於4/1己烷/EtOAc及2% Et₃N中以TLC監測，使用乙酸(203微升，3.54毫莫耳，2.0當量)終止反應，且升溫至RT。反應以EtOAc稀釋，以飽和NaHCO₃洗滌，且以Na₂SO₄脫水，獲得淡黃色油狀化合物4 (0.95克，88%)。

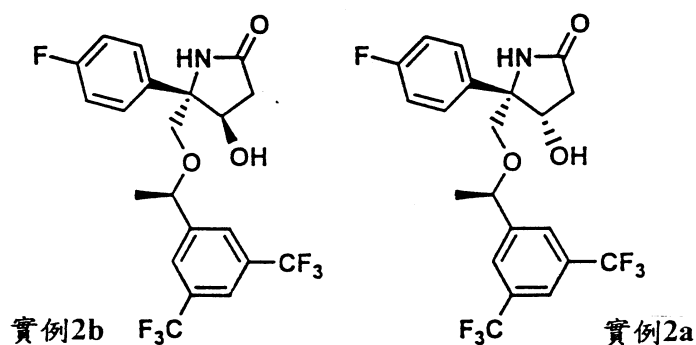
電噴霧 MS $[M+1]^+$ 610.1。

步驟 4：

在 100 毫升瓶中，將化合物 4 (1.05 克，1.73 毫莫耳，1.0 當量) 置於 CH_2Cl_2 (30 毫升) 中，且冷卻至 0°C 。將含 4 M HCl 之二噁烷 (4.3 毫升，17.2 毫莫耳，10.0 當量) 滴加於反應混合物中。使反應混合物攪拌 4 小時，且以 TLC 己烷/EtOAc 及 2% Et_3N 監測。當反應完全後，以飽和 NaHCO_3 終止反應，且以 Na_2SO_4 脫水，獲得粗產物。將粗產物置於二氯甲烷 (25 毫升) 中，在 52°C 下加熱 3 小時，且以 TLC 3/2 己烷/EtOAc 監測。當反應完全後，濃縮反應混合物，獲得實例 1 (0.90 克，113%)。

電噴霧 MS $[M+1]^+$ 464.1。

實例 2a 及 2b



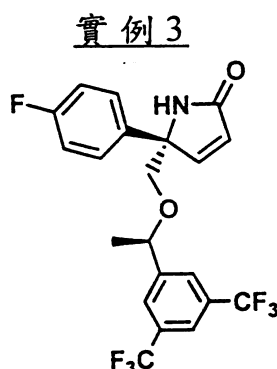
於火焰乾燥之單頸瓶中，將 15 毫升 RBF, 實例 1 (0.050 克，0.11 毫莫耳，1.0 當量) 置於 3 毫升 EtOH 中，接著添加 NaBH_4 (0.005 克，0.11 毫莫耳，1.0 當量)。反應混合物在 RT 攪拌 3 洗滌。反應以 1:1 EtOAc/己烷中之 TLC 監測。仍存在微量起始物質，將反應混合物置於 CH_2Cl_2 中，以 H_2O (1 毫升) 終止反應，且以 6N HCl (5 毫升) 洗滌，接著以飽和 NaHCO_3 (5 毫

升)洗滌。合併所有有機層且以 Na_2SO_4 脫水及濃縮。使用 Prep 版於 85:15 EtOAc/己烷中進行純化，獲得微量異構物之實例 2b (0.012 克)及微量異構物之實例 2a (0.018 克)。各異構物之總產率為(59%)。

二異構物之電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 466.1。

實例 2a 之 NMR: ^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.8(s), 7.1(t), 4.6(q), 4.4(br q), 3.9(d), 3.6(d), 2.9(dd), 2.6(dd), 1.4(d)。

實例 2b 之 NMR: ^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.8(s), 7.1(t), 4.5(q), 4.3(br q), 3.8(d), 3.5(d), 2.8(dd), 2.3(dd), 1.4(d)。

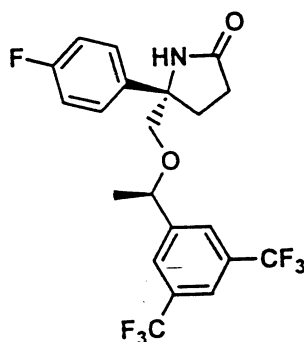


於 250 毫升 RBF 中，將實例 2a 及實例 2b 之混合物 (0.742 克，1.6 毫莫耳，1.0 當量) 置於 30 毫升 CH_2Cl_2 中，且於冰浴中冷卻至 0°C 。將 Et_3N (580 微升，4.0 毫莫耳，2.5 當量) 及 MsCl (161 微升，2.08 毫莫耳，1.3 當量) 添加於反應混合物中。反應混合物於 0°C 下攪拌 3.5 小時。反應混合物以 4:1 EtOAc/己烷之 TLC 監測。反應到達完全，因此濃縮產物。將吡啶 (25 毫升) 添加於該產物中，且使反應在 90°C 下回流 72 小時。反應混合物在加熱至 90°C 時變成褐棕色。反應以 4:1 EtOAc/己烷之 TLC 監測。反應到達完全，因此將產物置於 EtOAc (25 毫升) 中，且以吡啶及 5% HCl /水溶液 (50 毫升) 洗滌，接著以

2×25毫升飽和NaHCO₃洗滌，再以Na₂SO₄脫水，直到濃縮。使用Biotage (40 M)管(3:2 EtOAc/己烷)進行純化，獲得實例3 (0.410克，二步驟為57%)。

電噴霧MS [M+1]⁺ 448.1。

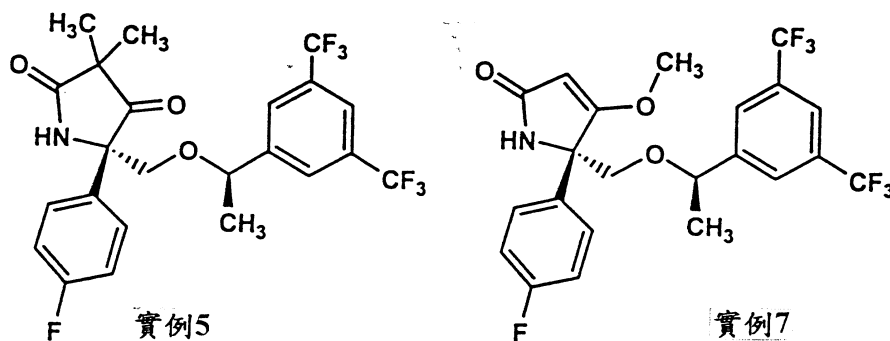
實例4



於250毫升RBF中，將實例3 (0.370克，0.83毫莫耳，1.0當量)置於(30毫升)無水EtOH中。使反應混合物除氣且進一步以N₂沖洗數次。接著添加10% Pd/C (0.06克，0.1當量)，使反應混合物在除氣且以H₂沖洗數次。使反應混合物攪拌隔夜。反應以3:2 EtOAc/己烷之TLC監測。反應到達完全，因此使產物經EtOH洗滌之矽藻土柱過濾，接著濃縮。使用矽膠柱於3:2 EtOAc/己烷中進行純化，獲得實例4 (0.340克，91%)。

電噴霧MS [M+1]⁺ 450.1。

實例5及7



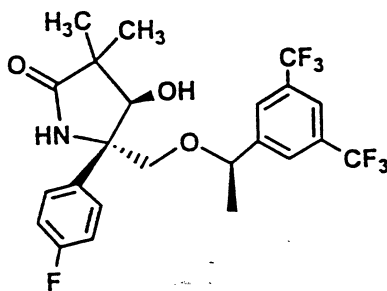
於火焰乾燥中，將25毫升RBF，實例1 (0.138克，0.298毫莫耳，1.0當量)置於DMF (5毫升)中。將 K_2CO_3 (0.082克，0.596毫莫耳，2.0當量)添加於反應混合物中，接著添加 CH_3I (38微升，0.61毫莫耳，2.05當量)，且使反應混合物於RT下攪拌30小時。反應以3:2 EtOAc/己烷之TLC監測。反應到達完全，但其 R_f 剛好低於產物應有之值。較低之點可為單甲基化，因此使反應混合物在攪拌14小時。反應以3:2 EtOAc/己烷之TLC監測，但較低之點仍存在，因此將反應混合物置於EtOAc (25毫升)中，以 H_2O (3×15 毫升)洗滌，接著以(2×15 毫升)之飽和 $NaHCO_3$ 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水直到濃縮。使用Biotage (20 M)管(4:1己烷/EtOAc)純化，獲得白色、結晶固態實例5 (0.052克，40%)。

電噴霧MS $[M+1]^+$ 492.1。

R_f 之較低點經單離，獲得實例7 (0.02克，15%)。

電噴霧MS $[M+1]^+$ 478.1。

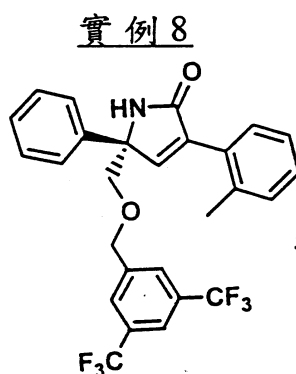
實例6



於火焰乾燥中，將15毫升RBF、實例5 (0.047克，0.098毫莫耳，1.0當量)置於無水THF (4毫升)中。將 $LiBH_4$ (0.003克，0.147毫莫耳，1.5當量)添加於反應混合物中，且使反應在RT下攪拌隔夜。反應以3:2 EtOAc/己烷之TLC監測。反應

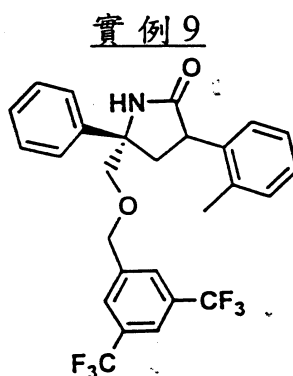
混合物達完全，因此進行濃縮。將反應混合物置於 CH_2Cl_2 中，以 H_2O (1毫升)終止反應，且以6 N HCl (5升)洗滌，接著以飽和 NaHCO_3 (5毫升)洗滌。合併所有有機層且以 Na_2SO_4 脫水及濃縮。使用Prep版於3:2 EtOAc/己烷中進行純化，獲得實例6 (0.0387克，80%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 494.1。



依製備實例11所用類似之方法，由其使用化合物6a取代化合物6，製備實例8 (總產率14%)。

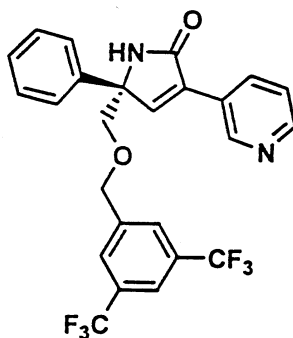
電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 506.1。



依製備實例12所用類似方法，使用實例8取代化合物11製備實例9 (總產率91%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 508.1。

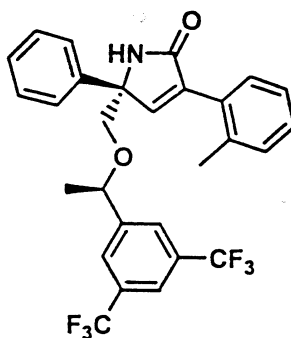
實例 10



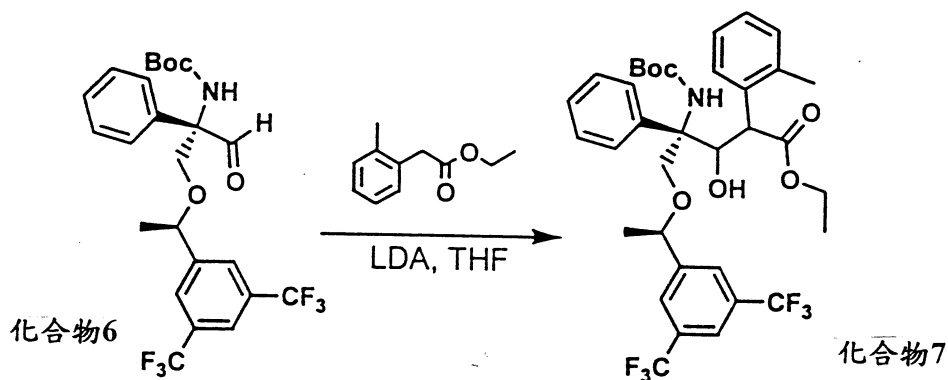
依製備實例8所用類似方法，自化合物6a製備實例10（總產率23%）。

電噴霧 MS $[M+1]^+$ 493.1。

實例 11



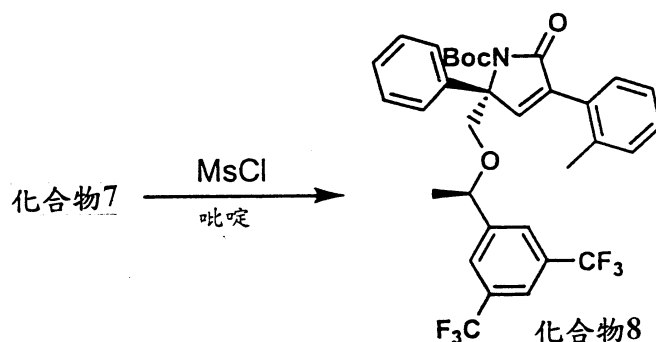
步驟 1：



在 -78°C 下，於含鄰-甲苯烯乙酸酯(0.16毫升，0.889毫莫耳)之無水THF (5毫升)溶液中緩慢添加2 M LDA (0.45毫升，0.889毫莫耳)。使所得反應混合物於 -78°C 下攪拌1小時。接著，將含化合物6 (0.45克，0.889毫莫耳)之無水THF (5毫

升)溶液滴加於反應混合物中。所得反應混合物在 -78°C 下攪拌2小時，接著以含乙酸(0.060毫升，1.048毫莫耳)之THF(1毫升)溶液終止反應。5分鐘後，使溶液升溫至 23°C 。接著將溶液倒入200毫升EtOAc中，且以100毫升飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮，獲得化合物7(0.4克)粗產物，其未經進一步純化用於下一步驟中。

步驟2：



於含化合物7(0.4克)之無水 CH_2Cl_2 (10毫升)溶液中，先添加 Et_3N (2.45毫升，1.755毫莫耳)，接著添加 MsCl (0.1毫升，1.292毫莫耳)。所得混合物在 23°C 下攪拌3小時且濃縮。將無水吡啶(5毫升)添加於濃混合物中。接著使所得溶液在 90°C 下加熱2小時、經濃縮且倒入200毫升EtOAc中，且以100毫升飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮。使用9:1己烷/EtOAc，85:15己烷/EtOAc之Biotage層析純化，獲得化合物(0.4克，二步驟73%)。

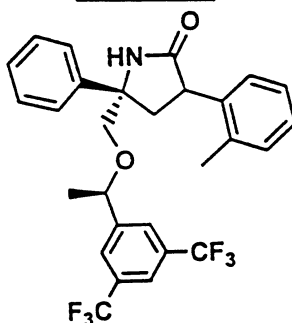
步驟3：

在 0°C 下，於含化合物8(0.4克，0.646毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (10毫升)溶液中添加含4 M HCl 之二噁烷(1.6毫升，6.46毫莫耳)，且攪拌2小時。將反應混合物倒入200毫升 CH_2Cl_2 中，

且依序以100毫升飽和 NaHCO_3 水溶液及100毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌。有機層以無水 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮。使用4:1己烷/ EtOAc 及2:1己烷/ EtOAc 之Biotage層析純化，獲得實例11 (0.060克，20%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 520.1。

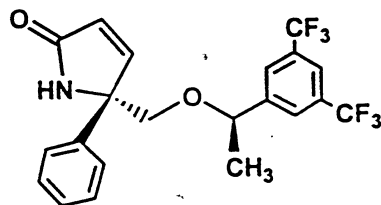
實例 12



使化合物11 (0.060克，0.116毫莫耳)、 EtOH (15毫升)及10% Pd/C (0.015克)之反應混合物在氫氣下， 23°C 下攪拌18小時。接著使反應混合物以矽藻土之短墊過濾且濃縮。使用2:1己烷/ EtOAc 之Biotage層析純化，獲得實例12 (0.055克，91%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 522.1。

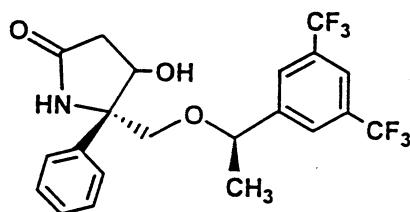
實例 13



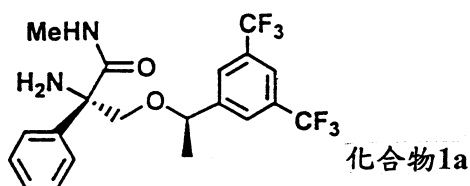
依製備實例3所用之類似方法製備實例13，但使用實例14取代實例2a及2b。獲得實例13，產率73%。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 430.1。

實例 14



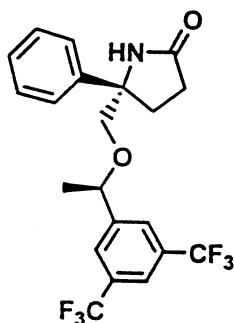
依製備實例 2a 及 2b 所用之類似方法製備實例 14，但使用非氟胺基鹽胺化合物 1a 取代化合物 1：



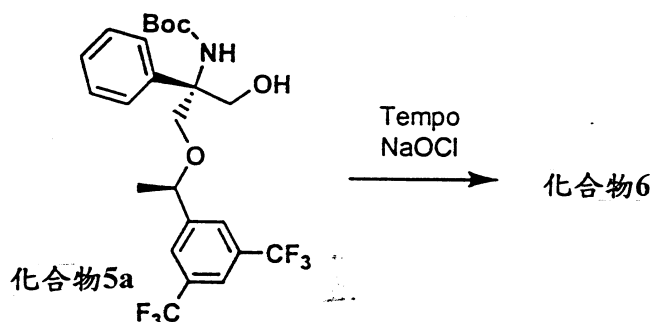
化合物 1a 係使用 WO 01/44200 (2001) 中所述化合物 96 之類似程序製備。獲得實例 14，產率 22%。

電噴霧 MS $[M+1]^+$ 448.1。

實例 15



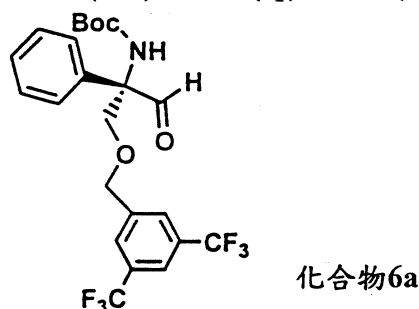
步驟 1：



於 500 毫升 RBF 中，將化合物 5a (4.3 克，8.48 毫莫耳，1.0 當量) 置於 EtOAc (80 毫升) 中，且使反應混合物於冰浴中冷卻至 0°C。接著添加飽和 NaHCO₃ (80 毫升) 於反應混合物中

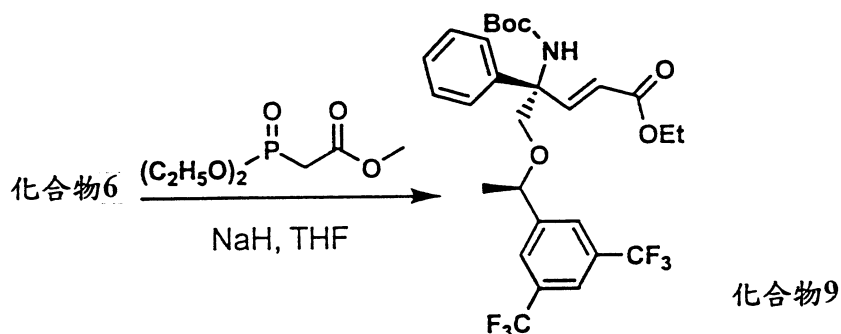
，接著於0℃下攪拌10分鐘。將NaBr (0.873克，8.48毫莫耳，1.0當量)添加於反應混合物中，接著添加TEMPO (0.014克，0.0848毫莫耳，0.1當量)，且使反應混合物攪拌15分鐘。添加漂白水(水中5.25%)(15.7毫升，11.04毫莫耳，1.3當量)於反應混合物中，顏色變成鮮黃色。反應以1:4 EtOAc/己烷之TLC監測。反應到達完全，因此以飽和Na₂SO₄ (20毫升)終止反應。將產物置於EtOAc (150毫升)中，以飽和NaHCO₃ (2×150毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水且濃縮，獲得化合物6 (4.27克，99%)。

化合物6之NMR (部分): ¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.4(s), 7.7(s), 7.5(s), 5.65(bs), 4.5(q), 1.3(d)。



使用之前製備化合物6所用類似程序製備非苄基類甲基醛化合物6a。化合物6a係用於製備實例8、9及10。

步驟2：

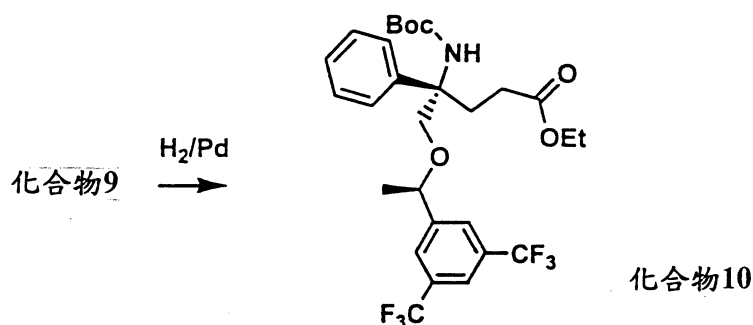


於火焰乾燥，250毫升RBF中，將甲基二乙基磷酸酯(1.95

毫升，10.64毫莫耳，1.7當量)置於無水THF (25毫升)中。反應混合物於冰浴中冷卻至0℃。將NaH (無機油中60%分散液)(0.375克，9.39毫莫耳，1.5當量)添加於反應混合物中，使溶液在0℃下攪拌15分鐘。將Boc醛化合物6 (3.16克，6.26毫莫耳，1.0當量)置於THF (20毫升)中，且添加於反應混合物中。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌3.5小時。反應以1:4 EtOAc/己烷之TLC監測。反應到達完全，因此濃縮產物。在1:9 EtOAc/己烷中操作短時間，獲得化合物9 (3.24克，92%)。

電噴霧MS $[M+1]^+$ 562.1。

步驟3：

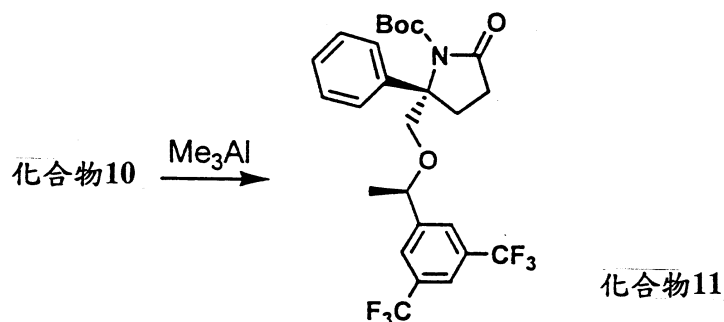


將不飽和(Boc)酯化合物9 (3.29克，5.86毫莫耳，1.0當量)置於無水EtOH (75毫升)中。使反應混合物除氣，且以N₂沖洗數次。接著添加10% Pd/C (0.541克，0.1當量)，再使反應混合物除氣，且以H₂沖洗數次。反應混合物攪拌隔夜。反應以NMR監測，且未發現乙烯基峰。反應到達完全，因此經矽藻土柱過濾產物，以EtOH洗滌且濃縮。使用矽藻土柱1:4 EtOAc/己烷進行純化，獲得化合物10 (3.0克，91%)。

化合物10之NMR (部分)：¹NMR: (CDCl₃，500 MHz): δ

7.8(s), 7.55(s), 5.25(bs), 4.5(q), 1.4(d)。

步驟 4：



在火焰乾燥，500毫升RBF中，將化合物10 (3.0克，5.32毫莫耳，1.0當量)置於無水甲苯(40毫升)中，且於冰浴中冷卻至0°C。以針輸出將Me₃Al (5.32毫升，10.6毫莫耳，2.0當量)緩慢添加於該反應混合物中。使溶液在0°C攪拌30分鐘，接著升溫至RT 15分鐘。反應以1:4 EtOAc/己烷之TLC監測。反應到達完全，因此產物以Na K酒石酸鹽溶液終止反應。反應混合物於RT下與飽和NaCl (10毫升)溶液攪拌，破壞乳液。使用EtOAc (100毫升)萃取產物，接著以飽和NaCl (2×25毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水且濃縮。使用Biotage (40 M)管(9:1己烷/EtOAc)進行純化，獲得化合物11 (2.4克，84%)。

電噴霧MS [M+1]⁺ 432.1。

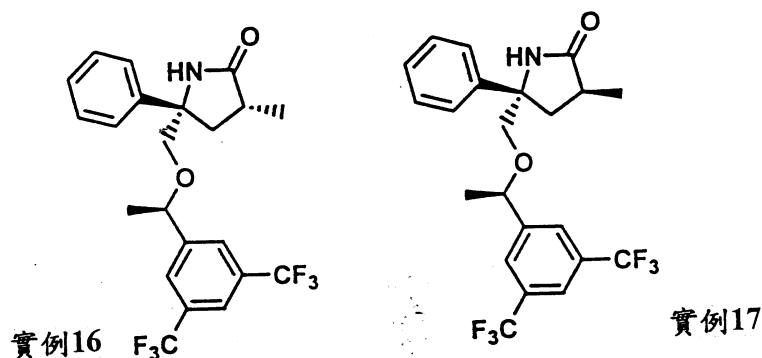
步驟 5：

於250毫升、RBF中，將(Boc)內鹽胺化合物11 (2.3克，4.08毫莫耳，1.0當量)置於無水CH₂Cl₂ (60毫升)中，且於冰浴中冷卻至0°C。接著將TFA (3.14毫升，40.8毫莫耳，10.0當量)逐滴添加於反應混合物中。溶液於0°C下攪拌15分鐘，接著升溫至RT 2.5小時。反應以1:4 EtOAc/己烷之TLC監測。反應到達完全，因此以飽和NaHCO₃終止反應，且產物

以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 萃取，以 Na_2SO_4 脫水且濃酸。使用 Biotage (40 M) 管 (1:4 己烷/EtOAc) 進行純化。使用純庚烷進行再結晶，獲得白色結晶固體實例 15 (1.6 克，84%)。

電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 432.1。

實例 16 及 17



於 100 毫升火焰乾燥之 RBF 中，將 (Boc) 內醯胺化合物 11 (0.3 克，0.56 毫莫耳，1.0 當量) 置於無水 THF (15 毫升) 中。反應混合物冷卻至 -78°C 。接著於 -78°C 下滴加新製備之 0.5 M LDA (1.24 毫升，0.62 毫莫耳，1.1 當量)。反應混合物攪拌 1 小時，且添加 CH_2I (35 微升，0.56 毫莫耳，1.0 當量)。反應以 2:1 EtOAc/己烷之 TLC 監測。仍存在微量之起始物質，因此使用乙酸 (35 微升，0.62 毫莫耳，1.1 當量) 終止反應。產物以 EtOAc (2×15 毫升) 萃取，以飽和 NaHCO_3 (2×100 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水且濃縮。使用 Biotage (40 M) 管 (9:1 己烷/EtOAc) 進行純化，獲得 (Boc) 甲基內醯胺，異構物 A (0.100 克) 及異構物 B (0.023 克)，合併總產率為 40%。

異構物 A 之 NMR: ^1H NMR: (CDCl_3 、400 MHz): δ 7.8(s), 7.79(s), 4.6(q), 4.1(d), 3.9(d), 2.5(m), 2.25(m), 1.55(d), 1.35(s), 1.2(d)。

異構物 B 之 NMR: ^1H NMR: (CDCl_3 、400 MHz): δ 7.8(s), 7.79(s), 4.65(q), 4.1(q), 2.85-2.7(m), 1.8(dd), 1.59(d), 1.3(d), 1.2(d)。

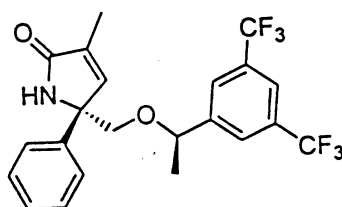
將異構物 A (0.04 克, 0.074 毫莫耳, 1.0 當量) 置於 CH_2Cl_2 (1.4 毫升) 中, 且冷卻至 0°C 。將 4 M HCl /二噁烷 (185 微升, 0.74 毫莫耳, 10 當量) 滴加於反應混合物中。反應以 7:3 己烷/EtOAc 之 TLC 監測。3 小時後, 反應完全, 因此以 CH_2Cl_2 稀釋產物, 以飽和 NaHCO_3 (2×100 毫升) 洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水且濃縮, 獲得實例 16 (0.03 克, 89%)。不需純化。

電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 446.1。

將異構物 B (0.01 克, 0.018 毫莫耳, 1.0 當量) 置於 CH_2Cl_2 (350 微升) 中, 且冷卻至 0°C 。將 4 M HCl /二噁烷 (46 微升, 0.18 毫莫耳, 10 當量) 滴加於反應混合物中。反應以 7:3 己烷/EtOAc 之 TLC 監測。3 小時後, 反應完全, 因此以 CH_2Cl_2 稀釋產物, 以飽和 NaHCO_3 (2×100 毫升) 洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水且濃縮。使用 3:2 己烷/EtOAc 進行純化, 獲得實例 17 (0.003 克, 42%)。

電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 446.1。

實例 18

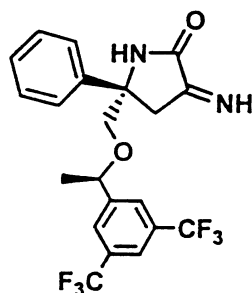


於 -78°C 下將含 1.6 M $n\text{-BuLi}$ 之己烷溶液 (1.1 毫升, 1.8 毫莫耳) 添加於 3 毫升含二異丙基胺 (0.25 毫升, 1.8 毫莫耳) 之無

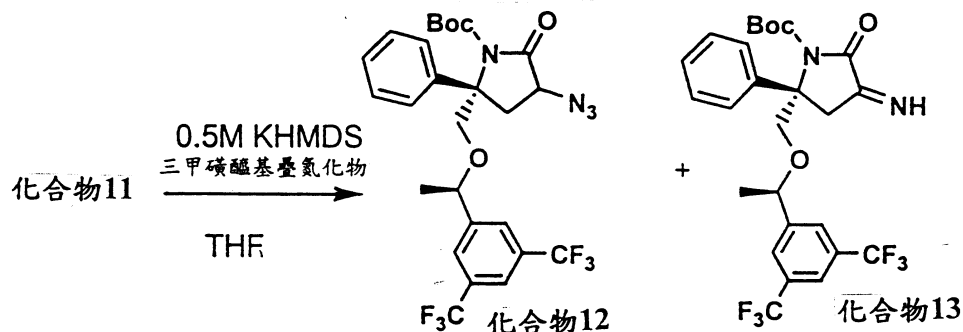
水 THF 溶液中。40 分鐘後，於 5 分鐘內將三乙基-2-鄰基丙酸酯 (0.39 毫升，1.8 毫莫耳) 添加於反應混合物中。獲得黏稠、白色懸浮液，且在 5 分鐘內經插管添加 3 毫升含醛化合物 6 (0.45 克，0.89 毫莫耳) 之 THF 溶液前使其攪拌 25 分鐘。移除冷卻浴，且使反應混合物在 RT 下攪拌 18 小時。反應以 10 毫升飽和 NH_4Cl 溶液處理，且以 50 毫升 EtOAc 稀釋。使相分離，且以 10 毫升水及時鹽水洗滌有機層，以 Na_2SO_4 脫水，氫過濾且真空濃縮，獲得無色油狀物。粗物質在矽膠上，以 40% EtOAc/己烷溶離之快速層析純化，獲得 74 克 (19%) 無色油狀實例 18。

針對 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_2$ 之 HRMS (FAB)(M+1) 計算值 444.1398，實測值 444.1402。

實例 19



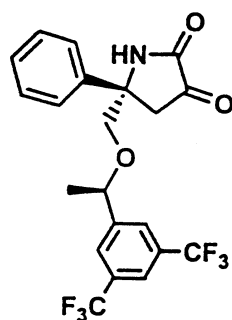
步驟 1：



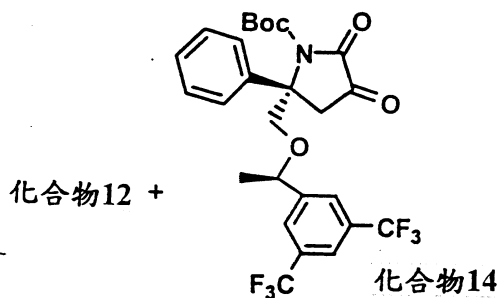
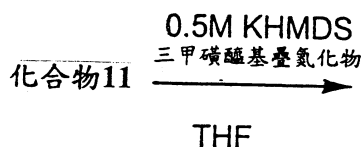
於無水、200 毫升 RBF 中加入 0.5 克 KHMDS (8.27 毫升，4.14 毫莫耳，1.1 當量)，且在 N_2 下冷卻至 -78°C 。在 -78°C 下

經插管添加含N-(Boc)內醯胺化合物11 (2.0克, 3.77毫莫耳, 1.0當量)之無水THF。攪拌30分鐘後, 反應混合物變成淡黃色。接著經插管將含三甲磺醯基(trisyl)疊氮化物之THF添加於反應混合物中。使反應混合物攪拌30分鐘, 接著使用丙酸(1.12毫升, 15.08毫莫耳, 4.0當量)驟冷至 -78°C 。接著使反應混合物升溫至 30°C , 且攪拌2小時。以7:3己烷/EtOAc之TLC監測顯示仍含有微量起始物質。反應混合物以EtOAc稀釋, 以飽和 NaHCO_3 稀釋, 且以 Na_2SO_4 脫水, 獲得粗產物。使用Biotage (40 M)管(使用4:1己烷/EtOAc)純化, 溶離出所需產物, (Boc)疊氮化物(0.450克)及起始物質(0.200克)以及溶離化合物13 (0.450克)之副產物, 總產率51%。使用製備實例15中所用類似程序達成化合物13之去保護, 獲得實例19 (0.355克, 95%)。

實例 20



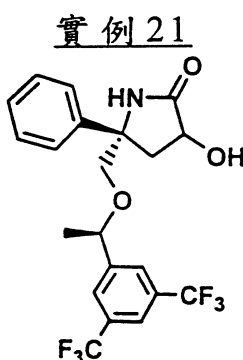
步驟 1:



25 毫升火焰乾燥之RBF中注入含(Boc)內醯胺化合物 11

(0.415克，0.78毫莫耳，1.0當量)之無水THF。使反應混合物冷卻至 -78°C 且滴加0.5 M KHMDS (1.72毫升，0.859毫莫耳，1.1當量)。反應混合物變成淡黃色。30分鐘後，將含三甲磺基疊氮化物(0.603克，1.95毫莫耳，2.5當量)之無水THF添加於反應混合物中，且攪拌3小時。以7:3己烷/EtOAc之TLC監測顯示留下部分起始物質，因此，再使反應混合物攪拌1小時，接著使用乙酸(198微升，3.43毫莫耳，4.4當量)於 -78°C 下驟冷。反應混合物升溫至RT，以EtOAc稀釋，以飽和 NaHCO_3 洗滌，且以 Na_2SO_4 脫水，獲得粗產物。使用Biotage (40S)管(9:1己烷/EtOAc)進行純化，溶離所需產物(Boc)疊氮化物(0.120克)，且異溶離副產物化合物14 (0.087克)。化合物14之去保護係使用製備實例15中所述類似之程序達成，獲得實例20 (0.65克，90%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]-\text{Boc}^+$ 446.1。

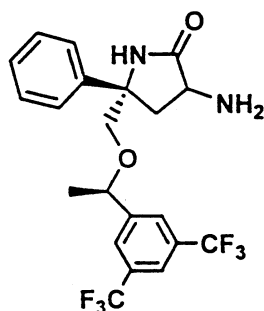


於10毫升RBF中，將雙酮基內鹽胺實例20 (0.019克，0.049毫莫耳，1.0當量)置於無水THF中。接著將 LiBH_4 (1.4毫克，0.064毫莫耳，1.5當量)添加於反應混合物中，且於 N_2 下於RT下攪拌。使反應混合物攪拌6小時，且以3:2 EtOAc/己烷之TLC監測。反應完全，因此使用 H_2O 終止反應

。反應混合物以 EtOAc 稀釋，以飽和 NaHCO_3 洗滌且以 Na_2SO_4 脫水，獲得粗產物。使用 Prep 版於 100% EtOH 中進行純化，獲得實例 21 (0.016 克，83%)。

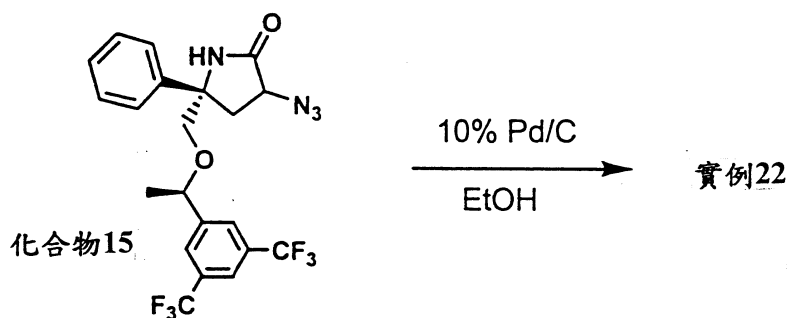
電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 448.1。

實例 22



方法 A：

步驟 1：



將化合物 15 (0.155 克，0.328 毫莫耳，1.0 當量) 置於在 200 毫升 RBF 中之無水 EtOH (15 毫升) 中。反應混合物適用 N_2 抽真空除氣數次，添加 10% Pd/C (0.134 克)，且使反應混合物在代氣壓 RT 下攪拌隔夜。反應以 7/3 己烷/EtOAc TLC 監測，接著以 9/1 EtOAc/ CH_3OH 監測。反應完全，因此，經矽藻土過濾，且濃縮獲得淡黃色油狀實例 22 (0.100 克，68%)。

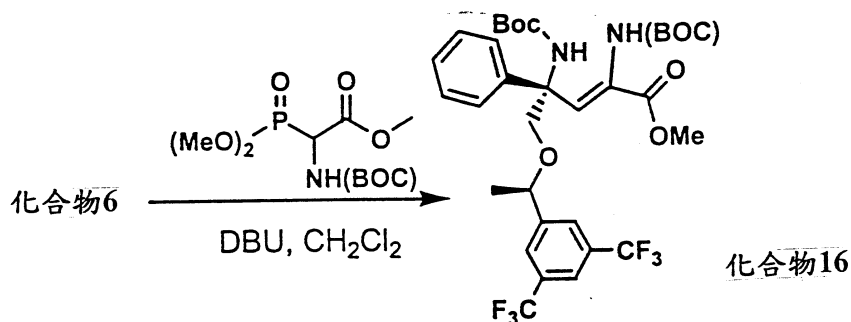
電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 447.1。

方法 B：

步驟 1：

(54)

發明說明續頁



將 (Boc)-磷酸鹽 (3.99 克，13.46 毫莫耳，2.0 當量) 置於 CH₂Cl₂ (4 毫升) 中，且以 DBU (2.02 毫升，13.46 毫莫耳，2.0 當量) 處理。使反應混合物攪拌 15 分鐘，且添加含醛化合物 6 (3.4 克，6.73 毫莫耳，1.0 當量) 之 CH₂Cl₂ (4 毫升) 溶液。反應混合物攪拌夜，且以 TLC 4:1 己烷/EtOAc 監測。反應完全，因此，以 CH₂Cl₂ (50 毫升) 稀釋，以 (25 毫升) 飽和 NaHCO₃ 洗滌，接著以 (25 毫升) 鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水。使用樣化矽柱 4:1 己烷/EtOAc 純化，溶離出化合物 16 (2.4 克，54%)。

電噴霧 MS [M+1]⁺ 677.1。

步驟 2：

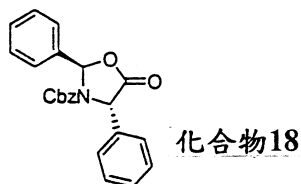
將化合物 16 (0.048 克，0.071 毫莫耳，1.0 當量) 溶於 EtOAc (5 毫升) 中，且在惰性氣體下以化學劑量之 10% Pd/C (0.076 克，0.071 毫莫耳，1.0 當量) 處理。反應混合物在大氣壓下氫化，且以 TLC 4:1 己烷/EtOAc 監測。反應亦以 NMR 監測，且未發現乙烯基峰。反應完全，因此經矽藻土柱過濾且濃縮，獲得化合物 17 (0.048 克，90%)。

電噴霧 MS [M+1]⁺ 677.1。

使用與製備實例 15 所用類似之程序使化合物 17 去保護，獲得實例 22 (0.355 克，95%)。

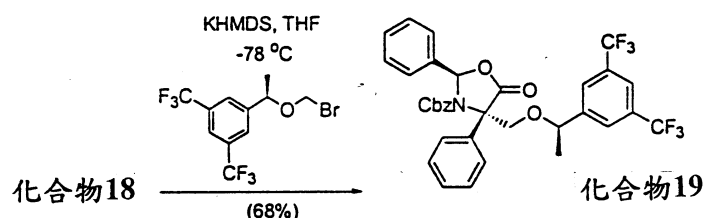
方法 C：

步驟 1：



化合物 18 係使用 M. J. O'Donnell, Z. Fang, X. Ma 及 J. C. Huffman, J. Am. Chem. Soc., 1997, 46, 617 中所述之合成程序製備。

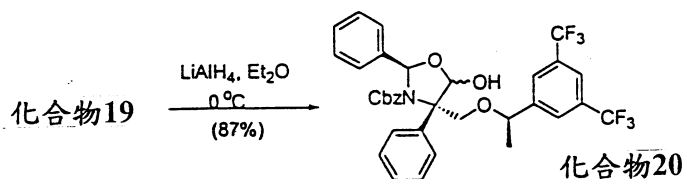
步驟 2：



在 -8°C 下，於含噁唑啉酮化合物 18 (10.0 克，0.027 莫耳) 之 THF (500 毫升) 沖氮氣溶液中添加 KHMDS (64 毫升，甲苯中 0.5 M) 溶液。反應混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘後，在 -78°C 下將含溴甲基醚 (11.3 克，0.032 莫耳) 之 THF (100 毫升) 溶液加於反應混合物中。使溶液在 -78°C 下攪拌 1 小時，接著在 -78°C 下以飽和 NH_4Cl 溶液終止反應。使反應混合物升溫至 RT，且添加水及 EtOAc。分離反應混合物層。水層以 EtOAc ($\times 2$) 萃取。合併之有機層經脫水 (MgSO_4) 及過濾，且真空移除濾液中之溶劑。使用管柱層析 [己烷-甲苯，1:1 (v/v)] 純化，獲得無色油狀化合物 19 (11.7 克，68%)。

電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 644.1。

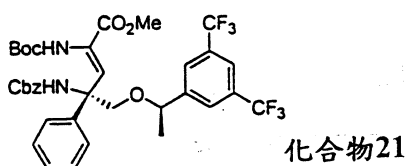
步驟 3：



在 0°C 下，於含內酮19 (35.2克，0.055莫耳)之乙醚溶液中添加含LAH (17.8毫升，0.018莫耳)之乙醚溶液。使反應混合物在 0°C 下攪拌30分鐘，接著以飽和 NH_4Cl 溶液終止反應。加水且分離所得之層。分離之水溶液以 EtOAc ($\times 2$)萃取，將脫水(MgSO_4)且過濾。真空移除濾液中之溶劑，獲得無色油狀物。在RT下將油溶於乙酸(240毫升)中且加水(60毫升)。在RT下攪拌1小時後，過濾白色固體，以水洗滌且高度真空乾燥。進行再結晶(己烷-甲苯)，獲得白色粉末狀化合物20 (23克)。合併所有濾液，且真空移除溶劑，獲得黃色油狀物。重複上述程序($\text{HOAc}-\text{H}_2\text{O}$ ，接著再結晶)，獲得另一批乳醇化合物20 (3克)。真空移除濾液中之溶劑，且使所得油狀物進行管柱層析[己烷- EtOAc ，6:1 (v/v)]，獲得第三批化合物20 (4克)。化合物20之合併產率為30克，87%。

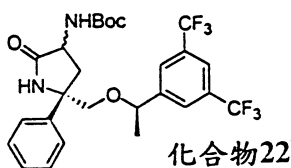
電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 646.2。

步驟4：



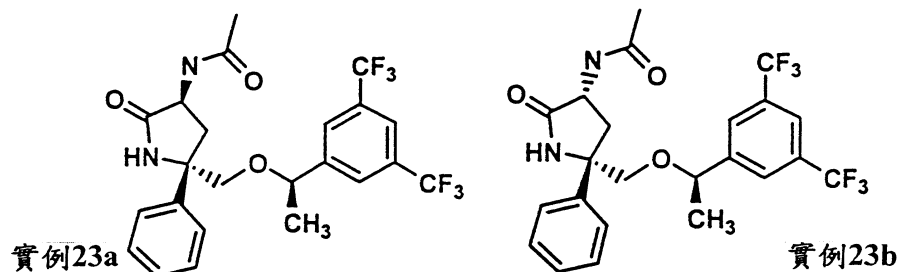
化合物21係使用類似化合物16所用之程序製備。

步驟5：



使化合物 21 在大氣壓下，使用 10% Pd/C 氫化，獲得化合物 22，使用 TFA 去保護，獲得實例 22。

實例 23a 及 23b



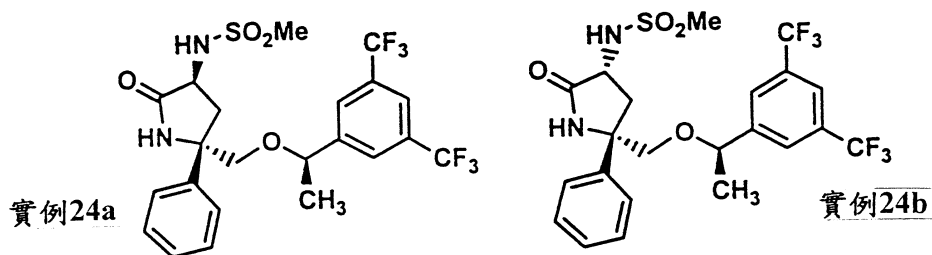
於 10 毫升火焰乾燥之 RBF 中，將粗胺內鹽胺實例 22 (0.028 克，0.063 毫莫耳，1.0 當量) 置於無水 CH_2Cl_2 (1.5 毫升) 中。反應混合物冷卻至 0°C 。將 DIEA (23 微升，0.13 毫莫耳，2.1 當量) 添加於反應混合物中，在 0°C 下攪拌 15 分鐘。將乙醯氯 (6.7 微升，0.094 毫莫耳，1.5 當量) 滴加於反應混合物中，且在添加時釋出氣體。反應混合物升溫至 RT，且攪拌隔夜。反應混合物以 95:5 EtOAc/ CH_3OH 之 TLC 監測。反應完全，因此以飽和 NaHCO_3 終止反應，以 CH_2Cl_2 (2×5 毫升) 萃取，以飽和 NaHCO_3 (2×5 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水且濃縮。使用 Prep 版，於 98:2 EtOAc/ CH_3OH 中進行純化，以分離二者(底部)實例 23b 異構物及(上部)實例 23a 異構物。二異構物之總產率為 0.013 克，43%。

實例 23a 之 NMR: ^1C NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 176.0, 172.0, 147.1, 143.7, 130.3, 129.3, 127.5, 125.7, 63.7, 52.7, 43.0, 25.4, 24.3。

實例 23b 之 NMR: ^1C NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 176.0, 172.0, 147.4, 143.7, 130.7, 129.7, 127.8, 126.7, 64.2, 51.7,

42.8, 25.7, 24.9。

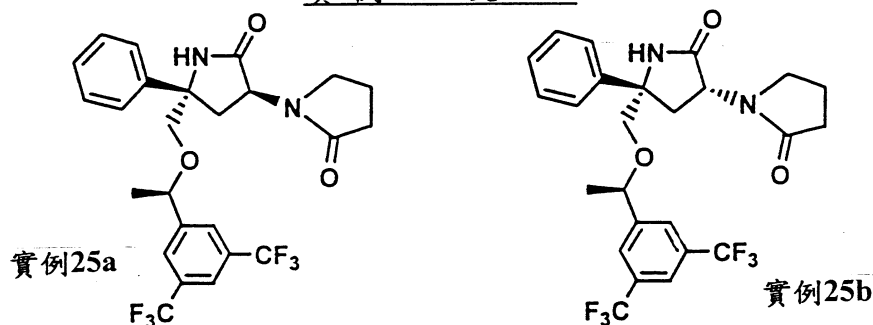
實例 24a 及 24b



於 25 毫升火焰乾燥之 RBF 中，將粗胺內鹽胺實例 22 (0.119 克，0.268 毫莫耳，1.0 當量)置於無水 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中。反應混合物冷卻至 0°C 。將 DIEA (98 微升，0.056 毫莫耳，2.1 當量)添加於反應混合物中，在 0°C 下攪拌 15 分鐘。接著將 MeSO_2Cl (32 微升，0.402 毫莫耳，1.5 當量)滴加於反應混合物中，且在添加時釋出氣體。接著使反應混合物升溫至 RT，且攪拌 2 小時。反應混合物以 100% EtOAc 之 TLC 監測。反應完全，因此以飽和 NaHCO_3 終止反應，水層以 CH_2Cl_2 (2×15 毫升)萃取，粗產物以 Na_2SO_4 脫水且濃縮。使用 Biotage (40S) 管(使用 3:2 EtOAc：己烷)進行純化。使二異構物共溶離，接著濃縮所有濾液，且使用 HPLC 分離反應混合物，使用具有 9:1 己烷/IPA 之 AD 管分離實例 24a 之異構物 A (0.057 克)及實例 24b 之異構物 B (0.041 克)。總產率為 69%。

實例 24a 之 NMR: ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 174.3, 142.0, 132.3, 124.7, 122.5, 62.6, 54.6, 42.4, 24.3。

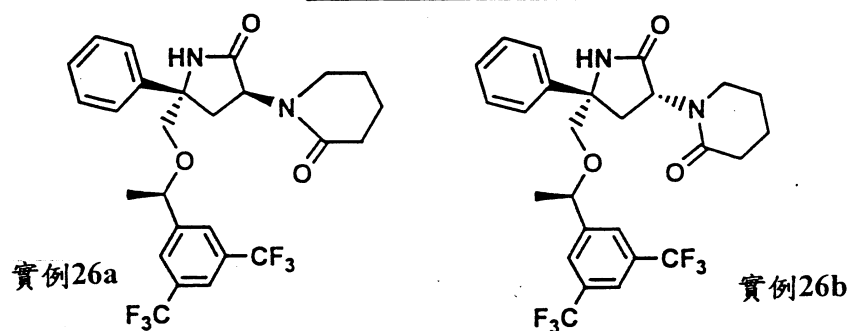
實例 24b 之 NMR: ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 173.9, 141.4, 132.5, 125.3, 122.3, 62.9, 53.3, 42.1, 24.3。

實例 25a 及 25b

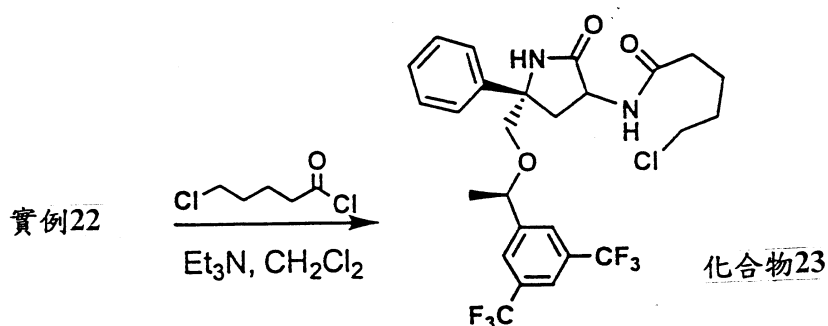
在 0°C 下，於含胺基內鹽胺實例 22 (0.100 克，0.224 毫莫耳)之甲苯(7 毫升)溶液中添加含 2 M AlMe_3 之甲苯溶液(0.14 毫升，0.28 毫莫耳)。反應混合物升溫至室溫，且攪拌 15 分鐘。添加 4-溴丁酸乙酯，且使所得混合物在 100°C 加熱 18 小時。反應混合物冷卻至 RT，倒入 EtOAc (200 毫升)中，且依序以 100 毫升飽和 NaHCO_3 水溶液及 100 毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌。有機層以無水 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮。在 chiralpak OD 管柱上使用 (90/10) 己烷/IPA 混合物進行 HPLC 分離，獲得實例 25a (40 毫克，35%)，及實例 25b (20 毫克，18%)。

實例 25a 之電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 515.1。

實例 25b 之電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 515.1。

實例 26a 及 26b

步驟 1：



於含胺基內醯胺實例22 (0.100克，0.224毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (7毫升)溶液中添加含三乙胺(0.069毫升，0.493毫莫耳)。反應混合物冷卻至 0°C ，且添加5-氯戊醯氯(0.035毫升，0.269毫莫耳)。所得反應混合物在 0°C 攪拌5分鐘，接著升溫至 23°C 且攪拌18小時。接著將反應混合物倒入EtOAc (150毫升)中且以100毫升飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。有機層以無水 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮。獲得0.13克粗化合物23，其未經純化用於下一反應中。

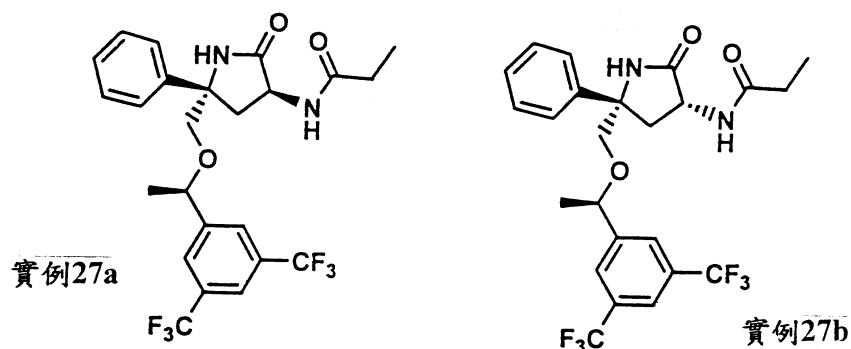
步驟2：

在 0°C 下，於含化合物23 (0.13克)粗產物之無水THF (4毫升)溶液中添加NaH (礦物油中60%分散液，0.020克，0.5毫莫耳)。反應混合物攪拌5分鐘。接著使反應混合物在 60°C 加熱5小時，冷卻至 23°C ，且以飽和NaCl水溶液(3毫升)小心的終止反應。接著將反應混合物倒入飽和NaCl水溶液(100毫升)中，且以EtOAc (100毫升)萃取。有機層以無水 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮。在chiralpak OD管上使用(90/10)己烷/IPA混合物進行HPLC分離，獲得實例26a (55毫克，42%)及實例26b (22毫克，19%)。

實例26a之電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 529.1。

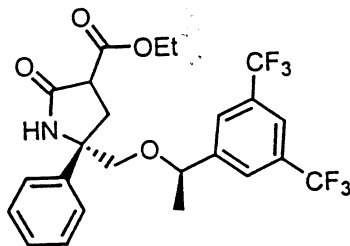
實例26b之電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 529.1。

實例 27a 及 27b

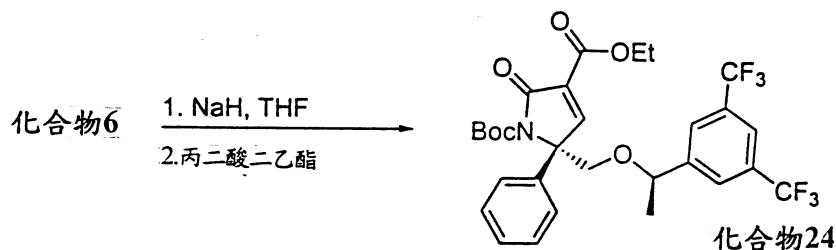


使用製備實例 23a 及 23b 所用類似之程序，將胺基內鹽胺實例 22 轉化成實例 27a 及 27b。

實例 28



步驟 1：

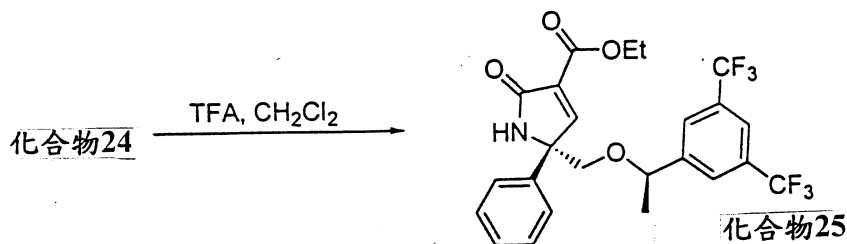


在 0°C 氮氣下，將二乙基丙二酸酯 (44 微升，0.29 毫莫耳) 添加於含 NaH (7 毫克，0.29 毫莫耳) 之 0.5 毫升無水 THF 懸浮液。20 分鐘後，在 0°C 下添加陰離子於含醛化合物 6 (72 毫克，0.14 毫莫耳) 之 0.5 毫升 THF 溶液中。使溶液升溫至 RT，且使反應混合物攪拌 24 小時。反應混合成以 10 毫升飽和 NH₄Cl 溶液洗滌且以 50 毫升 EtOAc 稀釋。使相分離且以 10 毫升時鹽水洗滌有機層，以 Na₂SO₄ 脫水且過濾，且真空濃縮獲得黃色油狀物。粗物質在以 10% EtOAc/己烷至 20% EtOAc/己烷

梯度溶離之矽膠上快速層析進行純化，獲得44毫克(52%)無色油狀化合物24。

MS (+API) $M+1=602.1$ 。

步驟2：

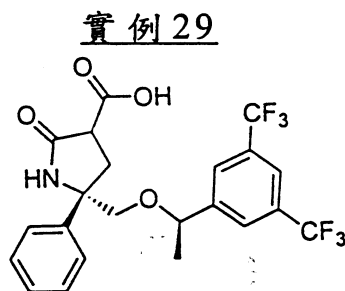


在 0°C 、氮氣下將TFA (59微升，0.76毫莫耳)添加於含不飽和內醯胺化合物24 (0.46毫克，0.076毫莫耳)之0.8毫升THF中。在 0°C 2小時後，以5毫升飽和 NaHCO_3 溶液處理反應混合物，且以20毫升 CH_2Cl_2 稀釋。使相分離且有機層以10毫升食鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且真空濃縮，獲得36毫克(95%)無色油狀化合物25。MS (+API) $M+1=502.1$ 。

步驟3：

依製備實例4類似之方式自化合物25製備實例28。

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_4$ 之HRMS (FAB)計算值， $(M+1)$ 504.1610；實測值504.1613。

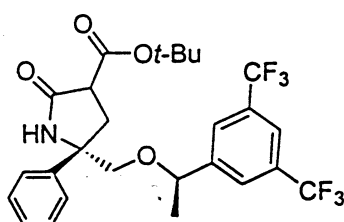


將1 M NaOH (0.25毫升，0.24毫莫耳)溶液添加於含酯實例28 (0.12克，0.24毫莫耳)之3毫升THF中。2小時後，溶液

以 1 M HCl 溶液酸化，且以 10 毫升水及 40 毫升 EtOAc 稀釋。使相分離且有機層以 10 毫升水洗滌二次，以 10 毫升食鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水，經過濾且真空濃縮，獲得 0.11 克 (96%) 白色固體發泡實例 29。

C₂₂H₂₀F₆NO₄ 之 HRMS (FAB) 計算值，(M+1) 476.1297，實測值 476.1292。

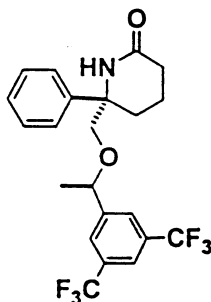
實例 30



在氮氣下，將二苯基磷醯基疊氮化物 (75 微升，0.35 毫莫耳) 添加於 1 毫升含酸實例 29 (0.11 克，0.23 毫莫耳) 及三乙胺 (48 微升，0.35 毫莫耳) 之無水第三丁醇溶液中。使溶液回流 24 小時，接著真空濃縮，獲得橘色油狀物。粗物質在矽膠上，以 15% EtOAc/己烷至 30% EtOAc/己烷梯度溶離之快速層析進行純化，獲得 90 毫克 (72%) 固態白色發泡狀實例 30。

C₂₆H₂₈F₆NO₄ 之 HRMS (FAB) 計算值，(M+1) 532.1923，實測值 532.1914。

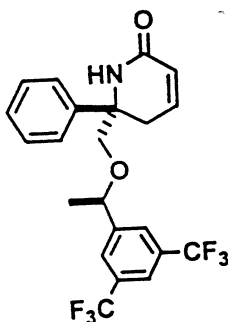
實例 31



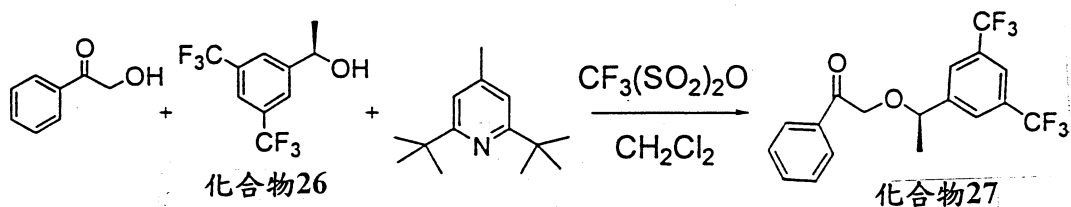
使用與製備實例 4 類似之程序，使不飽和內醯胺實例 32

(16毫克，0.036毫莫耳)氫化，獲得實例31 (14毫克，87%)。

實例 32

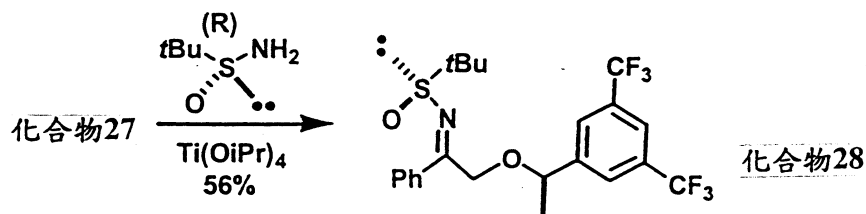


步驟 1：



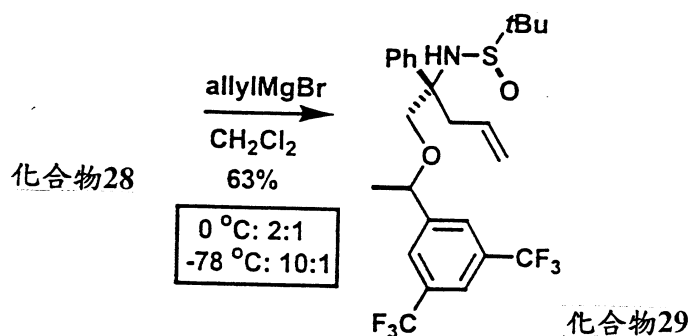
化合物 26 及化合物 27 製備用之程序係如 WO 01/44200 中所
示。

步驟 2：



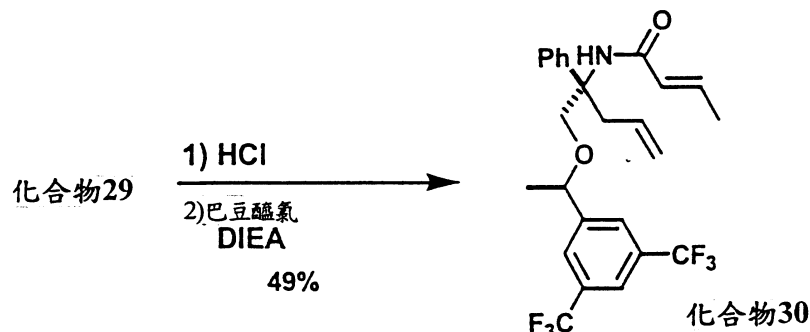
使含酮化合物 27 (1.05 克，2.8 毫莫耳) 及 (R)-第三丁基亞
磺醯基 (0.4 克，3.3 毫莫耳) 之瓶抽真空 5 分鐘，接著，使瓶
沖氮氣，且經由注射將 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1 毫升) 滴加於反應混合物
中。使反應混合物在 23°C 下攪拌 36 小時。接著將反應混合
物倒入 10 毫升食鹽水及 20 毫升 EtOAc 中，且劇烈攪拌 10 分鐘
。使所得懸浮液通過矽藻土墊 545。矽藻土墊以 EtOAc 洗滌
數次。合併之有機溶液經脫水且減壓濃縮。經快速管柱層
析獲得化合物 28 (0.75 克，56%)。

步驟 2：



在 -78°C 下，於含亞磺亞胺化合物 28 (2.44 克，5.1 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 溶液中以注射滴加烷基鎂溴化物 (6.1 毫升，6.1 毫莫耳， Et_2O 中 1 M)，-78°C 下 3 小時後，以 NH_4Cl (水溶液) 使反應混合物終止反應，且升溫至 23°C。使層分離，水層以 EtOAc 萃取。合併之有機層經脫水且濃縮。快速管柱層析獲得化合物 29 (1.672 克，63%)。

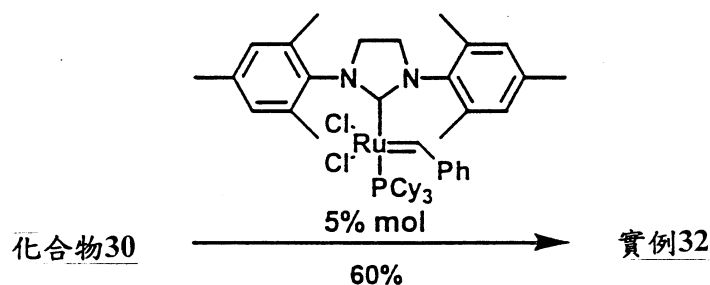
步驟 3：



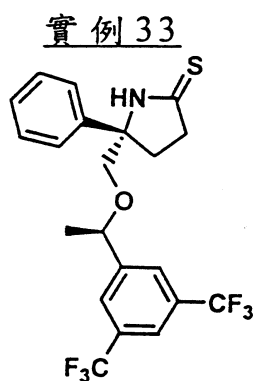
含亞磺醯胺化合物 29 (0.087 克，0.17 毫莫耳) 之 1 毫升 MeOH 中添加 1 毫升含 HCl 之二噁烷 (4N)。在 23°C 攪拌反應混合物 4 小時後，減壓移除揮發物。將所得殘留物溶於 2 毫升 CH_2Cl_2 中。將 DIEA (58.4 微升，0.34 毫莫耳) 及巴豆醯氯 (19.4 微升，0.17 毫莫耳) 添加於反應混合物中，接著攪拌隔夜。反應混合物以 20 毫升 EtOAc 稀釋，以 5% HCl (水溶液)、半飽和 NaHCO_3 及食鹽水洗滌。烘乾橘色溶液且濃縮。所

得殘留物以快速層析純化，獲得化合物 30 (0.04 克，49%)。

步驟 4：



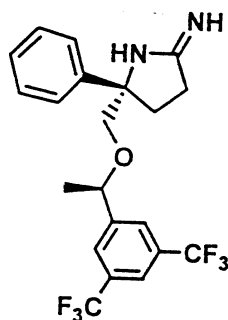
含二烯化合物 30 (0.04 克，0.082 毫莫耳) 之 1 毫升 CH_2Cl_2 中
 添加 Grubbs 觸媒 (3.5 毫克，0.004 毫莫耳)。反應混合物 (溶
 液) 在 N_2 下，於 $40-44^\circ\text{C}$ 下加熱 2 小時，接著在 23°C 之開放環
 境下老化隔夜。殘留物進行快速管柱層析，獲得實例 32
 (0.022 克，60%)。



將實例 15 之化合物 (0.1 克，0.232 毫莫耳)、Lawesson 試劑
 (0.052 克，0.127 毫莫耳) 及甲苯 (3 毫升) 混合在一起，且在
 80°C 下加熱 1.5 小時。反應混合物冷卻至 RT 且濃縮。使用
 Biotage 層析，以 9:1 己烷 / EtOAc 進行純化，獲得實例 33
 (0.080 克，77%)。

電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 448.1。

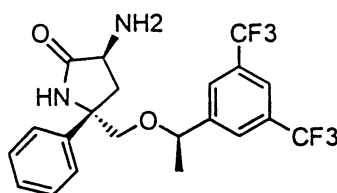
實例 34



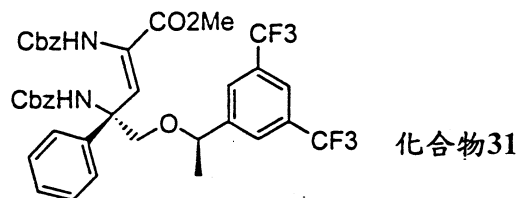
含實例 33 (0.080 克，0.179 毫莫耳) 之 THF (3 毫升) 溶液中添加 CH_2I (0.014 毫升，0.214 毫莫耳)，且使反應混合物在 23°C 下攪拌 12 小時。接著使反應混合物濃縮至乾，以飽和 $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ (7 毫升) 處理且在 23°C 下攪拌 72 小時。接著使反應混合物在 60°C 下加熱 18 小時且濃縮。使用 Biotage 層析，以 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ 進行純化，獲得實例 34 (0.008 克，10%)。

電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 431.1。

實例 35



步驟 1：

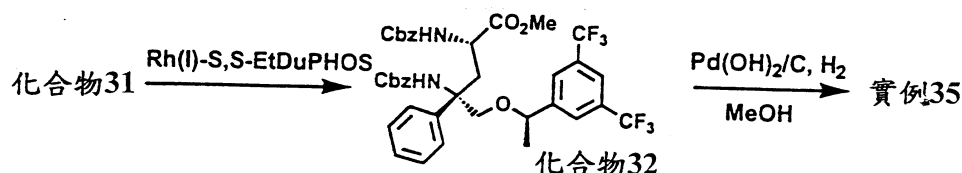


化合物 31 係使用上述製備實例 22，方法 B 步驟 1 類似之程序製備，使用 $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{CH}(\text{NHCbz})\text{CO}_2\text{Me}$ 取代 $\text{PO}(\text{OMe})_2\text{CH}(\text{NHBoc})\text{CO}_2\text{Me}$ ，使化合物 6 反應獲得化合物 31。

步驟 2：

(68)

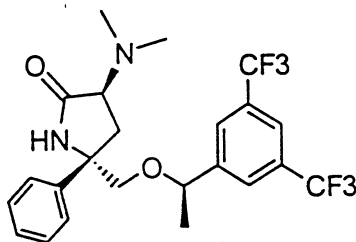
發明說明續頁



將化合物31 (3.0克, 4.03毫莫耳, 1.0當量)置於parr反應瓶中之MeOH (30毫升)中。反應瓶使用 N_2 除氣15分鐘, 將(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷啞基)苯(環辛二烯)鉑(I)三氟甲烷磺酸酯(0.12克, 0.16毫莫耳, 0.04當量)添加於加套盒之反應混合物中, 且在60 psig之氬氣中搖晃96小時。將反應混合物移到200毫升RBF中。添加20% $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (1克)於反應混合物中, 在23°C 氬氣下攪拌18小時。反應以TLC 9/1 EtOAc/ CH_3OH 監測。反應完全, 因此經矽藻土過濾且濃縮。使用矽膠柱9:1 EtOAc/MeOH (NH_3)進行純化, 或得實例35 (1.3克, 72%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 447.1。

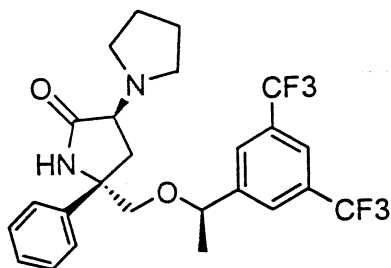
實例 36



使含實例35 (0.1克, 0.224毫莫耳, 1.0當量)、含37%甲醛之水(0.134毫升, 1.79毫莫耳, 8.0當量)、10% Pd/C (0.080克)及EtOH (5毫升)之混合物在23°C 氬氣下攪拌18小時。接著使反應混合物在矽藻土墊上過濾且濃縮, 使用Gilson及水/ CH_3CN 進行純化, 或得實例36 (0.080克, 75%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 475.1。

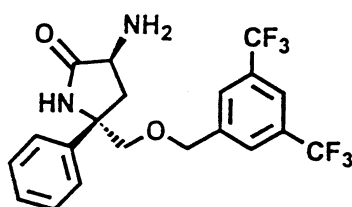
實例 37



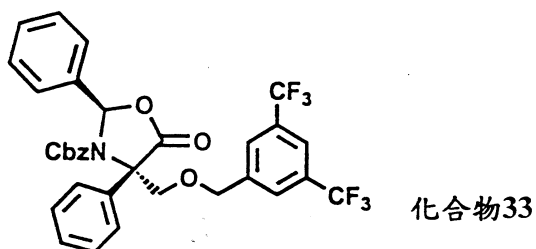
使含實例 35 (0.1 克, 0.22 毫莫耳, 1.0 當量)、 NaHCO_3 (0.040 毫克, 0.47 毫莫耳, 2.1 當量)、1,4-二溴丁烷 (0.029 毫升, 0.24 毫莫耳, 1.1 當量) 及甲苯 (2 毫升) 之混合物在 110°C 下加熱 48 小時。反應混合物經冷卻且置於 EtOAc (200 毫升) 中, 且以飽和 NaHCO_3 (100 毫升) 洗滌。分離有機層, 脫水 (Na_2SO_4)、過濾且濃縮。使用 Gilson 及水/ CH_3CN 進行純化, 或得實例 37 (0.040 克, 36%)。

電噴霧 MS $[\text{M}+1]^+$ 401.1。

實例 38

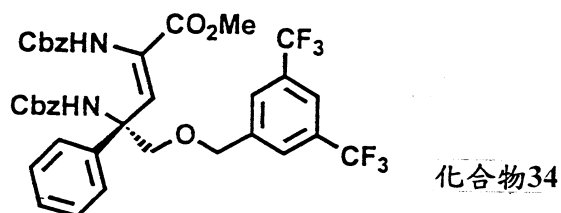


步驟 1:



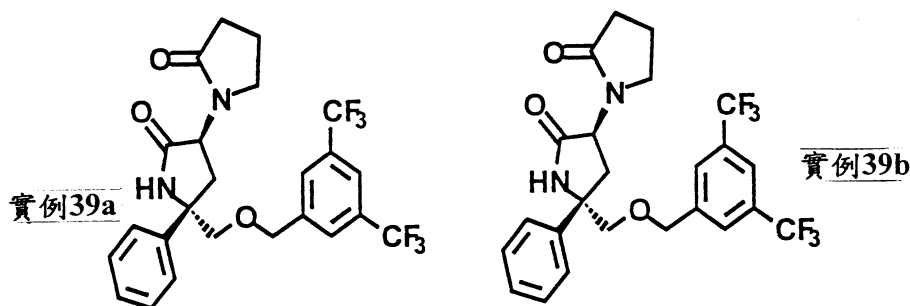
使用類似製備化合物 19 所用之程序製備化合物 33, 但使用 1-[(溴甲氧基)甲基]-3,5-雙(三氟甲基)苯取代 1-[(1R)-1-(溴甲氧基)乙基]-3,5-雙(三氟甲基)苯。

步驟 2:

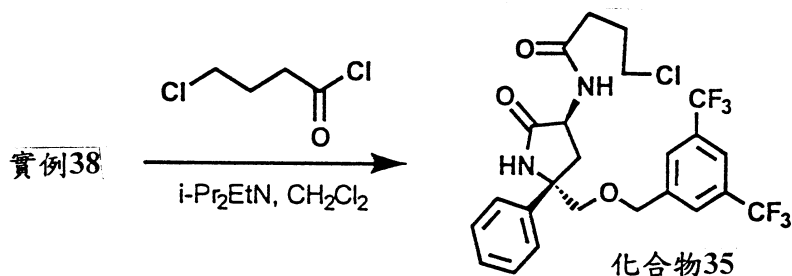


使用上述製備實例22，方法B步驟1類似之程序，自化合物33製備化合物34，以 $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{CH}(\text{NHCbz})\text{CO}_2\text{Me}$ 取代 $\text{PO}(\text{OMe})_2\text{CH}(\text{NHBoc})-\text{CO}_2\text{Me}$ 使化合物6反應。使用上述自化合物31製備實例35類似之程序，將化合物34轉化成實例38。

實例39a及39b



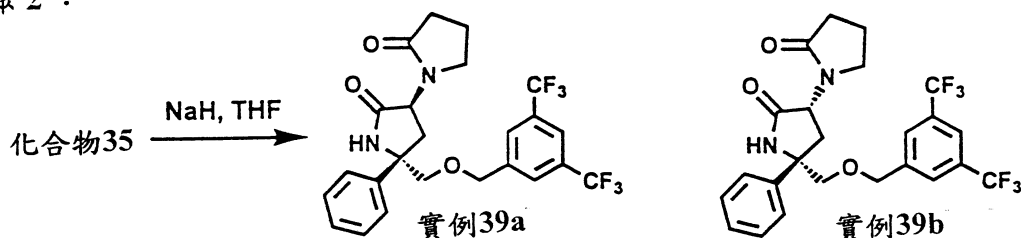
步驟1：



於含胺基-內醯胺實例38 (0.124克，0.287毫莫耳，1.0當量)之 CH_2Cl_2 (5毫升)溶液中添加 $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (0.060毫升，0.431毫莫耳，1.5當量)。反應混合物冷卻至 0°C 且添加4-氯丁醯氯 (0.039毫升，0.345毫莫耳，1.2當量)。所得混合物在 0°C 下攪拌2小時。接著將所得混合物置於 CH_2Cl_2 (150毫升)中，且以飽和 NaHCO_3 (100毫升)洗滌。有機層以無水 Na_2SO_4

脫水，經過濾且濃縮，或得粗化合物 35，其未經純化用於下一反應中。

步驟 2：

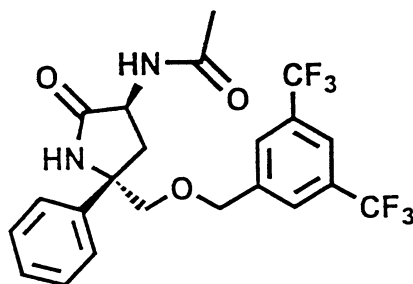


在 0°C 下於含粗化合物 35 之無水 THF (4 毫升) 溶液中添加 NaH (礦物油中 60% 分散液，0.034 克，0.861 毫莫耳，3.0 當量)，且使反應混合物攪拌 5 分鐘，接著在 60°C 加熱 2 小時。接著使反應混合物冷卻至 0°C，以水 (50 毫升) 小心終止反應，且以 EtOAc (2×100 毫升) 萃取。有機層以無水 Na₂SO₄ 脫水，經過濾且濃縮。在 chiralpak OD 管柱上使用 4:1 己烷/IPA 混合物進行 HPLC 分離，或得實例 39a (0.057 克，40%) 及實例 39b (0.020 克，14%)。

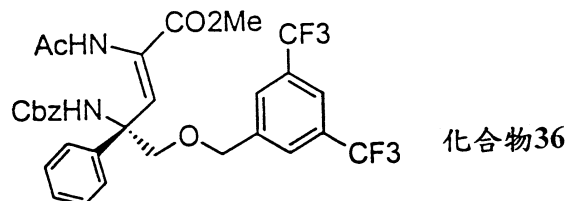
實例 39a 之電噴霧 MS [M+1]⁺ 501.1。

實例 39b 之電噴霧 MS [M+1]⁺ 501.1。

實例 40

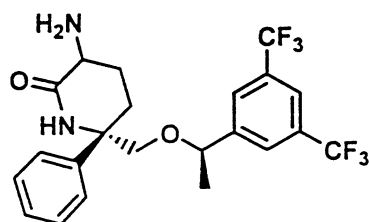


步驟 1：

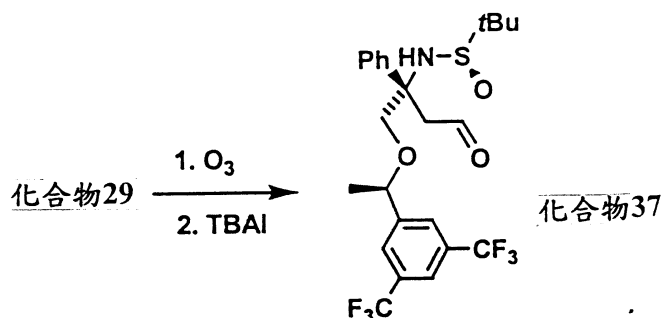


使用與上述製備實例22，方法B步驟1類似之程序，自化合物33製備化合物36，以 $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{CH}(\text{NHCbz})\text{CO}_2\text{Me}$ 取代 $\text{PO}(\text{OMe})_2\text{CH}(\text{NHBoc})-\text{CO}_2\text{Me}$ 使化合物6反應。使用上述自化合物34製備實例38類似之程序，將化合物36轉化成實例40。

實例41



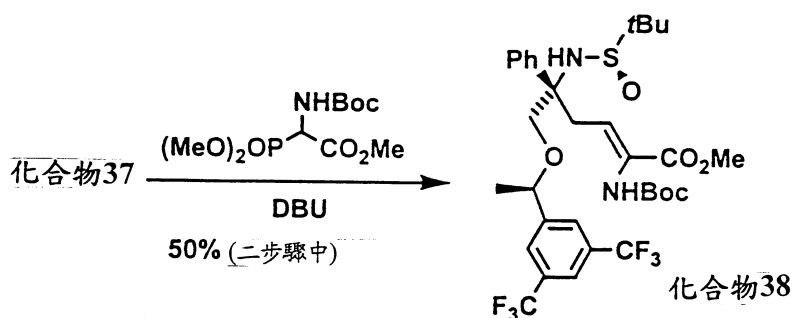
步驟1：



於15毫升RBF中倒入化合物29 (245毫克，0.47毫莫耳，1.0當量)及 CH_2Cl_2 (2毫升)。將淡橘色溶液冷卻至 -78°C ，接著以1.0毫升/分鐘充以 O_3 氣泡。溶液變成淡藍色後，使反應溶液在 -78°C 下攪拌10分鐘。接著沖以 N_2 ，以去除 O_3 。添加四丁基銨碘化物(177毫克，0.47毫莫耳，1.0當量)使錯合物斷裂。接著以飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 終止反應，且以 CH_2Cl_2 萃取。合併之有機層經脫水，過濾且濃縮，接著再置於 Et_2O 中過濾。過濾之殘留物溶於水中，且以 Et_2O 萃取。合併之 Et_2O 層經脫水、過濾且濃縮，獲得化合物37 (243.5毫克，99%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 524.1。

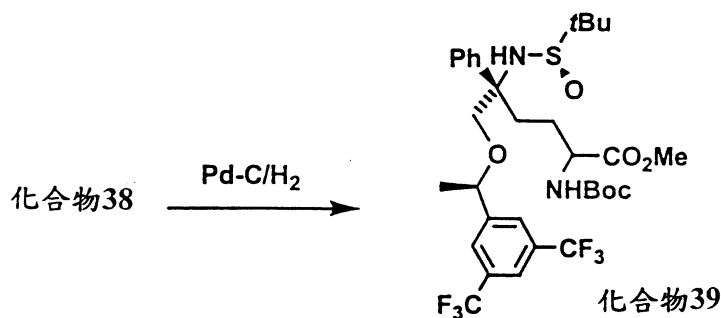
步驟 2：



含化合物37 (1.2克, 2.29毫莫耳, 1.0當量)、Boc-磷酸鹽 (818毫克, 2.75毫莫耳, 1.2當量)之DMF (20毫升)溶液中添加 Cs_2CO_3 (2.24克, 6.87毫莫耳, 3.0當量)。在RT攪拌3小時後, 混合物以 Et_2O 稀釋且以水($\times 2$)及食鹽水洗滌。合併之水層以 Et_2O 進一步萃取。合併之有機層經脫水, 過濾且濃縮, 獲得粗棕色油狀物, 以管柱層析獲得化合物38 (830毫克, 55%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 695.2。

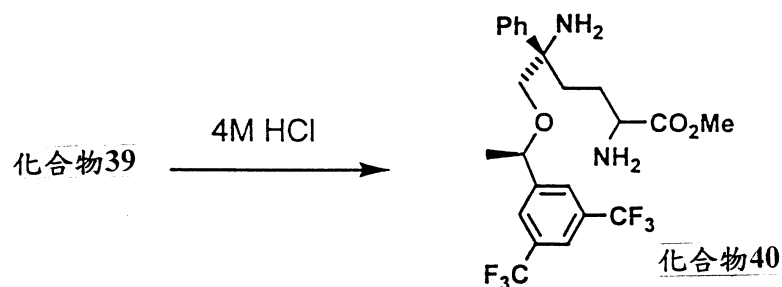
步驟 3：



以 N_2 沖洗含化合物38 (830毫克, 1.19毫莫耳, 1.0當量)之 EtOH (20毫升)溶液。添加鈀/碳(10%, 1.27克, 1.19毫莫耳, 1.0當量)後, 反應瓶上含有 H_2 氣泡。反應混合物攪拌約24小時直到顯示反應完全為止。混合物經過濾且濃縮, 獲得白色固態化合物39 (790毫克, 95%)。

電噴霧MS $[\text{M}+1]^+$ 697.2。

步驟4：



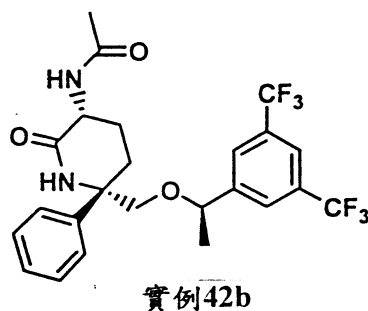
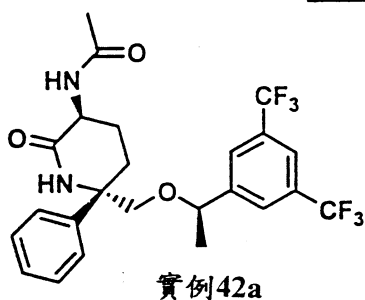
將含化合物39 (400毫克，0.57毫莫耳，1.0當量)之無水MeOH (4毫升)溶液冷卻至0℃，接著以含4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(16毫升)處理。在0℃下攪拌30分鐘後，在RT下再攪拌3小時。真空蒸發溶液，獲得淡棕色固態化合物40。

電噴霧MS $[M+1]^+$ 493.1。

步驟5：

含化合物40之MeOH溶液(50毫升)中添加K₂CO₃ (4.5克)。使混合物攪拌30分鐘，接著過濾且濃縮，獲得實例41之化合物(199毫克，76%)。

電噴霧MS $[M+1]^+$ 461.1。

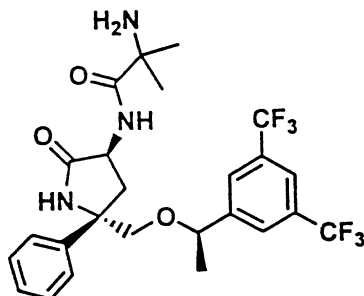
實例42a及42b

實例42a及42b係使用與自實例22製備實例23a及23b所用類似之程序，且使用乙酸酐取代乙醯氯，自實例41製備。異構物之混合物使用Chiralcel OD管(使用(10/90) IPA/己烷溶劑混合物)之HPLC純化，獲得實例42a及42b。

實例 42a 之電噴霧 MS $[M+1]^+$ 503.1。

實例 42b 之電噴霧 MS $[M+1]^+$ 503.1。

實例 43



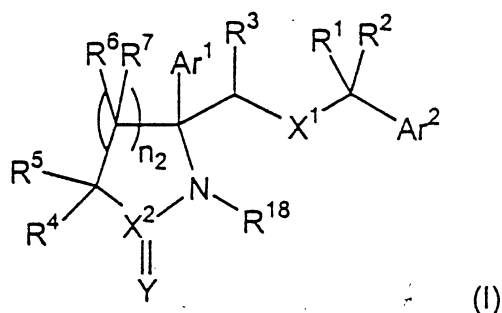
在 23°C 下，於含實例 35 (0.098 克，0.224 毫莫耳，1 當量)、NHBoc-酸 (0.046 克，0.224 毫莫耳，1 當量) 及 HOBT (0.036 克，0.269 毫莫耳，1.2 當量) 之 CH_2Cl_2 (3 毫升) 混合物中添加 DEC (0.065 克，0.34 毫莫耳，1.5 當量)，且使反應混合物在 23°C 下攪拌 18 小時。反應混合物接著以飽和 NaHCO_3 洗滌，且水層再以 CH_2Cl_2 (5 毫升) 萃取。合併之有機層經脫水 (MgSO_4)，過濾且濃縮。粗物質於矽膠上使用 30% EtOAc/己烷，接著使用 5% MeOH/ CH_2Cl_2 純化，獲得 100 毫克所需產物，將其溶於 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中，且添加 4M HCl/二噁烷 (0.3 毫升)，且使反應混合物在 23°C 下攪拌一小時。接著以飽和 NaHCO_3 洗滌反應混合物，且有機層經脫水 (MgSO_4)，過濾且濃縮，獲得實例 43 (75 毫克，63%)。

電噴霧 MS $[M+1]^+$ 532.3。

上述並非詳述本發明之所有改良及改變。熟習本技藝者應了解可針對上述具體例進行改變，但均不離本發明之範圍。因此應了解本發明並不受限於上述具體例，但涵蓋如下列申請專利範圍之文字定義之本發明精神及範圍中之改良。

肆、中文發明摘要

本發明係關於一種具有式(I)之NK₁拮抗劑，其變數均如本文中所定義者，其係用於治療多種失調症，包含嘔吐、壓抑、焦慮及咳嗽。

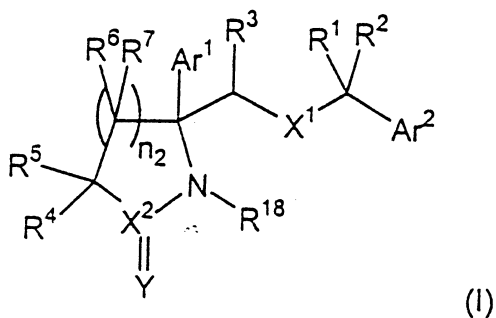


其中之變數係如說明書中之定義。

本發明之代表性化合物如下：

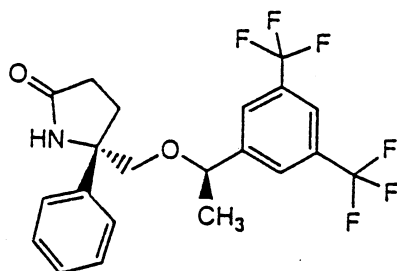
伍、英文發明摘要

A NK₁ antagonist having the formula (I), with the variables defined herein, which is useful for treating a number of disorders, including emesis, depression, anxiety and cough.

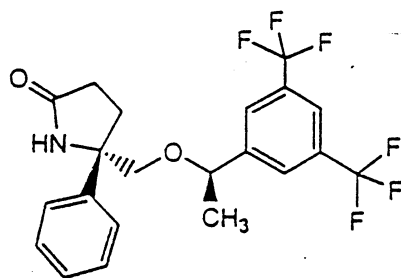


wherein the variables are as defined in the specification.

A representative compound of the invention is:



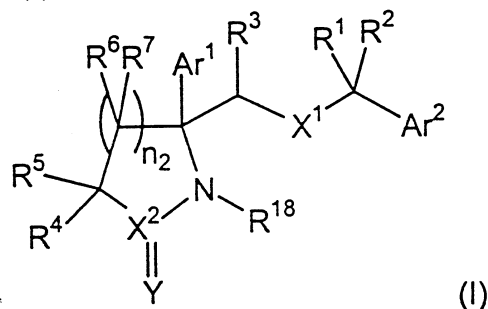
肆、中文發明摘要



伍、英文發明摘要

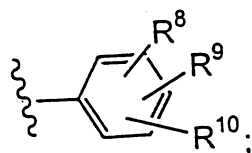
拾、申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物



或其醫藥可接受鹽，其中

Ar^1 及 Ar^2 各獨立選自由 R^{17} -雜芳基-及



所組成之群組；

X^1 為-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^{18a}-、-N(COR¹²)-或-N(SO₂R¹⁵)-；

X^2 為C、S或SO；

當 X^2 為C時，則Y為O、S或NR¹¹；

當 X^2 為S或SO時，則Y為O；

當 X^1 為-SO-、-SO₂-、-N(COR¹²)-或-N(SO₂R¹⁵)-時，則：

R^1 及 R^2 各獨立選自由H、-C₁₋₆烷基、羥基(C₁₋₃烷基)-、-C₃₋₈環烷基、-C₄₋₈環烷基烷基、-CH₂F、-CHF₂及-CF₃所組成之群組；或

R^1 及 R^2 彼此一起與二者所附接之碳形成化學上合理之C₃₋₆伸烷基環；

當 X^1 為-O-、-S-、或-NR^{18a}-時，則：

R^1 及 R^2 各獨立選自由H、 $-C_{1-6}$ 烷基、羥基(C_{1-3} 烷基)-、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 及 $-CF_3$ 所組成之群組；或

R^1 及 R^2 彼此與二者所附接之碳一起形成化學上合理之 C_{3-6} 伸烷基環；或

R^1 及 R^2 彼此一起與二者所附接之碳形成 $C=O$ 基；

R^3 係選自包含H、 $-C_{1-6}$ 烷基、羥基- $(C_{1-3}$ 烷基)-、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ ；

各 R^6 係獨立選自由H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OR^{13}$ 及 $-SR^{18}$ 所組成之群組；

各 R^7 係獨立選自由H及 C_{1-6} 烷基所組成之群組；或

R^6 及 R^7 彼此一起與其所附接之碳形成 $C=O$ 基；

n_2 為1至4；

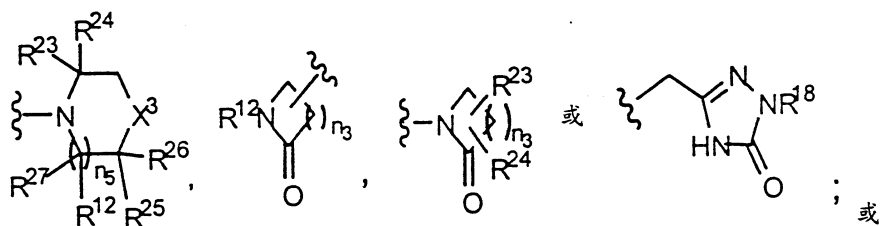
R^4 及 R^5 各獨立選自由 $-(CR^{28}R^{29})_{n1}-G$ 及 $-C(O)(CR^{28}R^{29})_{n4}-G$ 所組成之群組；

其中，

n_1 為0至5；

n_4 為1至5，且

G為H、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-O-(C_{3-8}$ 環烷基)、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{13}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}(CONR^{13}R^{14})$ 、 $-NR^{12}COC(R^{12})_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $(R^{19})_r$ 芳基、 $(R^{19})_r$ 雜芳基、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、



R^4 及 R^5 彼此一起與其所附接之碳形成 $C=O$ 或 $C=NR^{12}$ 基；或

R^4 及 R^5 彼此一起與其所附接之碳形成含 0 至 3 個各獨立選自包含 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、及 $-NR^{18}-$ 基之化學適合之 4-至 7-員環，該化學適合之環係視情況以一至二個獨立選自包含 R^{30} 及 R^{31} 基之取代基取代；或

當 R^4 及 R^5 未形成環，且 n_2 為 1 或 2，則在相鄰碳原子上之 R^4 及 R^6 或 R^4 及 R^7 可行成鍵結；

X^3 為 $-NR^{20}-$ 、 $-N(CONR^{13}R^{14})-$ 、 $-N(CO_2R^{13})-$ 、 $-N(SO_2R^{15})-$ 、 $-N(COR^{12})-$ 、 $-N(SO_2NHR^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 或 $-CR^{12}F-$ ；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各獨立選自由 H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-OR^{18}$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}COR^{12}$ 、 $-NR^{21}CO_2R^{15}$ 、 $-NR^{21}CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $-S(O)_{n5}R^{15}$ 、 $(R^{19})_r$ 芳基-、及 $(R^{19})_r$ 雜芳基-所組成之群組；

R^{11} 為 H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OR^{18}$ ；

R^{12} 為 H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基或 $-C_{4-6}$ 環烷基烷基；

R^{13} 及 R^{14} 各獨立選自由 H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基

或-C₄₋₈環烷基烷基所組成之群組；或

R¹³及R¹⁴彼此一起形成化學適合之-C₃至-C₆伸烷基鏈，及與其所附接之氮形成視情況以-OR¹²取代之化學上適合之4-至7-員環，其中化學上適合之C₃₋₆伸烷基鏈中之碳原子之一係視情況以選自由-O-、-S-之雜原子及-NR¹⁸-所組成之群組所取代；

R¹⁵為-C₁₋₆烷基、-C₃₋₈環烷基、-C₄₋₈環烷基烷基或-CF₃；

R¹⁷為H、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₈環烷基、-C₄₋₈環烷基烷基、-COOR¹²、-CONR²¹R²²、-NR²¹R²²、-NR²¹COR¹²、-NR²¹CO₂R¹²、-NR²¹CONR²¹R²²、-NR²¹SO₂R¹⁵或-S(O)_{n5}R¹⁵；

各R¹⁸係獨立選自由H、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₈環烷基、-C₄₋₈環烷基烷基及-P(O)(OH)₂所組成之群組；

各R^{18a}係獨立選自由H、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₈環烷基及-C₄₋₆環烷基烷基所組成之群組；

各R¹⁹為其所附接之芳基或雜芳基環上之取代基，且係獨立選自由H、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₈環烷基、-C₄₋₈環烷基烷基、-C₁₋₆烷氧基、-OH、鹵素、-CN、-NO₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(C₃₋₈環烷基)、-COOR¹²、-CONR²¹R²²、-NR²¹R²²、-NR²¹COR¹²、-NR²¹CO₂R¹²、-NR²¹CONR²¹R²²、-NR²¹SO₂R¹⁵及-S(O)_{n5}R¹⁵所組成之群組；

r為1至3；

R^{20} 為 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基及 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基或 $-(CH_2)_{n_6}$ -雜環烷基；

R^{21} 及 R^{22} 各獨立選自由 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{4-8}$ 環烷基烷基及 苺基 所組成之群組；或

R^{21} 及 R^{22} 彼此一起形成化學上合適之 $-C_{3-6}$ 伸烷基鏈，且與其所附接之氮形成化學上適合之 4-至 7-員環，其中化學上適合之 $-C_{3-6}$ 伸烷基鏈中之碳原子之一係視情況以選自由 $-O-$ 、 $-S-$ 、及 $-NR^{18}$ -所組成之群組所取代；

R^{23} 及 R^{24} 係獨立選自由 H 及 $-C_{1-6}$ 烷基所組成之群組；或

R^{23} 及 R^{24} 彼此一起與其所附接之碳形成 $C=O$ 或環丙基；

R^{25} 及 R^{26} 各獨立選自包含 H 及 $-C_{1-6}$ 烷基；或

R^{25} 及 R^{26} 彼此一起其所附接之碳形成 $C=O$ 或環丙基；

R^{27} 為 H 或 $-C_{1-6}$ 烷基；

R^{28} 及 R^{29} 各獨立選自由 H、 $-C_{1-2}$ 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ 所組成之群組；

R^{30} 及 R^{31} 各獨立選自由 H、 $-C_{1-2}$ 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ 所組成之群組；或

R^{30} 及 R^{31} 彼此一起與其所附接之碳形成 $C=O$ 或環丙基；

n_3 為 1 至 5；

n_5 為 0 至 2；及

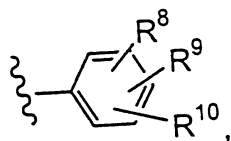
n_6 為 0 至 3；

其條件為當 n_5 為 0，且 R^{25} 及 R^{26} 各為 H 時，則 X^3 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、或 $-\text{CR}^{12}\text{F}-$ ；

或其非立體異構物、對映體、立體異構物、幾何異構物、旋轉體、互變體或前藥。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中之 X^1 為 $-\text{O}-$ 。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中之 Ar^1 及 Ar^2 各為



其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 各如申請專利範圍第 1 項之定義。

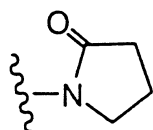
4.如申請專利範圍第 3 項之化合物或鹽，其中針對 Ar^2 ， R^8 、 R^9 及 R^{10} 之至少之二各為 $-\text{CF}_3$ 。

5.如申請專利範圍第 3 項之化合物或鹽，其中針對 Ar^1 ， R^8 、 R^9 及 R^{10} 係各獨立選自由 H、 $-\text{OH}$ 及鹵素所組成之群組。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 X^2 為 $-\text{C}-$ 且 Y 為 O。

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R^4 及 R^5 之一為 H，且 R^4 及 R^5 之一為 $-\text{C}(\text{R}^{28}\text{R}^{29})_{n_1}-\text{G}$ ，其中 n_1 為 0 或 1，且 R^{28} 、 R^{29} 及 G 之定義各如申請專利範圍第 1 項。

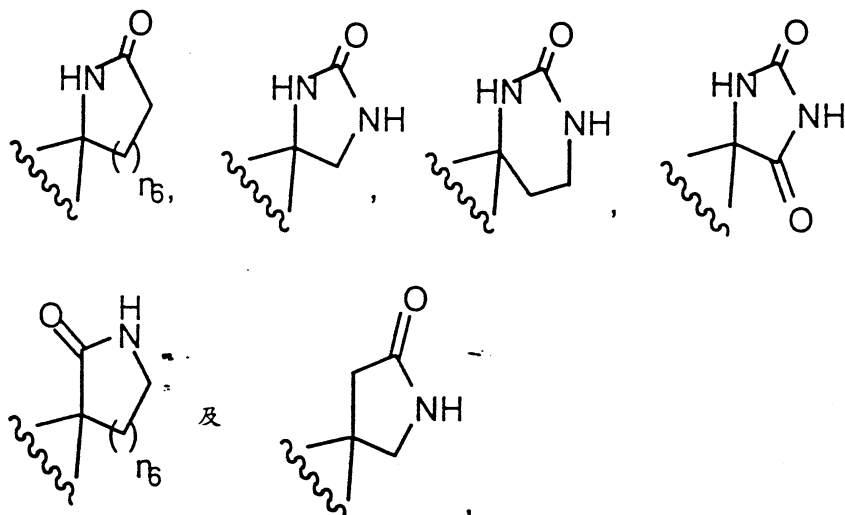
8.如申請專利範圍第 7 項之化合物或鹽，其中 R^4 及 R^5 之一為 H，且 R^4 及 R^5 之另一個為 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOR}^{12}$ 或



9.如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R^4 及 R^5 彼此一起與其所附接之碳形成含 0 至 3 個各獨立選自由 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$

、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、及 $-NR^{18}-$ 基雜原子之4-至7-員環所組成之群組，該環係視情況以一至二個獨立選自由 R^{30} 及 R^{31} 基所組成之群組之取代基所取代，其中 R^{18} 、 R^{30} 及 R^{31} 之定義各如申請專利範圍第1項。

10.如申請專利範圍第9項之化合物或鹽，其中 R^4 及 R^5 係彼此一起與其所附接之碳形成選自包含下列之化學上適合之4-至7-員環：



其中 n_6 之定義如申請專利範圍第1項。

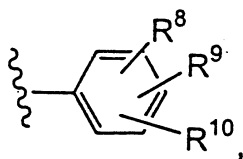
11.如申請專利範圍第1項之化合物或鹽，其中

R^1 及 R^2 之定義各獨立如申請專利範圍第1項；

X^1 之定義如申請專利範圍第1項；

R^3 為H；

Ar^1 及 Ar^2 彼此獨立各為



其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 彼此獨立各為H、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 或鹵素；

R^6 及 R^7 各為H；

R^4 及 R^5 彼此獨立且定義各如申請專利範圍第1項；

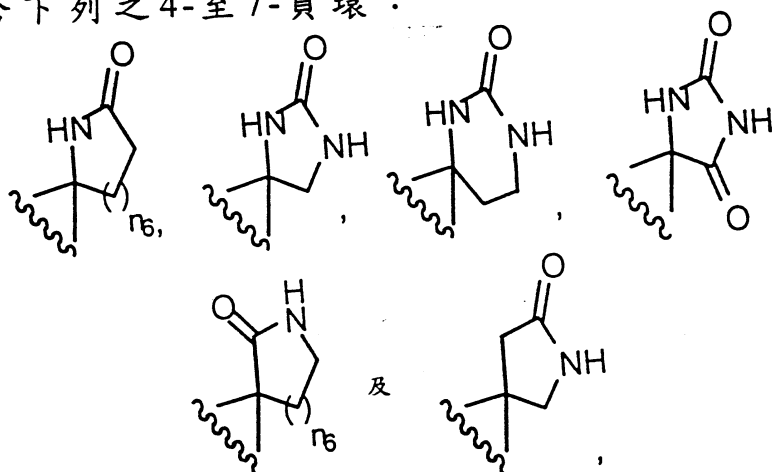
X^2 為-C-；

Y為O；且

R^{18} 為H或 $-P(O)(OH)_2$ 。

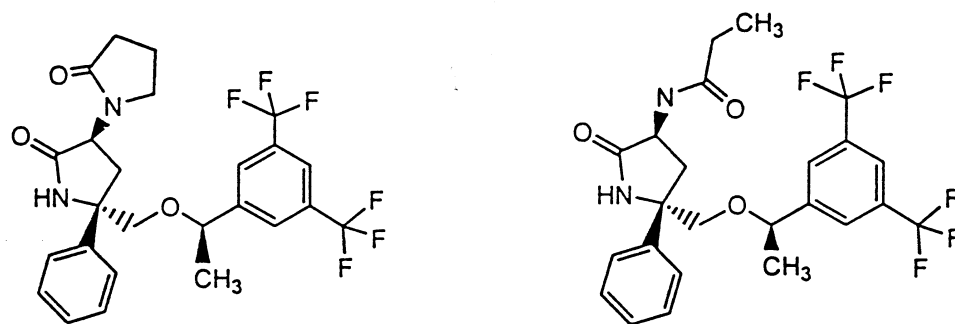
12.如申請專利範圍第11項之化合物，其中 X^1 為-O-或 $-NR^{18a}-$ ， n_2 為1或2，且 R^4 及 R^5 各獨立為 $-C(R^{28}R^{29})_{n1}-G$ ，其中 n_1 、 R^{28} 、 R^{29} 及G之定義各如申請專利範圍第1項。

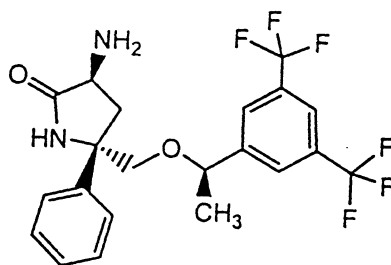
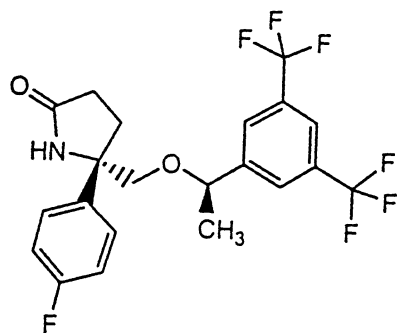
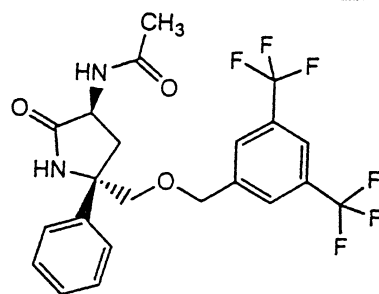
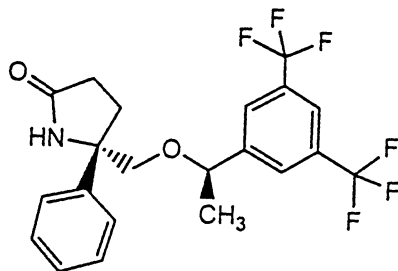
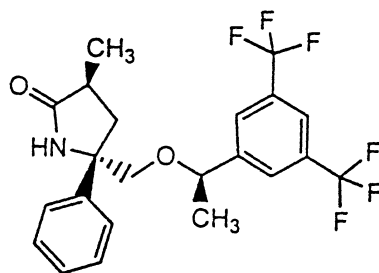
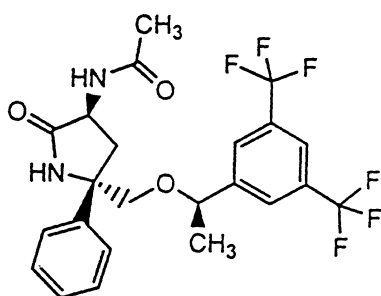
13.如申請專利範圍第11項之化合物，其中 X^1 為-O-或 $-NR^{18a}-$ ， n_2 為1或2，且 R^4 及 R^5 彼此一起與其所附接之碳形成選自包含下列之4-至7-員環：



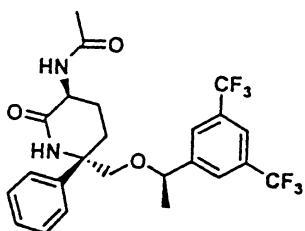
其中 n_6 之定義如申請專利範圍第1項。

14.如申請專利範圍第1項之化合物或鹽，其中該化合物係選自由下列之群組：





及



15. 一種包括至少一種如申請專利範圍第1項之化合物或鹽及其醫藥載劑或賦型劑之醫藥組合物。
16. 如申請專利範圍第15項之醫藥組合物，尚包括至少一種選自血清素載攝取抑制劑。
17. 如申請專利範圍第15項之醫藥組合物，尚包括至少一種血清素 5-HT₃ 受體拮抗劑。
18. 一種如申請專利範圍第1項之化合物在製備治療嘔吐、

噁心、壓抑、焦慮或咳嗽之醫藥之用途。

- 19.如申請專利範圍第18項之用於治療壓抑或焦慮用途，尚包括至少一種血清素再攝取抑制劑。
- 20.如申請專利範圍第19項之用途，其中之選擇性血清素再攝取抑制劑為芙蘿悉汀(fluoxetine)、芙凡胺(fluvoxamine)、帕蘿悉汀(paroxetine)、設塔鄰(sertaline)或其醫藥性鹽。
- 21.如申請專利範圍第18項之治療嘔吐之用途，尚包括至少一種血清素5-HT₃受體拮抗劑。
- 22.如申請專利範圍第21項之用途，其中之血清素5-HT₃受體拮抗劑為帕蘿悉通(palonsetron)、歐甸悉通(ondansetron)、及給尼悉通(granisetron)或其醫藥接受性鹽。
- 23.如申請專利範圍第1項之用途，其係用於製備拮抗物質P在神經激肽-1受體位置處之作用，或阻斷至少一種神經激肽-1受體之醫藥。
- 24.如申請專利範圍第1項之用途，其係用於製備製藥以治療呼吸之疾病，發炎之疾病、皮膚失調、眼睛疾病、恐懼症、及兩極神經病，酒癮、心理或生理藥物上癮、癲癇、傷害性腦力喪失、精神病、精神分裂症、阿茲海默症、AID相關之痴呆，Towne疾病、壓力相關之疾病、妄想/迫害性疾病、貪食、厭食症、暴飲暴食、瘋狂、經前綜合症、胃腸病、動脈硬化、纖維化疾病、肥胖、第II類糖尿病、頭痛、神經疼痛、後發性疼痛、慢性疼痛併發症、膀胱疾病或泌尿生殖器疾病。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第___圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

